ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

АЛЬМАНАХ
Клинической Медицины

48 (Спецвыпуск 1) • 2020

COVID-19: ГЛОБАЛЬНЫЙ ВЫЗОВ И КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА. ОПЫТ МНОГОПРОФИЛЬНОЙ КЛИНИКИ МОСКОВСКОГО РЕГИОНА

АЛЬМАНАХ
Клинической Медицины

Научно-практический журнал
Издается с 1998 г.
Периодичность – 8 выпусков в год
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 48 • Спецвыпуск 1 • 2020

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Семенов Дмитрий Юрьевич, д-р мед. наук, проф., директор ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, проф., заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

Научный редактор выпуска

Котов Алексей Сергеевич, д-р мед. наук, заведующий неврологическим отделением по разделу «Наука», профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Почетный член редколлегии: **Палеев Николай Романович,** академик РАН, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Баркан Ариель, д-р мед. наук, профессор, медицинский факультет, отдел метаболизма, эндокринологии и диабета отделения нейрохирургии Мичиганского университета, содиректор Центра нейроэндокринологии и заболеваний гипофиза Мичиганского университета (Энн-Арбор, США)

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии и гепатологии, зав. кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д-р мед. наук, руководитель Центра новых хирургических технологий ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск, Россия)

Брагин Анатолий Григорьевич, д-р биол. наук, научный сотрудник Центра по эпилепсии, отделение неврологии Калифорнийского университета (Лос-Анджелес, США)

Бухфельдер Михаэль, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения нейрохирургии Университетской клиники г. Эрланген (Эрланген, Германия)

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)

Вольффенбюттель Брюс, д-р мед. наук, профессор, руководитель Департамента эндокринологии Университетского медицинского центра Гронингена (Гронинген, Нидерланды)

Голухова Елена Зеликовна, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения неинвазивной аритмологии ФГБУ «ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (Москва, Россия)

Густина Андреа, д-р мед. наук, президент Европейского общества эндокринологов, профессор кафедры эндокринологии, Университет Вита Салюте Сан-Раффаэле (Милан, Италия)

Давыдов Михаил Михайлович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, зав. хирургическим торакальным отделением НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Де Херт Стефан, д-р мед. наук, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии, профессор кафедры анестезиологии и периоперативной медицины Гентского университета (Гент, Бельгия)

Добрынина Лариса Анатольевна, д-р мед. наук, руководитель 3-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России (Москва, Россия)

Киров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России (Архангельск, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Литвинов Рустем Игоревич, д-р мед. наук, профессор, старший исследователь отдела клеточной биологии и биологии развития медицинского факультета Пенсильванского университета (Филадельфия, США)

Лобзин Юрий Владимирович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург, Россия)

Майр Йоханнес, д-р мед. наук, профессор, консультант по детской хирургии отделения детской хирургии Педиатрической клиники Университета Базеля (Базель, Швейцария)

Мельниченко Галина Афанасьевна, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Мурешану Дафин Ф., д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой и клиникой неврологии медицинского факультета Медико-фармацевтического университета г. Клуж-Напока (Клуж-Напока, Румыния)

Наймарк Олег Борисович, д-р физ.-мат. наук, профессор, зав. лабораторией физических основ прочности ИМСС УрО РАН – филиал ПФИЦ УрО РАН (Пермь, Россия)

Нероев Владимир Владимирович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России (Москва, Россия)

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук, зав. отделением анестезиологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Пономаренко Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор, генеральный директор ФГБУ ФНЦРИ им. Г.А. Альбрехта Минтруда России (Санкт-Петербург, Россия)

Райниш Уолтер, д-р мед. наук, отделение гастроэнтерологии и гепатологии отдела внутренних болезней № 3 Венского медицинского университета (Вена, Австрия)

Романко Юрий Сергеевич, д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины Сеченовского университета (Москва, Россия)

Шахова Наталия Михайловна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биофотоники, отдел радиофизических методов в медицине, отделение нелинейной динамики и оптики, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр ИПФ РАН» (Нижний Новгород, Россия)

Шишацкая Екатерина Игоревна, профессор РАН, д-р биол. наук, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории хемоавтотрофного биосинтеза Института биофизики Сибирского отделения Российской академии наук – обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН (Красноярск, Россия)

Ян Чи, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения челюстно-лицевой хирургии Шанхайского 9-го народного госпиталя, Шанхайский университет Цзяо Тун (Шанхай, Китай)

Специальный выпуск:

COVID-19: глобальный вызов и клиническая практика. Опыт многопрофильной клиники Московского региона

Альманах клинической медицины.
2020; 48 (Спецвыпуск 1)

Содержание

Молочков А.В., Каратеев Д.Е., Огнева Е.Ю., Зулькарнаев А.Б., Лучихина Е.Л., Макарова И.В., Семенов Д.Ю.

Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области **1**

Кильдюшевский А.В., Молочков А.В., Журавлев О.Р., Митина Т.А., Белоусов К.А., Захаров С.Г., Степанова Е.А., Семенов Д.Ю.

Экстракорпоральный фотоферез в лечении нового коронавирусного заболевания COVID-19 (серия клинических наблюдений) **11**

Рябцева А.А., Гришина Е.Е., Андрюхина О.М., Коврижкина А.А., Андрюхина А.С.

Состояние органа зрения у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию **20**

Глазкова П.А., Куликов Д.А., Рогаткин Д.А., Журавлев О.Р., Шехян Г.Г., Глазков А.А., Козлова К.А., Терпигорев С.А.

Неинвазивная оценка кожной микроциркуляции крови у пациентов с COVID-19. Три клинических наблюдения **27**

Китаева В.Е., Котов А.С.

Острая некротизирующая энцефалопатия детского возраста. Трудности диагностики и лечения в условиях пандемии COVID-19 . . . . . **32**

Федоров Д.Н., Коростелева П.А., Зыбин Д.И., Попов М.А., Тюрина В.М., Варламов А.В.

Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика изменений в лимфатических узлах бронхолегочной группы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (по результатам аутопсийных исследований) **37**

Кассина Д.В., Василенко И.А., Гурьев А.С., Волков А.Ю., Метелин В.Б.

Нейтрофильные внеклеточные ловушки: значение для диагностики и прогноза COVID-19 . . . . . **43**

Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л.

Иммуномодулирующая медикаментозная терапия при заболевании, вызванном инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19) **51**

Аллахвердян А.С., Анипченко А.Н., Анипченко Н.Н.

Особенности периоперационного ведения пациентов при хирургическом лечении злокачественных опухолей в период пандемии COVID-19 . . . . . **68**

Молочков А.В., Терпигорев С.А., Древаль А.В., Каратеев Д.Е., Кильдюшевский А.В., Куликов Д.А., Лихванцев В.В., Овезов А.М., Огнева Е.Ю., Смирнова Е.В., Фаенко А.П., Филипповская Ж.С.

Методические рекомендации по ведению стационарных пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) **73**

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.

Особенности комплексного лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): методические рекомендации по ведению стационарных пациентов **91**

Подписной индекс 81988

Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в системе Российского индекса научного цитирования (РИНЦ): www.elibrary.ru

© 2020 ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)

ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» входит в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (Перечень ВАК).
Шифры научных специальностей:
14.01.02 – Эндокринология (медицинские науки)
14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки)
14.01.05 – Кардиология (медицинские науки)
14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки)
14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных публикаций.

Полная или частичная перепечатка или размножение каким-либо способом статей и иллюстраций допускается только с письменного разрешения редакции.

Адрес редакции:
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8
Тел.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_parpara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru

Редактор-корректор: Л.Ю. Заранкина. Дизайн и верстка: А.В. Васюк. Подписано в печать 10.09.2020. Формат 60×84/8. Гарнитура Minion Pro.
Печать офсетная. Тираж 300 экз. Заказ № 20-Z-1254. Отпечатано: типография «МЕДИАКОЛОР», 127273, Москва, Сигнальный проезд, д. 19.

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 48 • Supplement 1 • 2020

EDITOR-IN-CHIEF

Dmitriy Yu. Semenov, MD, PhD, Professor, Director of MONIKI (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor

Anton V. Molochkov, MD, PhD, Prof., Deputy Director on Science and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

Science Editor

Alexey S. Kotov, MD, PhD, Head of Department of Pediatric Neurology; Professor, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Honourable Member: **Nikolay R. Paleev,** Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Ariel L. Barkan, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery, Department of Medicine, Division of Metabolism, Endocrinology and Diabetes, Department of Neurosurgery, Co-director of Pituitary and Neurosurgery Center, University of Michigan (Ann Arbor, USA)

Elena A. Belousova, MD, PhD, Professor, Head of Department of Gastroenterology and Hepatology, Head of Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Alexandr V. Bogachev-Prokophiev, MD, PhD, Head of Center of the New Surgical Technologies of NMRC named after E.N. Meshalkin (Novosibirsk, Russia)

Anatol J. Bragin, PhD, Epilepsy Center, Department of Neurology, University of California (Los Angeles, USA)

Michael Buchfelder, MD, PhD, Professor, Head of Department of Neurosurgery, University Hospital Erlangen (Erlangen, Germany)

Yury A. Vasyuk, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Clinical Functional Diagnostics, MSUMD (Moscow, Russia)

Bruce H.R. Wolffenbuttel, MD, PhD, Professor of Endocrinology and Metabolism, Head of Department of Endocrinology, University Medical Center Groningen (Groningen, Netherlands)

Elena Z. Golukhova, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Department of Non-Invasive Arrhythmology, BSCCS (Moscow, Russia)

Andrea Giustina, MD, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology, Vita-Salute San Raffaele University (Milan, Italy)

Mikhail M. Davydov, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Head of Department of Thoracic Surgery, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin RCRC (Moscow, Russia)

Stefan De Hert, MD, PHD, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of Anaesthesiology and Perioperative Medicine, Ghent University (Gent, Belgium)

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD, Head of the 3rd Department of Neurology, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Oksana M. Drapkina, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of NMRCPM (Moscow, Russia)

Mikhail Yu. Kirov, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

Nikolay E. Kushlinskii, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Clinical Biochemistry Laboratory, N.N. Blokhin RCRC (Moscow, Russia)

Rustem I. Litvinov, MD, PhD, Professor, Senior Research Investigator, Department of Cell and Developmental Biology, School of Medicine, University of Pennsylvania (Philadelphia, USA)

Yurii V. Lobzin, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Scientific and Clinical Center of Children's Infections (Saint Petersburg, Russia)

Johannes Mayr, MD, Professor of Pediatric Surgery, Department of Pediatric Surgery, University Children's Hospital Basel (Basel, Switzerland)

Galina A. Mel'nichenko, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Institut of Clinical Endocrinology, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia)

Dafin F. Muresanu, MD, PhD, MBA, FANA, Professor, Chairman of the Neurosciences Department, Faculty of Medicine, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca (Cluj-Napoca, Romania)

Oleg B. Naimark, ScD in Phys.-Math., Professor, Head of Laboratory of Physical Foundation of Strength, Institute of Continuous Media Mechanics of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Perm, Russia)

Vladimir V. Neroev, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Helmholtz Research Institute of Eye Diseases (Moscow, Russia)

Alexey M. Ovezov, MD, PhD, Head of Department of Anaesthesiology, Head of Chair of Anaesthesiology and Reanimatology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Gennadiy N. Ponomarenko, MD, PhD, Professor, General Director of Federal Research Center of Prosthetics and Rehabilitation of the Disabled named after G.A. Albrecht', Ministry of Labour and Social Protection (Saint Petersburg, Russia)

Walter Reinisch, MD, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna (Vienna, Austria)

Yury S. Romanko, MD, PhD, Professor, Chair of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Institut of Clinical Medicine, Sechenov University (Moscow, Russia)

Natalia M. Shakhova, MD, PhD, Leading Research Fellow, Biophotonics Laboratory, IAP RAS (Nizhny Novgorod, Russia)

Ekaterina I. Shishatskaya, Professor of Russ. Acad. Sci., ScD in Biology, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Chemoautotrophic Biosynthesis, Biophysics Institute of the Siberian Branch of the RAS (Krasnoyarsk, Russia)

Chi Yang, DDS, PhD, Professor, Head of Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University (Shanghai, PRC)

Special issue:

COVID-19: the global challenge and clinical practice. The experience of a multidisciplinary clinic in the Moscow Region

Almanac of Clinical Medicine.
2020; 48 (Supplement 1)

Content

A.V. Molochkov, D.E. Karateev, E.Yu. Ogneva, A.B. Zulkarnaev, E.L. Luchikhina, I.V. Makarova, D.Yu. Semenov
Comorbidities and predicting the outcome of COVID-19: the treatment results of 13,585 patients hospitalized in the Moscow Region **1**

A.V. Kildyushevsky, A.V. Molochkov, O.R. Zhuravlev, T.A. Mitina, K.A. Belousov, S.G. Zakharov, E.A. Stepanova, D.Yu. Semenov
Extracorporeal photopheresis in the treatment of the novel coronavirus disease COVID-19 (a case series) **11**

A.A. Ryabtseva, E.E. Grishina, O.M. Andryukhina, A.A. Kovrizhkina, A.S. Andryukhina
The eye status in patients after new coronavirus infection **20**

P.A. Glazkova, D.A. Kulikov, D.A. Rogatkin, O.R. Zhuravlev, G.G. Shekhyan, A.A. Glazkov, K.A. Kozlova, S.A. Terpigorev
Non-invasive assessment of skin microcirculation in patients with COVID-19: three clinical cases **27**

V.E. Kitaeva, A.S. Kotov
Acute necrotizing encephalopathy of childhood. Diagnostic and treatment challenges in COVID-19 pandemic **32**

D.N. Fedorov, P.A. Korosteleva, D.I. Zybin, M.A. Popov, V.M. Tyurina, A.V. Varlamov
Morphological and immunohistochemical characteristics of changes in the bronchopulmonary lymph nodes in patients with a new COVID-19 coronavirus infection (based on autopsy results) **37**

D.V. Kassina, I.A. Vasilenko, A.S. Gur'ev, A.Yu. Volkov, V.B. Metelin
Neutrophil extracellular traps: diagnostic and prognostic value in COVID-19 . . . . . **43**

D.E. Karateev, E.L. Luchikhina
Immunomodulatory drug therapy for the disease caused by SARS-CoV-2 infection (COVID-19) **51**

A.S. Allakhverdyan, A.N. Anipchenko, N.N. Anipchenko
Specifics of the perioperative management of the patients undergoing surgery for malignant neoplasms during the COVID-19 pandemic **68**

A.V. Molochkov, S.A. Terpigorev, A.V. Dreval, D.E. Karateev, A.V. Kildyushevsky, D.A. Kulikov, V.V. Likhvantsev, A.M. Ovezov, E.Yu. Ogneva, E.V. Smirnova, A.P. Faenko, Zh.S. Filippovskaya
Guidelines on the management of in-patients with the new coronavirus infection (COVID-19) **73**

A.V. Molochkov, S.A. Terpigorev, E.A. Belousova, A.V. Vatazin, A.V. Dreval, A.B. Zulkarnaev, D.E. Karateev, A.V. Kildyushevsky, S.V. Kotov, D.A. Kulikov, V.V. Likhvantsev, A.M. Ovezov, E.Yu. Ogneva, E.V. Smirnova, A.P. Faenko, Zh.S. Filippovskaya, A.M. Fomin
Particulars of the comprehensive treatment of the patients with the new coronavirus infection (COVID-19): guidelines on the in-patient management **91**

Subscription index 81988
in the united Pressa Rossii catalogue

The journal is indexed by Russian Index of Scientific Citation (RISC): www.elibrary.ru

© 2020 MONIKI

www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications. Registration certificate ПИ № ФС77-34730 was issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is included in the List of leading referred journals, recommended by VAK (Higher Attestation Committee) for publication of scientific results of dissertations for the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible for claims made in the advertisements published in the journal.

All articles published in this journal are protected by copyright, which covers the exclusive rights to reproduce and distribute the article. No material published in this journal may be reproduced photographically or stored on microfilm, in electronic data base, on video discs, etc., without first obtaining written permission from the publisher (respective of the copyright owner if other than MONIKI).

Editorial Office
Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,
61/2–8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_parpara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru

doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-043

Уважаемые коллеги!

Текущий 2020 год бросил человечеству новый грозный вызов – пандемию COVID-19. Основной удар заболевания пришелся на страны и регионы с высокой мобильностью населения, куда, как уже доказано, вирус попадал быстрее всего и разными путями. Закономерно, что наиболее крупная в России вспышка коронавирусной инфекции зафиксирована в Московском регионе. Система здравоохранения Подмосковья была стремительно переформатирована для борьбы с этой угрозой. При этом ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, будучи клиническим и научным центром, не только оказывал практическую помощь пациентам, но и взял на себя анализ ситуации с заболеваемостью во всей Московской области. Сотрудники института – ученые-медики различных специальностей – изучают особенности патогенеза коронавируса и его влияние на разные органы и системы. Этим вопросам и посвящен представляемый вашему вниманию спецвыпуск журнала «Альманах клинической медицины».

Общая картина эффективности стационарного лечения пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией и факторы, влияющие на прогноз заболевания, детально проанализированы в статье А.В. Молочкова и соавт. «Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области».

А.В. Кильдюшевский и соавт. предложили вниманию читателей опыт использования экстракорпорального фотофереза в лечении пациентов с коронавирусной инфекцией средней степени тяжести, что представляется особенно важным в условиях фактического отсутствия препаратов с доказанной эффективностью в отношении данного заболевания.

В статье А.А. Рябцевой и соавт. содержится анализ офтальмологических исходов у пациентов, перенесших COVID-19.

Нарушения реологии крови и микроциркуляции, как стало понятно в ходе изучения заболевания, вносят основной вклад в летальность и развитие осложнений у пациентов с умеренным и тяжелым течением коронавирусной инфекции. П.А. Глазкова и соавт. изучили возможность применения метода лазерной доплеровской флоуметрии для регистрации и последующего анализа патологических изменений микроциркуляции у больных COVID-19, осложненным пневмонией.

В медицинской литературе помимо данных о поражениях легких и сердечно-сосудистой системы появляется все больше информации о неврологических осложнениях COVID-19. Одному из самых грозных из них посвящена статья В.Е. Китаевой и А.С. Котова «Острая некротизирующая энцефалопатия детского возраста. Трудности диагностики и лечения в условиях пандемии COVID-19».

Патоморфологи, в отличие от клиницистов, могут воочию увидеть разрушительные результаты воздействия коронавируса на организм. Морфологические и иммуногистохимические характеристики изменений в лимфатических узлах бронхолегочной группы при этом заболевании описаны Д.Н. Федоровым и соавт.

В статье «Нейтрофильные внеклеточные ловушки: значение для диагностики и прогноза COVID-19» Д.В. Кассина и соавт. представили результаты практического использования простой и доступной методики оценки уровня этотически трансформированных фагоцитов в мазке цельной крови при обследовании больных с COVID-19.

Статья А.С. Аллахвердяна и соавт. «Особенности периоперационного ведения пациентов при хирургическом лечении злокачественных опухолей в период пандемии COVID-19» отражает взгляд практикующих хирургов на организацию помощи

и медикаментозное сопровождение онкологических больных, нуждающихся в оперативном лечении в период разгара пандемии.

Аномальный иммунный ответ на коронавирус для ряда пациентов представляет бóльшую угрозу, чем сам инфекционный агент, что роднит его с системными воспалительными заболеваниями. Эффективность основных классов иммуномодулирующих препаратов, применяемых у ревматологических больных, в нормализации иммунного ответа на коронавирус проанализировали Д.Е. Каратеев и Е.Л. Лучихина в систематизированном обзоре «Иммуномодулирующая медикаментозная терапия при заболевании, вызванном инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19)».

Помимо вышеуказанных статей в спецвыпуск вошли методические рекомендации по ведению стационарных больных с COVID-19.

В заключение следует отметить, что новые данные о самом коронавирусе и особенностях его взаимодействия с организмом человека поступают даже не в ежедневном, а в ежечасном режиме. В этой связи редакция приняла решение применить в этом выпуске журнала модель открытого рецензирования, что способствовало не только ускорению процесса работы над номером, но прежде всего открытому и действенному диалогу между авторами и рецензентами. Редакция и авторский коллектив выражают искреннюю и глубокую признательность рецензентам за экспертную оценку, плодотворную дискуссию и бесценную помощь в работе над рукописями.

Редакция журнала «Альманах клинической медицины» и авторы всех представленных в номере материалов будут искренне признательны вам, дорогие читатели, за отзывы, уточнения, дополнения, конструктивную критику, а также предложение к публикации результатов собственных исследований и экспериментов. Как нам представляется, в конечном итоге это послужит нашей общей цели – скорейшему переводу COVID-19 в разряд банальных вирусных инфекций с низкой летальностью.

Главный редактор журнала
«Альманах клинической медицины»,
доктор медицинских наук, профессор

Д.Ю. Семенов

**Рецензенты специального выпуска «COVID-19:
глобальный вызов и клиническая практика. Опыт многопрофильной клиники Московского региона»**

Быкова Ольга Владимировна – д-р мед. наук, зав. научно-исследовательским отделом Научно-практического центра детской психоневрологии ДЗМ, профессор кафедры неврологии, физической и реабилитационной медицины детского возраста факультета непрерывного медицинского образования медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Годков Михаил Андреевич – д-р мед. наук, руководитель отдела лабораторной диагностики ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Гуляев Николай Иванович – д-р мед. наук, доцент, полковник м/с, начальник кардиологического центра – главный кардиолог ФГБУ «3 центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского» Минобороны России

Калинин Дмитрий Валерьевич – канд. мед. наук, зав. патологоанатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России

Кочетов Анатолий Глебович – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», гл. науч. сотр. отдела клинической лабораторной диагностики Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, ректор АНО ДПО «Институт лабораторной медицины»

Левчук Александр Львович – д-р мед. наук, профессор, советник дирекции по хирургии ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, профессор кафедры хирургии с курсом травматологии, ортопедии и хирургической эндокринологии института усовершенствования врачей НМХЦ им. Н.И. Пирогова, заслуженный врач России

Муравьев Алексей Васильевич – д-р биол. наук, профессор, член правления Европейского общества клинической гемореологии и микроциркуляции

Новиков Александр Александрович – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаборатории клинической иммунологии ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ

Полунина Елизавета Геннадьевна – д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии Академии последипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

Смитиенко Илья Олегович – канд. мед. наук, зав. кафедрой ревматологии и системных заболеваний Международного института постдипломного медицинского образования, руководитель ревматологической службы сети медицинских центров «К + 31»

Альманах клинической медицины. 2020; 48 (Спецвыпуск 1): S1–10. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-040

Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области

Молочков А.В.[1] • Каратеев Д.Е.[1] • Огнева Е.Ю.[1] • Зулькарнаев А.Б.[1] • Лучихина Е.Л.[1] • Макарова И.В.[1] • Семенов Д.Ю.[1]

Актуальность. Пандемия COVID-19 наносит серьезный ущерб обществу и экономике многих стран, включая Российскую Федерацию. Выявление основных факторов риска неблагоприятного исхода может способствовать спасению жизни больных и уменьшению бремени заболевания. Результатов исследований в данном направлении на российском клиническом материале не опубликовано. **Цель –** оценка влияния коморбидных состояний на исход (выписка, внутрибольничная летальность) у пациентов, находившихся на стационарном лечении с диагнозом «COVID-19». **Материал и методы.** Мы проанализировали базу данных, включающую 13 585 больных, находившихся с 1 апреля по 23 июня 2020 г. на стационарном лечении в 66 больницах, работающих в системе обязательного медицинского страхования Московской области, с диагнозом «COVID-19, вирус идентифицирован» (код U07.1 по МКБ-10). Из них женщин было 53,7%, мужчин – 46,3%; средний возраст составил 56,5 ± 14,9 года (M ± SD, медиана 57 [46; 67] лет). У всех пациентов диагноз COVID-19 был подтвержден с помощью полимеразной цепной реакции на вирус SARS-CoV-2, материал получен с помощью мазка из носоглотки и ротоглотки. У 93,8% больных были выявлены признаки вирусной интерстициальной пневмонии (у 87,9% с помощью компьютерной томографии легких, у 5,9% – стандартной рентгенографии легких). Все пациенты получали стандартное лечение согласно документу Министерства здравоохранения Российской Федерации «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 7 (03.06.2020). У 1518 (11,2%) больных зафиксировано хотя бы одно коморбидное состояние; наиболее частыми коморбидными заболеваниями были артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет. У 71 пациентки COVID-19 развился во время беременности. К 23 июня 2020 г. 10 761 (79,2%) больной выписан из стационара в состоянии излечения, улучшения или стабилизации (условно благоприятный исход); 1246 умерли, что составило внутрибольничную летальность на уровне 9,2% (неблагоприятный исход); остальные 1578 (11,6%) оставались на лечении или были переведены в другие лечебные учреждения для долечивания. В сравнительный анализ вошли больные (n = 12 007) с благоприятным (n = 10 761) и неблагоприятным (n = 1246) исходами стационарного лечения. Для количественной оценки выраженности коморбидности использовался скорректированный по возрасту индекс Charlson. **Результаты.** В отсутствие коморбидных состояний частота летального исхода составила 9,4%. Хотя бы одно коморбидное состояние повышало частоту неблагоприятного исхода до 13,9% ($p < 0,001$), мультиморбидность – до 24,8% ($p < 0,001$). Среди конкретных состояний статистически значимо увеличивали вероятность неблагоприятного исхода ($p < 0,05$) сахарный диабет, психические нарушения, морбидное ожирение, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, острое нарушение мозгового кровообращения (в том числе в анамнезе), острый инфаркт миокарда (в том числе в анамнезе), хроническая сердечная недостаточность, аритмии, онкологические заболевания, хроническая болезнь почек. Туберкулез, СПИД, травмы / хирургическая патология, беременность не были связаны с более частым неблагоприятным исходом, но эти пациенты были значимо моложе по сравнению с пациентами без коморбидных состояний и с таковыми, ассоциированными с летальностью. Скорректированный по возрасту индекс Charlson, начиная с уровня 3 балла, ассоциировался более чем с двукратным ростом внутрибольничной летальности (25,2%, $p < 0,001$). **Заключение.** Коморбидность – один из определяющих факторов прогноза внутрибольничной летальности у госпитализированных пациентов с COVID-19. Однако ее следует рассматривать в контексте возрастных особенностей пациентов. Индекс коморбидности Charlson с поправкой на возраст представляется удобным инструментом для определения прогноза при COVID-19, который можно оценивать как серьезный при значениях индекса 3 балла и более.

Ключевые слова: COVID-19, внутрибольничная летальность, коморбидные состояния, индекс коморбидности Charlson

Для цитирования: Молочков АВ, Каратеев ДЕ, Огнева ЕЮ, Зулькарнаев АБ, Лучихина ЕЛ, Макарова ИВ, Семенов ДЮ. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области. Альманах клинической медицины. 2020;48(S1):S1–10. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-040.

Поступила 18.08.2020; доработана 28.08.2020; принята к публикации 31.08.2020; опубликована онлайн 09.09.2020

Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 и вызываемое ею заболевание COVID-19 стали серьезным вызовом медицинскому сообществу. По официальным данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, на 13 августа 2020 г. в стране выявлен 902 701 подтвержденный случай COVID-19, при этом заболевание послужило причиной 15 260 смертей [1].

Определение основных факторов риска и принятие соответствующих клинических мер могут внести огромный вклад в спасение жизней больных COVID-19. В большинстве проведенных исследований среди факторов высокого риска отмечены такие сопутствующие заболевания, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, инсульт, рак, заболевания почек, а также высокий уровень холестерина [2].

Целью работы было оценить влияние коморбидных состояний на исход (выписка, внутрибольничная летальность) у пациентов, находившихся на стационарном лечении с диагнозом COVID-19.

Материал и методы

Материал исследования основан на базе данных ГБУ МО «Московский областной медицинский информационно-аналитический центр» (МОМИАЦ, директор – А.В. Новиков; https://miacmo.ru). По официальным данным, на 13.08.2020 в Московской области всего выявлено 65 324 подтвержденных случая COVID-19 (пациенты, наблюдавшиеся амбулаторно и получавшие лечение в стационаре) [1].

В анализ вошли данные 13 585 больных, которые в период с 1 апреля по 23 июня 2020 г. находились на стационарном лечении в больницах Московской области с диагнозом «COVID-19, вирус идентифицирован» (код U07.1 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)) [3]. Контингент пациентов сформирован на основании стандартных статистических данных, полученных из 66 стационаров, работающих в системе обязательного медицинского страхования Московской области (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 60 районных больниц, 2 медико-санитарные части Федерального медико-биологического агентства России, 1 госпиталь ветеранов войн, 2 частные клиники). Среди 13 585 пациентов женщин было 53,7%, мужчин – 46,3%, средний возраст составил 56,5 ± 14,9 года ((M ± SD, медиана 57 [46; 67] лет).

У всех пациентов диагноз COVID-19 был подтвержден с помощью полимеразной цепной реакции на вирус SARS-CoV-2, материал получен с помощью мазка из носоглотки и ротоглотки. У 93,8% больных выявлены признаки вирусной интерстициальной пневмонии (у 87,9% методом компьютерной томографии легких, у 5,9% – стандартной рентгенографии легких).

Все пациенты получали стандартное лечение согласно документу Министерства здравоохранения Российской Федерации «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 7 (03.06.2020) [4].

Наличие в медицинской документации указаний хотя бы на одно сопутствующее состояние трактовалось как коморбидность. В качестве коморбидных состояний не рассматривались указания на заболевания, вынесенные в диагноз наряду с U07.1 и закодированные по МКБ-10 как J12.8 (Другая вирусная пневмония), J17.8 (Пневмония при других болезнях), J18.8 (Другая пневмония, возбудитель не уточнен) и J18.9 (Пневмония неуточненная) [4], поскольку эти кодировки могли использоваться в рамках основного заболевания при диагностическом поиске и остаться в базе данных.

В случае если у одного пациента было указано наличие 2 и более сопутствующих состояний, такой пациент относился к группе с мультиморбидными состояниями. Оценку влияния коморбидных состояний на исходы стационарного лечения проводили для состояний, при которых было не менее 10 наблюдений (с целью поиска статистически значимых закономерностей). Для этого ряд патогенетически близких состояний комбинировали в одну группу: иммуновоспалительные заболевания (ревматоидный артрит, системные болезни соединительной ткани, воспалительные заболевания кишечника и пр.), сахарный диабет (включали сахарный диабет 1-го и 2-го типа), психические нарушения (деменция и другая психопатология), хроническая болезнь почек (объединяли различные варианты нарушения функции почек вплоть до терминальной стадии), хроническая обструктивная болезнь легких (в эту группу включены также пациенты с бронхиальной астмой).

Для количественной оценки выраженности коморбидности использовали широко применяющийся индекс Charlson (Чарлсон), разработанный д-ром Mary Charlson, профессором медицины, заведующей кафедрой общей врачебной практики и внутренних болезней и председателем программы магистратуры в области клинической эпидемиологии и исследований

Молочков Антон Владимирович – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по науке и международным связям[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6456-998X. E-mail: a.molochkov@monikiweb.ru

Каратеев Дмитрий Евгеньевич – д-р мед. наук, заведующий отделением ревматологии, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей[1]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-2352-4080
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 631 74 16. E-mail: dekar@inbox.ru

Огнева Екатерина Юрьевна – канд. мед. наук, заместитель директора по организационно-аналитической работе, доцент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья факультета усовершенствования врачей[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9780-2442. E-mail: e.ogneva@monikiweb.ru

Зулькарнаев Алексей Батыргараевич – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5405-7887. E-mail: 7059899@gmail.com

[1] ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

служб здравоохранения в Медицинском колледже Weill Cornell (Нью-Йорк, США) [5]. На основе оценки в баллах основных коморбидных состояний, а также возраста индекс позволяет рассчитать прогноз риска смерти в ближайшие 10 лет [6]. Существует в виде онлайн-калькулятора [5]. Индекс Чарлсон представляет собой взвешенный показатель, который включает 19 различных медицинских категорий, каждая из которых взвешивается в соответствии с ее потенциальным влиянием на смертность [7]. Состояния с весом 1 балл включают инфаркт миокарда, застойную сердечную недостаточность, заболевание периферических сосудов, цереброваскулярное заболевание, деменцию, хроническую обструктивную болезнь легких, заболевание соединительной ткани, язвенную болезнь, легкое заболевание печени и сахарный диабет без поражения органов-мишеней. Состояния с весом 2 балла включают гемиплегию, умеренное или тяжелое хроническое заболевание почек, диабет с поражением органов-мишеней, солидную опухоль, лейкоз и лимфому. Умеренному или тяжелому заболеванию печени (например, циррозу с асцитом) присвоен вес 3 балла, а метастатической солидной опухоли или синдрому приобретенного иммунодефицита (СПИД) – 6 баллов. Окончательный балл каждого пациента рассчитывается путем суммации всех сопутствующих состояний [5, 6]. Скорректированный по возрасту индекс рассчитывается с добавлением дополнительных баллов за возраст (1 балл добавляется за каждое десятилетие старше 40 лет, максимальное число – 4 балла – дается за возраст более 80 лет) [7].

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics, v.22.0, 64-разрядная версия, выпуск 22.0.0.0. При описании переменных использовали медиану (квартили). Для оценки статистической значимости различий применяли критерий хи-квадрат, точный тест Фишера, тест Манна – Уитни; границей значимости считалась вероятность ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

Результаты

Пациенты, которым в дальнейшем был установлен диагноз «COVID-19, вирус идентифицирован», первично поступали в различные отделения стационара. Как видно из данных табл. 1, профиль отделений был совершенно разный, тем не менее в подавляющем большинстве случаев это были инфекционные (71,4%), а также пульмонологические (10,9%) отделения. Сразу в отделения реанимации доставили 455 больных (3,3%).

Лучихина Елена Львовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отделения ревматологии, доцент кафедры терапии факультета усовершенствования врачей[1]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-6519-1106. E-mail: eleluch@yandex.ru

Макарова Ирина Владимировна – мл. науч. сотр. отделения ревматологии[1]. E-mail: ivmkabinetvmp@mail.ru

Семенов Дмитрий Юрьевич – д-р мед. наук, профессор, директор[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2845-1703

[1] ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Таблица 1. Перечень отделений стационаров, куда первоначально поступали пациенты, у которых в дальнейшем был подтвержден диагноз COVID-19 (n = 13 585)

Профиль отделения	Количество пациентов	
	абс.	%
Акушерство и гинекология	116	0,85
Анестезиология и реанимация	455	3,35
Инфекционные болезни	9706	71,45
Кардиология	21	0,15
Колопроктология	82	0,60
Наркология	9	0,07
Неврология	23	0,17
Нейрохирургия	11	0,08
Онкология	10	0,07
Оториноларингология	17	0,13
Офтальмология	2	0,01
Педиатрия	11	0,08
Психиатрия	29	0,21
Пульмонология	1477	10,87
Сердечно-сосудистая хирургия	4	0,03
Сестринское дело	13	0,10
Терапия	1255	9,24
Травматология и ортопедия	59	0,43
Урология	42	0,31
Фтизиатрия	111	0,82
Хирургия	128	0,94
Хирургия (комбустиология)	1	0,01
Челюстно-лицевая хирургия	1	0,01
Эндокринология	2	0,01

В табл. 2 приведены данные по указанным в медицинской документации коморбидным состояниям. Всего у 1518 (11,2%) больных

Таблица 2. Сопутствующие состояния у больных COVID-19 (n = 13 585)

Группа заболеваний/состояний	Количество пациентов	
	абс.	%
Кожные болезни	3	0,02
Травмы / хирургическая патология	30	0,22
Беременность (включая патологию беременности)	71	0,52
Ревматические заболевания	13	0,10
Язвенное поражение желудочно-кишечного тракта	20	0,15
Заболевания щитовидной железы	8	0,06
Сахарный диабет 1-го типа	54	0,40
Сахарный диабет 2-го типа	259	1,91
Деменция	24	0,18
Другие психические расстройства	27	0,20
Морбидное ожирение	73	0,54
Ишемическая болезнь сердца	279	2,05
Артериальная гипертония	623	4,59
ОНМК (в том числе в анамнезе)	49	0,36
ОИМ (в том числе в анамнезе)	38	0,28
Хроническая сердечная недостаточность	95	0,70
Аритмии	52	0,38
Тромботические заболевания периферических сосудов	20	0,15
Онкологические заболевания (включая онкогематологию)	66	0,49
Воспалительные заболевания кишечника	2	0,01
Хроническая болезнь почек без диализа	53	0,39
Хроническая болезнь почек на диализе	16	0,12
Состояние после трансплантации почки	1	0,01
Туберкулез	63	0,46
Вирусные гепатиты	12	0,09
Цирроз печени	6	0,04
СПИД	25	0,18
Хроническая обструктивная болезнь легких	35	0,26
Бронхиальная астма	30	0,22
Другие инфекционные болезни*	195	1,44
Другие неинфекционные болезни	160	1,18

ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

*Включая бактериальные осложнения вирусной инфекции

зафиксировано хотя бы одно коморбидное состояние. Спектр их был чрезвычайно широк. Наиболее часто встречались пациенты с такими сопутствующими состояниями, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет. Реже всего среди коморбидностей присутствовали иммуновоспалительная патология – ревматические заболевания и воспалительные заболевания кишечника, кожные болезни, заболевания щитовидной железы и хронические заболевания печени (вирусные гепатиты B и C, цирроз печени). У 71 пациентки COVID-19 развился во время беременности (в большинстве случаев имела место патология беременности).

К моменту сбора данных для настоящего анализа (23 июня 2020 г.) исход был известен для 88,4% пациентов: 10 761 (79,2%) были выписаны из стационара в состоянии излечения, улучшения или стабилизации, 1246 умерли, что составило внутрибольничную летальность на уровне 9,2%; остальные 1578 (11,6%) оставались на лечении или были переведены в другие лечебные учреждения для долечивания. В основной сравнительный анализ данного исследования вошли 2 первые категории больных с известными исходами (n = 12 007) – выписанные из стационара (условно благоприятный исход, n = 10 761) и умершие в стационаре (неблагоприятный исход, n = 1246).

Среди пациентов с известными исходами 1363 (11,4%) больных имели хотя бы одно коморбидное состояние, в том числе у 524 (4,4%) зарегистрирована мультиморбидность (от 2 до 7 сопутствующих состояний). Взаимосвязь между коморбидностью и благоприятным (выписка) или неблагоприятным (смерть во время стационарного лечения) исходами показана в табл. 3. В отсутствие зафиксированных коморбидностей частота летального исхода составила 9,4%. Хотя бы одно коморбидное состояние повышало частоту неблагоприятного исхода до 13,9% ($p < 0,001$), мультиморбидность – до 24,8% ($p < 0,001$). Среди конкретных состояний статистически значимо повышали вероятность неблагоприятного исхода ($p < 0,05$) следующие: сахарный диабет, психические нарушения, морбидное ожирение, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, острое нарушение мозгового кровообращения (в том числе в анамнезе), острый инфаркт миокарда (в том числе в анамнезе), хроническая сердечная недостаточность, аритмии, онкологические заболевания (включая онкогематологические – лейкозы, лимфомы), хроническая

Таблица 3. Сопутствующие состояния у больных COVID-19 с известными исходами (n = 12 007)

Состояние / группа состояний	Количество пациентов, абс. (%)		Значение *p* (различия по сравнению с остальными субъектами выборки)
	благоприятный исход (n = 10 761)	неблагоприятный исход (n = 1246)	
Нет коморбидных состояний (n = 10 644)	9645 (90,6)	999 (9,4)	–
Наличие 1 коморбидного состояния (n = 839)	722 (86,1)	117 (13,9)	< 0,001
Наличие мультиморбидности (n = 524), в том числе:	394 (75,2)	130 (24,8)	< 0,001
травмы / хирургическая патология (n = 26)	24 (92,3)	2 (7,7)	1,0*
беременность (включая патологию беременности) (n = 67)	63 (94,0)	4 (6,0)	0,314*
иммуновоспалительные заболевания (РЗ и ВЗК, n = 12)	9 (75,0)	3 (25,0)	0,121*
язвенное поражение ЖКТ (n = 14)	12 (85,7)	2 (14,3)	0,65*
сахарный диабет (n = 281)	215 (76,5)	66 (23,5)	< 0,001
психические нарушения (n = 36)	27 (75,0)	9 (25,0)	0,01*
морбидное ожирение (n = 63)	46 (73,0)	17 (27,0)	< 0,001
ишемическая болезнь сердца (n = 249)	163 (65,5)	86 (34,5)	< 0,001
артериальная гипертония (n = 557)	463 (83,1)	94 (16,9)	< 0,001
ОНМК (в том числе в анамнезе) (n = 45)	23 (51,1)	22 (48,9)	< 0,001
ОИМ (в том числе в анамнезе) (n = 33)	24 (72,7)	9 (27,3)	0,005*
хроническая сердечная недостаточность (n = 88)	56 (63,6)	32 (36,4)	< 0,001
аритмии (n = 45)	32 (71,1)	13 (28,9)	< 0,001
тромботические заболевания периферических сосудов (n = 19)	16 (84,2)	3 (15,8)	0,439*
онкологические заболевания (включая онкогематологические) (n = 58)	40 (69,0)	18 (31,0)	< 0,001
хроническая болезнь почек (n = 62)	45 (72,6)	17 (27,4)	< 0,001
туберкулез (n = 59)	56 (94,9)	3 (5,1)	0,28*
СПИД (n = 20)	19 (95,0)	1 (5,0)	0,715
ХОБЛ и бронхиальная астма (n = 57)	51 (89,5)	6 (10,5)	1,0*
другие инфекционные болезни (n = 185)	159 (85,9)	26 (14,1)	0,108
другие неинфекционные болезни (n = 148)	125 (84,5)	23 (15,5)	0,051

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, РЗ – ревматические заболевания, СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

*Точный тест Фишера

болезнь почек. Наличие других вирусных и бактериальных инфекций (инфекции ЛОР-органов, мочевых путей и др., в том числе осложнения вирусной пневмонии), а также других неинфекционных заболеваний (заболевания желчных путей, анемии и пр.) было ассоциировано с повышением внутрибольничной летальности до 14,1 и 15,5% соответственно, но различие с группой без соответствующих коморбидностей оказалось статистически незначимым (p > 0,05). Некоторые

Таблица 4. Возраст пациентов с известными исходами (n = 12 007) и сопутствующая патология

Состояние / группа состояний	Возраст на момент поступления, лет; медиана (квартили)	Значение *p* (различия с группой без коморбидности)*
Нет коморбидных состояний (n = 10 644)	57 (46; 66)	–
Наличие 1 коморбидного состояния (n = 839)	58 (44; 68)	0,267
Наличие мультиморбидности (n = 524), в том числе:	65 (56; 73)	< 0,001
травмы / хирургическая патология (n = 26)	46,5 (32; 62,25)	0,016
беременность (включая патологию беременности) (n = 67)	29 (25; 33)	< 0,001
иммуновоспалительные заболевания (РЗ и ВЗК) (n = 12)	57 (44; 65,5)	0,714
язвенное поражение ЖКТ (n = 14)	58 (48; 63)	0,924
сахарный диабет (n = 281)	65 (57; 71)	< 0,001
психические нарушения (n = 36)	62 (45; 72,25)	0,242
морбидное ожирение (n = 63)	59 (50; 66)	0,199
ишемическая болезнь сердца (n = 249)	70 (62; 79)	< 0,001
артериальная гипертония (n = 557)	64 (57; 71)	< 0,001
ОНМК (в том числе в анамнезе) (n = 45)	68 (62; 76,5)	< 0,001
ОИМ (в том числе в анамнезе) (n = 33)	70 (62,5; 75,5)	< 0,001
хроническая сердечная недостаточность (n = 88)	70 (62; 82)	< 0,001
аритмии (n = 45)	69 (63,5; 78,5)	< 0,001
тромботические заболевания периферических сосудов (n = 19)	57 (44; 67)	0,975
онкологические заболевания (включая онкогематологические) (n = 58)	67,5 (59,75; 79)	< 0,001
хроническая болезнь почек (n = 62)	64 (53; 72)	0,002
туберкулез (n = 59)	42 (36; 47)	< 0,001
СПИД (n = 20)	39 (33,25; 45,5)	< 0,001
ХОБЛ и бронхиальная астма (n = 57)	63 (56; 69)	< 0,001
другие инфекционные болезни (n = 185)	50 (32; 63)	< 0,001
другие неинфекционные болезни (n = 148)	60 (41; 70)	0,638

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, РЗ – ревматические заболевания, СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

* Тест Манна – Уитни

заболевания, которые *a priori* должны быть ассоциированы с неблагоприятным исходом COVID-19 (туберкулез, СПИД, травмы / хирургическая патология), на деле не оказали значимого влияния. Наоборот, у таких пациентов наблюдалась тенденция к снижению госпитальной летальности. Беременность также не была связана с более частым неблагоприятным исходом новой коронавирусной инфекции.

Важным фактором, влияющим на исход COVID-19, считается возраст пациентов [8]. В нашей когорте у пациентов с известными исходами возраст умерших в стационаре (n = 1246) был значимо выше, чем у больных с благоприятным исходом (n = 10 761): медиана (квартили) составила 68 (59; 79) против 56 (45; 65) лет (p < 0,001). Поскольку ряд видов наиболее распространенной сопутствующей патологии ассоциирован с возрастом пациентов, мы провели анализ взаимосвязи возраста и наличия разных видов коморбидностей (табл. 4). При статистическом анализе возраста в подгруппах с различными коморбидными состояниями мы использовали непараметрические статистические тесты из-за того, что в большинстве случаев распределения были смещенными, либо из-за небольшого количества больных в некоторых подгруппах. Практически все состояния, значимо влиявшие на увеличение частоты летального исхода при COVID-19, были зафиксированы у пациентов статистически значимо старшего возраста по сравнению с больными без коморбидностей. Исключение составили больные с психическими нарушениями и морбидным ожирением. Для исключения влияния возраста на исход у пациентов с важнейшими коморбидными состояниями мы провели анализ влияния сахарного диабета, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, онкологических заболеваний, хронической болезни почек на исходы COVID-19 в подгруппе пациентов в возрасте моложе 65 лет, при этом результаты не изменились – все эти коморбидности сохранили статистически значимую ассоциацию с неблагоприятным исходом.

Вместе с тем пациенты с туберкулезом, СПИДом, травмами и хирургической патологией, а также беременные, были значимо моложе, чем пациенты без коморбидных состояний. Это может быть одним из объяснений отсутствия негативного влияния таких достаточно тяжелых сопутствующих заболеваний, как туберкулез и СПИД, на исход стационарного лечения COVID-19.

Таблица 5. Индекс коморбидности Charlson у госпитализированных пациентов с COVID-19 (n = 12 007)

Индекс Charlson	Благоприятный исход, абс. (%)	Неблагоприятный исход, абс. (%)	Общее число пациентов в группе, абс.
0	9885 (90,7)	1018 (9,3)	10 903
1	181 (85,0)	32 (15,0)	213
2	234 (85,1)	41 (14,9)	275
3	170 (77,6)	49 (22,4)	219
4	160 (78,4)	44 (21,6)	204
5	78 (65,5)	41 (34,5)	119
6	38 (71,7)	15 (28,3)	53
7	11 (91,7)	1 (8,3)	12
8	2 (50,0)	2 (50,0)	4
9	0 (0)	2 (100)	2
10	2 (66,7)	1 (33,3)	3
Всего	10 761 (89,6)	1246 (10,4)	12 007 (100)

Таким образом, при оценке влияния коморбидности на исходы COVID-19 обязательно учитывать возрастные особенности разных групп пациентов.

В связи с этим мы применили индекс коморбидности Charlson, широко используемый с 1987 г. в разных областях медицины. Среди его преимуществ следует выделить простоту подсчета и (в модифицированном варианте) включение в результирующий индекс оценки возраста пациентов. Индекс коморбидности Charlson у госпитализированных пациентов с COVID-19 в нашей группе принимал значения от 0 до 10 баллов и, начиная с уровня 3 баллов, ассоциировался более чем с двукратным ростом внутрибольничной летальности (табл. 5). При значении индекса Charlson «0 баллов» внутрибольничная летальность составила 9,3%, «1–2 балла» – 15,0%, «3 и более баллов» – 25,2%. Различия статистически значимы между всеми группами ($p < 0,001$, критерий хи-квадрат) (табл. 6).

Обсуждение

Эта статья, насколько нам известно, – первая публикация полноформатного оригинального исследования на данную тему в Российской Федерации. Поиск в базе Medline по ключевым словам "COVID-19, Russia, comorbidity" (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=covid-19+Russia+comorbidity&sort=date, дата обращения 13.08.2020) выявил 5 публикаций, из которых только одна является оригинальным исследованием из России (короткое сообщение) [9], посвященным сочетанию коронавирусной и других вирусных инфекций, неинфекционные коморбидности в нем не анализируются. Поиск в научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU по ключевым словам «COVID-19, Россия, коморбидность» (https://www.elibrary.ru/keywords.asp) не дал ни одного результата (дата обращения 13.08.2020).

Внутрибольничная летальность, согласно сообщениям из разных стран, колеблется в широких пределах: Китай – от 6,4% [10] до 24% [11], Италия – 38% [12], Испания – 7,2% [13], США – от 21% [14] до 24% [8]. Таким образом, внутрибольничная летальность пациентов в учреждениях Московской области, составившая 9,2%, может считаться средней (ближе к низкой) по сравнению с зарубежными данными.

Достоинством нашей работы мы считаем анализ информации, полученной из большого количества медицинских учреждений различного профиля, в которых получали лечение пациенты с выявленным COVID-19. В связи с этим в анализ попали такие состояния, как беременность, травмы и психические заболевания. Частота зафиксированных в электронной медицинской документации коморбидных состояний в целом была невелика: хотя бы одно коморбидное состояние наблюдалось у 11,2% от числа всех госпитализированных с COVID-19 пациентов. Относительно высокая частота артериальной гипертензии, сахарного диабета и ишемической болезни сердца соответствует таковой в публикациях других авторов по данным метаанализа [2]. Big data также подтверждают эти

Таблица 6. Значения индекса Charlson и частота благоприятного и неблагоприятного исходов у госпитализированных пациентов с COVID-19 (n = 12007)

Индекс Charlson	Благоприятный исход, абс. (%)	Неблагоприятный исход, абс. (%)	Общее число пациентов в группе, абс.
0	9885 (90,7)	1018 (9,3)	10 903
1–2	415 (85,0)	73 (15,0)	488
3 и более	461 (74,8)	155 (25,2)	616
Всего	10 761 (89,6)	1246 (10,4)	12 007

Различия статистически значимы между всеми группами ($p < 0,001$, критерий хи-квадрат)

закономерности. Так, общенациональное южнокорейское исследование «случай – контроль» [15], основанное на страховой базе данных Health Insurance Review & Assessment Service и включающее данные на 219 961 пациента, выявило взаимосвязь между более тяжелым течением новой коронавирусной инфекции и старшим возрастом, диабетом, ревматоидным артритом, употреблением психоактивных веществ и шизофренией, хроническими заболеваниями нижних дыхательных путей, хронической почечной недостаточностью.

Очень низкая частота среди сопутствующей патологии таких достаточно распространенных в популяции болезней, как кожные болезни, ревматические заболевания, заболевания щитовидной железы и хронические заболевания печени, трудно объяснима, поскольку в анализируемой базе данных фиксировались все сопутствующие состояния, которые были внесены в систему электронного медицинского документооборота.

Травмы и другая хирургическая патология не оказали значимого влияния на исход COVID-19 в нашей популяции. Есть публикации, сообщающие о повышении внутрибольничной летальности у пациентов с переломом шейки бедра и коронавирусной инфекцией, что выглядит противоречащим нашим данным [16, 17]. Однако это противоречие кажущееся: в наш анализ, в отличие от перечисленных публикаций, вошли пациенты с различной патологией; кроме того, авторы данных сообщений рассматривали ситуацию, когда причиной смерти были осложнения перелома шейки бедра, а не COVID-19. С нашей точки зрения, основной причиной меньшей летальности хирургических пациентов в нашей популяции является значимо более молодой возраст.

В отличие от сообщения К.С. Шарова [9] мы не обнаружили статистически значимой взаимосвязи между наличием коморбидных инфекций и внутрибольничной летальностью, хотя численно отмечено ее повышение в данной подгруппе. Это также можно объяснить более молодым возрастом пациентов (см. табл. 4).

Интересны данные по летальности среди беременных с COVID-19 – мы не обнаружили взаимосвязи между беременностью и неблагоприятным исходом. В целом это соответствует некоторым зарубежным данным [18]. Наши данные показывают, что одним из возможных объяснений может быть значительно более молодой возраст женщин из этой подгруппы по сравнению с общей популяцией госпитализированных с COVID-19 пациентов.

Поскольку наши данные определенно говорят о том, что внутрибольничные исходы COVID-19 в значительной степени зависят от сочетания возраста и коморбидных состояний, применение скорректированного по возрасту (англ. age-adjusted) индекса Charlson видится совершенно логичным. Есть зарубежные публикации, показывающие важность оценки этого индекса в плане прогноза [19, 20], однако они основаны на значительно меньшем клиническом материале, чем наше исследование. Практически важным представляется, что нам удалось обосновать пороговое значение (cut-off) индекса Charlson 3 балла и выше, которое соответствует летальности более 25%.

Выводы

Коморбидность – один из определяющих факторов прогноза внутрибольничной летальности у госпитализированных пациентов с COVID-19, однако ее следует рассматривать в контексте возрастных особенностей пациентов.

Индекс коморбидности Charlson с поправкой на возраст – удобный инструмент для определения прогноза при COVID-19, который можно оценивать как серьезный при значениях индекса 3 балла и более.

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

А.В. Молочков – концепция и дизайн исследования, концепция статьи; Д.Е. Каратеев – сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Е.Ю. Огнева – сбор и обработка материала; А.Б. Зулькарнаев – анализ полученных данных; Е.Л. Лучихина – работа с базами данных, редактирование текста; И.В. Макарова – работа с базами данных, подготовка таблиц; Д.Ю. Семенов – концепция исследования, утверждение финального варианта статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Благодарность

Авторы выражают глубокую благодарность Алексею Владимировичу Новикову, директору ГБУ МО «Московский областной медицинский информационно-аналитический центр», за предоставленную информацию.

Литература / References

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Коронавирус – симптомы, признаки, общая информация, ответы на вопросы [Интернет]. Доступно на: https://covid19.rosminzdrav.ru. [Ministry of Health of Russian Federation. Coronavirus: symptoms, signs, general information, questions and answers [Internet]. Russian. Available from: https://covid19.rosminzdrav.ru.]
2. Zaki N, Alashwal H, Ibrahim S. Association of hypertension, diabetes, stroke, cancer, kidney disease, and high-cholesterol with COVID-19 disease severity and fatality: A systematic review. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(5):1133–42. Epub ahead of print. doi: 10.1016/j.dsx.2020.07.005.
3. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Версия 2019 [Интернет]. Доступно на: https://mkb-10.com [International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10). Version 2019 [Internet]. Available from: https://mkb-10.com.]
4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [Интернет]. Версия 7 (03.06.2020). Доступно на: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf. [Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodological recommendations: prevention, diagnostics and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) [Internet]. v. 7 (2020 Jun 3). Russian. Available from: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf.]
5. Charlson Comorbidity Index (CCI) [Internet]. Available from: https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci#creator-insights.
6. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373–83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
7. Maezawa Y, Aoyama T, Kano K, Tamagawa H, Numata M, Hara K, Murakawa M, Yamada T, Sato T, Ogata T, Oshima T, Yukawa N, Yoshikawa T, Masuda M, Rino Y. Impact of the Age-adjusted Charlson comorbidity index on the short- and long-term outcomes of patients undergoing curative gastrectomy for gastric cancer. J Cancer. 2019;10(22):5527–35. doi: 10.7150/jca.35465.
8. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Arora S, Southern WN, Mantzoros CS. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. Metabolism. 2020;108:154262. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154262.
9. Sharov KS. Adaptation of a Russian population to SARS-CoV-2: Asymptomatic course, comorbidities, mortality, and other respiratory viruses – A reply to Fear versus Data. Int J Antimicrob Agents. 2020:106093. Epub ahead of print. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106093.
10. Wang K, Zuo P, Liu Y, Zhang M, Zhao X, Xie S, Zhang H, Chen X, Liu C. Clinical and laboratory predictors of in-hospital mortality in patients with COVID-19: a cohort study in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020:ciaa538. Epub ahead of print. doi: 10.1093/cid/ciaa538.
11. Ke C, Yu C, Yue D, Zeng X, Hu Z, Yang C. Clinical Characteristics of confirmed and clinically diagnosed patients with 2019 novel coro-

Comorbidities and predicting the outcome of COVID-19: the treatment results of 13,585 patients hospitalized in the Moscow Region

A.V. Molochkov[1] • D.E. Karateev[1] • E.Yu. Ogneva[1] • A.B. Zulkarnaev[1] • E.L. Luchikhina[1] • I.V. Makarova[1] • D.Yu. Semenov[1]

Background: The COVID-19 pandemic is seriously affecting the society and economy of many countries, including the Russian Federation. Identifying of the major risk factors for an unfavorable outcome could help save lives and reduce the disease burden. Until now, no results of the studies on this issue based on the Russian clinical material have been published. **Aim:** To evaluate the effects of comorbidities on the outcome (discharge or hospital death rates) in patients hospitalized with a diagnosis of COVID-19. **Materials and methods:** We analyzed a database of 13,585 patients who were treated in 66 hospitals functioning under the obligatory health insurance system of the Moscow Region, with a final diagnosis of "COVID-19, virus identified" (ICD 10 code U07.1) from April 1, 2020 to June 23, 2020 (53.7% women, 46.3% men, mean (±SD) age 56.5±14.9 years (median 57 [46; 67])). In all patients, the diagnosis of COVID-19 was confirmed by polymerase chain reaction (PCR) for the SARS-CoV-2 virus in nasopharyngeal or oropharyngeal swabs. 93.8% of the patients showed signs of interstitial viral pneumonia (87.9% confirmed by computed tomography of the lungs, 5.9% by standard chest X-ray). All patients received the standard treatment according to the "Temporary Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19), version 7 (03.06.2020)" from the Ministry of Health of the Russian Federation. 1518 (11.2%) patients had at least one comorbid condition, the most frequent being arterial hypertension (AH), ischemic heart disease (IHD), and diabetes mellitus (DM). In 71 female patients, COVID-19 occurred during pregnancy. By June 23, 2020, 10761 (79.2%) patients have been discharged from hospitals with recovery, improvement, or stabilization (the latter was considered a conditionally favorable outcome). 1246 patients died, that transfers into the in-hospital death rates of about 9.2% (unfavorable outcome). The rest of 1578 (11.6%) patients continued their treatment, or were transferred to other medical units for the continuation of care. The comparative analysis included patients (total, n=12,007) with favorable (n=10,761) and unfavorable (n=1246) inpatient outcomes. The age-adjusted Charlson index was used to quantify the severity of comorbidity. **Results:** In the patients without any comorbidity, the in-hospital death rate was 9.4%. At least one comorbidity increased the incidence of unfavorable outcome to 13.9% ($p<0.001$), and multiple comorbidities to 24.8% ($p<0.001$). The following specific

navirus pneumonia: a single-center, retrospective, case-control study. Med Clin (Barc). 2020:S0025-7753(20)30564-9. Epub ahead of print. doi: 10.1016/j.medcli.2020.06.055.
12. Ciardullo S, Zerbini F, Perra S, Muraca E, Cannistraci R, Lauriola M, Grosso P, Lattuada G, Ippoliti G, Mortara A, Manzoni G, Perseghin G. Impact of diabetes on COVID-19-related in-hospital mortality: a retrospective study from Northern Italy. J Endocrinol Invest. 2020:1–8. Epub ahead of print. doi: 10.1007/s40618-020-01382-7.
13. Laguna-Goya R, Utrero-Rico A, Talayero P, Lasa-Lazaro M, Ramirez-Fernandez A, Naranjo L, Segura-Tudela A, Cabrera-Marante O, Rodriguez de Frias E, Garcia-Garcia R, Fernández-Ruiz M, Aguado JM, Martinez-Lopez J, Lopez EA, Catalan M, Serrano A, Paz-Artal E. IL-6-based mortality risk model for hospitalized patients with COVID-19. J Allergy Clin Immunol. 2020:S0091-6749(20)31027-7. Epub ahead of print. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.009.
14. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW; and the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cookingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefele J, Falzon L, Gitlin J, Hajizadeh N, Harvin TG, Hirschwerk DA, Kim EJ, Kozel ZM, Marrast LM, Mogavero JN, Osorio GA, Qiu M, Zanos TP. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA. 2020;323(20):2052–9. Epub ahead of print. doi: 10.1001/jama.2020.6775. Erratum in: doi: 10.1001/jama.2020.7681.
15. Ji W, Huh K, Kang M, Hong J, Bae GH, Lee R, Na Y, Choi H, Gong SY, Choi YH, Ko KP, Im JS, Jung J. Effect of Underlying Comorbidities on the Infection and Severity of COVID-19 in Korea: a Nationwide Case-Control Study. J Korean Med Sci. 2020;35(25):e237. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e237.
16. Egol KA, Konda SR, Bird ML, Dedhia N, Landes EK, Ranson RA, Solasz SJ, Aggarwal VK, Bosco JA 3rd, Furgiuele DL, Ganta A, Gould J, Lyon TR, McLaurin TM, Tejwani NC, Zuckerman JD, Leucht P; NYU COVID Hip Fracture Research Group. Increased Mortality and Major Complications in Hip Fracture Care During the COVID-19 Pandemic: A New York City Perspective. J Orthop Trauma. 2020;34(8):395–402. doi: 10.1097/BOT.0000000000001845.
17. LeBrun DG, Konnaris MA, Ghahramani GC, Premkumar A, DeFrancesco CJ, Gruskay JA, Dvorzhinskiy A, Sandhu MS, Goldwyn EM, Mendias CL, Ricci WM. Hip Fracture Outcomes During the COVID-19 Pandemic: Early Results From New York. J Orthop Trauma. 2020;34(8):403–10. doi: 10.1097/BOT.0000000000001849.
18. Huntley BJF, Huntley ES, Di Mascio D, Chen T, Berghella V, Chauhan SP. Rates of Maternal and Perinatal Mortality and Vertical Transmission in Pregnancies Complicated by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Co-V-2) Infection: A Systematic Review. Obstet Gynecol. 2020;136(2):303–12. doi: 10.1097/AOG.0000000000004010.
19. Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020;382(26):2534–43. doi: 10.1056/NEJMsa2011686.
20. Imam Z, Odish F, Gill I, O'Connor D, Armstrong J, Vanood A, Ibironke O, Hanna A, Ranski A, Halalau A. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. J Intern Med. 2020:10.1111/joim.13119. Epub ahead of print. doi: 10.1111/joim.13119.

conditions significantly increased the likelihood of an unfavorable outcome ($p < 0.05$): DM, mental disorders, morbid obesity, IHD, AH, stroke (including past history), myocardial infarction (including past history), chronic heart failure, heart arrhythmias, cancer, and chronic kidney disease. Tuberculosis, HIV/AIDS, trauma / surgical disorders, and pregnancy were not associated with higher rates of unfavorable outcomes, but these patients were significantly younger than patients without comorbidities and with comorbidities with higher death rates. The age-adjusted Charlson index of ≥ 3 was associated with a more than 2-fold increase in the in-hospital death rates (25.2%, $p < 0.001$). **Conclusion:** Comorbidity is one of the drivers in the prognosis of in-hospital death rates in patients with COVID-19. However, it should be considered in the context of the patient age-related characteristics. The Charlson Age-Adjusted Comorbidity Index is a useful tool for assessment of the COVID-19 prognosis. The prognosis should be considered serious at a score of 3 or more.

Key words: COVID-19, in-hospital death rate, comorbidity, Charlson comorbidity index

For citation: Molochkov AV, Karateev DE, Ogneva EYu, Zulkarnaev AB, Luchikhina EL, Makarova IV, Semenov DYu. Comorbidities and predicting the outcome of COVID-19: the treatment results of 13,585 patients hospitalized in the Moscow Region. Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(S1):S1–10. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-040.

Received 18 August 2020; revised 28 August 2020; accepted 31 August 2020; published online 9 September 2020

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

A.V. Molochkov, the study concept and design, the concept of the paper; D.E. Karateev, data collection and management, data analysis, text writing; E.Yu. Ogneva, data collection and management; A.B. Zulkarnaev, data analysis; E.L. Luchikhina, database management, text editing; I.V. Makarova, database management, preparation of the tables; D.Yu. Semenov, the study concept, approval of the final version of the manuscript. All the authors have made their significant contributions into the study conduct and preparation of the article, have read and approved its final version before submission.

Acknowledgment

The authors highly appreciate Alexey V. Novikov, Director of the Moscow Regional Medical Information and Analytical Center for the provided information.

Anton V. Molochkov – MD, PhD, Professor, Deputy Director[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6456-998X. E-mail: a.molochkov@monikiweb.ru

Dmitry E. Karateev – MD, PhD, Head of Department of Rheumatology; Professor, Chair of Therapy, Postgraduate Training Faculty[1]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-2352-4080
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 74 16.
E-mail: dekar@inbox.ru

Ekaterina Yu. Ogneva – MD, PhD, Deputy Director, Associate Professor, Chair of Healthcare Management and Public Health, Postgraduate Training Faculty[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9780-2442. E-mail: e.ogneva@monikiweb.ru

Alexey B. Zulkarnaev – MD, PhD, Associate Professor; Professor, Chair of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs, Postgraduate Training Faculty[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5405-7887. E-mail: 7059899@gmail.com

Elena L. Luchikhina – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Rheumatology; Associate Professor, Chair of Therapy, Postgraduate Training Faculty[1]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-6519-1106. E-mail: eleluch@yandex.ru

Irina V. Makarova – Junior Research Fellow, Department of Rheumatology[1].
E-mail: ivmkabinetvmp@mail.ru

Dmitry Yu. Semenov – MD, PhD, Professor, Director[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2845-1703

[1] Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

Альманах клинической медицины. 2020; 48 (Спецвыпуск 1): S11–19. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-039

Экстракорпоральный фотоферез в лечении нового коронавирусного заболевания COVID-19 (серия клинических наблюдений)

Кильдюшевский А.В.[1] • Молочков А.В.[1] • Журавлев О.Р.[1] • Митина Т.А.[1] • Белоусов К.А.[1] • Захаров С.Г.[1] • Степанова Е.А.[1] • Семенов Д.Ю.[1]

Актуальность. У большинства инфицированных SARS-CoV-2 заболевание протекает бессимптомно или с незначительными клиническими проявлениями, выздоровление наступает без применения агрессивной терапии. Вместе с тем есть категория больных, нуждающихся в специфическом лечении, а также группа пациентов с высоким риском тяжелого течения заболевания. Контроль виремии с помощью противовирусной терапии представляется не лучшей терапевтической стратегией, поскольку противовирусные препараты не только обладают выраженной токсичностью, но также могут подавлять выработку противовирусных антител и дезинтегрировать адоптивный иммунитет против SARS-CoV-2. Вследствие высокой корреляции между тяжестью симптомов у пациентов с COVID-19 и воспалением для лечения этого заболевания были предложены противовоспалительные кортикостероиды. Однако клинические данные не подтверждают системное назначение кортикостероидов для лечения пациентов с тяжелой формой COVID-19. Такая терапия может иметь негативный эффект из-за подавления адоптивной иммунной системы. В связи с этим наиболее эффективной терапевтической стратегией может стать разработка терапевтических средств, модулирующих воспаление без ущерба для адоптивного иммунного ответа, или использование уже имеющихся. **Цель –** оценка клинической эффективности и безопасности метода клеточной биотерапии экстракорпорального фотофереза (ЭКФ) в лечении пациентов с новым коронавирусным заболеванием COVID-19 средней степени тяжести. **Материал и методы.** В исследование включено 4 пациента (3 женщины и 1 мужчина) с наличием подтвержденной методом генамплификации инфекции SARS-CoV-2 (диагнозом COVID-19). Возраст больных варьировал от 42 до 60 лет. У всех больных по результатам рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) легких диагностирована двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония (градация не менее КТ-2 – поражение легочной ткани от 25 до 60%). До поступления в стационар все пациенты получали антибактериальную (азитромицин 500 мг в день и левофлоксацин / амоксициллин в сочетании с клавулановой кислотой 500 мг 2 раза в день) и жаропонижающую терапию по поводу лихорадки до 38,5–39 °С, которая носила торпидный характер. Амбулаторное лечение характеризовалось признаками прогрессирования дыхательной недостаточности, его длительность составила от 8 до 14 дней. Помимо среднетяжелого торпидного течения вирусной пневмонии у 3 пациентов отмечались изменения в общем анализе крови: гипохромная анемия, лейкопения / лейкопения с лимфопенией, умеренная тромбоцитопения. У 3 пациентов определялся высокий уровень С-реактивного белка. Медикаментозная терапия в стационаре включала азитромицин 500 мг в день и левофлоксацин 500 мг 2 раза в день, гидроксихлорохин 200 мг 2 раза в день и низкомолекулярный гепарин (эноксапарин натрия 0,4 мл, по 4000 анти-Ха МЕ, подкожно 2 раза в день). На фоне проводимой медикаментозной терапии у больных регистрировали признаки прогрессирования дыхательной недостаточности в виде нарастания одышки и постепенного снижения показателей сатурации с 96 до 92%. Выделение мононуклеарных клеток проводили на клеточном сепараторе крови прерывистого действия Haemonetics MCS+ (Haemonetics Corp., США) с последующим облучением клеток на отечественном экстракорпоральном облучателе крови «Юлия» (ЗАО НПКФ «Метом», Российская Федерация). В качестве фотосенсибилизатора использовали отечественный препарат Аммифурин (ЗАО «Фармцентр ВИЛАР», Российская Федерация). Троим пациентам сеансы ЭКФ были проведены дважды с интервалом в 24 часа, 1 пациентка прошла сеанс ЭКФ однократно. **Результаты.** У 3 пациентов, получивших 2 сеанса ЭКФ, в течение последующих 4 дней (96 часов) при контрольной РКТ легких отмечалась инволюция рентгенологических признаков вирусной пневмонии с уровня КТ-2 до КТ-1 (менее 25% поражения легочной ткани). У 1 пациентки на контрольной РКТ легких имелись признаки пневмонии в стадии разрешения, а уровень поражения легочной ткани составлял не более 5%. В 3 наблюдениях спустя 4 дня после проведения 2 сеансов ЭКФ отмечена нормализация уровня С-реактивного белка. Через 24 часа после проведения единственного сеанса ЭКФ восстановились нормальные значения лейкоцитов, лейкоцитарной формулы и тромбоцитов. У 3 пациентов контрольные исследования на определение вирусной РНК, проведенные в течение 2–4 дней после ЭКФ, были отрицательными. Клинически эти результаты сопровождались нормализацией температуры, отсутствием прогрессирования дыхательной недостаточности и сокращением срока пребывания в стационаре. **Заключение.** Применение ЭКФ у 4 больных с инфекцией SARS-CoV-2 средней степени тяжести способствовало быстрому купированию клинической симптоматики, снижению воспалительного процесса и восстановлению дыхательных нарушений во всех случаях. Данное наблюдение позволяет признать ЭКФ эффективным и безопасным методом лечения больных COVID-19 средней степени тяжести и рассматривать его как перспективный адъювантный метод для применения в группе больных высокого риска с целью профилактики драматического исхода болезни.

Ключевые слова: экстракорпоральный фотоферез, COVID-19, SARS-CoV-2, пневмония

Для цитирования: Кильдюшевский АВ, Молочков АВ, Журавлев ОР, Митина ТА, Белоусов КА, Захаров СГ, Степанова ЕА, Семенов ДЮ. Экстракорпоральный фотоферез в лечении нового коронавирусного заболевания COVID-19 (серия клинических наблюдений). Альманах клинической медицины. 2020;48(S1):S11–9. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-039.

Поступила 30.07.2020; доработана 26.08.2020; принята к публикации 27.08.2020; опубликована онлайн 09.09.2020

После сообщений в 2019 г. о пациентах с тяжелой пневмонией, вызванной коронавирусом в Китае, Всемирная организация здравоохранения присвоила возбудителю этого тяжелого острого респираторного синдрома (англ. severe acute respiratory syndrome, SARS) название SARS-CoV-2, а заболеванию, вызванному этим новым коронавирусом, – COVID-19. Существует высокая гомология между SARS-CoV-2 и SARS-CoV, а также коронавирусом ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) [1]. Однако новая коронавирусная инфекция COVID-19 обладает более высокой гетерогенностью клинических проявлений, что существенно затрудняет выработку тактики лечения этих больных. COVID-19 может протекать как бессимптомно, так и с клиническими проявлениями легкой и тяжелой формы заболевания. Распространенность бессимптомных случаев составляет более 80% [2, 3]. Тяжесть заболевания колеблется от легких и умеренных симптомов пневмонии (лихорадка, усталость и кашель) до тяжелых (одышка, тахипноэ, гипоксия, инфильтраты в легких). В 5% случаев у больных с клиническими проявлениями отмечаются критические состояния, обусловленные наличием острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточностью или пневмонией [4–6].

SARS-CoV-2 может запускать врожденные воспалительные реакции по нескольким путям. Один из путей включает в себя активацию TLR7/8 (англ. Toll-like receptor 7, 8). Эти рецепторы являются членами семейства Toll-подобных рецепторов, распознающих ассоциированные с патогеном молекулярные паттерны: вирусные одно- или двухцепочечные РНК. TLR7 преимущественно экспрессируется в плазмоцитоидных дендритных клетках, В-лимфоцитах, а также в легких, плаценте и селезенке, в то время как TLR8 в основном экспрессируется в миелоидных дендритных клетках, моноцитах и лимфоцитах легких [7, 8]. Высвобожденная вирусная РНК, взаимодействуя с этими рецепторами, приводит к активации дендритных клеток, вызывая $Th1^-$ и $CD8^+$ Т-клеточные реакции с выработкой провоспалительных цитокинов, хемокинов и интерферонов [9, 10].

В случаях когда система врожденного иммунного ответа формирует быстрые и адекватные воспалительные реакции, ограничивающие инфекцию и обеспечивающие возможность адоптивной иммунной системе сформировать достаточный иммунный ответ, заболевание приобретает легкую форму либо характеризуется бессимптомным течением. В этом случае вырабатываются антитела к различным белковым структурам вирусной оболочки, в том числе и к рецепторсвязывающему домену спайкового белка, который служит основным поверхностным антигеном вируса. Наличие антител к спайковому белку обеспечивает нейтрализацию вируса и блокирует возможность его перемещения внутрь клетки-мишени [11]. В этой связи определение нейтрализующих антител и степени их аффинности к спайковому белку могло бы иметь первостепенное значение для оценки степени выраженности и длительности иммунного ответа [12]. Однако исследования иммуноглобулинов к спайковому белку вируса SARS-CoV-2 должны проводиться на высоком уровне биобезопасности, что существенно затрудняет их широкое применение в клинической практике [13, 14]. В дальнейшем, в течение 7–10 дней после заражения, создаются условия, при которых обеспечиваются адоптивные механизмы Т-клеточной защиты против вируса.

Тяжесть клинической симптоматики объясняется недостаточностью или нарушением регуляции иммунного ответа в результате реакции врожденной иммунной системы на повреждение и инфекцию. Когда система врожденного противовирусного иммунного ответа (TLR 7/8) активирована дополнительными агонистами, присутствующими при хронических воспалительных процессах, создаются предпосылки, усиливающие рецепторный отклик, который предопределяет формирование неуправляемой активации иммунного ответа с утратой способности ограничивать воспалительный процесс. В последующем он прогрессирует, что приводит к дисбалансу адоптивных иммунных реакций, проявляющихся в виде неконтролируемой продукции провоспалительных цитокинов, которые вырабатываются $CD4^+$ Т-клетками I типа (Th1), стимулирующими гиперреактивность и гипервоспаление. Такое явление получило название «цитокиновый шторм». Эта реакция вызывает лимфопению, которая коррелирует с тяжестью заболевания и обусловлена снижением количества эффекторных $CD8^+$ Т-клеток и подавлением активности противовоспалительных $CD4^+$ Т-клеток II типа (Th2), что не позволяет адоптивной иммунной системе вырабатывать нейтрализующие вирус антитела и индуцировать стойкий клеточный иммунитет [15–17]. Разбалансированный гиперреактивный иммунный ответ становится одной из причин

Кильдюшевский Александр Вадимович – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. отделения клинической гематологии и иммунотерапии[1]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-7079-8383 ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (903) 614 86 65. E-mail: kildushev@yandex.ru

Молочков Антон Владимирович – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по науке и международным связям[1]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-7079-8383. E-mail: derma@monikiweb.ru

Журавлев Олег Романович – мл. науч. сотр. отделения клинической гематологии и иммунотерапии[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8457-2537

Митина Татьяна Алексеевна – д-р мед. наук, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7493-0030. E-mail: mi_69@inbox.ru

Белоусов Кирилл Александрович – науч. сотр. отделения клинической гематологии и иммунотерапии[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9028-7671. E-mail: kbel88@mail.ru

Захаров Сергей Геннадьевич – науч. сотр. отделения клинической гематологии и иммунотерапии[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2847-4374. E-mail: hematologymoniki@mail.ru

[1] ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

возникновения острого повреждения легких и острого респираторного дистресс-синдрома.

Второй путь активации воспалительного процесса реализуется через блокаду ангиотензинпревращающего фермента II (АПФ2; англ. angiotensin-converting enzyme II, ACE2). АПФ2 представляет собой высокоаффинный рецептор для спайкового белка SARS-CoV-2 [18–20]. Этот фермент в основном экспрессируется в альвеолярных клетках легких, клетках миокарда, проксимальных канальцев почек, уроэпителиальных клетках мочевого пузыря и семенниках [21–23]. Физиологическая активность АПФ2 жизненно важна для контроля воспаления в легких путем гидролиза воспалительного ангиотензина II до противовоспалительного ангиотензина 1-7 [24]. У пациентов с тяжелыми клиническими симптомами АПФ2 истощается вирусом SARS-CoV-2 [25]. Снижение уровня фермента может вызвать дисфункцию ренин-ангиотензиновой системы и усилить воспаление, отек легких и развитие острого респираторного дистресс-синдрома за счет повышения уровня ангиотензина II [26]. Как правило, симптомы коагулопатии коррелируют с гиперактивностью иммунной системы и тяжестью заболевания.

Терапевтические стратегии, нацеленные на вирус, а не на воспалительный иммунный ответ, не дают убедительных результатов лечения тяжелых случаев COVID-19 по причине иммуногенетических особенностей нового коронавирусного заболевания. В связи с этим нам представляется целесообразным обратить внимание на лечебные протоколы, направленные на борьбу с повреждающей ткани гиперактивностью иммунной системы, которые модулируют цитокиновый дисбаланс и стимулируют адоптивный иммунный ответ, включая выработку нейтрализующих вирус антител, а также клона эффекторных цитотоксических $CD8^+$ Т-лимфоцитов, необходимых для клиренса вируса и установления иммунологической памяти с целью защиты хозяина от рецидивирующей инфекции.

Экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ) – один из наиболее успешных протоколов восстановления дисбаланса иммунной системы при ряде аутоиммунных процессов. Он используется в качестве профилактики и купирования острой и хронической реакции отторжения в результате гиперреакции иммунной системы на аллотрансплантат при трансплантации солидных органов [27]. Как показали наши исследования, включение ЭКФ в протоколы лечения этих заболеваний способствовало восстановлению не только соотношения

Степанова Елена Александровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. диагностического отдела[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9037-0034. E-mail: stepanovamoniki@gmail.com

Семенов Дмитрий Юрьевич – д-р мед. наук, профессор, директор[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2845-1703. E-mail: moniki@monikiweb.ru

хелперных субпопуляций и производимых ими про- и противовоспалительных цитокинов, но и баланса между активационными и ингибирующими рецепторами эффекторных клеток, что, в свою очередь, содействовало существенному снижению гиперреактивности адоптивной иммунной системы и уменьшению выраженности воспалительного процесса [28, 29]. Основываясь на этих данных, мы разработали протокол клинических исследований для изучения эффективности ЭКФ у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 средней степени тяжести, находящихся в группе риска, в качестве профилактики развития тяжелого процесса, для восстановления цитокинового дисбаланса и модуляции адоптивной системы иммунного ответа.

Материал и методы

ЭКФ был применен у 4 пациентов с наличием подтвержденной методом генамплификации инфекции SARS-CoV-2 (диагнозом COVID-19), находившихся на лечении в инфекционном отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Эту небольшую по численности группу пациентов составили 3 женщины и 1 мужчина. Больные были в возрасте от 42 до 60 лет. В условиях реальной клинической практики группа пациентов, включенных в исследование, была различима по клиническим и лабораторным показателям: две пациентки 42 и 55 лет не имели сопутствующих заболеваний; пациентка 53 лет в анамнезе имела первичный гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита, в связи с чем постоянно принимала левотироксин натрия в дозировке 112 мг; пациент 60 лет страдал рассеянным склерозом и гипертонической болезнью. Вместе с тем у всех пациентов на момент включения в исследование по результатам рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) легких диагностирована двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония (градация не менее КТ-2 – поражение легочной ткани от 25 до 60%). Следует отметить, что до поступления в стационар все пациенты в амбулаторных условиях получали антибактериальную терапию (азитромицин 500 мг в день и левофлоксацин / амоксициллин в сочетании с клавулановой кислотой 500 мг 2 раза в день) и жаропонижающие средства по поводу лихорадки до 38,5–39 °С. У всех больных отмечались наличие сухого кашля, потеря обоняния, диарея, выраженная слабость.

[1] ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

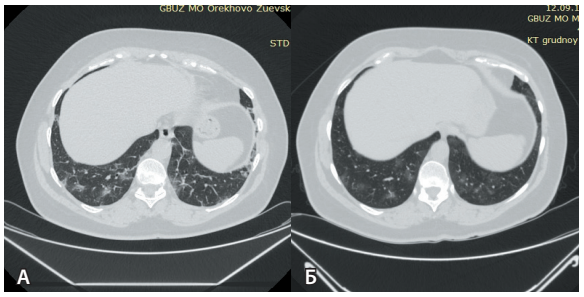


Рис. 1. Компьютерная томография грудной клетки пациентки З., 55 лет. Аксиальные срезы, легочное окно. **А** – первичное исследование: в базальных отделах нижних долей обоих легких определяются очаги уплотнения по типу «матового стекла» с ретикулярными изменениями. **Б** – исследование, выполненное через 10 дней: выраженная положительная динамика с регрессом ретикулярных изменений и снижением интенсивности очагов уплотнения

Длительность амбулаторного лечения колебалась от 8 до 14 дней, при этом у всех пациентов оставалась фебрильная лихорадка и прогрессировали признаки дыхательной недостаточности. При поступлении поражение легочной ткани у 3 пациентов было на уровне КТ-2. Примечательно, что у 1 пациентки по данным РКТ по месту жительства и на момент поступления в стационар была диагностирована двусторонняя вирусная пневмония с уровнем поражения КТ-1, и, несмотря на продолжающуюся медикаментозную терапию, уровень поражения прогрессировал до КТ-2 вкупе с ухудшением клинической симптоматики. Помимо среднетяжелого торпидного течения вирусной пневмонии у 3 пациентов отмечались изменения в общем анализе крови. В 2 случаях наблюдалась умеренная гипохромная анемия (уровень гемоглобина (Hb) 96 и 108 г/л), еще в двух имелась лейкопения / лейкопения с лимфопенией (абсолютное количество лимфоцитов $0{,}7 \times 10^9$/л) и умеренная тромбоцитопения до 97×10^9/л. Высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) (28,82; 27,08; 19,78 мг/л) не снижался у 3 пациентов даже на фоне медикаментозной терапии, проводимой в стационаре: азитромицин 500 мг в день и левофлоксацин 500 мг 2 раза в день, гидроксихлорохин 200 мг 2 раза в день и низкомолекулярный гепарин (эноксапарин натрия 0,4 мл, по 4000 анти-Ха МЕ, подкожно 2 раза в день), что клинически сопровождалось лихорадкой до фебрильных значений и выраженной слабостью, а у 1 пациента появились признаки прогрессии дыхательной недостаточности в виде нарастания одышки и постепенного снижения показателей сатурации с 96 до 93%.

В этой связи, учитывая недостаточный эффект проводимой медикаментозной терапии и реальную угрозу в отношении ухудшения состояния пациентов, был назначен ЭКФ. Выделение мононуклеарных клеток проводили на клеточном сепараторе крови прерывистого действия Haemonetics MCS+ (Haemonetics Corp., США) с последующим облучением клеток на отечественном экстракорпоральном облучателе крови «Юлия» (ОКУФКЭ 320/400-600/650-01, ЗАО НПКФ «Метом», Российская Федерация). В качестве фотосенсибилизатора использовали отечественный препарат Аммифурин (ЗАО «Фармцентр ВИЛАР», Российская Федерация). За 2 часа до проведения ЭКФ пациенты получали фотосенсибилизатор (Аммифурин в дозе 0,8 мг/кг), затем проводили выделение мононуклеарных клеток из 1200–1500 мл периферической крови. Общий объем мононуклеарной взвеси за сеанс составлял до 30 мл. Выделенные клетки подвергали облучению ультрафиолетовым светом (длина волны 320–400 нм, мощность светового потока 2 Дж/см^2) и реинфузировали. Троим пациентам сеансы ЭКФ были проведены дважды с интервалом в 24 часа, одна пациентка прошла сеанс ЭКФ однократно.

Этическая экспертиза. Этическая экспертиза проводилась в соответствии со ст. 32 «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан». Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом (протокол заседания комитета по этике при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского № 7 от 09.07.2020). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

У 3 пациентов, получивших по 2 сеанса ЭКФ, в течение последующих 4 дней (96 часов) при контрольной РКТ легких отмечалась инволюция рентгенологических признаков вирусной пневмонии с уровня КТ-2 до КТ-1 (менее 20% поражения легочной ткани) (рис. 1, 2). Одной пациентке контрольная РКТ легких была проведена на 15-е сутки после выписки из стационара – по заключению с места жительства имелись признаки пневмонии в стадии разрешения, а уровень поражения легочной ткани составлял не более 5%. В 3 наблюдениях, ранее демонстрировавших высокие показатели СРБ, спустя 4 дня после проведения 2 сеансов ЭКФ отмечалась нормализация его уровня. Через 24 часа после проведения единственного сеанса ЭКФ восстановились нормальные значения лейкоцитов, лейкоцитарной формулы и тромбоцитов. У 3 пациентов через 2–4 дня после ЭКФ вирусная РНК в материале исследования не определялась. Клинически эти результаты сопровождались нормализацией температуры тела, регрессом дыхательной недостаточности и сокращением срока пребывания в стационаре (таблица). У 1 пациентки отмечались тошнота и отсутствие аппетита в течение суток после проведения сеанса ЭКФ. Эту реакцию мы связываем с приемом фотосенсибилизатора.

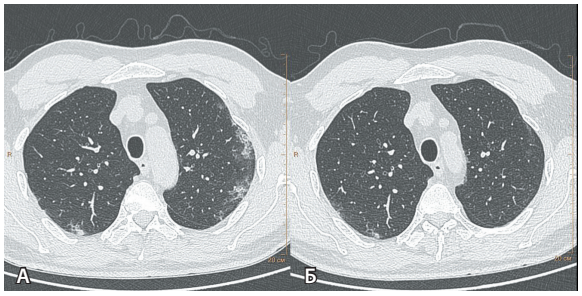


Рис. 2. Компьютерная томография грудной клетки пациента М., 60 лет. Аксиальные срезы, легочное окно. **А** – первичное исследование: в верхних долях обоих легких определяются очаги и участки уплотнения по типу «матового стекла» с ретикулярными изменениями. **Б** – исследование, выполненное через 13 дней: выраженная положительная динамика с регрессом ретикулярных изменений и снижением размеров и интенсивности очагов и участков уплотнения

Обсуждение

Несмотря на то что более чем у 90% инфицированных SARS-CoV-2 заболевание протекает бессимптомно или с незначительными клиническими проявлениями, и эти больные выздоравливают без применения агрессивной терапии, есть категория больных, которые нуждаются в специфическом лечении; кроме того, у определенной группы пациентов наблюдается высокий риск тяжелого течения заболевания. Появляющиеся данные, связанные с механизмом, обусловливающим тяжесть заболевания, и потенциальными методами лечения таких пациентов, не систематизированы и носят разрозненный, а порой и противоречивый характер. При этом хорошо организованные проспективные и рандомизированные способы оценки того или иного метода лечения отсутствуют. Все это подвигает сосредоточиться на разработке эффективных иммуногенетических подходов к терапии этого инфекционного процесса. Критический анализ литературы показывает: тяжесть инфекции SARS-CoV-2 в первую очередь связана с нарушением регуляции воспалительных иммунных реакций, обусловленных, с одной стороны, присутствием дополнительных агонистов, усиливающих иммунный ответ, а с другой – недостаточностью ингибирующих сигнальных молекул, обеспечивающих негативную реакцию, что приводит к неконтролируемой активации паттернраспознающих рецепторов (TLR 7/8), гиперпродукции провоспалительных цитокинов и «цитокиновому шторму». Контроль виремии с помощью противовирусной терапии в данном случае может быть не лучшей терапевтической стратегией, так как помимо того, что эти препараты обладают выраженной токсичностью, они могут

Клиническая характеристика 4 пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 до и после проведения двух сеансов экстракорпорального фотофереза

Данные пациента (№ п/п, пол, год рождения)	Сопутствующие заболевания	Данные РКТ легких			Показатели периферической крови		Уровень СРБ, мг/л		Показатель вирусной РНК (в мазке)	
		характер пневмонии	степень поражения, %							
			до	после	до	после	до	после	до	после
1. Ж; 1978	Нет	Двусторонняя	КТ-2 (25–51)	КТ-1 в стадии разрешения (5)	Лейкоциты 2,5 Лимфоциты (абс.) 700 Тромбоциты 97 000	Лейкоциты 4,24 Лимфоциты (абс.) 1441 Тромбоциты 183 000	Н/д	Н/д*	34,6	Нет
2. Ж; 1966	Нет	Двусторонняя	КТ-2 (25–50)	КТ-1 (20)	Hb 96 г/л**	Hb 99 г/л**	28,82	2,52	+ (уровень не указан)	Нет
3. Ж; 1967	Первичный гипотиреоз	Двусторонняя	КТ1 → КТ2 (60)	КТ-1 (10)	Лейкоциты $2,53 \times 10^9$	Лейкоциты $3,85 \times 10^9$	27,08	2,22	38,8	Н/д
1. М; 1959	Рассеянный склероз	Двусторонняя	КТ-2 (60)	КТ-1 в стадии обратного развития (20)	Hb 109 г/л**	Hb 110 г/л**	19,78	4,44	37,3	Нет

Hb – гемоглобин, н/д – нет данных, РКТ – рентгеновская компьютерная томография, СРБ – С-реактивный белок

* Проведен только 1 сеанс экстракорпорального фотофереза

** Уровень Hb может быть связан с иными причинами

подавлять выработку противовирусных антител и дезинтегрировать адоптивный иммунитет против SARS-CoV-2. Это во многих случаях связано с ингибированием протеазной активности лизосомы, клеточного компартмента, участвующего в процессинге генных последовательностей вирусного антигена с целью его презентации в иммуногенной форме в контексте с молекулами главного комплекса гистосовместимости II класса $CD4^+$ Т-клеткам для их активации. В результате снижается их участие в выработке В-клетками специфических антител, а также эффекторных $CD8^+$ Т-лимфоцитов.

Из-за высокой корреляции между тяжестью симптомов у пациентов с COVID-19 и воспалением для лечения этого заболевания были предложены противовоспалительные кортикостероиды [30]. Однако, согласно недавнему отчету, использование кортикостероидов (40 мг метилпреднизолона 1 или 2 раза в день) у 11 пациентов с COVID-19 в двух больницах Китая не снижало вирусную нагрузку и тяжесть клинической симптоматики [31]. В целом клинические данные не подтверждают целесообразность системного назначения кортикостероидов для лечения пациентов с тяжелой формой COVID-19. Скорее всего, их системное введение имеет негативный эффект из-за подавления адоптивной иммунной системы [32].

В свете вышесказанного наиболее эффективной терапевтической стратегией представляется разработка терапевтических средств, модулирующих воспаление без ущерба для адоптивного иммунного ответа, или использование уже имеющихся [33]. Результаты наших предварительных исследований на ограниченном количестве больных, получавших ЭКФ, убедительно показали достижение клинического эффекта уже после 1–2 процедур. У всех больных в короткий промежуток времени удалось не только приостановить прогрессирование клинической симптоматики, но и добиться выраженного регресса имеющихся нарушений, что не отмечалось при использовании других методов лечения.

Известно, что ЭКФ применяется при различных патологических состояниях в качестве наиболее эффективной иммуномодулирующей терапии. Отправной точкой для дальнейшего адекватного противовирусного ответа со стороны адоптивной иммунной системы становится именно коррекция выработки цитокинового профиля, на что мы указывали ранее [27]. В результате ЭКФ происходит сдвиг иммунного ответа, который восстанавливает дисбаланс Th1/Th2 вне зависимости от исходного соотношения между этими клетками. Выравнивание исходного дисбаланса служит следствием интерференции индуцирующих и ингибирующих сигнальных молекул, а также хемокинов, на уровне их транскрипции, что приводит к восстановлению межклеточного взаимодействия в фазе праймирования и в эффекторной фазе. Эта концепция подтверждена нами при проведении молекулярно-генетических исследований у пациентов после трансплантации почки. При реакции отторжения аллотрансплантата почки процессы чрезмерной активации иммунной системы, также как и при COVID-19, превалируют над ингибирующими, вызывая гиперпродукцию провоспалительных цитокинов. Включение в протокол лечения ЭКФ способствовало купированию реакции острого отторжения аллотрансплантата. Было определено, что это достигается благодаря снижению уровня экспрессии генов провоспалительных цитокинов *IL-1*, *IL-2* и *IFNG* и значительному повышению уровня экспрессии генов, которые кодируют белковые ингибирующие рецепторы: *PDL1* и *FOXP3* ($p = 0{,}0009$ и 0,0013 соответственно). Повышение экспрессии этих генов в конечном счете нормализует гомеокинез иммунного ответа при трансплантации органов [28, 29]. Есть все основания полагать, что и в основе лечебного действия ЭКФ при COVID-19 лежит негативная регуляция на уровне транскрипции генов, кодирующих белковые молекулы, принимающие участие в модуляции иммунного ответа.

Кроме того, известно, что при проведении ЭКФ у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями происходит необратимое сшивание ДНК в ядрах опухолевых лимфоцитов, находящихся на стадии митотического деления, что приводит к апоптозу этих клеток. Пиноцитоз с последующим процессингом фрагментов апоптотических опухолевых лимфоцитов дендритными клетками переключает их активность в сторону увеличения продукции противовоспалительных цитокинов [34]. Еще один возможный механизм действия ЭКФ – улучшение распознавания вирус-специфических антигенов Т-лимфоцитами за счет активной презентации антигена активированными дендритными клетками, даже в условиях минимальной виремии [35]. Эти механизмы определяют потенциал данной технологии в терапии онкогематологических, аутоиммунных заболеваний, а также при трансплантации солидных органов и вирусных заболеваниях.

Заключение

Текущая ситуация, сложившаяся в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, – отсутствие таргетных агентов, недостаточные знания особенностей патогенеза COVID-19 и его последствий – ограничивает возможности безопасного

применения медикаментозной терапии. При этом, на наш взгляд, противовирусная терапия может быть эффективной для облегчения симптомов заболевания либо в качестве профилактической стратегии, либо на самых ранних этапах вирусной инфекции. На более поздних этапах противовирусные препараты способны существенно снизить развитие стойкого и выраженного противовирусного иммунитета, подвергая пациентов риску рецидива заболевания через реинфекцию. Аналогичный результат может быть достигнут при использовании противовоспалительных препаратов, которые подавляют как врожденные, так и адоптивные иммунные реакции.

В контексте вышесказанного применение клеточного биотерапевтического метода ЭКФ у пациентов с новой коронавирусной инфекцией средней степени тяжести показало его высокую клиническую эффективность и безопасность. Данное наблюдение позволяет нам рекомендовать этот метод лечения больным с COVID-19 средней степени тяжести, находящимся в группе высокого риска тяжелого течения заболевания, с целью профилактики выраженных иммунологических нарушений и предотвращения «цитокинового шторма», а также для снижения вирусной нагрузки и сокращения сроков стационарного лечения. Учитывая первый положительный опыт применения ЭКФ на ограниченном количестве больных и основываясь только на клинической симптоматике, считаем целесообразным продолжить данную работу в рамках протокола клинических исследований со сравнительным проспективным и рандомизированным подходом, включением широкой панели иммунологических и других лабораторных исследований.

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

А.В. Кильдюшевский – поиск и анализ литературы, обработка и обсуждение результатов исследования, написание текста; А.В. Молочков – концепция и дизайн исследования, редактирование рукописи; О.Р. Журавлев, К.А. Белоусов и С.Г. Захаров – ведение пациентов в стационаре, редактирование рукописи; Т.А. Митина – концепция и дизайн статьи, интерпретация клинических данных, поиск и анализ литературы, написание и редактирование текста; Е.А. Степанова – описание и интерпретация компьютерных томографических исследований, редактирование рукописи; Д.Ю. Семенов – утверждение финальной версии статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Kim JM, Chung YS, Jo HJ, Lee NJ, Kim MS, Woo SH, Park S, Kim JW, Kim HM, Han MG. Identification of Coronavirus Isolated from a Patient in Korea with COVID-19. Osong Public Health Res Perspect. 2020;11(1):3–7. doi: 10.24171/j.phrp.2020.11.1.02.
2. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. Euro Surveill. 2020;25(10):2000180. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180.
3. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, Yu J, Kang M, Song Y, Xia J, Guo Q, Song T, He J, Yen HL, Peiris M, Wu J. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. N Engl J Med. 2020;382(12):1177–9. doi: 10.1056/NEJMc2001737.
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
5. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, Wang M. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. JAMA. 2020;323(14):1406–7. Epub ahead of print. doi: 10.1001/jama.2020.2565.
6. 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;382(18):1708–20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
7. Ioannidis I, Ye F, McNally B, Willette M, Flaño E. Toll-like receptor expression and induction of type I and type III interferons in primary airway epithelial cells. J Virol. 2013;87(6):3261–70. doi: 10.1128/JVI.01956-12.
8. Lafferty EI, Qureshi ST, Schnare M. The role of toll-like receptors in acute and chronic lung inflammation. J Inflamm (Lond). 2010;7:57. doi: 10.1186/1476-9255-7-57.
9. Simmons G, Reeves JD, Rennekamp AJ, Amberg SM, Piefer AJ, Bates P. Characterization of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV) spike glycoprotein-mediated viral entry. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101(12):4240–5. doi: 10.1073/pnas.0306446101.
10. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020;30(3):269–71. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
11. Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, Nix WA, Campagnoli R, Icenogle JP, Peñaranda S, Bankamp B, Maher K, Chen MH, Tong S, Tamin A, Lowe L, Frace M, DeRisi JL, Chen Q, Wang D, Erdman DD, Peret TC, Burns C, Ksiazek TG, Rollin PE, Sanchez A, Liffick S, Holloway B, Limor J, McCaustland K, Olsen-Rasmussen M, Fouchier R, Günther S, Osterhaus AD, Drosten C, Pallansch MA, Anderson LJ, Bellini WJ. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. Science. 2003;300(5624):1394–9. doi: 10.1126/science.1085952.
12. Yang ZY, Huang Y, Ganesh L, Leung K, Kong WP, Schwartz O, Subbarao K, Nabel GJ. pH-dependent entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus is mediated by the spike glycoprotein and enhanced by dendritic cell transfer through DC-SIGN. J Virol. 2004;78(11):

5642–50. doi: 10.1128/JVI.78.11.5642-5650.2004.
13. Wu HS, Chiu SC, Tseng TC, Lin SF, Lin JH, Hsu YH, Wang MC, Lin TL, Yang WZ, Ferng TL, Huang KH, Hsu LC, Lee LL, Yang JY, Chen HY, Su SP, Yang SY, Lin SY, Lin TH, Su IS. Serologic and molecular biologic methods for SARS-associated coronavirus infection, Taiwan. Emerg Infect Dis. 2004;10(2): 304–10. doi: 10.3201/eid1002.030731.
14. Nie Y, Wang G, Shi X, Zhang H, Qiu Y, He Z, Wang W, Lian G, Yin X, Du L, Ren L, Wang J, He X, Li T, Deng H, Ding M. Neutralizing antibodies in patients with severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. J Infect Dis. 2004;190(6):1119–26. doi: 10.1086/423286.
15. 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;323(11):1061–9. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
16. Vaninov N. In the eye of the COVID-19 cytokine storm. Nat Rev Immunol. 2020;20(5):277. doi: 10.1038/s41577-020-0305-6.
17. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. Semin Immunopathol. 2017;39(5):517–28. doi: 10.1007/s00281-017-0639-8.
18. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature. 2003;426(6965):450–4. doi: 10.1038/nature02145.
19. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020;579(7798):270–3. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
20. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020;181(2):271–80.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
21. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. Front Med. 2020;14(2):185–92. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0.
22. Sun P, Lu X, Xu C, Wang Y, Sun W, Xi J. CD-sACE2 inclusion compounds: An effective treatment for coronavirus disease 2019 (COVID-19). J Med Virol. 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1002/jmv.25804.
23. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol. 2020;17(5):259–60. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.
24. Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. Curr Opin Pharmacol. 2006;6(3):271–6. doi: 10.1016/j.coph.2006.03.001.
25. Abassi ZA, Skorecki K, Heyman SN, Kinaneh S, Armaly Z. Covid-19 infection and mortality: a physiologist's perspective enlightening clinical features and plausible interventional strategies. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2020;318(5):L1020–2. doi: 10.1152/ajplung.00097.2020.
26. Marshall RP, Gohlke P, Chambers RC, Howell DC, Bottoms SE, Unger T, McAnulty RJ, Laurent GJ. Angiotensin II and the fibroproliferative response to acute lung injury. Am J Physiol Lung

Extracorporeal photopheresis in the treatment of the novel coronavirus disease COVID-19 (a case series)

A.V. Kildyushevsky[1] • A.V. Molochkov[1] • O.R. Zhuravlev[1] • T.A. Mitina[1] • K.A. Belousov[1] • S.G. Zakharov[1] • E.A. Stepanova[1] • D.Yu. Semenov[1]

Rationale: Most people infected with SARS-CoV-2 have asymptomatic or minor clinical manifestations and recover without any aggressive therapy. However, there are patient categories in need of specific treatment and those at high risk of severe disease. Control of viremia with antiviral therapy may not be the best therapeutic strategy, since, in addition to substantial toxicity, antiviral agents can suppress the production of antiviral antibodies and disintegrate adoptive immunity against SARS-CoV-2. Due to a high correlation between the symptoms severity in patients with COVID-19 and inflammation, anti-inflammatory corticosteroids have been proposed to treat the disease. However, clinical data do not support the systemic administration of corticosteroids for the treatment of patients with severe COVID-19. Such treatment may have a negative effect due to suppression of the adoptive immune system. In this regard, the development or use of already available of agents that modulate inflammation without compromising the adoptive immune response could be the most effective therapeutic strategy. **Aim:** To evaluate clinical efficacy and safety of the cell biotherapy technique, the extracorporeal photopheresis (ECP), in the treatment of patients with moderately severe new coronavirus disease COVID-19. **Materials and methods:** The study included four patients (three women and one man, age 42 to 60 years), with SARS-CoV-2 infection confirmed by gene amplification. All patients had CT-confirmed bilateral multisegmental viral pneumonia (grades ≥ 2, i.e. with 25 to 60% involvement of the lungs). Prior to admission, all patients received antibiotics (azithromycin 500 mg daily and levofloxacin / amoxicillin clavulanate 500 mg BID) and antipyretics for torpid fever of up to 38.5–39 °C. The outpatient treatment lasted for 8 to 14 days, with signs of progressive respiratory failure. In addition to the moderately severe and torpid course of viral pneumonia, three patients showed hematology test abnormalities, such as hypochromic anemia, leukopenia, leukopenia/lymphopenia, and moderate thrombocytopenia. Three patients had high C-reactive protein (CRP) levels. Inpatient treatment consisted of azithromycin 500 mg daily, levofloxacin 500 mg BID, hydroxychloroquine 200 mg BID, and low molecular weight heparin (enoxaparin 0.4 ml, 4000 anti-Xa IU, s.c. BID). Despite the treatment, the patients showed signs of progressive respiratory failure, with increasing dyspnea and gradual decrease in saturation from 96% to 92%. Isolation of peripheral blood mononuclear cells was done in an intermittent blood separator "Haemonetics MCS+" (USA), with subsequent cell irradiation with an extracorporeal blood irradiator (OKUFKE 320/400-600/650-01 "Yulia",

Cell Mol Physiol. 2004;286(1):L156–64. doi: 10.1152/ajplung.00313.2002.

27. Кильдюшевский АВ, Молочков ВА, Митина ТА, Мойсюк ЯГ, Молочков АВ. Экстракорпоральный фотоферез – неспецифический метод иммунотерапии аутоиммунных заболеваний и Т-клеточной лимфомы кожи (обзор литературы и собственные исследования). Альманах клинической медицины. 2019;47(5):419–34. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-061. [Kil'dyushevskiy AV, Molochkov VA, Mitina TA, Moysyuk YaG, Molochkov AV. [Extracorporeal photopheresis as a non-specific immune therapy of autoimmune diseases and skin T-cell lymphoma (a review of the literature and own studies)]. Almanac of Clinical Medicine. 2019;47(5):419–34. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-061.]
28. Федулкина ВА, Кофиади ИА, Ватазин АВ, Кильдюшевский АВ, Чуксина ЮЮ, Зулькарнаев АБ. Разработка метода оценки уровня экспрессии генов, ответственных за активацию и ингибирование Т-клеточного ответа у реципиентов почечного трансплантата при проведении экстракорпоральной фотохимиотерапии. Клиническая лабораторная диагностика. 2018;63(3):173–8. doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-3-173-178. [Fedulkina VA, Kofiadi IA, Vatazin AV, Kildyushevsky AV, Chuksina YuYu, Zulkarnaev AB. [The development of technique of evaluation of genes' expression level responsible for activation and inhibition of T-cell response in recipients of renal transplant under application of extra-corporal photochemotherapy]. Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2018;63(3):173–8. Russian. doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-3-173-178.]
29. Козлов ИБ, Ватазин АВ, Кильдюшевский АВ, Зулькарнаев АБ, Федулкина ВА, Фаенко АП, Яздовский ВВ, Гудима ГО, Кофиади ИА. Анализ экспрессии генов иммунной системы, ответственных за активацию и ингибирование Т-клеточного иммунного ответа, у реципиентов почечного трансплантата после ЭКФ. Иммунология. 2020;41(1):20–30. doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-20-30. [Kozlov IB, Vatazin AV, Kildushevsky AV, Zulkarnaev AB, Fedulkina VA, Faenko AP, Yazdovsky VV, Gudima GO, Kofiadi IA. [Analysis of expression of immune system genes that are responsible for activation and inhibition of T-cell immune response in renal transplant recipients after extracorporeal photochemotherapy]. Immunology. 2020;41(1):20–30. Russian. doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-20-30.]
30. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020;395(10229):1033–4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
31. Zha L, Li S, Pan L, Tefsen B, Li Y, French N, Chen L, Yang G, Villanueva EV. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Med J Aust. 2020;212(9):416–20. doi: 10.5694/mja2.50577.
32. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Lancet. 2020;395(10223):473–5. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2.
33. Manjili RH, Zarei M, Habibi M, Manjili MH. COVID-19 as an Acute Inflammatory Disease. J Immunol. 2020;205(1):12–9. doi: 10.4049/jimmunol.2000413.
34. Berger CL, Hanlon D, Kanada D, Girardi M, Edelson RL. Transimmunization, a novel approach for tumor immunotherapy. Transfus Apher Sci. 2002;26(3):205–16. doi: 10.1016/s1473-0502(02)00014-9.
35. O'Brien CB, Mclaughlin SN, Stouch BC, inventors and assignees. Photopheresis treatment of chronic HCV infections. United States Patent Application 20040062754, A1. 2004 Apr 1.

ZAO NPKF "METOM", Russia). Ammifurin (ZAO "Pharmcenter VILAR", Russia) was used as a photosensitizer. Three patients had two ECP sessions with an interval of 24 hours, and one patient had one ECP session. **Results:** In three patients who had received two ECP sessions, there was a regression of radiographic signs of viral pneumonia from CT2 to CT1 (less than 25% of lung tissue involvement) during the next four days (96 hours). In one patient, the follow-up CT showed resolving pneumonia with less than 5% involvement of the lungs. The patients (n = 3) with baseline high CRP levels showed their normalization at 4 days after two ECP sessions. At 24 hours after a single ECP session, leukocyte count and differential, as well as platelets were restored. In three patients, viral RNA tests within 2 to 4 days after ECP were negative. These results were associated with normalization of body temperature, no further progression of respiratory failure, and a reduction in hospital stay. **Conclusion:** The use of ECP in 4 patients with moderately severe SARS-CoV-2 infection has contributed to the rapid relief of clinical symptoms, resolution of the inflammation and restoration of respiratory abnormalities in all of them. These observations allow us to consider ECP as an effective and safe method of treatment for moderately severe COVID-19 and a promising adjuvant method in the high-risk patients in order to prevent an unfavorable disease outcome.

Key words: extracorporeal photopheresis, COVID-19, SARS-CoV-2, pneumonia

For citation: Kildyushevsky AV, Molochkov AV, Zhuravlev OR, Mitina TA, Belousov KA, Zakharov SG, Stepanova EA, Semenov DYu. Extracorporeal photopheresis in the treatment of the novel coronavirus disease COVID-19 (a case series). Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(S1):S11–9. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-039.

Received 30 July 2020; revised 26 August 2020; accepted 27 August 2020; published online 9 September 2020

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

A.V. Kildyushevsky, literature search and analysis, data management and discussion of the results, text writing; A.V. Molochkov, the study concept and design, text editing; O.R. Zhuravlev, K.A. Belousov and S.G. Zakharov, patient management in the hospital, text editing; T.A. Mitina, the study concept and design, interpretation of clinical data, literature search and analysis, text writing and editing; E.A. Stepanova, analysis and interpretation of computed tomography scans, text editing; D.Yu. Semenov, approval of the final version of the manuscript. All the authors have made their significant contributions to the research and preparation of the article, have read and approved the final version before submission.

Alexander V. Kildyushevsky – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Department of Clinical Hematology and Immunotherapy[1]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-7079-8383
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (903) 614 86 65.
E-mail: kildushev@yandex.ru

Anton V. Molochkov – MD, PhD, Professor, Deputy Director[1]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-7079-8383. E-mail: derma@monikiweb.ru

Oleg R. Zhuravlev – Junior Research Fellow, Department of Clinical Hematology and Immunotherapy[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8457-2537

Tatiana A. Mitina – MD, PhD, Head of the Department of Clinical Hematology and Immunotherapy[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7493-0030. E-mail: mi_69@inbox.ru

Kirill A. Belousov – Research Fellow, Department of Clinical Hematology and Immunotherapy[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9028-7671.
E-mail: kbel88@mail.ru

Sergey G. Zakharov – Research Fellow, Department of Clinical Hematology and Immunotherapy[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2847-4374.
E-mail: hematologymoniki@mail.ru

Elena A. Stepanova – MD, PhD, Leading Research Fellow, Diagnostic Department[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9037-0034.
E-mail: stepanovamoniki@gmail.com

Dmitry Yu. Semenov – MD, PhD, Professor, Director[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2845-1703. E-mail: moniki@monikiweb.ru

[1] Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

Альманах клинической медицины. 2020; 48 (Спецвыпуск 1): S20–26. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-032

Состояние органа зрения у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Рябцева А.А.[1] • Гришина Е.Е.[1] • Андрюхина О.М.[1] • Коврижкина А.А.[1] • Андрюхина А.С.[1]

Рябцева Алла Алексеевна – д-р мед. наук, профессор, руководитель офтальмологического отделения, отдел головы и шеи[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1104-4047
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация.
Тел.: +7 (925) 508 74 96.
E-mail: ryabtseva1953@mail.ru

Гришина Елена Евгеньевна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. онкологического отдела[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2668-9136

Андрюхина Ольга Михайловна – ст. науч. сотр. офтальмологического отделения, отдел головы и шеи[1]

Коврижкина Алина Алексеевна – науч. сотр. офтальмологического отделения, отдел головы и шеи[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5952-2183

Андрюхина Анна Сергеевна – мл. науч. сотр. офтальмологического отделения, отдел головы и шеи[1]

Актуальность. Появление в мире новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, привело к пандемии. Наблюдается выраженный полиморфизм клинических проявлений и высокая смертность в связи с быстрым развитием острого респираторного дистресс-синдрома. Описанные изменения со стороны органа зрения в основном связаны с поражением конъюнктивы в период манифестации заболевания. **Цель –** изучить изменения органа зрения у пациентов, перенесших COVID-19. **Материал и методы.** На базе офтальмологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского обследовано 23 пациента в сроке 44–85 дней от начала появления симптомов, из них 6 (26%) мужчин, 17 (74%) женщин. Средний возраст составил 42,39 года. Всем пациентам помимо стандартного офтальмологического обследования проводили оптическую когерентную томографию (ОКТ), аутофлуоресценцию, измерение контрастной и цветовой чувствительности при разных источниках освещения и оценку слезопродукции. **Результаты.** В позднем периоде реконвалесценции сохраняются жалобы на «сухость» глаз, нарушение цветоощущения при неизмененной остроте зрения. При ОКТ-исследовании перипапиллярной сетчатки во внутренних слоях обнаружены мелкие гиперрефлективные очажки. **Заключение.** Изменения органа зрения у пациентов, перенесших COVID-19, преимущественно связаны с состоянием глазной поверхности, нарушением цветоощущения и изменением архитектоники во внутренних слоях сетчатки, что может сохраняться длительное время в период реконвалесценции.

Ключевые слова: COVID-19, синдром сухого глаза, оптическая когерентная томография, офтальмология

Для цитирования: Рябцева АА, Гришина ЕЕ, Андрюхина ОМ, Коврижкина АА, Андрюхина АС. Состояние органа зрения у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Альманах клинической медицины. 2020;48(S1):S20–6. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-032.

Поступила 13.07.2020; доработана 29.07.2020; принята к публикации 30.07.2020; опубликована онлайн 14.08.2020

[1] ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

С декабря 2019 г. в мире обострилась эпидемическая обстановка в связи с выявлением нового вида коронавируса SARS-CoV-2, вызывающего заболевание, названное COVID-19 [1]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, к июню 2020 г. число заболевших во всем мире составило 8 993 659 случаев, среди них 469 587 смертельных исходов [2]. Новая коронавирусная инфекция при наиболее тяжелом ее течении приводит к развитию острого респираторного дистресс-синдрома – состояния, угрожающего жизни [3]. По данным Роспотребнадзора, на 24 июня 2020 г. в России подтвержден 606 881 случай заболевания в 85 регионах [4].

Вирус SARS-CoV-2 имеет высокую тропность к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента II типа. Эти рецепторы наиболее часто встречаются на клетках дыхательного тракта, органов желудочно-кишечного тракта, сердца, центральной нервной системы (ЦНС) и почек. Учитывая разнообразную локализацию клеток-мишеней для SARS-CoV-2, диагностируется вариабельность клинических проявлений новой коронавирусной инфекции [5]. Наиболее частые симптомы – лихорадка (98,6%), астения (69,6%), кашель (59,4%), миалгия (34,8%), одышка (30%) [6]. Поражение ЦНС при COVID-19 обусловлено нарушением гематоэнцефалического барьера путем ретроградного аксонального транспорта по черепным и периферическим нервам, в связи с чем у пациентов наблюдаются аносмия и нарушение восприятия вкуса [7].

По данным L. Chen и соавт., выявлено немало случаев различных поражений органа зрения при COVID-19, что подтверждено в других исследованиях [8, 9]. Наиболее часто диагностировали конъюнктивиты (от 0,8 до 5%), хемоз конъюнктивы, слезотечение и нарушение слезопродукции. Реже отмечали боли в глазу, ощущение инородного тела, зуд. Ряд авторов наблюдали ситуации, когда гиперемия конъюнктивы предшествовала развитию пневмонии [10].

Вследствие быстрого появления симптомов угрожающих жизни состояний, необходимости в использовании средств индивидуальной защиты у врачей, высокой вирулентности SARS-CoV-2, потребности в самоизоляции пациентов с легкой формой течения COVID-19 диагностика и обследование изменений заднего отрезка глаза весьма затруднительны и возможны только в период реконвалесценции больного. Имеются единичные публикации зарубежных авторов об изменениях во внутренних слоях сетчатки у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию [11, 12]. Изменения сетчатки могут также возникать в результате лечения COVID-19 ретинотоксичными препаратами хлорохина и гидроксихлорохина и проявляться снижением контрастной и цветовой чувствительности, вплоть до появления абсолютных скотом в поле зрения [13–15].

Последствия инфицирования вирусом SARS-CoV-2 полиморфичны, а значит, должны детально изучаться различными специалистами.

Цель работы – изучить изменения органа зрения у пациентов, перенесших COVID-19.

Материал и методы

На базе офтальмологического отделения МОНИКИ обследовано 23 пациента, из них 6 (26%) мужчин, 17 (74%) женщин. Средний возраст составил 42,39 года. Критериями включения были характерные симптомы для коронавирусной инфекции и наличие титра IgG к коронавирусу > 10, определенное методом иммуноферментного анализа. Критерием исключения стала офтальмологическая патология в анамнезе до регистрации COVID-19. В соответствии с Временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции больные COVID-19 получали симптоматическую иммуномодулирующую, противовирусную, антикоагулянтную, профилактическую антибактериальную терапию, а также гидроксихлорохин. Всем пациентам проводили традиционный офтальмологический осмотр, включающий визометрию, кераторефракцию и тонометрию на приборе TRK-II (Topcon, Япония), а также биомикроскопию и офтальмоскопию при помощи линзы 78D. Кроме того, выполнялась оптическая когерентная томография (ОКТ) на приборе Spectralis (Heidelberg Engineering, Германия), оценка контрастности зрения по таблицам MARS, оценка цветовосприятия по таблицам Юстовой в различных спектральных условиях искусственного освещения.

Цветочувствительность была проверена у 16 человек (31 глаз), средний возраст 42,8 года. Группу контроля составили 16 человек (30 глаз), средний возраст 43,1 года. Учитывая зависимость функции цветоощущения от возраста пациента, в основной и контрольной группах было выделено по две подгруппы: моложе 50 лет; 50 лет и старше. В основной подгруппе моложе 50 лет было 11 пациентов (22 глаза), в подгруппе старше 50 лет – 5 больных (9 глаз). В подгруппу сравнения моложе 50 лет были включены 8 человек (16 глаз), старше 50 лет – 8 человек (14 глаз). Использована стандартная лампа накаливания с цветовой температурой (Тц) 2500 К, светодиодная лампа теплого белого света с Тц 2700 К и светодиодная лампа холодного белого света с Тц 4000 К при единой освещенности 450 лк. Для оценки цветослабости применялась классификация форм цветового зрения Нюберга – Раутиана – Юстовой: протодефицит (нарушение восприятия красного цвета), дейтеродефицит (нарушение восприятия зеленого цвета), тритодефицит (нарушение восприятия синего цвета). Для оценки слезопродукции выполнялись пробы Ширмера и Норна.

Статистический анализ проводили в программе IBM SPSS Statistics v25 (IBM corp., США).

Для качественных признаков рассчитывали абсолютные (n) и относительные (%) частоты. Частоты в двух группах сравнивали с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера в случае ожидаемых значений частот ≤ 5. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Все пациенты были обследованы на 44–85-й день от начала клинических проявлений в зависимости от сроков реконвалесценции каждого пациента. Положительный назофарингеальный мазок на полимеразную цепную реакцию к РНК SARS-CoV-2 был обнаружен у 16 (69,6%) человек. Титр антител IgG при проведении иммуноферментного анализа на момент включения в исследование варьировал у всех пациентов от 12,73 до 405,567. Клинические проявления у пациентов исследуемой группы обобщены в табл. 1.

Стационарное лечение получали 10 (43,5%) пациентов, остальные находились на самоизоляции под контролем участкового терапевта. Схема лечения в условиях стационара и на дому соответствовала Временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации [16] и подбиралась индивидуально в зависимости от общего состояния пациента. Лечение препаратами гидроксихлорохина получали 14 (60,9%) пациентов. Все пациенты с жалобами на аносмию отмечали одновременную потерю вкуса. Данное состояние длилось от нескольких часов до 4 и более недель.

Максимальная корригированная острота зрения у всех обследуемых составила 1,0 по таблице Сивцева – Головина. У 18 (78,3%) пациентов наблюдалась эмметропия, у 1 (4,3%) – гиперметропия слабой степени, у 3 (13,1%) – миопия средней степени и у 1 (4,3%) – миопия слабой степени. Показатели контрастной чувствительности по таблицам MARS находились в диапазоне от 1,44 до 1,8 (при норме от 1,5 до 2,0). Лишь у одной пациентки с жалобами на сложности фокусировки на дальнее и ближнее расстояние при нормальных значениях максимальной корригированной остроты зрения отмечено снижение контрастной чувствительности до 1,44. В целом контрастная чувствительность в основной и контрольной группах была в пределах возрастной нормы, статистически значимой разницы между группами не выявлено. Значения внутриглазного давления также были в пределах нормы и варьировались от 15 до 22 мм рт. ст. Среди жалоб со стороны органа зрения отмечалась впервые выявленная «сухость» глаз (у 3 (13,04%) пациентов), что было подтверждено проведением проб Ширмера (6 ± 1,5 мм, максимальное снижение до 3 мм) и Норна (4 ± 1 с), кратковременное обратимое затуманивание зрения (у 1 (4,3%) пациентки) и увеличение «мушек» перед глазами (у 1 (4,3%) пациентки). При исследовании переднего отрезка глаза не выявлено изменений, описанных в зарубежной литературе, таких как покраснение глаз за счет расширения конъюнктивальных сосудов, хемоз, ощущение инородного тела в глазах [8, 9]. При детальном обследовании слоев сетчатки и диска зрительного нерва с помощью ОКТ у 4 (17,4%) пациентов обнаружены локальные гиперрефлективные очажки во внутренних слоях сетчатки (в ганглиозном и внутреннем плексиформном слоях) перивазально. При офтальмоскопии изменений на глазном дне не наблюдалось, что, вероятно, связано с размером очагов и сроков с момента начала заболевания. Патогномоничные признаки хлорохиновой ретинопатии по данным офтальмоскопии и аутофлуоресценции глазного дна отсутствовали.

В основной группе в ходе исследования цветоощущения при использовании стандартной лампы накаливания с Тц 2500 К в 45,2% случаев (14 глаз) был выявлен протодефицит 1-й степени

Таблица 1. Сводные данные о пациентах

Показатель	Количество пациентов, абс. (%)
Поражение легких	14 (60,9)
КТ-1*	11 (78,6)
КТ-2*	1 (7,1)
КТ-3*	2 (14,3)
Слабость	14 (60,9)
Повышение температуры до 37,5 °С	14 (60,9)
Повышение температуры более 37,5 °С	9 (39,1)
Миалгия	4 (17,4)
Аносмия	12 (52,3)
Отсутствие вкуса	12 (52,3)
Одышка	6 (26,1)
Жалобы со стороны органа зрения	4 (17,4)
Утомляемость, депрессия	1 (4,3)
Бессимптомное течение	1 (4,3)

* Стадия пневмонии по данным компьютерной томографии

Таблица 2. Показатели нарушения цветовосприятия при использовании у пациентов различных источников освещения

Нарушение цветовосприятия	Источник освещения	Возраст, годы				Всего	
		< 50 лет		≥ 50 лет			
		COVID, n (%)	контроль, n (%)	COVID, n (%)	контроль, n (%)	COVID, n (%)	контроль, n (%)
Протодефицит 1-й степени	Лампа накаливания	8 (36,4)	2 (12,5)	6 (66,7)	9 (64,3)**	14 (45,2)	11 (36,7)
	Теплый диод	5 (22,7)	4 (25)	2 (22,2)	8 (57,1)	7 (22,6)	12 (40)
	Холодный диод	2 (9,1)	2 (12,5)	0	5 (35,7)	2 (6,5)	7 (23,3)
Дейтеродефицит 1-й степени	Лампа накаливания	14 (63,6)	4 (25)*	7 (77,8)	13 (92,9)**	21 (67,7)	17 (56,7)
	Теплый диод	7 (31,8)	4 (25)	1 (11,1)	10 (71,4)*, **	8 (25,8)	14 (46,7)
	Холодный диод	7 (31,8)	4 (25)	1 (11,1)	10 (71,4)*, **	8 (25,8)	14 (46,7)
Тритодефицит 1-й степени	Лампа накаливания	1 (4,5)	0	1 (11,1)	1 (7,1)	2 (6,5)	1 (3,3)
	Теплый диод	2 (9,1)	0	0	2 (14,3)	2 (6,5)	2 (6,7)
	Холодный диод	2 (9,1)	0	0	0	2 (6,5)	0

* $p < 0,05$ по сравнению с основной подгруппой пациентов моложе 50 лет

** $p < 0,05$ по сравнению с подгруппой контроля пациентов моложе 50 лет

и в 67,7% (21 глаз) – дейтеродефицит 1-й степени, тогда как при применении светодиодной лампы теплого белого света отмечалось существенное уменьшение количества случаев – до 22,6% (7 глаз) и 25,8% (8 глаз) соответственно. В то же время при использовании светодиодной лампы холодного белого света с Тц 4000 К протодефицит 1-й степени встречался в 6,5% случаев (2 глаза), а дейтеродефицит – в 25,8% (8 глаз). Патология в различении синего цвета была равна при использовании всех трех ламп и соответствовала 6,5% (2 глаза). В группе контроля при использовании стандартной лампы накаливания нарушение цветовосприятия по типу протодефицита 1-й степени отмечалось в 36,7% случаев (11 глаз), дейтеродефицита 1-й степени – 56,7% (17 глаз), при применении светодиодной лампы теплого белого света протодефицит 1-й степени наблюдался в 40% (12 глаз), а дейтеродефицит 1-й степени – в 46,7% (14 глаз). При использовании светодиодной лампы холодного белого света нарушение цветовосприятия красного цвета слабой степени наблюдалось в 23,3% (7 глаз), зеленого цвета – в 46,7% случаев (14 глаз). Нарушения восприятия синего цвета в группе контроля при использовании лампы накаливания выявлены у 3,3% (1 глаз) и при использовании теплого диода – у 6,7% пациентов (2 глаза). У переболевших COVID-19 пациентов тритодефицит слабой степени наблюдался при всех видах освещения и был равным 6,5% (2 глаза). В подгруппе моложе 50 лет у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение цветоощущения при использовании лампы накаливания в сравнении с теплым и холодным диодом, что особенно заметно в показателях различения зеленого цвета (табл. 2).

Обращает на себя внимание факт появления тритодефицита слабой степени в подгруппе моложе 50 лет у больных COVID-19 в отличие от здоровых пациентов.

Обсуждение

F. Freni и соавт. описывают появление синдрома сухого глаза, подтвержденного тестом Ширмера, у 36 (72%) пациентов в период манифестации инфекционного процесса, в дальнейшем жалобы сохранялись лишь у 12% [17]. Надо отметить, что данное обследование пациентов проводилось в ранней фазе заболевания и сразу после выздоровления. В нашем исследовании мы изучали симптоматику в поздний период реконвалесценции, и у всех пациентов с впервые возникшими жалобами на ощущение «сухости» глаз во время активной стадии заболевания сохранялись клинические проявления нарушения слезопродукции более 4 недель, что потребовало назначения препаратов искусственной слезы.

Авторы из Великобритании, описавшие изменения во внутренних слоях сетчатки в виде гиперрефлективных очажков по данным ОКТ, включали в исследование пациентов в период от 11 до 33 дней с момента появления симптомов COVID-19 [11]. В нашем исследовании идентичные очаги обнаружены у 2 пациентов, которые были осмотрены в наиболее ранний срок от начала симптомов; отсюда можно предположить, что данные изменения имеют кратковременный характер или могут быть побочным действием получаемой терапии.

В июне 2020 г. опубликована статья о выявлении повышения в плазме крови уровня биомаркеров повреждения ЦНС (глиальный фибриллярный кислый протеин – GFAP и сывороточный тонкий полипептидный нейрофиламент – NFL) при COVID-19, который коррелировал с тяжестью состояния пациентов, что доказывает повреждение ЦНС при инфицировании SARS-CoV-2 [18]. Обращает на себя внимание, что снижение контрастной чувствительности и цветоощущения у пациентки совпало с периодом временных когнитивных нарушений.

Нарушение цветоощущения в отношении синего цвета у молодых пациентов до 50 лет также может быть следствием вовлечения ЦНС. Идентичные проявления тритодефицита описаны при различных неврологических состояниях [19–21].

Заключение

Изменения органа зрения у пациентов, перенесших COVID-19, преимущественно связаны с глазной поверхностью и могут сохраняться длительное время в период реконвалесценции. В более детальном изучении нуждаются изменения на глазном дне, так как описанные в литературе клинические проявления могут иметь временный характер и/или возникать в период активной репликации вируса в организме. Для установления достоверной связи снижения контрастной чувствительности, нарушения цветоощущения и поражения центральной нервной системы необходимо увеличение когорты пациентов с расширенной оценкой неврологического статуса и динамическим наблюдением.

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

А.А. Рябцева – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Е.Е. Гришина – разработка дизайна клинической части исследования, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста; О.М. Андрюхина – разработка дизайна проекта, формирование групп пациентов, набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста; А.А. Коврижкина – разработка дизайна проекта, формирование групп пациентов, набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста; А.С. Андрюхина – формирование групп пациентов, набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература

1. Seah I, Agrawal R. Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Affect the Eyes? A Review of Coronaviruses and Ocular Implications in Humans and Animals. Ocul Immunol Inflamm. 2020;28(3):391–5. doi: 10.1080/09273948.2020.1738501.
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) situation report 155 [Internet]. 2020 Jun 23. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200623-covid-19-sitrep-155.pdf?sfvrsn=ca01ebe_2.
3. Никифоров ВВ, Суранова ТГ, Чернобровкина ТЯ, Янковская ЯД, Бурова СВ. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты. Архивъ внутренней медицины. 2020;10(2):87–93. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93.
4. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О подтвержденных случаях новой коронавирусной инфекции COVID-19 в России [Интернет]. 24.06.2020. Доступно на: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=14761.
5. Брико НИ, Каграманян ИН, Никифоров ВВ, Суранова ТГ, Чернявская ОП, Полежаева НА. Пандемия COVID-19. Меры борьбы с ее распространением в Российской Федерации. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2020;19(2):4–12. doi: 10.31631/2073-3046-2020-20-2-4-12.
6. 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;323(11):1061–9. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
7. Divani AA, Andalib S, Di Napoli M, Lattanzi S, Hussain MS, Biller J, McCullough LD, Azarpazhooh MR, Seletska A, Mayer SA, Torbey M. Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and Pathophysiological Insights. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2020;29(8):104941. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104941.
8. Chen L, Deng C, Chen X, Zhang X, Chen B, Yu H, Qin Y, Xiao K, Zhang H, Sun X. Ocular manifes-

tations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study. Acta Ophthalmol. 2020:10.1111/aos.14472. Epub ahead of print. doi: 10.1111/aos.14472.
9. Daruich A, Martin D, Bremond-Gignac D. Ocular manifestation as first sign of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Interest of telemedicine during the pandemic context. J Fr Ophtalmol. 2020;43(5):389–91. doi: 10.1016/j.jfo.2020.04.002.
10. Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. Lancet. 2020;395(10224):e39. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30313-5.
11. Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, Nascimento H, Belfort R Jr. Retinal findings in patients with COVID-19. Lancet. 2020;395(10237):1610. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31014-X.
12. Cleary T. COVID19 and retinal OCT case study V11 [Internet]. ResearchGate. 2020 Jun. doi: 10.13140/RG.2.2.33538.09924.
13. Ruamviboonsuk P, Lai TYY, Chang A, Lai CC, Mieler WF, Lam DSC; for Asia-Pacific Vitreo-Retina Society. Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinal Toxicity Consideration in the Treatment of COVID-19. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2020;9(2):85–7. doi: 10.1097/APO.0000000000000289.
14. Marmor MF. COVID-19 and Chloroquine/Hydroxychloroquine: Is There Ophthalmological Concern? [Internet]. Am J Ophthalmol. 2020 May 8. doi: 10.1016/j.ajo.2020.03.029.
15. Казарян АА, Пономарева ЕН. Случай глазных проявлений токсического воздействия гидроксихлорохина. Клиническая практика. 2011;(2):12–21.
16. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [Интернет]. Версия 6 (28.04.2020). Доступно на: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf.
17. Freni F, Meduri A, Gazia F, Nicastro V, Galletti C, Aragona P, Galletti C, Galletti B, Galletti F. Symptomatology in head and neck district in coronavirus disease (COVID-19): A possible neuroinvasive action of SARS-CoV-2. Am J Otolaryngol. 2020;41(5):102612. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102612.
18. Kanberg N, Ashton NJ, Andersson LM, Yilmaz A, Lindh M, Nilsson S, Price RW, Blennow K, Zetterberg H, Gisslén M. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. Neurology. 2020:10.1212/WNL.0000000000010111. Epub ahead of print. doi: 10.1212/WNL.0000000000010111.
19. Armstrong RA. Oculo-Visual Dysfunction in Parkinson's Disease. J Parkinsons Dis. 2015;5(4):715–26. doi: 10.3233/JPD-150686.
20. Zachi EC, Costa TL, Barboni MTS, Costa MF, Bonci DMO, Ventura DF. Color Vision Losses in Autism Spectrum Disorders. Front Psychol. 2017;8:1127. doi: 10.3389/fpsyg.2017.01127.
21. Кучина НВ, Якушина ТИ, Котов СВ, Лапитан ДГ, Андрюхина ОМ, Рябцева АА. Исследование цветового зрения для диагностики и динамического наблюдения при рассеянном склерозе. Альманах клинической медицины. 2015;(36):47–52. doi: 10.18786/2072-0505-2015-36-47-52.

References

1. Seah I, Agrawal R. Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Affect the Eyes? A Review of Coronaviruses and Ocular Implications in Humans and Animals. Ocul Immunol Inflamm. 2020;28(3):391–5. doi: 10.1080/09273948.2020.1738501.
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) situation report 155 [Internet]. 2020 Jun 23. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200623-covid-19-sitrep-155.pdf?sfvrsn=ca01ebe_2.
3. Nikiforov VV, Suranova TG, Chernobrovkina TYu, Yankovskaya YD, Burova SV. [New Coronavirus Infection (Covid-19): Clinical and Epidemiological Aspects]. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020;10(2):87–93. Russian. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93.
4. Federal Service for Surveillance on Consumer Right Protection and Human Wellbeing. About confirmed cases of new coronavirus infection COVID-19 in Russia [Internet]. 2020 Jun 24. Russian. Available from: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=14761.
5. Briko NI, Kagramanyan IN, Nikiforov VV, Suranova TG, Chernyavskaya OP, Polezhaeva NA. [Pandemic COVID-19. Prevention Measures in the Russian Federation]. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2020;19(2):4–12. Russian. doi: 10.31631/2073-3046-2020-20-2-4-12.
6. 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;323(11):1061–9. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
7. Divani AA, Andalib S, Di Napoli M, Lattanzi S, Hussain MS, Biller J, McCullough LD, Azarpazhooh MR, Seletska A, Mayer SA, Torbey M. Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and Pathophysiological Insights. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2020;29(8):104941. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104941.
8. Chen L, Deng C, Chen X, Zhang X, Chen B, Yu H, Qin Y, Xiao K, Zhang H, Sun X. Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study. Acta Ophthalmol. 2020:10.1111/aos.14472. Epub ahead of print. doi: 10.1111/aos.14472.
9. Daruich A, Martin D, Bremond-Gignac D. Ocular manifestation as first sign of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Interest of telemedicine during the pandemic context. J Fr Ophtalmol. 2020;43(5):389–91. doi: 10.1016/j.jfo.2020.04.002.
10. Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. Lancet. 2020;395(10224):e39. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30313-5.
11. Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, Nascimento H, Belfort R Jr. Retinal findings in patients with COVID-19. Lancet. 2020;395(10237):1610. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31014-X.
12. Cleary T. COVID19 and retinal OCT case study V11 [Internet]. ResearchGate. 2020 Jun. doi: 10.13140/RG.2.2.33538.09924.
13. Ruamviboonsuk P, Lai TYY, Chang A, Lai CC, Mieler WF, Lam DSC; for Asia-Pacific Vitreo-Retina Society. Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinal Toxicity Consideration in the Treatment of COVID-19. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2020;9(2):85–7. doi: 10.1097/APO.0000000000000289.
14. Marmor MF. COVID-19 and Chloroquine/Hydroxychloroquine: Is There Ophthalmological Concern? [Internet]. Am J Ophthalmol. 2020 May 8. doi: 10.1016/j.ajo.2020.03.029.
15. Kazaryan A, Ponomareva E. [Case of ocular manifestations hydroxychloroquins toxic effect]. Klinicheskaya praktika [Clinical Practice]. 2011;(2):12–21. Russian.
16. Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodological recommendations: prevention, diagnostics and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) [Internet]. v. 6 (2020 Apr 28). Russian. Available from: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf.
17. Freni F, Meduri A, Gazia F, Nicastro V, Galletti C, Aragona P, Galletti C, Galletti B, Galletti F. Symptomatology in head and neck district in coronavirus disease (COVID-19): A possible neuroinvasive action of SARS-CoV-2. Am J Otolaryngol. 2020;41(5):102612. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102612.

18. Kanberg N, Ashton NJ, Andersson LM, Yilmaz A, Lindh M, Nilsson S, Price RW, Blennow K, Zetterberg H, Gisslén M. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. Neurology. 2020:10.1212/WNL.0000000000010111. Epub ahead of print. doi: 10.1212/WNL.0000000000010111.
19. Armstrong RA. Oculo-Visual Dysfunction in Parkinson's Disease. J Parkinsons Dis. 2015;5(4): 715–26. doi: 10.3233/JPD-150686.
20. Zachi EC, Costa TL, Barboni MTS, Costa MF, Bonci DMO, Ventura DF. Color Vision Losses in Autism Spectrum Disorders. Front Psychol. 2017;8:1127. doi: 10.3389/fpsyg.2017.01127.
21. Kuchina NV, Yakushina TI, Kotov SV, Lapitan DG, Andryukhina OM, Ryabtseva AA. [Assessment of color vision for diagnosis and dynamic monitoring of multiple sclerosis]. Almanac of Clinical Medicine. 2015;(36):47–52. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2015-36-47-52.

The eye status in patients after new coronavirus infection

A.A. Ryabtseva[1] • E.E. Grishina[1] • O.M. Andryukhina[1] • A.A. Kovrizhkina[1] • A.S. Andryukhina[1]

Rationale: The emerging new coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 has resulted in a pandemic. Its clinical manifestations are highly variable and the death rate is high due to rapid progression to acute respiratory distress syndrome. Identified abnormalities of the eye are mainly related to conjunctival injury during manifestation of the disease. **Aim:** To study the eye abnormalities in patients who have undergone COVID-19. **Materials and methods:** Ophthalmological examination was performed in 23 patients (6 [26%] men and 17 [74%] women, median age 42.39 years) at days 44 to 85 after manifestation of COVID-19 infection in the Department of Ophthalmology, MONIKI. In addition to the standard ophthalmological examination, all patients were evaluated with optical coherence tomography (OCT), auto fluorescence, contrast and color sensitivity test with different light sources, and tear production assessment. **Results:** In the late convalescence period there were complaints of dry eyes and abnormal color perception, with visual acuity being unchanged. The OCT assessment the peripapillary retina identified small hyper-reflective foci in the inner layers. **Conclusion:** Eye disease in patients after COVID-19 is mainly related to the condition of the eye surface, abnormal color perception and abnormal architectonics of the inner retinal layers, which can persist for a long time during convalescence.

Key words: COVID-19, dry eye disease, optical coherence tomography, ophthalmology

For citation: Ryabtseva AA, Grishina EE, Andryukhina OM, Kovrizhkina AA, Andryukhina AS. The eye status in patients after new coronavirus infection. Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(S1):S20–6. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-032.

Received 13 July 2020; revised 29 July 2020; accepted 30 July 2020; published online 14 August 2020

Alla A. Ryabtseva – MD, PhD, Professor, Head of Department of Ophthalmology[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1104-4047
✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (925) 508 74 96.
E-mail: ryabtseva1953@mail.ru

Elena E. Grishina – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Oncology[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2668-9136

Olga M. Andryukhina – Senior Research Fellow, Department of Ophthalmology[1]

Alina A. Kovrizhkina – Research Fellow, Department of Ophthalmology[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5952-2183

Anna S. Andryukhina – Junior Research Fellow, Department of Ophthalmology[1]

Conflict of interests

The authors declare no obvious and potential conflicts of interests related to the publication.

Authors' contributions

A.A. Ryabtseva, the study concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript; E.E. Grishina, design of clinical part of the study, analysis and interpretation of the study results, text writing and editing; O.M. Andryukhina, study project, recruitment of the patient groups, clinical data collection, analysis and interpretation of the study results, text writing; A.A. Kovrizhkina, study project, recruitment of the patient groups, clinical data collection, analysis and interpretation of the study results, text writing; A.S. Andryukhina, recruitment of the patient groups, clinical data collection, analysis and interpretation of the study results. All the authors have made their significant contributions to the research and preparation of the article, have read and approved the final version before submission.

[1] Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

Альманах клинической медицины. 2020; 48 (Спецвыпуск 1): S27–31. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-037

Неинвазивная оценка кожной микроциркуляции крови у пациентов с COVID-19. Три клинических наблюдения

Глазкова П.А.[1] • Куликов Д.А.[1] • Рогаткин Д.А.[1] • Журавлев О.Р.[1] • Шехян Г.Г.[1] • Глазков А.А.[1] • Козлова К.А.[1] • Терпигорев С.А.[1]

Опубликовано достаточно данных, позволяющих предположить значимую роль нарушений микроциркуляции в патогенезе COVID-19. Вместе с тем клинических исследований, посвященных неинвазивной оценке состояния микроциркуляции крови у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, не проводилось. У 3 пациентов с разным течением COVID-19 на стадии разрешения полисегментарной пневмонии выполнено измерение кожной микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии с применением тепловой и дыхательной проб. У пациента с более тяжелым течением коронавирусной инфекции выявлено снижение реактивности кожной микроциркуляции. Мы считаем, что исследование кожной микроциркуляции может стать перспективным инструментом в разработке новых подходов к диагностике, а в дальнейшем и к лечению пациентов с коронавирусной инфекцией, а также в выявлении групп повышенного риска тяжелого течения заболевания. Для оценки клинической применимости метода лазерной доплеровской флоуметрии в определении состояния кожной микроциркуляции у пациентов с COVID-19 необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, микроциркуляция, кожа, лазерная доплеровская флоуметрия

Для цитирования: Глазкова ПА, Куликов ДА, Рогаткин ДА, Журавлев ОР, Шехян ГГ, Глазков АА, Козлова КА, Терпигорев СА. Неинвазивная оценка кожной микроциркуляции крови у пациентов с COVID-19. Три клинических наблюдения. Альманах клинической медицины. 2020;48(S1):S27–31. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-037.

Поступила 27.07.2020; доработана 20.08.2020; принята к публикации 26.08.2020; опубликована онлайн 09.09.2020

Несмотря на большое количество исследований, посвященных COVID-19, мы не обладаем исчерпывающими данными о патогенезе этой инфекции [1]. Известно, что ряд заболеваний и состояний (пожилой возраст, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, заболевания легких) ассоциированы с более тяжелым течением и/или неблагоприятным прогнозом COVID-19. Есть мнение, что именно состоянием эндотелия определяются более высокие показатели заболеваемости и худший прогноз у пациентов с COVID-19 и кардиометаболическими заболеваниями [2].

SARS-CoV-2 инфицирует клетки организма через рецептор трансмембранного ангиотензинпревращающего фермента-2, который экспрессируется в нескольких типах клеток тканей и органов, включая эндотелиальные клетки [2, 3]. Не ясно, связаны ли сосудистые нарушения при COVID-19 с поражением эндотелиальных клеток вирусом. Однако гистологические исследования тканей внутренних органов пациентов с COVID-19 показывают прямую вирусную инвазию в клетки эндотелия и развитие диффузного эндотелиита [3]. COVID-19-ассоциированный эндотелиит может быть причиной системного нарушения микроциркуляторной функции в различных сосудистых руслах. Z. Varga и соавт. считают, что эта гипотеза может лечь в основу подбора терапии, способствующей стабилизации эндотелия у пациентов с COVID-19, а это особенно важно для пациентов с ранее существовавшей эндотелиальной дисфункцией (например, у курящих, пациентов с гипертонией, сахарным диабетом, ожирением и установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями). Гиперкоагуляция с микрососудистым тромбозом и повышение количества цитокинов («цитокиновый шторм») также позволяют предполагать микроциркуляторную дисфункцию у пациентов с COVID-19 [3].

Пока не опубликовано результатов клинических исследований, посвященных инструмен-

Глазкова Полина Александровна – науч. сотр. лаборатории медико-физических исследований[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8830-7503
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–8, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 681 89 84. E-mail: polinikul@mail.ru

Куликов Дмитрий Александрович – канд. мед. наук, ученый секретарь, доцент кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4273-8295

[1] ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

тальной неинвазивной оценке дисфункции микроциркуляции при COVID-19 [4]. Тем не менее имеющиеся данные о патогенезе этого заболевания свидетельствуют, что оценка микроциркуляции у таких пациентов представляет научный и практический интерес [2, 5]. R. Martini в своем обзоре высказывает предположение, что мониторинг микроциркуляции у пациентов с COVID-19, находящихся в критическом состоянии, может в конечном счете способствовать спасению многих больных [4]. Динамическую оценку микроциркуляции наиболее удобно выполнять при помощи неинвазивных технологий, позволяющих оценивать микрокровоток в сосудах кожи. К таким методам относятся лазерная доплеровская флоуметрия, метод некогерентной оптической флуктуационной флуометрии, капилляроскопия и др. [6–8].

Материал и методы

В рамках пилотного исследования по оценке микроциркуляции у пациентов с COVID-19 мы проанализировали 3 клинических наблюдения.

Пациентка А., 65 лет. Основной диагноз: новая коронавирусная инфекция COVID-19. Осложнения: двусторонняя пневмония вирусной этиологии с локализацией в нижних долях, КТ-1. Дыхательная недостаточность. Гипертоническая болезнь II стадии, артериальная гипертензия 2-й степени. Хроническая обструктивная болезнь легких.

Пациентка В., 43 года. Основной диагноз: новая коронавирусная инфекция COVID-19. Осложнения: двусторонняя полисегментарная пневмония, вероятнее всего вирусной этиологии, КТ-2. Сопутствующее заболевание: хронический вирусный гепатит С.

Пациентка С., 53 года. Основной диагноз: новая коронавирусная инфекция COVID-19. Осложнения: двусторонняя пневмония вирусной этиологии с локализацией в нижних долях, КТ-2. Сопутствующее заболевание: первичный гипотиреоз.

Пациентки получали лечение в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования соответствовал этическим принципам Хельсинкской декларации (пересмотр от 2013 г.) и был одобрен независимым комитетом по этике ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 4 от 13 мая 2020 г.).

Оценку микроциркуляции проводили на стадии разрешения заболевания. На момент выполнения исследования пациенток готовили к выписке из инфекционного отделения стационара: у всех 3 женщин отсутствовали лихорадка, одышка в покое и другие значительные клинические проявления заболевания, отмечалась нормализация уровня С-реактивного белка, лечащими врачами была констатирована возможность продолжения лечения в амбулаторных условиях. За несколько дней до исследования микроциркуляции была проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. По ее данным, у пациентки А. вовлечение легочной ткани соответствовало степени тяжести КТ-1, у пациенток В. и С. – КТ-2 (степень тяжести по КТ выставлялась согласно временным методическим рекомендациям) [9]. Сатурация кислорода в день исследования микроциркуляции составила у пациентки А. 95%, у пациентки Б. – 98%, у пациентки С. – 97%.

Пациенткам было выполнено измерение кожной микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии на приборе ЛАКК-02 (ООО «ЛАЗМА», Россия) в ходе тепловой и дыхательной проб. Тепловую пробу осуществляли на тыльной поверхности предплечья, обследуемая при этом находилась в сидячем положении, руки на уровне сердца. Нагрев проводили с применением нагревательного элемента ЛАКК-ТЕСТ (ООО «ЛАЗМА», Россия). Проба начиналась с измерения базовой микроциркуляции (температура нагревательного элемента 32,2 °С), после чего на 120-й секунде включали нагрев со скоростью 2 °С/с до температуры 42 ± 0,3 °С, фаза нагрева длилась 15 минут. При выполнении дыхательной пробы пациентке предлагали сделать глубокий вдох с вовлечением мышц живота и задержать дыхание на 15 с. В процессе проведения дыхательной пробы у пациенток измерялась кожная микроциркуляция на подушечке указательного пальца.

Стоит отметить, что из-за высокой вариабельности и низкой воспроизводимости результатов дыхательной пробы этот тест относительно редко используется в исследованиях [10, 11]. Однако, поскольку многие авторы рассматривают легкие как основной орган-мишень новой коронавирусной инфекции, мы решили, что применение данного теста может оказаться информативным для пациентов с вирусной пневмонией.

Результаты и обсуждение

Результаты измерения микроциркуляции отражены на рис. 1. Как видно из его данных, базовая перфузия у пациенток А. и В. была схожа

Рогаткин Дмитрий Алексеевич – д-р техн. наук, руководитель лаборатории медико-физических исследований[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7755-308X

Журавлев Олег Романович – мл. науч. сотр. отделения гематологии и иммунотерапии[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8457-2537

Шехян Грант Георгиевич – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отделения кардиологии, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0442-644X

Глазков Алексей Андреевич – науч. сотр. лаборатории медико-физических исследований[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6122-0638

Козлова Ксения Андреевна – лаборант отдела экспериментальных и клинических исследований[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4146-930X

Терпигорев Станислав Анатольевич – д-р мед. наук, руководитель отделения профпатологии и врачебно-трудовой экспертизы, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5444-5943

[1] ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

и составила 5,1 и 4,7 ПЕ соответственно. У обеих пациенток зарегистрирована относительно высокая реактивность микроциркуляции в ответ на нагрев, максимальный прирост перфузии составил 21,3 и 24,1 ПЕ соответственно. Тангенс угла наклона микроциркуляторной кривой, отображающий скорость и интенсивность вазодилатации в ответ на нагрев, за первые 3 минуты нагрева составил 1,04 ПЕ/с у пациентки А. и 0,71 ПЕ/с у пациентки В. Для сравнения на рис. 1 (Г) показан результат измерения перфузии у здорового добровольца, не переболевшего коронавирусной инфекцией: базовая перфузия составляет 6,5 ПЕ, после включения нагрева перфузия увеличилась до 24,3 ПЕ, тангенс угла наклона микроциркуляторной кривой за первые 3 минуты нагрева был 0,55 ПЕ/с. Таким образом, у пациенток А. и В. зарегистрирована адекватная реакция микроциркуляции на нагрев.

У пациентки С. уровень базовой перфузии составил 1,1 ПЕ и реакция на нагрев была ниже: максимальный прирост перфузии составил 3,0 ПЕ, тангенс угла наклона микроциркуляторной кривой за первые 3 минуты нагрева – 0,11 ПЕ/с. Ранее высказывались соображения, что базовая перфузия позволяет косвенно судить о тонусе сосудов системы микроциркуляции [12]. В развитии локальной тепловой гиперемии задействовано несколько механизмов, в том числе нейрогенная вазодилатация и выделение оксида азота эндотелием. При этом изначальное повышение перфузии в ходе тепловой пробы обусловлено в большей степени нейрогенным расширением сосудов (за счет вовлечения С-волокон), последующее же расширение поддерживается за счет эндотелиального выделения оксида азота [13]. Следовательно, полученные данные говорят о сниженной базовой перфузии у пациентки С., что косвенно может свидетельствовать о повышении базового тонуса сосудов. В данном случае сниженный базовый уровень перфузии потенциально может быть обусловлен микротромбозом сосудов в месте измерения. Кроме того, пациентка С. показала меньшую реактивность микроциркуляции в ответ на нагрев по сравнению с пациентками А. и В. Отсутствие у пациентки документированных заболеваний сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета, которые могли бы служить причиной такой низкой реактивности, заставляет искать другую причину выявленного снижения реакции микроциркуляции на нагрев.

Принято считать, что выполняемая дыхательная проба должна приводить к временному снижению перфузии за счет активации симпатической иннервации [14]. Как видно из приведенных графиков (рис. 2), выраженная вазоконстрикторная

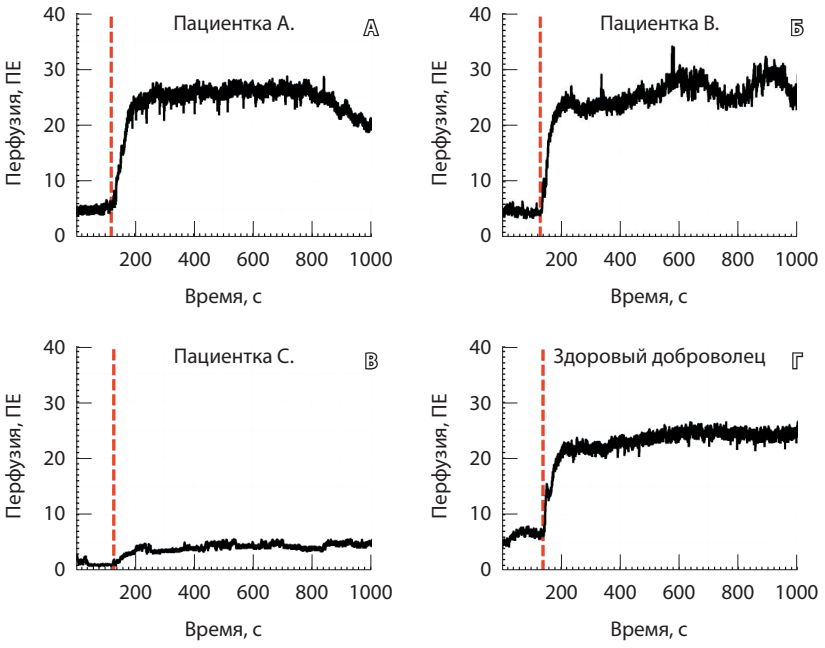


Рис. 1. Результаты проведения тепловой пробы у трех пациенток на стадии разрешения коронавирусной инфекции (**А**–**В**) и у здорового добровольца (**Г**). Красным цветом обозначено время включения нагрева

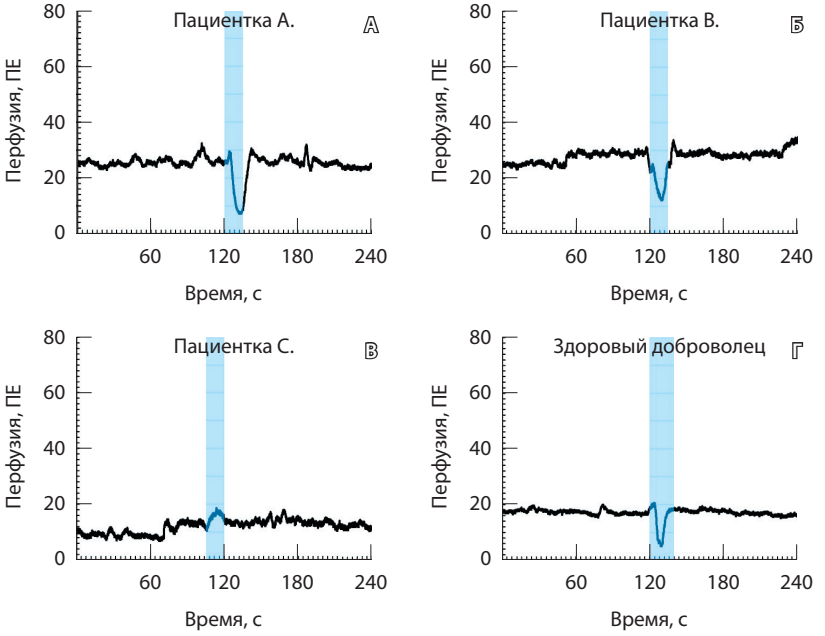


Рис. 2. Результаты проведения дыхательной пробы у трех пациенток на стадии разрешения коронавирусной инфекции (**А** – **В**) и у здорового добровольца (**Г**). Синим цветом выделен период задержки дыхания на глубоком вдохе

реакция в ответ на вдох с задержкой дыхания наблюдалась у пациенток А. и В. При этом у пациентки С. реакция на дыхательную пробу была очень

слабой, что может быть обусловлено как нарушением вазомоторных механизмов, так и снижением реактивности сосудов. Полученные результаты могут быть также связаны с поражением легочной ткани у пациентки с COVID-19.

Стоит отметить, что у пациентки С. коронавирусная инфекция протекала с лейкопенией (число лейкоцитов составило $3{,}35 \times 10^9$/л (норма 4,5–11)). По данным общего анализа крови у пациентки была выявлена легкая степень анемии (гемоглобин 116,7 г/л), что могло внести вклад в снижение базового уровня перфузии. Из трех рассмотренных пациенток только пациентка С. нуждалась во временном наблюдении и лечении в условиях реанимационного отделения в ходе госпитализации. Таким образом, различия в показателях, отображающих микроциркуляцию, могут быть связаны с тяжестью течения заболевания. Помимо лечения гидроксихлорохином, антибиотикотерапии, введения эноксапарина натрия пациентка получала барицитиниб и лечение при помощи экстракорпорального фотофереза, что могло повлиять на картину микроциркуляции крови.

Заключение

Сегодня имеется достаточно данных, позволяющих предположить значимую роль нарушений микроциркуляции в патогенезе COVID-19. В этой работе мы описали 3 клинических наблюдения измерения кожной микроциркуляции у пациентов в стадии разрешения полисегментарной пневмонии, связанной с коронавирусной инфекцией. К ограничениям данного исследования следует отнести малое количество наблюдений, отсутствие измерений у пациентов в тяжелом состоянии, отсутствие динамических измерений микроциркуляции. Однако мы считаем, что исследование кожной микроциркуляции может стать перспективным инструментом в разработке новых подходов к диагностике, а в дальнейшем и к лечению пациентов с коронавирусной инфекцией, а также в выявлении групп повышенного риска тяжелого течения заболевания.

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Министерства здравоохранения Московской области – научно-исследовательской работы «Новые подходы к комплексной оценке параметров центральной и периферической гемодинамики в практике ведения пациентов с заболеваниями различной этиологии».

Конфликт интересов

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

Участие авторов

П.А. Глазкова – концепция исследования, анализ и обоснование первичных результатов, написание текста; Д.А. Куликов – концепция исследования, анализ и интерпретация результатов, редактирование и утверждение текста; Д.А. Рогаткин – утверждение концепции исследования, анализ данных, редактирование и утверждение текста; О.Р. Журавлев – проведение исследования кожной микроциркуляции, сбор первичных данных, редактирование текста; Г.Г. Шехян – курация пациентов, описание клинических данных, написание и редактирование текста; А.А. Глазков – концепция исследования, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста; К.А. Козлова – обработка первичных результатов, оформление иллюстраций, редактирование и оформление текста; С.А. Терпигорев – анализ результатов исследования, редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Guastalegname M, Vallone A. Could Chloroquine/Hydroxychloroquine Be Harmful in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment? Clin Infect Dis. 2020;71(15):888–9. doi: 10.1093/cid/ciaa321.
2. Tibirica E, De Lorenzo A. Importance of the evaluation of systemic microvascular flow and reactivity in critically ill patients with coronavirus disease 2019 – COVID-19. Microvasc Res. 2020;131:104028. doi: 10.1016/j.mvr.2020.104028.
3. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020;395(10234):1417–18. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
4. Martini R. The compelling arguments for the need of microvascular investigation in COVID-19 critical patients. Clin Hemorheol Microcirc. 2020;75(1):27–34. doi: 10.3233/CH-200895.
5. Gebicki J, Katarzynska J, Marcinek A. Can the microcirculatory response to hypoxia be a prognostic factor for Covid-19? Respir Physiol Neurobiol. 2020;280:103478. doi: 10.1016/j.resp.2020.103478.
6. Крупаткин АИ, Сидоров ВВ. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: руководство для врачей. М.: Либроком; 2013. 496 с. [Krupatkin AI, Sidorov VV. Functional diagnostics of the state of microcirculatory tissue systems: oscillations, information, nonlinearity. A guide for doctors. Moscow: Librokom; 2013. 496 p. Russian.]
7. Ocampo-Garza SS, Villarreal-Alarcón MA, Villarreal-Treviño AV, Ocampo-Candiani J. [Capillaroscopy: A Valuable Diagnostic Tool]. Actas Dermosifiliogr. 2019;110(5):347–52. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2018.10.018.
8. Lapitan DG, Raznitsyn OA. A Method and a Device Prototype for Noninvasive Measurements of Blood Perfusion in a Tissue. Instruments Exp Tech. 2018;61(5):745–50. doi: 10.1134/S0020441218050093.
9. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [Интернет]. Версия 7 (03.06.2020). Доступно на: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf. [Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodological recommendations: prevention, diagnostics and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) [Internet]. v. 7 (2020 Jun 3). Russian. Available

from: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf.]
10. Рогаткин ДА, Лапитан ДГ, Колбас ЮЮ. Индивидуальная вариабельность параметров микроциркуляции крови и проблемы функциональной диагностики системы микроциркуляции. Функциональная диагностика. 2012;(4):24–9. [Rogatkin DA, Lapitan DG, Kolbas YuYu. [Individual variability of blood microcirculation parameters and problems of functional diagnostics of the microcirculation system]. Functional diagnostics. 2012;(4):24–9. Russian.]
11. Лапитан ДГ, Рогаткин ДА. Функциональные исследования системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии в клинической медицине: проблемы и перспективы. Альманах клинической медицины. 2016;44(2):249–59. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-2-249-259. [Lapitan DG, Rogatkin DA. [Functional studies on blood microcirculation system with laser Doppler flowmetry in clinical medicine: problems and prospects]. Almanac of Clinical Medicine. 2016;44(2):249–59. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-2-249-259.]
12. Рогаткин ДА, Глазкова ПА, Куликов ДА, Глазков АА, Терпигорев СА, Шехян ГГ, Козлова КА, Макматов-Рысь МБ. Увеличивается ли тонус сосудов системы микроциркуляции при артериальной гипертонии? Альманах клинической медицины. 2019;47(7):662–8. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-073. [Rogatkin DA, Glazkova PA, Kulikov DA, Glazkov AA, Terpigorev SA, Shekhyan GG, Kozlova KA, Makmatov-Rys MB. [Is the microvasculature tone increasing with arterial hypertension?]. Almanac of Clinical Medicine. 2019;47(7):662–8. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-073.]
13. Minson CT, Berry LT, Joyner MJ. Nitric oxide and neurally mediated regulation of skin blood flow during local heating. J Appl Physiol. 2001;91(4):1619–26. doi: 10.1152/jappl.2001.91.4.1619.
14. Khoo MCK, Chalacheva P. Respiratory modulation of peripheral vasoconstriction: a modeling perspective. J Appl Physiol (1985). 2019;127(5):1177–86. doi: 10.1152/japplphysiol.00111.2019.

Non-invasive assessment of skin microcirculation in patients with COVID-19: three clinical cases

P.A. Glazkova[1] • D.A. Kulikov[1] • D.A. Rogatkin[1] • O.R. Zhuravlev[1] • G.G. Shekhyan[1] • A.A. Glazkov[1] • K.A. Kozlova[1] • S.A. Terpigorev[1]

Currently, there is enough data to suggest a significant role of microcirculation abnormalities in the pathophysiology of COVID-19. However, no clinical studies on noninvasive assessment of blood microcirculation in patients with the new coronavirus infection have been performed. We measured skin microcirculation by laser Doppler flowmetry in the thermal and inspiratory gasp tests in 3 patients with various courses of COVID-19. A decrease in the skin microcirculation reactivity was found in a patient with a more severe course of coronavirus infection. We believe that assessment of skin microcirculation could become a promising tool for the development of new diagnostic approaches and in future of new treatments for patients with coronavirus infection, as well as for identification of patient categories with a high risk of its severe course. Further studies are required to evaluate the clinical applicability of laser Doppler flowmetry for assessment of skin microcirculation in patients with COVID-19.

Key words: coronavirus infections, COVID-19, microcirculation, skin, laser Doppler flowmetry

For citation: Glazkova PA, Kulikov DA, Rogatkin DA, Zhuravlev OR, Shekhyan GG, Glazkov AA, Kozlova KA, Terpigorev SA. Non-invasive assessment of skin microcirculation in patients with COVID-19: three clinical cases. Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(S1):S27–31. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-037.

Received 27 July 2020; revised 20 August 2020; accepted 26 August 2020; published online 9 September 2020

Funding

The study was performed as a part of the State Research Project of the Ministry of Health of the Moscow Region «New approaches to a comprehensive assessment of central and peripheral hemodynamic parameters in the management of patients with disorders of various origin».

Conflict of interests

The authors declare no obvious and potential conflicts of interests related to the publication.

Authors' contributions

P.A. Glazkova, the study concept, analysis and interpretation of primary results, text writing; D.A. Kulikov, the study concept, analysis and interpretation of the results, text editing and approval; D.A. Rogatkin, approval of the study concept, data analysis, editing and approval of the text; O.R. Zhuravlev, performance of the skin microcirculation tests, collection of primary data, text editing; G.G. Shekhyan, patient management, description of their clinical data, text writing and editing; A.A. Glazkov, the study concept, analysis and interpretation of the results, text writing and editing; K.A. Kozlova, primary results management, illustrations formatting, text editing and formatting; S.A. Terpigorev, analysis of the study results, text editing. All the authors have made their significant contributions to the research and preparation of the article, have read and approved the final version before submission.

Polina A. Glazkova – Research Fellow, Laboratory of Medical and Physical Research[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8830-7503
✉ 61/2–8 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 89 84.
E-mail: polinikul@mail.ru

Dmitry A. Kulikov – MD, PhD, Academic Secretary, Associate Professor, Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4273-8295

Dmitry A. Rogatkin –PhD (in Engineering), Head of Laboratory of Medical and Physical Research[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7755-308X

Oleg R. Zhuravlev – Junior Research Fellow, Department of Hematology and Immunotherapy[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8457-2537

Grant G. Shekhyan – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Cardiology; Professor, Chair of Internal Diseases, Postgraduate Training Faculty[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0442-644X

Alexey A. Glazkov – Research Fellow, Laboratory of Medical and Physical Research[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6122-0638

Ksenia A. Kozlova – Laboratory Technician, Department of Experimental and Clinical Research[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4146-930X

Stanislav A. Terpigorev – MD, PhD, Head of Department of Occupational Pathology and Medical Examination; Professor, Chair of Internal Diseases, Postgraduate Training Faculty[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5444-5943

[1] Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

Альманах клинической медицины. 2020; 48 (Спецвыпуск 1): S32–36. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-033

Острая некротизирующая энцефалопатия детского возраста. Трудности диагностики и лечения в условиях пандемии COVID-19

Китаева В.Е.[1] • Котов А.С.[2]

Острая некротизирующая энцефалопатия детского возраста (ОНЭДВ) возникает у ранее здоровых детей на фоне респираторной инфекции с лихорадкой, может проявляться эпилептическими приступами. На магнитно-резонансной томограмме (МРТ) обычно обнаруживаются двусторонние очаги поражения ствола мозга, мозжечка, таламусов, базальных ядер, белого вещества полушарий. Представляем три клинических наблюдения, первоначально диагностированных как ОНЭДВ. В первом случае у пациентки 12 лет на фоне лечения перинатального гепатита С пэгинтерфероном альфа-2b отмечались головная боль, слабость в ногах и повышение артериального давления. Затем появились миоклонические приступы с переходом в эпилептический статус, тетрапарез, спутанность сознания, гипертермия. При биохимическом анализе крови уровень печеночных ферментов был повышен незначительно. При анализе спинномозговой жидкости определялось повышение белка. На МРТ обнаружено типичное для ОНЭДВ двустороннее поражение таламусов. Во втором наблюдении у пациента 1 года 5 месяцев после респираторной инфекции (рвота, ринит, лихорадка) на фоне гипертермии развились миоклонические приступы с переходом в эпилептический статус. На МРТ выявлены двусторонние поражения ствола мозга (дорсальных отделов моста), таламусов, подкорковых ядер, белого вещества полушарий головного мозга, а также поражение левого гиппокампа. Исследование спектра органических кислот в моче показало увеличение концентрации яблочной, 2-гидроксиизовалериановой, 3-гидроксиизовалериановой, N-ацетиласпартатиковой, 3-гидроксимасляной и молочной кислот. По данным исследования крови отмечено увеличение концентрации показателей аланина, глутаминовой кислоты, глицина и орнитина. На момент обследования наследственная болезнь обмена веществ не выявлена. В третьем случае у пациентки 3 лет на фоне респираторной инфекции с рвотой, лихорадкой после падения с кровати развился левосторонний гемипарез. На МРТ определялось острое ишемическое повреждение. При анализе спинномозговой жидкости отмечен пониженный уровень белка. В настоящее время ОНЭДВ ставится как диагноз исключения. У третьей пациентки данный диагноз представляется ошибочным. Необходимо уточнение диагностических критериев синдрома и разработка протокола лечения пациентов с ОНЭДВ.

Ключевые слова: острая некротизирующая энцефалопатия детского возраста, двустороннее поражение таламусов, эпилептический статус, электроэнцефалография, магнитно-резонансная томография, COVID-19

Для цитирования: Китаева ВЕ, Котов АС. Острая некротизирующая энцефалопатия детского возраста. Трудности диагностики и лечения в условиях пандемии COVID-19. Альманах клинической медицины. 2020;48(S1):S32–6. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-033.

Поступила 16.07.2020; доработана 31.07.2020; принята к публикации 03.08.2020; опубликована онлайн 14.08.2020

В качестве отдельной нозологической единицы острую некротизирующую энцефалопатию детского возраста (ОНЭДВ; англ. acute necrotizing encephalopathy of childhood, ANEC) впервые предложили японские исследователи на основании анализа 13 собственных клинических случаев и данных еще 28 пациентов, описанных ранее. Авторы выделили основные критерии синдрома:

- возникновение синдрома у ранее здоровых детей на фоне респираторной инфекции с лихорадкой;
- гипертермия, рвота, судороги, спутанность сознания или кома;
- увеличение печени с нарушением ее функции, гипопротеинемия, уремия;
- повышение белка в ликворе при нормальном цитозе;
- симметричные очаги поражения таламусов, белого вещества, ствола мозга и мозжечка по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [1].

Впоследствии схожие клинические наблюдения были описаны сначала на Тайване [2], а затем и в европейской популяции [3]. В дальнейшем стали публиковаться случаи ОНЭДВ с вовлечением в поражение подкорковых ядер одного или обоих полушарий головного мозга [4–6]. В России данной проблеме посвящены единичные публикации [7, 8]. Как правило, ОНЭДВ представляет собой спорадическое заболевание, однако имеются сообщения о генетических формах с мутацией в гене *RANBP2* [9].

Представляем три клинических наблюдения, первоначально диагностированных как ОНЭДВ.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка В.И., 12 лет, заболела остро, когда на фоне лечения гепатита С пэгинтерфероном альфа-2b появились головная боль, пошатывание при ходьбе, слабость в ногах, повышение артериального давления. Через месяц возникли миоклонии в левой половине лица и руке. Спустя 2 дня пациентка была госпитализирована с жалобами на выраженную слабость, в большей степени в левых конечностях, нарушение походки, непроизвольные миоклонии в левой руке и левой половине лица, эпизоды агрессии. Через 5 дней начали развиваться эпизоды повышения температуры до 38–39 °С. Стали появляться бредовые состояния, продолжались приступы агрессии, участились миоклонии. На фоне лечения вальпроатами и пульс-терапии метилпреднизолоном отмечалась непродолжительная положительная динамика с дальнейшим развитием эпилептического статуса, который был купирован вальпроатами в сочетании с фенобарбиталом. Пульс-терапия метилпреднизолоном была продолжена с дальнейшим переходом на пероральный преднизолон. При неврологическом осмотре эпизоды продуктивного контакта чередовались с бредовыми состояниями и дезориентацией, наблюдали быстрое истощение при ответе на вопросы, снижение когнитивных функций, обнаружены полуптоз, расходящееся косоглазие, дисфония, тонус конечностей S > D, снижение силы мышц в правой руке до 1 балла, в левой руке и ногах до 3–4 баллов, сухожильные и надкостничные рефлексы рук и ног S > D. Из-за трудностей понимания команд координаторная сфера не могла быть объективно оценена. В общем анализе крови отмечены незначительные признаки воспаления с гранулоцитозом и ускорением скорости оседания эритроцитов. В биохимическом анализе крови уровень аланинаминотрансферазы составил 44 ед/л, аспартатаминотрансферазы – 56 ед/л, гамма-глутамилтрансферазы – 80 ед/л. При анализе спинномозговой жидкости выявлено слабое повышение белка, слабоположительная реакция Панди, цитоз был равен 13 в 1 мкл (8 лимфоцитов, 4 нейтрофила, 1 моноцит). При МРТ-исследовании головного мозга обнаружено диффузно-очаговое поражение таламусов, более выраженное слева, и правостороннее поражение перивентрикулярного белого вещества вдоль заднего рога бокового желудочка без накопления контрастного препарата (рис. 1).

При продолжении лечения отрицательной динамики не наблюдалось, миоклонические приступы купированы. Пациентка переведена в стационар по месту жительства с положительной неврологической динамикой и отсутствием приступов.

Китаева Варвара Евгеньевна – студентка 5-го курса лечебного факультета[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9334-8246
✉ 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20–1, Российская Федерация. Тел.: +7 (906) 086 68 70. E-mail: varvara-kitaeva@mail.ru

Котов Алексей Сергеевич – д-р мед. наук, заведующий неврологическим отделением по разделу «Наука», профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2988-5706.
E-mail: alexeykotov1980@gmail.com

[1] ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20–1, Российская Федерация

[2] ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

В данном клиническом случае течение заболевания у пациентки соответствовало синдрому ОНЭДВ:

- после дебюта заболевания развились миоклонические приступы с дальнейшим переходом в эпилептический статус, а также спутанность сознания и гипертермия;
- по данным биохимического анализа крови уровень печеночных ферментов был выше нормы (однако необходимо учитывать перинатальный гепатит С);
- при анализе спинномозговой жидкости уровень белка был выше нормы;
- по данным МРТ отмечено двустороннее поражение таламусов, белого вещества полушарий головного мозга.

К сожалению, дальнейший катамнез пациентки отследить не удалось по причине отказа родителей от последующих контактов.

Клиническое наблюдение 2

Пациент У.С., 1 год 5 месяцев, заболел остро, когда появились эпизоды рвоты на фоне плача и возбуждения. Спустя 6 дней развился ринит, на следующий день поднялась температура до 38,2 °С и возникли миоклонии рук с дальнейшим переходом в эпилептический статус. Со слов матери, ребенок никуда не выезжал, общался с другими детьми на детской площадке, у членов семьи катаральных явлений не было. При неврологическом осмотре зарегистрировали быстрое истощение ребенка, торпидность коленных рефлексов, пароксизмальное повышение тонуса в мышцах-сгибателях конечностей с тремором длительностью до 5 секунд (до 4 раз за 15 минут). На основании данных общего анализа крови диагностирована гипохромная железодефицитная анемия легкой степени. При анализе спинномозговой жидкости выявлены цитоз 15 в 1 мкл (8 нейтрофилов, 7 лимфоцитов) и повышение глюкозы. Методом иммуноферментного анализа в ликворе обнаружены ЦМВ-IgG, ВПГ-IgG, ВЭБ-NA-IgG, ВЭБ-VCA-IgM, VZV-IgG. При электроэнцефалографическом исследовании зарегистрировано периодическое замедление в премоторной зоне в виде дельта-волн амплитудой до 100–120 мкВ.

МРТ-исследование головного мозга показало наличие двусторонних очагов поражения, вовлекающих дорсальные отделы моста, таламус, бледный шар, переднее колено внутренней капсулы, наружную капсулу, ограду с распространением на островок, субкортикальное белое вещество в заднелобно-височно-теменных областях (в большей степени выражено справа); зафиксировано также поражение левого гиппокампа без накопления контраста (рис. 2).

Проведено лечение препаратами человеческого иммуноглобулина, ацикловиром, вальпроатами, дексаметазоном.

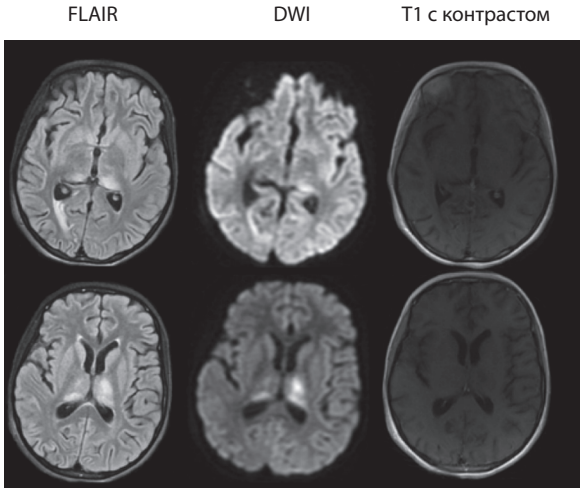


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки В.И.: двустороннее поражение таламусов с гиперинтенсивным сигналом на FLAIR и DWI – типичные проявления острой некротизирующей энцефалопатии детского возраста

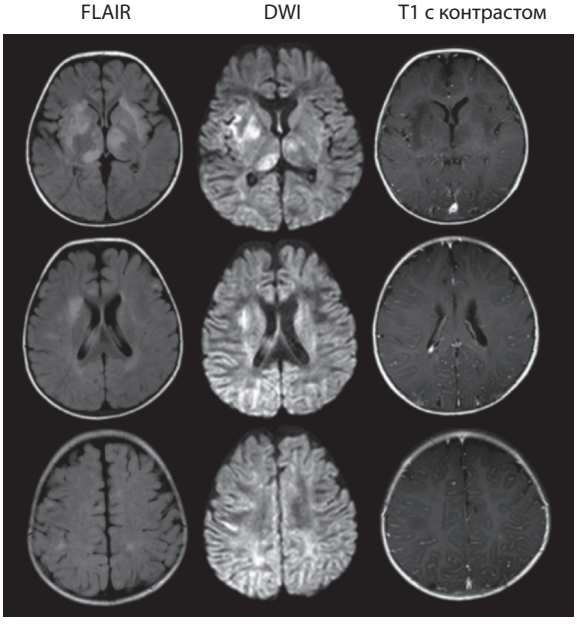


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента У.С.: обширное поражение подкоркового белого вещества и стволовых структур

В результате исследования спектра органических кислот в моче методом газовой хроматографии выявлено увеличение концентрации показателей яблочной, 2-гидроксиизовалериановой, 3- гидроксиизовалериановой, N-ацетиласпартатиковой, 3-гидроксимасляной и молочной кислот. По данным исследования спектра ацилкарнитинов и аминокислот в сухих пятнах крови методом тандемной масс-спектрометрии (ESI-MS/MS) определено увеличение концентрации показателей аланина, глутаминовой кислоты, глицина и орнитина.

Методом массового параллельного секвенирования на приборе Ion S5 (Thermo Fisher Scientific, США) пациенту проведен анализ кодирующей последовательности 587 ядерных генов, ассоциированных с развитием наследственных болезней обмена. Патогенных и вероятно патогенных нуклеотидных вариантов, согласующихся с клинической картиной пациента, выявлено не было. Общее покрытие генов на панели составляло 95%.

Методом секвенирования по Сэнгеру пациенту проведен анализ региона гена митохондриальной ДНК MT-ATP6. Отклонений от нормы, включая частую мутацию для синдрома Ли m.8993T>G/C, у пациента не обнаружено. После этого было выполнено полное секвенирование митохондриальной ДНК, которое также не зафиксировало патологии. Таким образом, на момент исследования у пациента не была выявлена наследственная болезнь обмена веществ. Диагноз герпетического энцефалита, несмотря на выявление антител класса М к вирусу Эпштейна – Барр, представляется в данном случае маловероятным вследствие недостаточно высокого цитоза в анализе спинномозговой жидкости. Наиболее вероятно возникновение ОНЭДВ на фоне нераспознанной коронавирусной инфекции, для которой было описано двустороннее симметричное поражение подкорковых структур с характерными клиническими проявлениями [10].

Клиническое наблюдение 3

Пациентка Д.П., 3 года, в течение нескольких дней страдала от ринита, затем развилась рвота со слизью, после чего девочка уснула днем на 12 часов, просыпаясь выпить воды. После пробуждения была активна. Затем температура поднялась до 39 °С. Ночью во время сна пациентка упала с кровати и ударилась головой. На следующий день на фоне приема жаропонижающих средств температура понизилась до 37,9 °С, ребенок был вялым и беспокойным, днем развился левосторонний парез мимической мускулатуры нижней части лица, спустя несколько часов – парез левых конечностей. При неврологическом осмотре отмечались выраженная общемозговая симптоматика, левосторонний гемипарез до плегии в руке и до 2 баллов в ноге, парез левого лицевого нерва по центральному типу, легкая дисфагия, парез мышц левой половины шеи и туловища. Данные общего и биохимического анализов крови соответствовали нормальным. По данным анализа ликвора: цитоз – 4 в 1 мкл (3 лимфоцита, 1 нейтрофил), эритроциты – 5 в 1 мкл, белок 0,03 г/л (норма 0,1–0,3 г/л). Антитела к цитомегаловирусу и хламидиям не обнаружены. Таким образом, не выявлено признаков активного воспалительного процесса. При МРТ-исследовании головного мозга зарегистрирован очаг поражения в правых базальных ядрах (хвостатое ядро, бледный шар, скорлупа) без накопления контраста (рис. 3).

При проведении электроэнцефалографии эпилептиформной активности не обнаружено. Пациентка получала лечение гепарином натрия, ноотропными препаратами и витаминами. По итогам лечения ребенок стал активнее, регрессировала общемозговая симптоматика, уменьшился левосторонний парез мимической

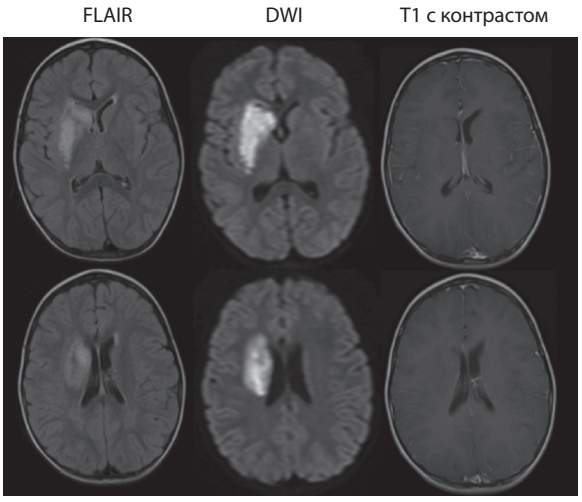


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки Д.П.: «свежий» ишемический очаг в базальных ядрах справа

мускулатуры, сила мышц слева в плече и предплечье стала оцениваться в 5 баллов, в кисти – в 3–4 балла, в ноге – в 5 баллов. Таким образом, отмечался значительный положительный эффект от лечения, однако с неполным восстановлением.

Пациентке был установлен диагноз «очаговая травма головного мозга без открытой внутричерепной раны. Среднетяжелая закрытая черепно-мозговая травма, ушиб головного мозга средней степени тяжести, ишемический инсульт правой подкорковой области», с которым трудно согласиться. Развитие подобных изменений головного мозга после легкой черепно-мозговой травмы представляется маловероятным. Вместе с тем локализация и форма очага поражения, наличие объемного воздействия, обеднение сосудистого рисунка в данной области говорят в пользу инсульта. Можно предположить, что в данном случае мы имеем дело с острым нарушением мозгового кровообращения на фоне коронавирусной инфекции. Против диагноза «истинной» ОНЭДВ также свидетельствует отсутствие поражения таламусов и низкий (а не повышенный) уровень белка в ликворе.

Обсуждение

После внедрения в широкую клиническую практику МРТ стало возможным выявлять прижизненные структурные изменения головного мозга, в том числе ассоциированные с фебрильной лихорадкой у детей. Клиническая практика показывает, что «классические» проявления того или иного синдрома (полностью соответствующие всем критериям, представленным в оригинальном исследовании) встречаются скорее как исключение, нежели как правило. В нашем исследовании диагноз ОНЭДВ у третьего пациента представляется ошибочным. Следует, впрочем, отметить, что ОНЭДВ, как и любой эвристически описанный синдром, безусловно, является диагнозом исключения. При анализе подобных клинических случаев следует стремиться к выявлению вирусного или бактериального агента, вызвавшего лихорадку (особенно на фоне текущей ситуации с пандемией коронавирусной инфекции), а также учитывать другие факторы, например, этническую принадлежность пациентов, поскольку «классические» описания, как было отмечено выше, сделаны на примере японской и тайваньской популяции.

Заключение

В настоящее время диагноз ОНЭДВ, очевидно, выставляется лишь при сочетании типичной клинической и МРТ-картины и при возможности достоверного исключения воспалительных, демиелинизирующих и аутоиммунных поражений центральной нервной системы другой этиологии. Необходимо уточнение диагностических критериев синдрома, а также алгоритма лечения, поскольку сейчас оно в большинстве случаев симптоматическое. Прогноз у пациентов с ОНЭДВ остается серьезным.

Дополнительная информация

Согласие пациентов

Родители пациентов добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Mizuguchi M, Abe J, Mikkaichi K, Noma S, Yoshida K, Yamanaka T, Kamoshita S. Acute necrotising encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1995;58(5):555–61. doi: 10.1136/jnnp.58.5.555.
2. Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan. Brain Dev. 1997;19(2):81–92. doi: 10.1016/s0387-7604(96)00063-0.
3. Campistol J, Gassió R, Pineda M, Fernandez-Alvarez E. Acute necrotizing encephalopathy of childhood (infantile bilateral thalamic necrosis): two non-Japanese cases. Dev Med Child Neurol. 1998;40(11):771–4. doi: 10.1111/j.1469-8749.1998.tb12346.x.
4. Ravid S, Topper L, Eviatar L. Acute necrotizing encephalopathy presenting as a basal ganglia

syndrome. J Child Neurol. 2001;16(6):461–2. doi: 10.1177/088307380101600618.
5. Kim KJ, Park ES, Chang HJ, Suh M, Rha D-W. Novel Influenza A (H1N1)-Associated Acute Necrotizing Encephalopathy: A Case Report. Ann Rehabil Med. 2013;37(2):286–90. doi: 10.5535/arm.2013.37.2.286.
6. Ergul AB, Altug U, Aydin K, Guven AS, Altuner Torun Y. Acute necrotizing encephalopathy causing human bocavirus. Neuroradiol J. 2017;30(2): 164–7. doi: 10.1177/1971400916687586.
7. Чучин МЮ. Острая некротическая энцефалопатия при вирусной инфекции. Детская больница. 2012;1(47):23–8. [Chuchin MYu. [Acute necrotizing encephalopathy after viral infection]. Detskaya bol'nitsa [Children's Hospital]. 2012;1(47):23–8. Russian.]
8. Горелик ЕЮ, Скрипченко НВ, Иванова МВ, Вишневецкая ЕМ, Глебовская ОИ, Попов ПА. Острая некротизирующая энцефалопатия – клинические наблюдения у детей раннего возраста. Инфекционные болезни. 2016;14(2):65–70. doi: 10.20953/1729-9225-2016-2-65-70. [Gorelik EYu, Skripchenko NV, Ivanova MV, Vishnevetskaya EM, Glebovskaya OI, Popov PA. [Acute necrotizing encephalopathy: clinical observations in small infants]. Infectious Diseases. 2016;14(2):65–70. Russian. doi: 10.20953/1729-9225-2016-2-65-70.]
9. Denier C, Balu L, Husson B, Nasser G, Burglen L, Rodriguez D, Labauge P, Chevret L. Familial acute necrotizing encephalopathy due to mutation in the RANBP2 gene. J Neurol Sci. 2014;345(1–2):236–8. doi: 10.1016/j.jns.2014.07.025.
10. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. Radiology. 2020;296(2):E119–20. doi: 10.1148/radiol.2020201187.

Acute necrotizing encephalopathy of childhood. Diagnostic and treatment challenges in COVID-19 pandemic

V.E. Kitaeva[1] • A.S. Kotov[2]

Acute necrotizing encephalopathy of childhood (ANEC) can occur in previously healthy children during a respiratory infection with fever and can manifest by epileptic seizures. Magnetic resonance imaging (MRI) typically shows bilateral lesions of the brainstem, cerebellum, thalamuses, basal neclei, and hemispheral white matter. We describe three clinical cases with an initial diagnosis of ANEC. In the first case, a 12-year old patient developed headache, leg weakness and high blood pressure during treatment of hepatitis C virus infection with PEG-interferon alfa2b. Later on she had myoclonic seizures with subsequent epileptic status, tetraparesis, confusion, and hyperthermia. Her clinical chemistry parameters showed a non-significant increase in liver enzymes levels. Cerebrospinal fluid was remarkable for increased protein level. The patient's brain MRI showed typical for ANEC bilateral thalamic lesions. The second case manifested with myoclonic seizures and subsequent epileptic status in a 17-months' old patient with a respiratory infection (vomiting, rhinitis, fever, and hyperthermia). His brain MRI showed bilateral lesions in the brainstem (dorsal part of the pons), thalamus, subcortical nuclei, white matter of the cerebral hemispheres, as well as lesions in the left hippocampus. The patient had increased urine levels of malic, 2-hydroxyisovalerianic, 3-hydroxyisovalerianic, N-acetylaspartic, 3-hydroxybutyric, and lactic acids and increased blood levels of alanine, glutamic acid, glycine, and ornithine. By the time of the study, no hereditary metabolic disease was identified. In the third case, a 3-year old patient with a respiratory infection with vomiting and fever developed left-sided hemiparesis after she had fallen out of bed. The brain MRI revealed acute ischemic damage. Her cerebrospinal fluid was remarkable for a decreased protein level. Currently, ANEC is a diagnosis of exclusion. In the third patient, ANEC was obviously misdiagnosed. It is necessary to clarify the diagnostic criteria for the syndrome and to develop a management protocol for patients with ANEC.

Key words: acute necrotizing encephalopathy of childhood, bilateral lesions of the thalamus, status epilepticus, electroencephalography, magnetic resonance imaging, COVID-19

For citation: Kitaeva VE, Kotov AS. Acute necrotizing encephalopathy of childhood. Diagnostic and treatment challenges in COVID-19 pandemic. Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(S1):S32–6. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-033.

Received 16 July 2020; revised 31 July 2020; accepted 3 August 2020; published online 14 August 2020

Varvara E. Kitaeva – Fifth Year Student, Faculty of General Medicine[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9334-8246
✉ 20–1 Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation. Tel.: +7 (906) 086 68 70.
E-mail: varvara-kitaeva@mail.ru

Alexey S. Kotov – MD, PhD, Head of Department of Pediatric Neurology; Professor, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2988-5706.
E-mail: alexeykotov1980@gmail.com

Informed consent statement

Parents of the patients had voluntarily signed their informed consents for the publication of their children's personal medical information in an anonymized form in the Almanac of Clinical Medicine journal.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

[1] A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20–1 Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation

[2] Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

Альманах клинической медицины. 2020; 48 (Спецвыпуск 1): S37–42. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-034

Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика изменений в лимфатических узлах бронхолегочной группы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (по результатам аутопсийных исследований)

Федоров Д.Н.[1] • Коростелева П.А.[1] • Зыбин Д.И.[1] • Попов М.А.[1] • Тюрина В.М.[1] • Варламов А.В.[1]

Обоснование. Изучение патогенеза и морфогенеза новой коронавирусной инфекции COVID-19 в настоящее время представляет собой актуальный вопрос, требующий накопления фактических данных, их обработки и анализа. Понимание механизмов развития заболевания и их особенностей позволит улучшить качество диагностики и эффективность лечения, а также снизить летальность. **Цель –** изучить морфологические и иммуногистохимические особенности изменений ткани лимфатических узлов бронхолегочной группы у пациентов с COVID-19 на материале аутопсийных исследований. **Материал и методы.** Исследование выполнено на 44 аутопсийных наблюдениях пациентов, находившихся на лечении и умерших от новой коронавирусной инфекции COVID-19 в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Использовались макроскопический, гистологический и иммуногистохимический методы исследования. **Результаты.** Были обнаружены стереотипные изменения в морфологии и клеточном составе лимфоидной ткани, зависящие от длительности течения заболевания. Выявлены признаки угнетения В-клеточного звена иммунитета, что проявляется уменьшением количества и размеров лимфоидных фолликулов и определяется не позже чем на 7-е сутки от начала заболевания. У пациентов с длительностью заболевания до 14 суток Т-клеточный состав лимфатического узла представлен преимущественно $CD4^+$ Т-лимфоцитами. С увеличением длительности заболевания отмечается постепенный рост числа лимфоидных фолликулов и их размеров, изменяется соотношение $CD4^+$ Т-лимфоцитов и $CD8^+$ Т-лимфоцитов в сторону повышения количества последних, после 21-х суток от начала заболевания соотношение выравнивается. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о прямом повреждающем действии вируса SARS-CoV-2 на ткань лимфатических узлов бронхолегочной группы. Обсуждается возможность развития вторичного транзиторного иммунодефицита и инфекционных осложнений у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Ключевые слова: инфекция COVID-19, патогенез, патологическая анатомия, лимфоидная ткань

Для цитирования: Федоров ДН, Коростелева ПА, Зыбин ДИ, Попов МА, Тюрина ВМ, Варламов АВ. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика изменений в лимфатических узлах бронхолегочной группы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (по результатам аутопсийных исследований). Альманах клинической медицины. 2020;48(S1):S37–42. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-034.

Поступила 23.07.2020; доработана 28.08.2020; принята к публикации 31.08.2020; опубликована онлайн 04.09.2020

Возбудителем новой коронавирусной инфекции COVID-19 стал одноцепочечный РНК-вирус SARS-CoV-2, который принадлежит к семейству *Coronaviridae* и отнесен ко II группе патогенности [1, 2].

Проникновение в организм человека происходит через клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2) и мембранный белок CD147 [3, 4], наиболее часто – через эпителий воздухоносных путей и альвеолоциты легких, слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Поражение, обусловленное вирусом SARS-CoV-2, обычно носит системный характер, что связано с широкой экспрессией рецепторов АПФ2 и CD147 на поверхности клеток различных органов, в том числе на эндотелии кровеносных сосудов, нефротелии, в миокарде и на клетках центральной нервной системы [5]. К основным звеньям патогенеза органных поражений при COVID-19, кроме непосредственного повреждающего действия вируса на клетки-мишени, можно отнести нарушения

со стороны системы свертывания крови, связанные с дисфункцией эндотелия и проявляющиеся развитием тромбозов и геморрагий, и избыточный, нерегулируемый выброс провоспалительных цитокинов («цитокиновый шторм»). Следует отметить, что все звенья патогенеза COVID-19 неразрывно связаны между собой и формируют порочный круг, взаимно усугубляя повреждающее действие друг друга и обусловливая системный характер повреждений и их вариативность [6]. В части клинических наблюдений отмечено развитие лимфопении, преимущественно у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [7], что может быть связано как с прямым цитопатическим действием вируса на лимфоидную ткань, так и с нерегулируемым выбросом провоспалительных цитокинов. Однако достоверная информация о возможности репликации вируса SARS-CoV-2 в лимфоцитах отсутствует.

При аутопсии патологические изменения выявляются преимущественно в органах дыхательной системы (легкие, трахея, бронхи). Частыми находками также становятся поражения почек, миокарда и органов иммунной системы – лимфатических узлов и селезенки.

Цель нашего исследования – описание и оценка морфологических и иммуногистохимических изменений в ткани лимфатических узлов бронхолегочной группы при аутопсии умерших с диагнозом «новая коронавирусная инфекция COVID-19».

Материал и методы

В исследование включены данные 44 аутопсий пациентов, умерших в инфекционном отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского от новой коронавирусной инфекции COVID-19, подтвержденной результатом теста, проведенного методом полимеразной цепной реакции, а также пациентов с отрицательным или неопределенным результатом, но с существенными клиническими подозрениями на инфекцию COVID-19 (одышка, повышение температуры, мышечная слабость, симптомы желудочно-кишечного расстройства, дисгевзия, аносмия) и подтвержденной картиной вирусной пневмонии по данным компьютерной томографии. Для исследования были отобраны случаи летальных исходов без сочетанной гематологической патологии.

У всех пациентов в ходе развития клинической картины заболевания в течение приблизительно 7–10 дней наблюдалась клиника COVID-19 с последующим быстрым развитием декомпенсации функции дыхательной системы. На компьютерных томограммах отмечались затемнения по типу «матового стекла», соответствующие острому респираторному дистресс-синдрому. Средние значения показателей пациентов представлены в таблице.

Медикаментозная терапия проводилась в соответствии с временными методическими рекомендациями по COVID-19 Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Аутопсии выполнялись, как правило, в течение 24 часов после констатации биологической смерти пациента. Аутопсийный материал, подлежащий исследованию, фиксировали в 10% нейтральном (забуференном) формалине в течение 10–24 часов. После вырезки фрагменты ткани обрабатывались в гистопроцессоре Leica TP1020 (Leica Biosystems, Германия) по стандартному протоколу, после чего производилась заливка в парафиновые блоки. Гистологические срезы толщиной 3–5 мкм получали при помощи микротома Leica RM2245 (Leica Biosystems, Германия). Изготовленные гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином в гистостейнере Leica Autosteiner XL (Leica Biosystems, Германия). В части случаев (лимфатические узлы и селезенка) выполнялось иммуногистохимическое исследование с использованием иммуностейнера Leica Bond-MAX (Leica Biosystems, Германия).

Иммуногистохимическое исследование проводилось с маркером субпопуляции Т-лимфоцитов хелперов/супрессоров CD4 (RTU, клон 4B12, Leica Biosystems, Германия), маркером субпопуляции Т-лимфоцитов киллеров/супрессоров и NK-клеток CD8 (RTU, клон 4B11, Leica Biosystems, Германия), маркером гистиоцитов и макрофагов CD15 (RTU, клон carb-3, DAKO, Дания), маркером субпопуляции В-лимфоцитов CD20 (RTU, клон MJ1, Leica Biosystems, Германия) и маркером моноцитов, макрофагов и гистиоцитов CD68 (RTU, клон 514H12, Leica Biosystems, Германия).

Данные исследования выполнялись в соответствии с протоколами, рекомендованными производителями первичных антител и иммуностейнера. Экспрессия указанных маркеров оценивалась полуколичественным методом по стандартной методике.

Статистическую обработку данных проводили в программах Statistica 13.2 (Dell inc., США) и Microsoft Excel 2016 (Microsoft corp., США). Для количественных переменных рассчитывали среднее арифметическое значение и стандартное отклонение (M ± SD).

Этическая экспертиза не выполнялась.

Федоров Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доцент, заведующий патологоанатомическим отделением[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6697-122X
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–13, Российская Федерация. Тел.: +7 (903) 662 09 10. E-mail: mmapath_dnf@mail.ru

Коростелева Полина Артуровна – врач-патологоанатом, патологоанатомическое отделение[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7867-5241

Зыбин Дмитрий Игоревич – канд. мед. наук, руководитель отделения кардиохирургии[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7087-5441

Попов Михаил Александрович – врач-кардиохирург, науч. сотр. отделения кардиохирургии для взрослых[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0316-8410

Тюрина Влада Михайловна – клинический ординатор, патологоанатомическое отделение[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1426-0917

Варламов Андрей Владимирович – врач-патологоанатом, патологоанатомическое отделение[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9866-9567

[1] ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Результаты и обсуждение

Все наблюдения (44 аутопсии) были распределены по срокам длительности заболевания на 3 группы: 7–14 дней (29 наблюдений), 15–21 день (12 наблюдений) и более 21 дня (3 наблюдения).

Макроскопически лимфатические узлы бронхолегочной группы, вне зависимости от продолжительности заболевания, были увеличены в размерах, на разрезе серо-розового цвета, с явлениями полнокровия.

У пациентов 1-й группы при гистологическом исследовании были выявлены следующие особенности строения лимфатических узлов бронхолегочной группы: рисунок стерт, лимфоидные фолликулы и светлые герминативные центры не визуализируются, в синусах определяются скопления крупных клеток с морфологией моноцитов (рис. 1). При иммуногистохимическом исследовании были обнаружены лимфоидные фолликулы небольшого размера, представленные $CD20^+$ В-лимфоцитами (в части лимфатических узлов наблюдались только в подкапсульных отделах); скопления крупных клеток в синусах, представленные $CD68^+$ и $CD15^+$ моноцитами; Т-клеточный состав лимфатического узла был представлен преимущественно $CD4^+$ Т-лимфоцитами, соотношение $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитов составило 4:1 (рис. 2).

У пациентов 2-й группы при гистологическом исследовании были выявлены следующие особенности строения лимфатических узлов: рисунок стерт, определяются немногочисленные мелкие лимфоидные фолликулы, светлые герминативные центры в них не визуализируются, в синусах и коре – обширные многочисленные скопления крупных клеток с морфологией моноцитов (рис. 3). При иммуногистохимическом исследовании были обнаружены лимфоидные фолликулы среднего и мелкого размера, представленные $CD20^+$ В-лимфоцитами; обширные скопления крупных клеток в синусах, представленные $CD68^+$ и $CD15^+$ моноцитами; Т-клеточный состав лимфатического узла был представлен $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитами в соотношении 5:3 (рис. 4).

У пациентов 3-й группы при гистологическом исследовании были выявлены следующие морфологические особенности строения лимфатических узлов бронхолегочной группы: рисунок частично стерт, определяются лимфоидные фолликулы небольшого размера, светлые герминативные центры в них не визуализируются, в синусах и коре – небольшие скопления крупных клеток с морфологией моноцитов (рис. 5). При иммуногистохимическом исследовании были

Основные клинические данные пациентов

Показатель	Значение
Общее число наблюдений	44
Возраст, годы (M ± SD)	55,4 ± 9,6
Пол, n (%) женский мужской	 20 (45,5) 24 (54,5)
COVID-19, вирусологически подтвержденный ПЦР-исследованием, n (%)	34 (77,2)
Средняя длительность заболевания, дни	13
Средняя продолжительность ИВЛ, дни	7,4
Средняя степень тяжести пневмонии по данным КТ	3,3

ИВЛ – искусственная вентиляция легких, КТ – компьютерная томография, ПЦР – полимеразная цепная реакция

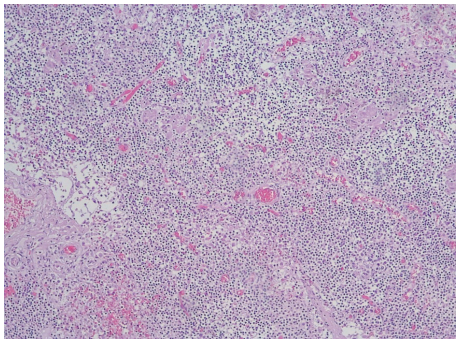


Рис. 1. Гистологическое исследование: рисунок строения лимфатического узла стерт, лимфоидные фолликулы и герминативные центры не визуализируются, определяются небольшие скопления клеток с морфологией моноцитов (окраска гематоксилин-эозином; × 100)

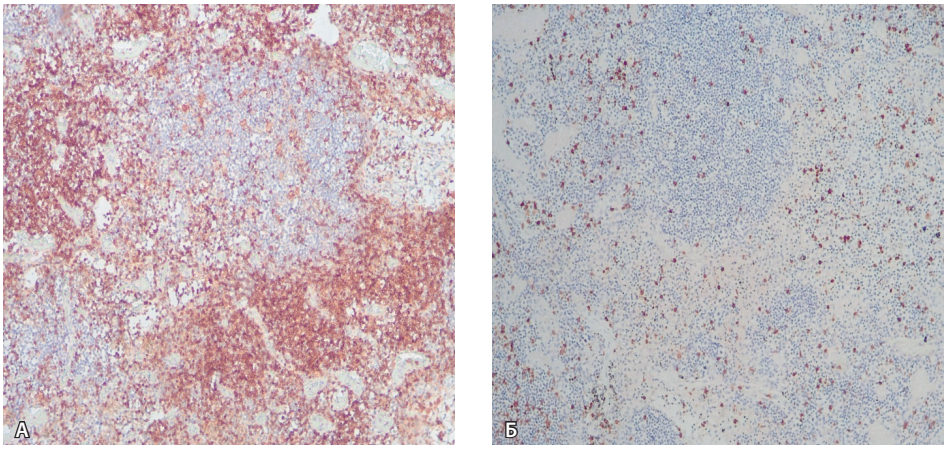


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование лимфатического узла (× 100): **А** – $CD4^+$, **Б** – $CD8^+$; соотношение $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитов составляет 4:1

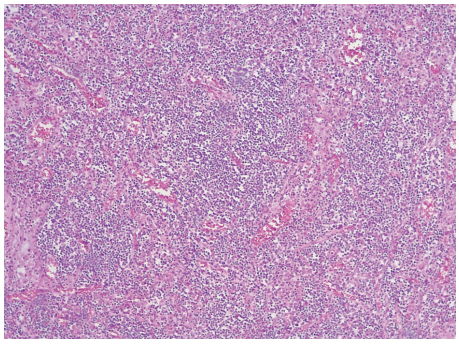
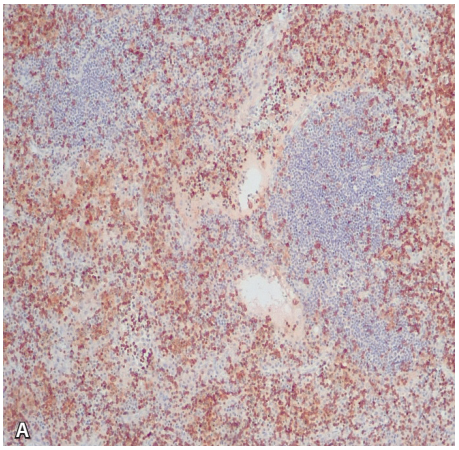


Рис. 3. Гистологическое исследование: рисунок строения лимфатического узла стерт, определяются немногочисленные мелкие лимфоидные фолликулы без герминативных центров, обширные скопления крупных клеток с морфологией моноцитов (окраска гематоксилин-эозином; × 100)



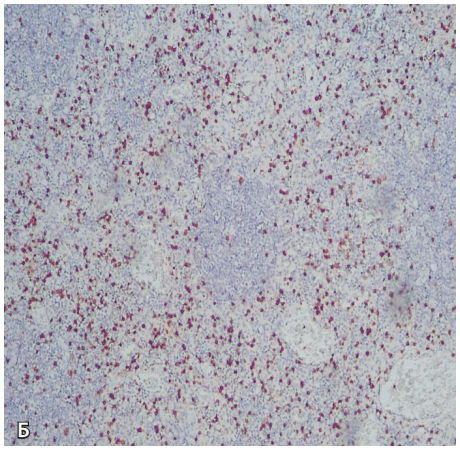


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование лимфатического узла (× 100): **А** – $CD4^+$, **Б** – $CD8^+$; соотношение $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитов составляет 5:3

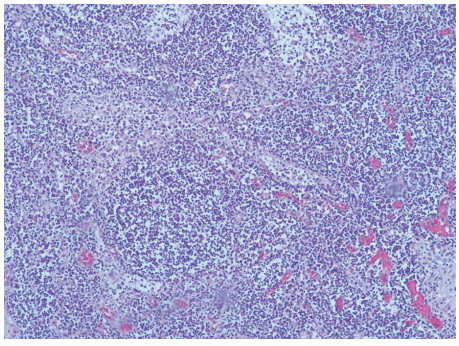
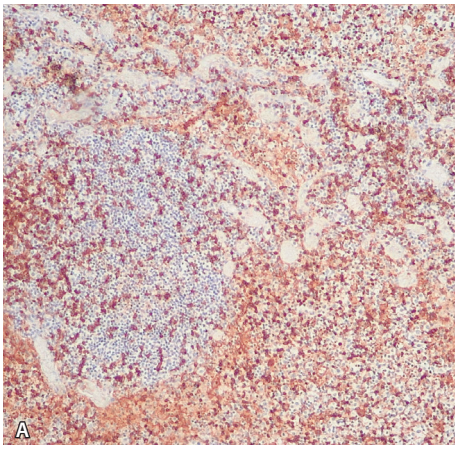


Рис. 5. Гистологическое исследование: рисунок строения лимфатического узла частично стерт, определяются лимфоидные фолликулы небольшого размера без герминативных центров и небольшие скопления клеток с морфологией моноцитов (окраска гематоксилин-эозином; × 100)



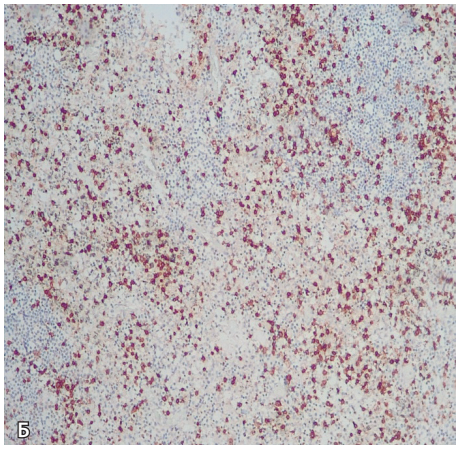


Рис. 6. Иммуногистохимическое исследование лимфатического узла (× 100): **А** – $CD4^+$, **Б** – $CD8^+$; соотношение $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитов составляет 1:1

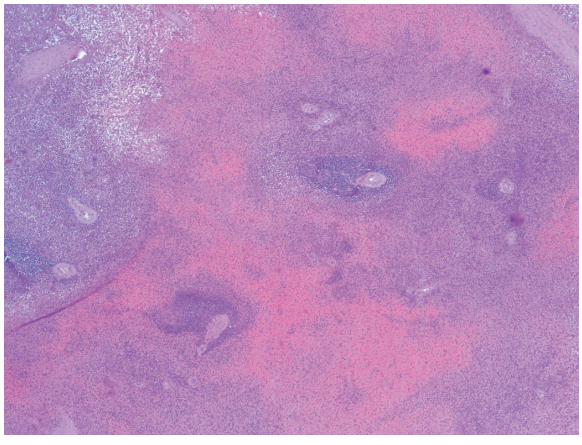


Рис. 7. Морфологическое исследование селезенки: выраженное полнокровие красной пульпы, истощение лимфоидной ткани (окраска гематоксилин-эозином; × 40)

обнаружены лимфоидные фолликулы преимущественно среднего размера, представленные $CD20^+$ В-лимфоцитами; скопления крупных клеток в синусах, представленные $CD68^+$ и $CD15^+$ моноцитами; в Т-клеточном составе лимфатического узла незначительно преобладали $CD4^+$ Т-лимфоциты, соотношение $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитов составило в среднем 1:1 (рис. 6).

При морфологическом исследовании ткани селезенки во всех 44 наблюдениях вне зависимости от длительности течения заболевания наблюдались стереотипные изменения: полнокровие красной пульпы, лимфоидные фолликулы белой пульпы резко уменьшены в размерах и представлены небольшим количеством лимфоидных элементов, сосуды полнокровны, с явлениями стаза и сладжа эритроцитов, формированием

микротромбов, в отдельных случаях встречались фокусы мелких инфарктов (рис. 7).

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что вирус SARS-CoV-2, вероятно, оказывает прямое цитопатическое воздействие на ткань лимфатических узлов бронхолегочной группы, вызывая угнетение В-клеточного звена иммунитета, что проявляется уменьшением количества и размеров лимфоидных фолликулов и определяется не позже чем на 7-е сутки от начала заболевания. Следует отметить, что подобные изменения в ткани лимфатических узлов наблюдаются и при некоторых других вирусных инфекциях, передающихся воздушно-капельным путем, например, при кори [8, 9]. С увеличением длительности заболевания отмечается постепенный рост числа лимфоидных фолликулов и их размеров, изменяется соотношение $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитов в сторону повышения количества последних, в то время как количество $CD4^+$ Т-лимфоцитов остается неизменным.

Заключение

Выполненное морфологическое и иммуногистохимическое исследование продемонстрировало, что при поражении вирусом SARS-CoV-2 происходит угнетение В-клеточного звена иммунитета, при этом Т-клеточное звено характеризуется изменением соотношения $CD4^+/CD8^+$ клеток, зависящим от длительности заболевания. На основании полученных данных можно предположить, что у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, развивается вторичный транзиторный иммунодефицит, обусловленный воздействием вируса на ткань лимфатических узлов, что в дальнейшем может приводить к возникновению тяжелых поздних осложнений, вызванных бактериальной и иной патогенной флорой. Таким образом, пациенты с тяжелым течением COVID-19 могут входить в группу риска по развитию бронхолегочных осложнений, обусловленных как вторичным иммунодефицитом, так и непосредственным поражением легочной ткани в процессе развития инфекционного процесса. Высокая вероятность формирования вторичных хронических обструктивных и рестриктивных изменений легких требует соответствующего наблюдения и лечения после перенесенной коронавирусной инфекции.

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Д.Н. Федоров – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, подготовка иллюстративного материала и написание текста статьи, координация взаимодействия авторов; П.А. Коростелева – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ и интерпретация результатов исследования, подготовка иллюстративного материала и написание текста статьи; Д.И. Зыбин – разработка дизайна клинической части исследования, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста; М.А. Попов – разработка дизайна клинической части исследования, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста; В.М. Тюрина – анализ литературы, сбор и обработка материала, методологическое обеспечение; А.В. Варламов – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, редактирование текста статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [Интернет]. Версия 7 (03.06.2020). М.; 2020. 166 с. Доступно на: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf. [Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodological recommendations: prevention, diagnostics and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) [Internet]. v. 7 (2020 Jun 3). Moscow; 2020. 166 p. Russian. Available from: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf.]
2. Park WB, Kwon NJ, Choi SJ, Kang CK, Choe PG, Kim JY, Yun J, Lee GW, Seong MW, Kim NJ, Seo JS, Oh MD. Virus Isolation from the First Patient with SARS-CoV-2 in Korea. J Korean Med Sci. 2020;35(7):e84. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e84.
3. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020;181(2):271–80.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
4. Wang K, Chen W, Zhou YS, Lian JQ, Zhang Z, Du P, Gong L, Zhang Y, Cui HY, Geng JJ, Wang B, Sun XX, Wang CF, Yang X, Lin P, Deng YQ, Wei D, Yang XM, Zhu YM, Zhang K, Zheng ZH, Miao JL, Guo T, Shi Y, Zhang J, Fu L, Wang QY, Bian H, Zhu P, Chen ZN. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein [Internet]. bioRxiv. 2020 Mar 14. doi: 10.1101/2020.03.14.988345.
5. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. Cell. 2020;181(2):281–92.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
6. Perrella A, Trama U, Bernardi FF, Russo G, Monastra L, Fragranza F, Orlando V, Co-

scioni E. Editorial – COVID-19, more than a viral pneumonia. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020;24(9):5183–5. doi: 10.26355/eurrev_202005_21216.
7. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection – a review of immune changes in patients with viral pneumonia. Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):727–32. doi: 10.1080/22221751.2020.1746199.
8. Mason WH. Measles (Chapter 246). In: Kliegman RM, Stanton BMD, St. Geme J, Schor NF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Elsevier; 2016. p. 1542–8.e1.
9. Gershon AA. Measles Virus (Chapter 160). In: Mandell G, Bennett J, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Churchill Livingstone; 2009. p. 2229–36.e2.

Morphological and immunohistochemical characteristics of changes in the bronchopulmonary lymph nodes in patients with a new COVID-19 coronavirus infection (based on autopsy results)

D.N. Fedorov[1] • P.A. Korosteleva[1] • D.I. Zybin[1] • M.A. Popov[1] • V.M. Tyurina[1] • A.V. Varlamov[1]

Background: Research into the pathogenesis and morphogenesis of new coronavirus infection (COVID-19) is currently a hot topic that requires the accumulation, management and analysis of the data. Understanding the mechanisms of the disease and their characteristics would help to improve diagnostic quality, treatment efficacy and reduce mortality. **Aim:** To identify morphological and immunohistochemical characteristics of the bronchopulmonary lymph node tissues in autopsied patients with COVID-19. **Materials and methods:** The study was carried out on 44 autopsy samples from patients who were hospitalized and died from the new coronavirus infection COVID-19 in the Moscow Regional Research and Clinical Institute. Macroscopic, histological, and immunohistochemical assessment methods were used. **Results:** We found stereotypical abnormalities in the morphology and cellular composition of the lymphoid tissue depending on the duration of the disease. These included signs of B-cell-mediated immunity suppression manifested by a decrease in the number and size of lymphoid follicles and occurs at latest after 7 days from the onset of the disease. In the patients with the disease duration of up to 14 days, the T-cell pool of the lymph nodes is represented mainly by $CD4^+$ T-lymphocytes. With longer duration of the disease, there is a gradual increase in the number of lymphoid follicles and their sizes, with changes of the $CD4^+$ to $CD8^+$ T-cell ratio towards higher $CD8^+$ counts. After 21 days of the disease, the $CD4^+$ to $CD8^+$ ratio levels off. **Conclusion:** The results obtained indicate a direct damaging effect of SARS-CoV-2 on the lymph node tissues of the bronchopulmonary group. The possibility of secondary transient immune deficiency and infectious complications in patients with a new coronavirus infection is discussed.

Key words: COVID-19 infection, pathogenesis, pathological anatomy, lymphoid tissue

For citation: Fedorov DN, Korosteleva PA, Zybin DI, Popov MA, Tyurina VM, Varlamov AV. Morphological and immunohistochemical characteristics of changes in the bronchopulmonary lymph nodes in patients with a new COVID-19 coronavirus infection (based on autopsy results). Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(S1):S37–42. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-034.

Received 23 July 2020; revised 28 August 2020; accepted 31 August 2020; published online 4 September 2020

Dmitry N. Fedorov – MD, PhD, Associate Professor, Head of Department of Pathology[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6697-122X
✉ 61/2–13 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (903) 662 09 10. E-mail: mmapath_dnf@mail.ru

Polina A. Korosteleva – Pathologist, Department of Pathology[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7867-5241

Dmitry I. Zybin – MD, PhD, Head of Department of Cardiovascular Surgery[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7087-5441

Mikhail A. Popov – Cardiovascular Surgeon, Research Fellow, Department of Cardiovascular Surgery[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0316-8410

Vlada M. Tyurina – Clinical Resident, Department of Pathology[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1426-0917

Andrey V. Varlamov – Pathologist, Department of Pathology[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9866-9567

[1] Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

Conflict of interests

The authors declare no obvious and potential conflicts of interests related to the publication.

Authors' contributions

D.N. Fedorov, the study concept and design, data collection and analysis, preparation of the illustrations, text writing, coordination between the authors; P.A. Korosteleva, study concept and design, data collection and analysis, analysis and interpretation of the study results, preparation of the illustrations, text writing; D.I. Zybin, design of clinical part of the study, analysis and interpretation of the study results, text writing and editing; M.A. Popov, design of clinical part of the study, analysis and interpretation of the study results, text writing and editing; V.M. Tyurina, literature analysis, data collection and analysis, methodology; A.V. Varlamov, study concept and design, data collection and analysis, text editing. All the authors have made their significant contributions to the research and preparation of the article, have read and approved the final version before publication.

Альманах клинической медицины. 2020; 48 (Спецвыпуск 1): S43–50. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-029

Нейтрофильные внеклеточные ловушки: значение для диагностики и прогноза COVID-19

Кассина Д.В.[1] • Василенко И.А.[1, 2] • Гурьев А.С.[1, 3] • Волков А.Ю.[3] • Метелин В.Б.[1, 2]

Кассина Дарья Валерьевна – науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6759-9121

Василенко Ирина Анатольевна – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории[1]; профессор кафедры прикладной математики и программирования[2]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-6374-9786
✉ 115035, г. Москва, ул. Садовническая, 33/1, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 951 54 97. E-mail: vasilenko0604@gmail.com

Гурьев Александр Сергеевич – PhD, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории[1]; науч. сотр.[3]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8823-7819

Волков Алексей Юрьевич – канд. физ.-мат. наук, генеральный директор[3]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5110-553X

Метелин Владислав Борисович – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории[1]; доцент кафедры философии, манусологии и теологии[2]; ORCID: http://orcid.org/0000-0003-0600-5729

Актуальность. В патогенезе COVID-19 важным элементом противовирусной защиты выступает врожденный клеточный иммунитет, включающий в том числе полиморфноядерные нейтрофилы, склонные к нетозной трансформации. При этом нейтрофилы не только служат маркером острой инфекции, но и, будучи источником нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), играют ключевую роль в развитии тромботических осложнений, приводящих к острой дыхательной недостаточности при COVID-19. **Цель –** установить диагностическое и прогностическое значение уровня внеклеточных нейтрофильных ловушек у пациентов с COVID-19. **Материал и методы.** Проведен мониторинг уровня НВЛ периферической крови у 34 пациентов с COVID-19 (средний возраст 67 ± 15,8 года), госпитализированных в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Контрольную группу составили 54 практически здоровых добровольца (средний возраст 52 ± 11,5 года). Из 2 мкл цельной крови готовили мазки по типу «монослой», окрашивали по Романовскому – Гимзе и с помощью системы автоматического микроскопа МЕКОС-Ц2 (ООО «Медицинские компьютерные системы (МЕКОС)») подсчитывали массив не менее 200 клеточных структур, включающий нативные неразрушенные и трансформированные нейтрофилы. **Результаты.** У пациентов с COVID-19 зарегистрирован высокий уровень НВЛ – 14,5% (2,9–28,6%) против 5,0% (1,8–11,9%) в контрольной группе ($p < 0,0001$). 23,5% больных, получавших простую респираторную поддержку, продемонстрировали уровень НВЛ 12% (8,1–22,3%), тогда как у 17,6% пациентов, которые были подключены к искусственной вентиляции легких, уровень НВЛ оказался в 1,5 раза выше – 17,9% (12,3–28,2%) ($p < 0,05$). В 11,8% случаев с летальным исходом уровень НВЛ достигал 19% (16,5–26%) ($p < 0,05$). Мониторинг уровня НВЛ в крови 9 больных от момента поступления до момента перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии / выписки или смерти показал, что снижение уровня обнаруженных НВЛ отражает улучшение клинического состояния и эффективность проводимой терапии. Рост уровня НВЛ, напротив, может свидетельствовать об ухудшении и риске негативного развития событий. **Заключение.** Выявлены некоторые патофизиологические механизмы развития COVID-19, связанные с компартментом нейтрофилов. Установлено, что для больных с коронавирусной инфекцией характерно наличие высокого уровня НВЛ, который в 3 раза и более превышает показатели практически здоровых добровольцев и свидетельствует о сбое иммунных механизмов защиты и развитии неадекватного воспалительного ответа. Повышение нейтрофильных внеклеточных ловушек в мазках цельной крови более 16% может служить критерием негативного прогноза течения заболевания и риска летального исхода.

Ключевые слова: COVID-19, нейтрофильные внеклеточные ловушки, нетоз

Для цитирования: Кассина ДВ, Василенко ИА, Гурьев АС, Волков АЮ, Метелин ВБ. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: значение для диагностики и прогноза COVID-19. Альманах клинической медицины. 2020;48(S1):S43–50. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-029.

Поступила 13.07.2020; доработана 28.07.2020; принята к публикации 29.07.2020; опубликована онлайн 11.08.2020

[1] ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

[2] ФГБОУ ВО «Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)»; 115035, г. Москва, ул. Садовническая, 33/1, Российская Федерация

[3] ООО «Медтехнопарк»; 117292, г. Москва, ул. Профсоюзная, 8–2–383, Российская Федерация

Вирусная инфекция (COVID-19), возбудителем которой является бета-коронавирус SARS-CoV-2, в течение нескольких месяцев охватила подавляющую часть стран и континентов. Новая пандемия оказалась серьезным вызовом для общественного здравоохранения вследствие недостаточной изученности вируса и постоянно меняющейся информации о механизмах передачи, клинических проявлениях, осложнениях, диагностике, эффективных профилактических и терапевтических мероприятиях. По мнению специалистов, патофизиология заболевания непосредственно связана с неконтролируемым прогрессированием системного воспаления, завершающегося распространенным иммунотромбозом микроциркуляторного русла и развитием на этом фоне жизнеугрожающих осложнений в виде острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и полиорганной недостаточности [1–3].

Всплеск клинических проявлений заболевания с выраженным системным течением ассоциируют с неупорядоченным высвобождением цитокинов (так называемым цитокиновым штормом), включая про- и противовоспалительные цитокины, хемокины, а также проапоптотические медиаторы (IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IFN-γ, TNF-α, IP-10, MCP-1, G-CSF MIP-1A и др.) [4, 5].

Важное значение в патогенезе COVID-19 имеют клеточные компоненты иммунной системы. Особое внимание привлекают такие факторы врожденного иммунитета, как полиморфноядерные нейтрофилы (PMNs) и нетоз (NETosis), приводящий к образованию нейтрофильных внеклеточных ДНК-ловушек (НВЛ) с ярко выраженными иммуногенными, тромбогенными и токсическими свойствами. При этом общий уровень нейтрофилов служит маркером острого инфекционного процесса, а нетозно трансформированные нейтрофилы, будучи источником НВЛ, играют ключевую роль в развитии тромботических осложнений, приводящих к острой дыхательной недостаточности при COVID-19 [6, 7]. Так, вскрытие пациентов, погибших от COVID-19, выявило выраженную инфильтрацию нейтрофилов в легочных капиллярах, их выход в альвеолярное пространство, острое воспаление капилляров с отложением фибрина, а также нейтрофильный мукозит [8]. Новые данные о НВЛ могут привести к пересмотру патофизиологической картины тромбозов и заболеваний дыхательных путей при вирусных инфекциях.

Общепринятых стандартных методов диагностики и исследования НВЛ не разработано. Предлагаемые методики в основном сложные, дорогостоящие и времязатратные [9]. Они хорошо подходят для фундаментальных медико-биологических исследований, но малоприменимы в практической лабораторной диагностике. Нами разработан максимально простой, общедоступный метод оценки уровня этотически трансформированных фагоцитов, который может использоваться в рутинной лабораторной практике и быть полезным для принятия быстрых решений в экстренной медицине [10]. Определение уровня НВЛ позволяет контролировать дисрегуляционные изменения в иммунной системе на более ранних этапах развития патологического процесса.

Цель настоящей работы – установить диагностическое и прогностическое значение уровня внеклеточных нейтрофильных ловушек у пациентов с COVID-19.

Материал и методы

В проспективное когортное исследование включены 34 пациента с COVID-19 (15 женщин, 19 мужчин), госпитализированных в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Средний возраст обследованных больных составил 67 ± 15,8 года (минимум – 37 лет, максимум – 95 лет). Большинство (92%) пациентов имели в анамнезе сопутствующие заболевания, в том числе 53% страдали гипертонической болезнью I–III степени, 20% сахарным диабетом 2-го типа. 20 (58,8%) пациентов находились во временном инфекционном отделении, 14 (41,2%) – в палате интенсивной терапии, из них 6 (17,6%) были подключены к искусственной вентиляции легких (ИВЛ), 4 (11,8%) пациента скончались.

Контрольную группу составили 54 практически здоровых добровольца (30 женщин, 24 мужчины) в возрасте от 28 до 72 лет (средний возраст 52 ± 11,5 года).

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (заседание № 5 от 13 мая 2020 г.). Критерии включения в исследование: предварительный диагноз COVID-19, согласие пациента или его представителя на участие в исследовании. Критерии исключения: отказ пациента или его представителя от участия в исследовании, не подтвержденный диагноз COVID-19.

Исследование проводили в динамике с трехдневным интервалом. Периферическую кровь заготавливали в вакуумные пробирки с ЭДТА и из 2 мкл цельной крови готовили мазки по

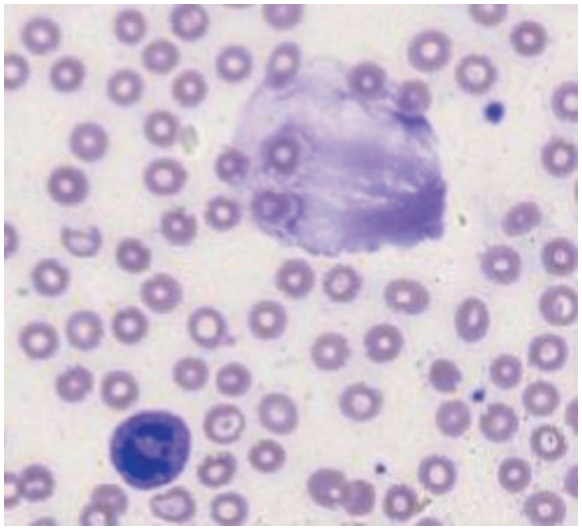


Рис. 1. Микрофотография: сегментоядерный нейтрофил (снизу) и нейтрофильная внеклеточная ловушка (сверху), визуализируемые в мазке крови типа «монослой», окрашенном по Романовскому – Гимзе (×500) (фото из личного архива авторов, клинический материал)

типу «монослой» [11]. Далее мазки окрашивали по Романовскому – Гимзе и подсчитывали 200 клеточных структур, включая нативные неразрушенные нейтрофилы ($N_{нат}$) и НВЛ ($N_{НВЛ}$), с помощью системы автоматической микроскопии МЕКОС-Ц2 (ООО «Медицинские компьютерные системы (МЕКОС)», Россия).

Уровень НВЛ (%НВЛ) в мазке, отражающий долю нетотически трансформированных нейтрофилов, циркулирующих в периферической крови [10], рассчитывали по формуле

$$\%НВЛ = N_{НВЛ} / (N_{нат} + N_{НВЛ}), \quad (1)$$

где $N_{НВЛ}$ – количество нейтрофильных внеклеточных ловушек, $N_{нат}$ – количество нативных нейтрофилов.

Показатель маркера, усредненный по группе, дан как медианное значение (минимальное – максимальное значение). Распределение полученных показателей представлено в виде диаграммы размаха, на которой границами боксплота служат 25- и 75-й процентили, линия в середине отображает медианное значение, крестом отмечено среднее значение, концы «усов» – минимальное и максимальное значения. Статистические различия между выборками оценивали при помощи U-критерия Манна – Уитни. Корреляцию между %НВЛ и маркерами воспаления определяли при помощи теста ранговой корреляции Спирмена. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Расчеты проводили в программном пакете Statistica 12 (TIBCO Software Inc., США).

Результаты

НВЛ хорошо визуализируются в мазках цельной крови и представляют собой структуры, занимающие объем, в 10–15 раз превышающий объем исходных клеток, и состоящие из нитей деконденсированного хроматина, на поверхности которых иммобилизованы многочисленные антимикробные пептиды и ферменты гранулоцитов (рис. 1).

В нашем исследовании уровень НВЛ практически здоровых доноров составил 5,0% (1,8–11,9%), тогда как у пациентов с COVID-19 %НВЛ был статистически значимо ($p < 0,0001$) увеличен – 14,5% (2,9–28,6%) (рис. 2).

При сравнении уровней НВЛ и традиционных маркеров воспаления (С-реактивный белок, количество нейтрофилов и лейкоцитов) не было установлено четкой корреляции между этими показателями (рис. 3). Напротив, обращала на себя внимание незначительная нейтропения у обследованных больных, по-видимому, имеющая компенсаторный характер.

Мы не выявили значимых изменений уровня НВЛ в крови у пациентов с различной степенью поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ). У всех больных с легкой степенью тяжести КТ-1 (вовлечение паренхимы легкого ≤ 25%), среднетяжелой КТ-2 (вовлечение паренхимы легкого 25–50%), тяжелой КТ-3 (вовлечение паренхимы легкого 50–75%)

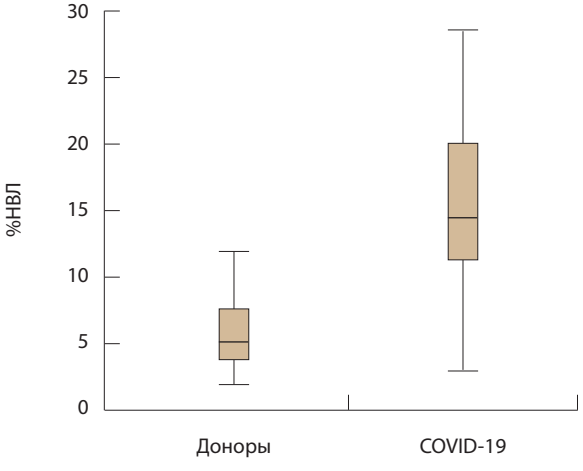


Рис. 2. Уровень нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) у практически здоровых доноров и пациентов с COVID-19; $p < 0,0001$

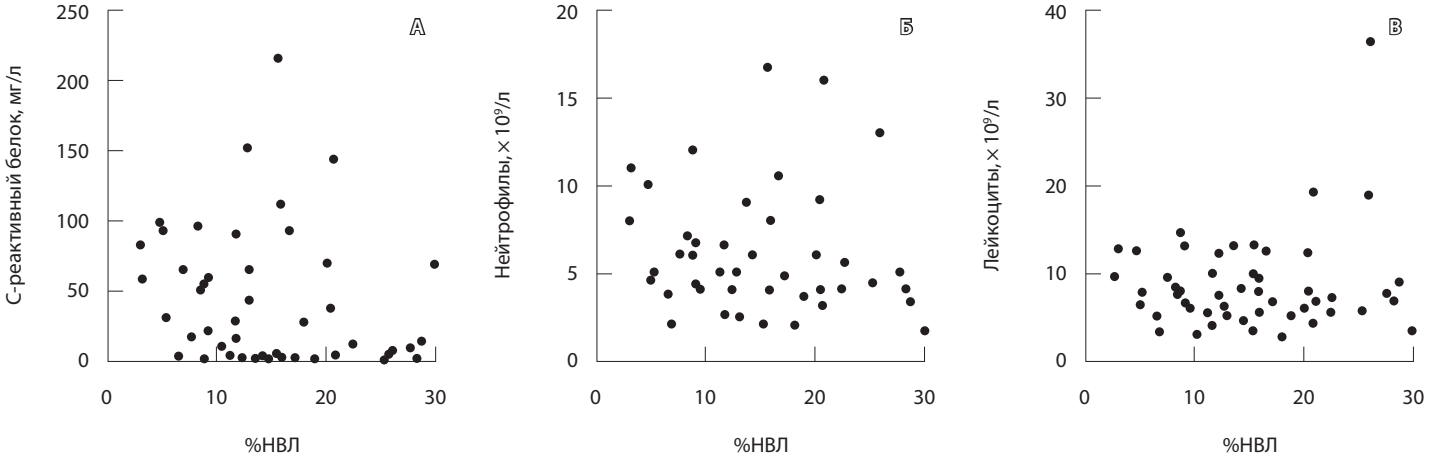


Рис. 3. Связь между уровнями нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) и маркерами воспаления: С-реактивным белком (**А**), количеством нейтрофилов (**Б**), количеством лейкоцитов (**В**)

и критической КТ-4 (вовлечение паренхимы легкого ≥ 75%) %НВЛ сохранялся на высоких значениях: 18,0% (4,5–28,6%), 16,2% (5,0–21,0%), 13,7% (2,9–28,2%) и 13,8% (8,1–26,0%) соответственно. Не исключено, что такой результат связан с небольшой выборкой обследованных пациентов.

Важные результаты были получены при анализе образцов цельной крови 14 пациентов с COVID-19, которые в связи с усилением симптомов дыхательной недостаточности были по показаниям переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для проведения респираторной терапии (рис. 4).

У 8 (23,5%) пациентов, получавших простую респираторную поддержку, уровень НВЛ составил 12,0% (8,1–22,3%). А у 6 (17,6%) пациентов, которые были подключены к ИВЛ, %НВЛ оказался в 1,5 раза выше – 17,9% (12,3–28,2%) ($p < 0,05$).

Мы сравнили уровень НВЛ среди умерших и выживших пациентов с COVID-19 (рис. 5). У 30 выживших больных %НВЛ составил в среднем 13,3%, тогда как у 4 пациентов с летальным исходом – 19,1% (16,5–26%, $p < 0,05$). Можно предположить, что выявление в циркуляции высокого (более 16%) уровня нетозно трансформированных нейтрофилов может служить критерием негативного прогноза исхода заболевания.

У большинства больных кровь была исследована однократно, однако у 9 из 34 пациентов было проанализировано 3 и более образцов

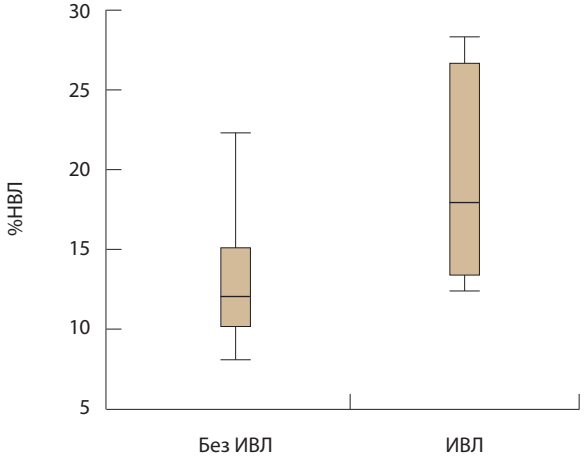


Рис. 4. Уровень нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) у пациентов с острой дыхательной недостаточностью, нуждающихся в проведении респираторной терапии или искусственной вентиляции легких (ИВЛ); $p < 0,05$

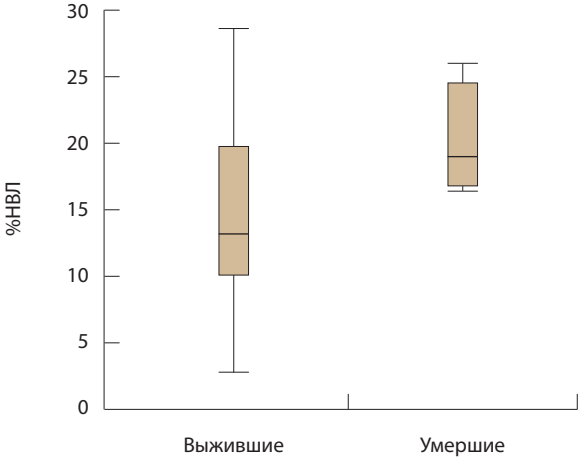


Рис. 5. Уровень нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) у выживших и умерших пациентов с COVID-19; $p < 0,05$

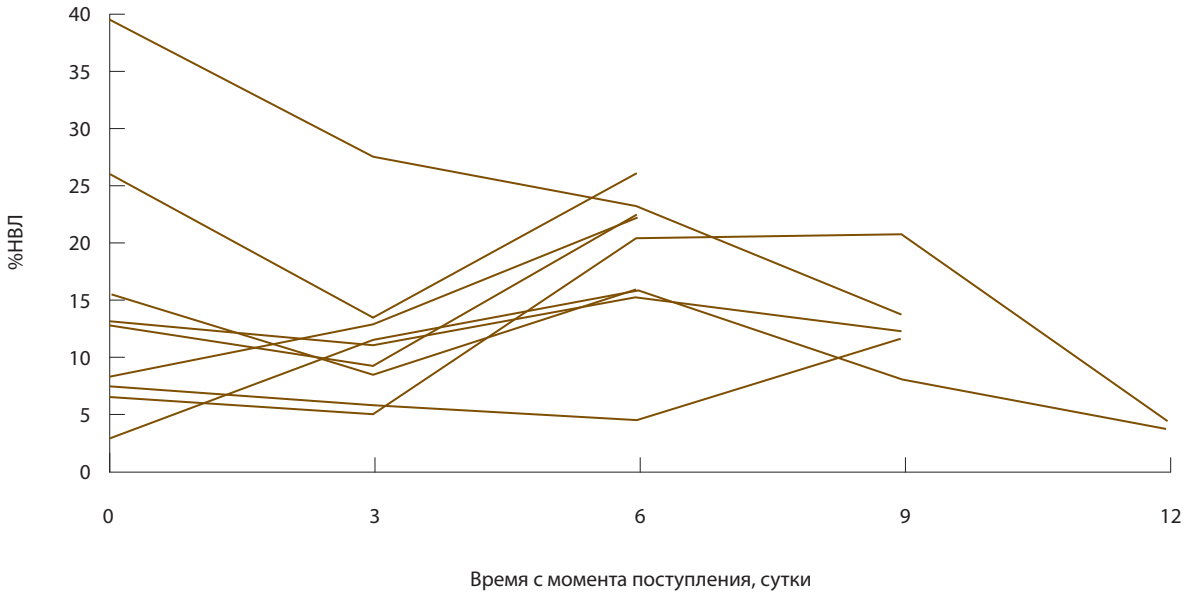


Рис. 6. Уровень нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) у 9 пациентов с COVID-19, обследованных в динамике

крови в динамике от момента поступления до момента перевода в ОРИТ / выписки или смерти (рис. 6).

Снижение исходно высокого уровня НВЛ, обнаруженных в крови пациентов, отражало улучшение клинического состояния и эффективность проводимой патогенетической и симптоматической терапии. И напротив, рост %НВЛ был связан с ухудшением общего состояния и риском негативного развития событий: перевод в реанимационное отделение с последующей респираторной терапией или летальный исход.

Обсуждение

Исследования последних лет изменили мнение о достаточно пассивной роли нейтрофилов в эффекторных реакциях иммунной системы. Новые данные о гетерогенности, высокой пластичности и широкой функциональности позволили выявить иные, неизвестные ранее антибактериальные стратегии этих клеток. Одна из них нетоз – механизм гибели нейтрофилов, индуцированный определенными праймерами и сопровождающийся формированием НВЛ [12–14].

Процесс нетоза представляет собой генетически детерминированную запрограммированную гибель нейтрофилов и связан с последовательными необратимыми морфологическими изменениями этих клеток: деконденсацией хроматина, фрагментацией и дезагрегацией ядерных мембран, смешиванием ядерных структур с цитоплазмой и высвобождением их вместе с содержимым гранул во внеклеточное пространство при нарушении целостности цитоплазматической мембраны [15].

Образование НВЛ направлено на реализацию реакций, осуществляемых клеточными элементами неспецифической иммунной защиты организма. Однако, в отличие от фагоцитоза, неконтролируемый нетоз приводит к избыточному появлению НВЛ, токсичных для организма, способствует прогрессированию воспалительных и аутоиммунных процессов, провоцирует развитие тромбозов и может быть причастным к патогенезу сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [14, 15].

Зарегистрированные нами высокие значения НВЛ в мазках цельной крови у обследованных пациентов полностью согласуются с данными других авторов, полученными при анализе молекулярных маркеров нетоза [3, 7–9]. Представляется очевидной роль НВЛ в негативной регуляции прогрессирующего системного воспаления при COVID-19, что привлекает внимание исследователей к детальному изучению нарушений в компартменте лейкоцитов.

При анализе динамики «классических» критериев острого воспаления, таких как количество лейкоцитов, нейтрофилов, С-реактивный белок, было отмечено, что лейкоцитоз и нейтрофилия при коронавирусной инфекции имеют отрицательное прогностическое значение и могут

свидетельствовать о тяжелом течении респираторного процесса и его исходе [8, 16, 17]. Кроме того, по мнению исследователей, повышенный уровень нейтрофилов служит источником избыточных НВЛ [8, 17]. Вместе с тем при сопоставлении результатов, полученных различными научными группами, следует учитывать возможность несоответствия сроков лабораторного исследования длительности течения и тяжести коронавирусной инфекции. Так, на определенных этапах заболевания наряду с нейтрофилией могут выявляться случаи нейтропении вследствие высокой инфильтрации тканей нейтрофилами и истощения миелопоэза. Имеющиеся в настоящее время сведения остаются достаточно противоречивыми и имеют определенные ограничения, которые связаны с гетерогенностью в выборе пациентов, различным дизайном исследований, высоким риском систематической ошибки.

С учетом уже известных особенностей патогенеза коронавирусной инфекции чрезмерное рекрутирование и активацию нейтрофилов с последующей массивной генерацией НВЛ можно рассматривать в качестве одного из основных факторов, влияющих на острое повреждение ткани легких. При реакции высвобождения биологически активных и агрессивных клеточных факторов (лейкотриенов, протеаз, оксидантов, фактора агрегации тромбоцитов и др.) повышается проницаемость сосудов, происходит отложение фибрина в альвеолах, микротромбообразование, что способствует нарушению процессов вентиляции легких с накоплением в альвеолах избыточной жидкости [8, 16]. Эти события провоцируют развитие ОРДС, коагулопатию, полиорганную недостаточность и аутоиммунные заболевания [18, 19].

По данным ряда авторов, среди пациентов с COVID-19, страдающих ОРДС и нуждающихся в проведении инвазивной ИВЛ, смертность составляет от 24 до 53% [16, 20, 21]. Тяжесть состояния усугубляется частично из-за дистального слизисто-гнойного секрета, препятствующего свободной вентиляции легких. Исследования сыворотки крови и жидкости бронхоальвеолярного лаважа у этих больных выявили высокое содержание НВЛ, которые, в свою очередь, способствуют увеличению вязкости слизисто-гнойной мокроты [16, 20, 21], что полностью согласуется с полученными нами результатами.

Считается, что чрезмерная воспалительная реакция на SARS-CoV-2 – основная причина тяжести заболевания и смерти у пациентов с COVID-19 – связана с высоким уровнем циркулирующих цитокинов, глубокой лимфопенией и значительной инфильтрацией лейкоцитов в ткани легких, сердца, селезенки, почки и др., что наблюдается при посмертном анализе. Высокий уровень НВЛ, зарегистрированный у этих пациентов, страдающих тяжелой формой ОРДС, рассматривают как критерий риска летального исхода [17, 22, 23]. Полученные нами результаты не противоречат этим данным, но указывают на необходимость дальнейшего детального анализа потенциальных механизмов, ассоциированных с COVID-19.

Представленные данные, несомненно, носят предварительный характер, но в то же время мы можем уверенно заключить, что использование простого и доступного метода, обеспечивающего визуализацию внеклеточных нейтрофильных ловушек, отражающих количество циркулирующих нетозно трансформированных нейтрофилов, их качественный и количественный анализ не только открывает новые возможности для диагностики тяжести состояния пациента, оценки эффективности проводимого лечения, прогноза исхода заболевания, но и способствует выявлению патофизиологической роли нейтрофилов и их внеклеточных структур при COVID-19. В связи с этим перспективны и востребованы дальнейшие исследования, которые позволят осуществить дифференцированный подход к определению групп пациентов, подверженных риску патологического воспаления, разработке инновационных патогенетически обоснованных терапевтических стратегий, возможно, на основе управления цитотоксическими и иммуномодулирующими функциями нейтрофилов.

Заключение

Результатом проведенной нами работы можно считать выявление некоторых патофизиологических механизмов развития COVID-19, связанных с компартментом нейтрофилов, которые позволили предложить диагностические и прогностические критерии тяжести и исхода заболевания. Установлено, что для больных с коронавирусной инфекцией характерно наличие высокого уровня НВЛ, который в 3 раза и более превышает показатели практически здоровых добровольцев и свидетельствует о сбое иммунных механизмов защиты и развитии неадекватного воспалительного ответа. Повышение нейтрофильных внеклеточных ловушек в мазках цельной крови более 16% может служить критерием негативного прогноза течения заболевания и риска летального исхода.

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Д.В. Кассина – сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста статьи; И.А. Василенко – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов исследования, написание и редактирование текста статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи; А.С. Гурьев – анализ результатов исследования, статистическая обработка данных, редактирование рукописи; А.Ю. Волков – анализ результатов исследования, редактирование рукописи; В.Б. Метелин – формирование групп пациентов, набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов исследования. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Li H, Liu Z, Ge J. Scientific research progress of COVID-19 / SARS-CoV-2 in the first five months. J Cell Mol Med. 2020;24(12):6558–70. doi: 10.1111/jcmm.15364.
2. Heffernan DS, Evans HL, Huston JM, Claridge JA, Blake DP, May AK, Beilman GS, Barie PS, Kaplan LJ. Surgical Infection Society Guidance for Operative and Peri-Operative Care of Adult Patients Infected by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Surg Infect (Larchmt). 2020;21(4):301–8. doi: 10.1089/sur.2020.101.
3. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. Intensive Care Med. 2020;46(6):1105–8. doi: 10.1007/s00134-020-06059-6.
4. Sun X, Wang T, Cai D, Hu Z, Chen J, Liao H, Zhi L, Wei H, Zhang Z, Qiu Y, Wang J, Wang A. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. Cytokine Growth Factor Rev. 2020;53:38–42. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.04.002.
5. Vlachakis PK, Tentolouris A, Tousoulis D, Tentolouris N. Current data on the cardiovascular effects of COVID-19. Hellenic J Cardiol. 2020;61(1):46–8. doi: 10.1016/j.hjc.2020.04.001.
6. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. Blood. 2019;133(9):906–18. doi: 10.1182/blood-2018-11-882993.
7. Twaddell SH, Baines KJ, Grainge C, Gibson PG. The Emerging Role of Neutrophil Extracellular Traps in Respiratory Disease. Chest. 2019;156(4):774–82. doi: 10.1016/j.chest.2019.06.012.
8. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, Daßler-Plenker J, Guerci P, Huynh C, Knight JS, Loda M, Looney MR, McAllister F, Rayes R, Renaud S, Rousseau S, Salvatore S, Schwartz RE, Spicer JD, Yost CC, Weber A, Zuo Y, Egeblad M. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. J Exp Med. 2020;217(6):e20200652. doi: 10.1084/jem.20200652.
9. Masuda S, Nakazawa D, Shida H, Miyoshi A, Kusunoki Y, Tomaru U, Ishizu A. NETosis markers: Quest for specific, objective, and quantitative markers. Clin Chim Acta. 2016;459:89–93. doi: 10.1016/j.cca.2016.05.029.
10. Gur'ev A, Mosalskaia D, Lopatin A, Volkov A. Prognostic value of cellular markers in sepsis: extracellular DNA traps and platelet count relation. Intensive Care Med Exp. 2019;7 Suppl 3:55. doi: 10.1186/s40635-019-0265-y.
11. Волков АЮ, Мосальская ДВ, Гурьев АС, авторы; ООО «Медтехнопарк», патентообладатель. Способ определения относительного количества этотически трансформированных фагоцитов. Пат. 2712179 Рос. Федерация. Опубл. 24.01.2020. [Volkov AYu, Mosal'skaya DV, Gur'ev AS, authors; OOO «Medtechnopark», assignee. The method of determination of relative number of phagocytes with entotic transformation. Russian Federation patent 2712179. 2020 Jan 24.]
12. Богданова ВД, Андрюков БГ, Ляпун ИН, Бынина МП. Фенотипические субпопуляции нейтрофилов: новые диагностические и иммуномодулирующие стратегии. Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2019;(1):5–10. doi: 10.5281/zenodo.2562122. [Bogdanova VD, Andryukov BG, Lyapun IN, Bynina MP. [Phenotype subpopulation of neutrophils: new diagnostic and immunomodulating strategies]. Health. Medical Ecology. Science. 2019;(1):5–10. Russian. doi: 10.5281/zenodo.2562122.]
13. Плескова СН, Горшкова ЕН, Боряков АВ, Крюков РН. Морфологические особенности быстрого и классического нетоза. Цитология. 2019;61(9):704–12. doi: 10.1134/S0041377119090098. [Pleskova SN, Gorshkova EN, Boryakov AV, Kriukov RN. [Morphological features of quick and classical netosis]. Tsitologiya [Cytology]. 2019;61(9):704–12. Russian. doi: 10.1134/S0041377119090098.]
14. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. Nat Rev Immunol. 2018;18(2):134–47. doi: 10.1038/nri.2017.105.
15. Андрюков БГ, Сомова ЛМ, Дробот ЕИ, Матосова ЕВ. Защитные стратегии нейтрофильных гранулоцитов от патогенных бактерий. Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2017;(1):4–18. doi: 10.5281/zenodo.345606. [Andryukov BG, Somova LM, Drobot EI, Matosova EV. [Defensive strategy of neutrophilic granulocytes against pathogenic bacteria]. Health. Medical Ecology. Science. 2017;(1):4–18. Russian. doi: 10.5281/zenodo.345606.]
16. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, Blair C, Weber A, Barnes BJ, Egeblad M, Woods RJ, Kanthi Y, Knight JS. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. JCI Insight. 2020;5(11):e138999. doi: 10.1172/jci.insight.138999.
17. Tomar B, Anders HJ, Desai J, Mulay SR. Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps Drive Necroinflammation in COVID-19. Cells. 2020;9(6):1383. doi: 10.3390/cells9061383.
18. Yaqinuddin A, Kashir J. Novel therapeutic targets for SARS-CoV-2-induced acute lung injury: Targeting a potential IL-1β/neutrophil extracellular traps feedback loop. Med Hypotheses. 2020;143:109906. Epub ahead of print. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109906.
19. Lv D, Xu Y, Cheng H, Ke Y, Zhang X, Ying K. A novel cell-based assay for dynamically detecting neutrophil extracellular traps-induced lung epithelial injuries. Exp Cell Res. 2020;394(2):112101. Epub ahead of print. doi: 10.1016/j.yexcr.2020.112101.
20. Weber AG, Chau AS, Egeblad M, Barnes BJ, Janowitz T. Nebulized in-line endotracheal dornase alfa and albuterol administered to mechanically ventilated COVID-19 patients: A case series. Preprint. medRxiv. doi: 10.1101/2020.05.13.20087734.
21. Gupta S, Sahni V. The intriguing commonality of NETosis between COVID-19 & Periodontal disease. Med Hypotheses. 2020;144:109968. Epub ahead of print. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109968.
22. Seif S, Ayuna A, Kumar A, Macdonald J. Massive coronary thrombosis caused primary percutaneous coronary intervention to fail in a COVID-19 patient with ST-elevation myocardial infarction. Catheter Cardiovasc Interv. 2020:10.1002/ccd.29050. Epub ahead of print. doi: 10.1002/ccd.29050.
23. Thierry AR, Roch B. SARS-CoV2 may evade innate immune response, causing uncontrolled neutrophil extracellular traps formation and multi-organ failure. Clin Sci (Lond). 2020;134(12):1295–300. doi: 10.1042/CS20200531.

Almanac of Clinical Medicine. 2020; 48 (Supplement 1): S43–50. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-029

Neutrophil extracellular traps: diagnostic and prognostic value in COVID-19

D.V. Kassina[1] • I.A. Vasilenko[1, 2] • A.S. Gur'ev[1, 3] • A.Yu. Volkov[3] • V.B. Metelin[1, 2]

Rationale: An important element of antiviral defense in the pathophysiology of COVID-19 is the innate cell immunity including polymorphonuclear neutrophils prone to netotic transformation. Neutrophils can be not only a marker of acute infection, but, being a source of neutrophil extracellular traps (NET), can play a key role in the development of thrombotic complications leading to acute respiratory insufficiency in COVID-19. **Aim:** To determine the diagnostic and prognostic value of NET levels in patients with COVID-19. **Materials and methods:** We monitored NET levels in peripheral blood of 34 patients with COVID-19 (mean age, 67 ± 15.8 years), admitted to MONIKI hospital. The control group consisted of 54 healthy volunteers (mean age, 52 ± 11.5 years). Whole blood samples of 2 μL each were used for the preparation of monolayer smears (Giemsa stain) and calculation of at least 200 cell structures including native intact and transformed neutrophils (MECOS-C2 microscope, Medical computer systems). **Results:** Patients with COVID-19 had higher NET levels, compared to those in healthy controls: 14.5% (2.9–28.6%) vs. 5.0% (1.8–11.9%, $p < 0.0001$). The patients who were on non-invasive respiratory support (23.5%) had a NET level of 12% (8.1–22.3%), whereas those on invasive mechanical ventilation (17.6%) had a 1.5-fold higher NET level of 17.9% (12.3–28.2%) ($p < 0.05$). In the patients who died (11.8% of the cases), the NET level amounted to 19% (16.5–26%, $p < 0.05$). Monitoring of blood NET levels was performed in 9 patients from the day of admittance to the day of their transfer to the intensive care unit / discharge / death. It was shown that a decrease of NET levels mirrors an improvement of the patient's clinical condition and efficacy of his/hers treatment. On the opposite, an increase of NET levels can indicate a deterioration and risk of unfavorable course. **Conclusion:** We have identified some pathophysiological mechanisms in COVID-19, related to the neutrophil compartment. Patients with coronavirus infection are characterized by high NET levels which is at least 3-fold higher than that in healthy volunteers. This indicates an abnormality in immune host defense and development of an inadequate inflammatory response. An increase of NET in whole blood smears of more than 16% can be a criterion of an unfavorable prognosis of the disease course and the risk of death.

Key words: COVID-19, neutrophil extracellular traps, NETosis

For citation: Kassina DV, Vasilenko IA, Gur'ev AS, Volkov AYu, Metelin VB. Neutrophil extracellular traps: diagnostic and prognostic value in COVID-19. Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(S1):S43–50. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-029.

Received 13 July 2020; revised 28 July 2020; accepted 29 July 2020; published online 11 August 2020

Darya V. Kassina – Research Fellow, Scientific and Research Laboratory[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6759-9121

Irina A.Vasilenko – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Scientific and Research Laboratory[1]; Professor, Chair of Applied Mathematics and Programming[2]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-6374-9786

✉ 33/1 Sadovnicheskaya ul., Moscow, 115035, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 951 54 97. E-mail: vasilenko0604@gmail.com

Alexander S. Gur'ev – PhD, Senior Research Fellow, Scientific and Research Laboratory[1]; Research Fellow[3]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8823-7819

Alexey Yu. Volkov – PhD (in Phys. and Math.), General Director[3]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5110-553X

Vladislav B. Metelin – PhD (in Biol.), Leading Research Fellow, Scientific and Research Laboratory[1]; Associate Professor, Chair of Philosophy, Manusology and Theology[2]; ORCID: http://orcid.org/0000-0003-0600-5729

Conflict of interests

The authors declare no obvious and potential conflicts of interests related to the publication.

Authors' contributions

D.V. Kassina, data collection, management and analysis, text writing; I.A. Vasilenko, the study concept and design, analysis and interpretation of the study results, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript; A.S. Gur'ev, analysis of the study results, statistical analysis, text editing; A.Yu. Volkov, analysis of the study results, text editing; V.B. Metelin, recruitment of the patient groups, clinical data collection, analysis and interpretation of the study results. All the authors have made their significant contributions to the research and preparation of the article, have read and approved the final version before submission.

[1] Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

[2] The Kosygin State University of Russia; 33/1 Sadovnicheskaya ul., Moscow, 115035, Russian Federation

[3] Medtechnopark; 8–2–383 Profsoyuznaya ul., Moscow, 117292, Russian Federation

Иммуномодулирующая медикаментозная терапия при заболевании, вызванном инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19)

Каратеев Д.Е.[1] • Лучихина Е.Л.[1]

Настоящий систематический обзор посвящен современному состоянию фармакотерапии иммунных нарушений при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), приводящих к «цитокиновому шторму» и неконтролируемой воспалительной реакции, которая служит причиной серьезного повреждения тканей и полиорганной недостаточности. Множество теоретических, экспериментальных и клинических данных подтверждают необходимость проведения иммуномодулирующей (иммуносупрессивной) терапии при этом заболевании. Подчеркнем: все иммуномодулирующие препараты при COVID-19 назначаются вне официально зарегистрированных показаний (англ. off-label), а доказательная база в виде результатов рандомизированных исследований только создается. Рассмотрена иммуномодулирующая терапия COVID-19 следующими препаратами: глюкокортикоиды, гидроксихлорохин и хлорохин, интерфероны 1-го типа, антагонисты интерлейкина-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, олокизумаб), ингибитор интерлейкина-1β канакинумаб, ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (инфликсимаб), ингибиторы янус-киназ (тофацитиниб, барицитиниб, руксолитиниб), а также препаратами с другими механизмами действия (абатацепт, ниволумаб, такролимус, сиролимус, финголимод, мелфалан, циклоспорин, метотрексат). На данный момент наиболее целесообразным можно признать применение ингибиторов рецепторов интерлейкина-6, глюкокортикоидов в средних и высоких дозах, ингибиторов янус-киназ. Применение гидроксихлорохина и хлорохина в свете последних данных клинических исследований, особенно исследования “Solidarity”, представляется недостаточно обоснованным. Имеется значительное патогенетическое сходство в развитии иммунопатологии при COVID-19 и ревматических заболеваниях, а стратегия ранней агрессивной иммуносупрессивной терапии, предлагаемая рядом исследователей для терапии новой коронавирусной инфекции, практически полностью совпадает с современной стратегией лечения ревматоидного артрита.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, «цитокиновый шторм», иммуномодулятор, иммуносупрессор

Для цитирования: Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ. Иммуномодулирующая медикаментозная терапия при заболевании, вызванном инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19). Альманах клинической медицины. 2020;48(S1):S51–67. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-036.

Поступила 29.07.2020; доработана 14.08.2020; принята к публикации 19.08.2020; опубликована онлайн 04.09.2020

Заболевание, связанное с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 – COVID-19 – служит причиной пандемии и глобального экономического кризиса и, таким образом, представляет собой один из главных вызовов современной медицине. По официальным данным, на 27 июля 2020 г. в Российской Федерации число заболевших составило 818 120, из них 603 329 выздоровели и 13 354 погибли [1]. В борьбе с COVID-19 участвуют врачи всех специальностей.

Наиболее распространенное клиническое проявление инфекции SARS-CoV-2 – двусторонняя пневмония. У 3–4% пациентов зарегистрировано развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), который представляет собой одно из опаснейших для жизни состояний, однако для COVID-19 характерно множество клинических вариантов, в том числе тромбозы и эмболии, поражение сердца, кожи, желудочно-кишечного тракта, неврологическая патология, артралгии и миалгии [2]. Такая «системность» заболевания говорит о включении большого количества сложных патогенетических механизмов, среди которых крайне важное значение имеют патологические сдвиги в работе иммунной системы и развитие избыточной воспалительной реакции.

Иммуновоспалительные реакции при COVID-19

Значение иммунного ответа и воспалительных процессов как неотъемлемых компонентов патогенеза при любой инфекции совершенно очевидно со времен И.И. Мечникова и П. Эрлиха. В отношении коронавирусной инфекции особая роль воспаления проявилась в период вспышек ее предыдущих разновидностей, вызывавших тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС;

англ. severe acute respiratory syndrome, SARS-CoV) [3] и ближневосточный респираторный синдром (англ. Middle East respiratory syndrome, MERS-CoV). Оба заболевания характеризовались необычными для большинства респираторных вирусных инфекций особенностями, среди которых атипичная симптоматика в дебюте, непредсказуемость течения с возможностью развития тяжелой пневмонии, ОРДС и дыхательной недостаточности. При этом было показано: разрушение ткани легких служит результатом чрезмерного иммунного ответа, а не прямого воздействия репликации вируса; вакцины могут не предотвращать, а усиливать поражение легких [3, 4].

В целом иммунный ответ организма на SARS-CoV и SARS-CoV-2 очень похож и опосредован провоспалительными цитокинами [5]. Иммунопатология COVID-19 включает активацию нескольких сигнальных путей иммунной системы, связанных с регуляцией врожденного и приобретенного иммунитета. Y. Jamilloux и соавт. [6] подразделяют действие вируса SARS-CoV-2 на 4 этапа: 1) внедрение вируса; 2) врожденный иммунный ответ, первая цитокиновая волна; 3) стадия иммунодефицитного состояния; 4) «цитокиновый шторм», смертельная вторая волна цитокинов.

Внедрение вируса SARS-CoV-2 в эпителиальные/эндотелиальные клетки посредством связывания с ангиотензинпревращающим ферментом II, играющим роль рецептора для коронавируса, при помощи протеина S (от англ. spike – шиповидный, или булавовидный отросток) [7] индуцирует сигнальные пути, приводящие к повреждению легких. Вследствие высвобождения многочисленных хемокинов происходит привлечение большого количества иммунных клеток в легкие. Чужеродная структура распознается антигенпрезентирующими дендритными клетками, которые служат источником интерферонов (ИФН) 1-го типа, наряду с альвеолярными макрофагами и нейтрофилами способствующих врожденному иммунному ответу, а также представляющих вирусный антиген клеткам адаптивного иммунитета – Т-лимфоцитам. Поскольку первичный ответ организма на инфекцию путем массивного высвобождения ИФН 1-го типа губителен для вируса, возникает подозрение, что SARS-CoV-2 имеет специальные механизмы для подавления выработки ИФН, которые лучше работают у определенных пациентов [6]. Более того, вирус SARS-CoV-2, вероятно, также может проникать в Т-лимфоциты, индуцируя их гибель [8]. В этом случае первичный иммунный ответ будет неэффективным.

Каратеев Дмитрий Евгеньевич – д-р мед. наук, заведующий отделением ревматологии, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей[1]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-2352-4080
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 631 74 16. E-mail: dekar@inbox.ru

Лучихина Елена Львовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отделения ревматологии, доцент кафедры терапии факультета усовершенствования врачей[1]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-6519-1106. E-mail: eleluch@yandex.ru

[1] ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Антигенпрезентирующие клетки имеют рецепторы распознавания образов (англ. pattern recognition receptors, PRR), в том числе Toll-подобные рецепторы (TLR), NOD-подобные рецепторы (NLR), RIG-I-подобные рецепторы (RLR) и другие небольшие свободные молекулы, которые расположены в различных местах в клетках-хозяевах, таких как плазматические мембраны, эндосомальные мембраны, лизосомы, эндоцитолизосомы и цитозоль. Они распознают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (англ. pathogen-associated molecular pattern, PAMP), состоящие из нуклеиновых кислот, углеводных фрагментов, гликопротеинов, липопротеинов и других небольших молекул, которые обнаруживаются в структурных компонентах вирусов и индуцируют каскадную передачу сигналов, активируя клетки иммунной системы. Таким образом, распознавание PAMP-вируса с помощью PRR-дендритных клеток и макрофагов приводит к продуцированию провоспалительных медиаторов, таких как интерлейкин (ИЛ)-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α). Выброс ИФН 1-го типа напрямую стимулирует сигнальный путь JAK-STAT, связанный с янус-киназами, что в принципе направлено на ограничение репликации вируса, но также связано с мощным воздействием на иммунную систему и активирует воспалительные реакции [5]. Цитокины направляют созревание Т-клеток в сторону Th1-лимфоцитов или цитотоксических лимфоцитов, которые, в свою очередь, секретируют большое количество провоспалительных цитокинов. Формирование такого «порочного круга» взаимной активации иммунных клеток приводит к «цитокиновому шторму», коагулопатии и ОРДС. «Цитокиновый шторм» при COVID-19 может включать два механизма: один – аналогичный синдрому активации макрофагов (гемофагоцитарный синдром, англ. macrophage activation syndrome, MAC), вызываемый ИЛ-1β, и другой, характеризующийся иммунной дисрегуляцией, управляемой ИЛ-6, которая запускает глобальную лимфопению [6].

«Цитокиновый шторм» (синдром выброса цитокинов) не является исключительной особенностью COVID-19. Первое использование термина имело место в 1993 г. в статье о реакции «трансплантат против хозяина» [9]; синдром выброса цитокинов также описан при лечении онкологических и гематологических заболеваний. В начале 2000-х гг. феномен цитокинового шторма описан при разных инфекциях: цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр, стрептококк группы А, вирус гриппа, вирус птичьего гриппа H5N1, SARS-CoV.

Во всех случаях это грозное осложнение проявлялось аномальной активацией цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов, неконтролируемым выбросом провоспалительных цитокинов и развитием системного воспалительного ответа [10]. Ряд авторов сравнивают «цитокиновый шторм» при COVID-19 с первичным или реактивным МАС из-за их клинического сходства (лихорадка, цитопения, гиперферритинемия, аномальные печеночные тесты, коагулопатия и вовлечение легких, в том числе ОРДС) [11, 12]. У взрослых МАС чаще всего запускается вирусными инфекциями и наблюдается в 3–4% случаев сепсиса [13].

Иммунопатология COVID-19 чрезвычайно близка к иммунным механизмам развития аутоиммунных ревматических заболеваний – та же активация дендритных клеток и макрофагов с выбросом провоспалительных цитокинов, который ведет к активации Т- и В-лимфоцитов, формированию самоподдерживающегося «порочного круга» медиаторов иммунной системы и развитию хронического системного воспаления. Системные ревматические заболевания, такие как системная красная волчанка, системный ювенильный артрит, болезнь Стилла у взрослых, также могут осложняться МАС, сопровождающимся «цитокиновым штормом» [14]. Во всех этих случаях ключевыми медиаторами гипервоспалительного процесса становятся ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИФН. Ревматологи имеют большой опыт успешного лечения подобных состояний с применением разных вариантов иммуносупрессивной и противовоспалительной терапии.

Иммуновоспалительные механизмы играют важную роль в развитии ОРДС, который может осложнять течение COVID-19. При повреждении легких инфекцией (так же как прямой травматизацией и другими этиологическими факторами) активируются воспалительные сигнальные пути. Воспалительная реакция может помочь в освобождении от патогенных микроорганизмов, но избыточное воспаление также способствует повреждению альвеол, в частности развитию большей проницаемости эндотелия и эпителия, что приводит к накоплению богатой белком жидкости и формированию альвеолярного отека. Эта избыточная воспалительная реакция при ОРДС происходит при непосредственном участии (гиперпродукции) провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, трансформирующий фактор роста-β1. Обсуждается возможное наличие субтипа пациентов, предрасположенных к таким гипериммунным реакциям в ответ на повреждение легочной ткани, для которых важно включение в комплекс терапии ОРДС противовоспалительных препаратов [15].

Применение противовоспалительных и иммуномодулирующих препаратов при COVID-19

Исходя из особенностей патогенеза COVID-19 и коронавирусных инфекций вообще, применение противовоспалительных и иммуномодулирующих средств представляется вполне обоснованным, что подтверждается опытом лечения патогенетически близких состояний, таких как МАС. При этом, в связи с тем что за полгода пандемии COVID-19 не успела сформироваться достаточная доказательная база, официальные рекомендации либо отсутствуют, либо носят условный характер.

Методическое пособие Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по клиническому ведению больных COVID-19 вообще не содержит каких-либо упоминаний о противовоспалительной или иммуномодулирующей терапии [16].

Документ ВОЗ «Клиническое ведение случаев COVID-19. Временное руководство» от 27.05.2020 [17] выражает крайне скептическое отношение к противовоспалительной и иммуномодулирующей терапии, как и ко многим другим вариантам противовирусной терапии. Авторы не рекомендуют назначать для лечения или профилактики COVID-19, за исключением условий клинических испытаний, такие препараты, как хлорохин и гидроксихлорохин, противовирусные средства (лопинавир/ритонавир, ремдесивир, умифеновир, фавипиравир), иммуномодуляторы, в том числе тоцилизумаб и ИФН-β-1a, а также реконвалесцентную плазму и глюкокортикоиды (ГК). Эта позиция объясняется недостаточностью доказательств эффективности данных методов лечения при COVID-19 и риском развития характерных для каждого из препаратов нежелательных реакций. При этом отмечается, что ГК можно назначать при конкретных клинических ситуациях: обострение астмы или хронической обструктивной болезни легких, септический шок или ОРДС; приводится источник, рекомендующий применение ГК у больных с сепсисом [18]. В целом иммуномодулирующая терапия в данном документе отнесена к экспериментальным методам, которые могут использоваться для лечения вне условий формальных клинических испытаний при соблюдении следующих критериев: «1) не существует иного лечения с доказанной эффективностью; 2) невозможно немедленно начать клинические испытания; 3) имеются предварительные данные

в пользу эффективности и безопасности вмешательства, по крайней мере на основе лабораторных исследований или экспериментов на животных, и применение вмешательства вне клинических испытаний было предложено компетентным научно-консультативным комитетом с учетом благоприятных результатов сравнительного анализа риска и пользы; 4) соответствующие органы страны, а также комитет по этике одобрили такое использование; 5) имеются достаточные ресурсы для минимизации рисков; 6) получено информированное согласие пациента; 7) осуществляется мониторинг экстренного использования вмешательства, а результаты документируются и своевременно доводятся до сведения широкой аудитории – медицинского и научного сообщества» [18].

В отечественном документе «Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 7, 03.06.2020) [2] дана характеристика «цитокинового шторма», приведены клинико-лабораторные признаки его начала и описаны некоторые методы иммуномодулирующей терапии, которые названы «препаратами для упреждающей противовоспалительной терапии», хотя некоторые из показаний к применению иммуномодулирующих препаратов подразумевают достаточно длительные периоды наблюдения до их назначения. Так, среди показаний к назначению ингибиторов рецепторов ИЛ-6 указаны «уровень С-реактивного белка (СРБ) > 60 мг/л или рост уровня СРБ в 3 раза на 8–14-й дни заболевания; лихорадка > 38 °С в течение 5 дней», что явно подразумевает период, который нельзя назвать ранней стадией болезни. Тем не менее этот документ позволяет использовать противовоспалительные и иммуномодулирующие препараты для лечения больных COVID-19, что, с нашей точки зрения, является весьма прогрессивным фактом.

Основные данные по применяемым в настоящее время при COVID-19 методам противовоспалительной и иммуномодулирующей терапии, в том числе с указаниями, рекомендовано ли их использование в российских «Временных методических рекомендациях» 7-й версии, обобщены в таблице. Данные получены путем поиска: 1) научных статей, содержащих оригинальные исследования и описания клинических наблюдений, а также метаанализы исследований, в базах данных MEDLINE/PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov) и ResearchGate (https://www.researchgate.net); 2) клинических исследований в базе данных ClinicalTrials.gov (https://clinicaltrials.gov) по ключевым словам “Covid19”, “Covid-19” в сочетании с “cytokine storm”, “immunomodulation”, “immunosuppression”, ”immunomodulator”, “immunosuppressor”, “JAK”, “anti-TNF”, “IL-1”, “IL-6”, “interferon”, “glucocorticoid”, “steroid”. В текстовую часть данного раздела статьи в качестве иллюстрации предыдущего опыта применения иммуномодулирующих препаратов также включены основные, по мнению авторов, исследования, индексированные в базе данных MEDLINE/PubMed по ключевым словам “SARS-CoV” и “MERS-CoV” в сочетании с “cytokine storm”, “immunomodulation”, “immunosuppression”, “ARDS” (“acute respiratory distress syndrome”).

Все методы иммуномодулирующей терапии, как правило, применялись в комплексе со стандартной противовирусной, антибактериальной и оксигенотерапией.

Препараты неспецифического действия

Глюкокортикоиды

Уроки, полученные в процессе борьбы с SARS-CoV и MERS-CoV, показали потенциальную целесообразность применения противовоспалительной и иммуномодулирующей терапии, в первую очередь ГК. Изначально применение ГК основывалось на клиническом сходстве ТОРС и облитерирующего бронхиолита, что позволило сделать вывод о важности их использования у определенных подгрупп пациентов [50]. Кроме того, ГК служат основой терапии «цитокинового шторма» при аутовоспалительных / аутоиммунных болезнях [51]. Опубликовано немало сообщений об успешном лечении групп пациентов с SARS-CoV с применением разных режимов дозирования ГК. Так, пульс-терапия метилпреднизолоном в начале лечения привела к меньшей потребности в кислороде, лучшей рентгенологической оценке изменений в легких, хотя и без существенного влияния на показатели летальности [52]. Исследование, проведенное в Гонконге в группе из 1287 пациентов с ТОРС [53], показало снижение летальности при включении в комплекс терапии разных вариантов лечения ГК до 17,0% по сравнению с 28,3% в контроле (следует отметить, что сравнивавшиеся группы были недостаточно сопоставимы). При этом попытки систематизировать результаты приводили к противоречивым выводам. Согласно выводам систематического обзора применения противовоспалительной и иммуномодулирующей терапии у пациентов с SARS-CoV (2006), 7 исследований реконвалесцентной плазмы или внутривенного иммуноглобулина, 3 исследования ИФН 1-го типа были безрезультатными. Из 29 исследований использования стероидов 25 были

безрезультатными, а 4 указывали на возможный вред ГК [54]. В то же время результаты метаанализа 12 клинических исследований с включением 966 больных показали, что низкие дозы кортикостероидов, назначенные в течение 14 дней после начала заболевания, могут снизить общую летальность у пациентов с острым повреждением легких, ОРДС и тяжелой пневмонией [55], хотя качество данных было недостаточно высоким.

Следует подчеркнуть роль ГК в лечении ОРДС, которым может осложняться COVID-19. На то, что ГК можно использовать в лечении вирусной пневмонии, осложненной ОРДС, указано еще в работе 1967 г., описавшей ОРДС у взрослых [56]. Кокрейновский метаанализ 42 исследований разных препаратов для лечения ОРДС у взрослых [57] выявил, что ГК могут отдалить необходимость искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и снизить число пациентов, умерших в первые 3 месяца болезни, но при этом не обнаружил позитивного влияния на общую летальность. Недавно были опубликованы результаты многоцентрового плацебоконтролируемого рандомизированного клинического исследования (РКИ) по применению ГК (дексаметазон)

Зарегистрированные в Российской Федерации иммуномодулирующие и противовоспалительные препараты, назначаемые при COVID-19, и основные результаты их применения

Препарат / группа препаратов	Механизм действия	Основные официальные показания к применению	Входит в Российские рекомендации [2]	Опубликованный опыт применения при COVID-19, результат применения	Клинические испытания*, результат применения
Препараты неспецифического действия					
Глюкокортикоиды (метилпреднизолон, дексаметазон)	Иммуносупрессия, мощный противовоспалительный эффект	Системные заболевания соединительной ткани, бронхиальная астма и др.	Да	Wu C. и соавт. [19], наблюдательное, 201 больной; снижение риска смерти у больных с ОРДС на фоне COVID-19 Liu J. и соавт. [20], наблюдательное, 15 больных; улучшение легочной функции у пациентов с тяжелой COVID-19 Gong Y. и соавт. [21], наблюдательное, 18 больных; улучшение оксигенации и предотвращение прогрессирования Hu Z. и соавт. [22], наблюдательное, 28 больных; улучшение клинических параметров и предотвращение прогрессирования Мареев В.Ю. и соавт. [23], 17 больных; более благоприятная динамика СРБ и КТ в группе лечения, одновременно повышение риска тромбоэмболии	30 исследований, из них 5 завершено, предварительные результаты показаны для 1 (Италия, наблюдательное, снижение летальности по сравнению с контролем)
Гидроксихлорохин и хлорохин	Антималярийные препараты с «мягким» иммуносупрессивным эффектом	Ревматоидный артрит, системная красная волчанка, малярия	Да	Подтверждены положительные клинические результаты [24–27]. Не подтверждена клиническая и противовирусная эффективность [28–31]. Метаанализ Thoguluva Chandrasekar V. и соавт. [32] показал возрастание госпитальной летальности и риска нежелательных реакций. Инициированное Всемирной организацией здравоохранения исследование "Solidarity" прекращено в отношении гидроксихлорохина, так как он не приводит к значимому снижению летальности в группе госпитализированных пациентов с COVID-19 в сравнении со стандартным лечением [33]	243 исследования, из них 20 завершено, предварительные результаты не показаны; 106 в процессе набора больных, 40 приостановлены или прекращены
Цитокины					
ИФН 1-го типа (ИФН-α-2a, -α-2b, -β-1b)	Провоспалительные цитокины	Для назального применения – лечение вирусных инфекций; для системного применения – терапия гепатитов, рассеянного склероза, лейкозов	Да	Zhou Q. и соавт. [34], сравнительное, 77 больных; сокращение времени освобождения от вируса, снижение СРБ Meng Z. и соавт. [35], открытое по профилактике заражения, 2415 субъектов; отсутствие новых случаев COVID-19	80 исследований, из них 5 завершено, предварительные результаты не показаны

Антицитокиновые препараты

Ингибиторы рецепторов ИЛ-6 (ТЦЗ, САР, ЛЕВ)	Иммуносупрессивное действие за счет подавления биологических эффектов ИЛ-6	Ревматоидный артрит, гигантоклеточный артериит (только ТЦЗ)	Да	Luo P. и соавт. [36], ТЦЗ, открытое, 15 больных; стабилизация или улучшение у 10 больных, умерли 3 Xu X. и соавт. [37], ТЦЗ, открытое, 21 больной; улучшение у всех Morena V. и соавт. [38], ТЦЗ, открытое, 51 больной с тяжелой COVID-19; улучшение у 67%, 27% умерли Maeda T. и соавт. [39], ТЦЗ, открытое, 23 больных с тяжелой COVID-19 (ОРИТ); отсутствие влияния на внутрибольничную летальность Canziani L.M. и соавт. [40], ТЦЗ, открытое сравнительное, 64 больных; снижение вероятности ИВЛ без значимого влияния на летальность Ramiro S. и соавт. [41], ТЦЗ, открытое сравнительное, 86 больных с COVID-19 и признаками «цитокинового шторма»; снижение вероятности ИВЛ на 71% и летальности на 65% Benucci M. и соавт. [42], САР, открытое, 8 больных; выздоровели 7 пациентов, умер 1 Della-Torre E. и соавт. [43], САР, открытое сравнительное, 28 больных + 28 контроль; укорочение периода до улучшения по данным КТ легких (10 дней против 24 дней в контроле), умерли 2 (7%) против 5 (18%) в контроле (незначимо)	ТЦЗ – 63 исследования, из них 1 завершено, предварительные результаты не показаны САР – 17 исследований, из них нет завершенных ЛЕВ – 1 активное (в России)
Ингибитор ИЛ-6 (олокизумаб)	Иммуносупрессивное действие за счет подавления биологических эффектов ИЛ-6	Ревматоидный артрит	Да	Нет	2 текущих исследования (одно из них в России)
Ингибиторы ИЛ-1β (канакинумаб)	Иммуносупрессивное действие за счет подавления биологических эффектов ИЛ-1β	Системный ювенильный артрит, аутовоспалительные синдромы, подагра	Да	Нет	5 текущих исследований
Ингибиторы ФНО-α (ИНФ)	Иммуносупрессивное действие за счет подавления биологических эффектов ФНО-α	Ревматоидный артрит, ювенильный артрит, псориаз, воспалительные заболевания кишечника	Нет	Stallmach A. и соавт. [44], ИНФ, открытое сравнительное, 7 больных; положительная динамика показателей системного воспаления и отсутствие внутрибольничной летальности, в группе контроля умерли 35% пациентов	2 текущих исследования (ИНФ)

Синтетические таргетные иммуносупрессивные препараты

Ингибиторы JAK (ТОФА, БАРИ, РУКС)	Иммуносупрессивный эффект за счет ингибирования янус-киназ и блокады сигнального пути JAK-STAT	ТОФА – ревматоидный артрит, псориаз, неспецифический язвенный колит БАРИ – ревматоидный артрит РУКС – миелофиброз	Да (ТОФА и БАРИ)	ТОФА – нет Cantini F. и соавт. [45], БАРИ, открытое сравнительное, 12 больных; в течение 2 недель положительная динамика основных показателей, ни один больной не переведен в ОРИТ, выписаны 58% пациентов Titanji B.K. и соавт. [46], БАРИ, открытое сравнительное, 15 больных; 12 (80%) показали улучшение и восстановление, 3 умерли Cantini F. и соавт. [47], БАРИ, открытое сравнительное, 113 больных; через 2 недели значимое улучшение по показателям перевода в ОРИТ, летальности и выписки (0,88, 0 и 77,8% в группе БАРИ; 17,9, 6,4 и 12,8% в группе контроля) La Rosée F. и соавт. [48], РУКС, открытое, 14 больных; через 3 недели улучшение у 71,4% Cao Y. и соавт. [49], РУКС, рандомизированное клиническое (2 фазы), 20 больных на РУКС и 21 в контроле; через 14 дней – улучшение по КТ у 90% больных, через 28 дней летальность 0% на РУКС против 61,9% и 14,3% в контроле	ТОФА – 5 текущих исследований (набор пациентов не начат) БАРИ – 15 исследований, из них 1 завершено, предварительные результаты не показаны РУКС – 1 текущее исследование

Иммуносупрессивные препараты с другими механизмами действия					
Абатацепт	Иммуномодулятор, предотвращающий ко-стимуляцию Т-лимфоцитов	Ревматоидный артрит	Нет	Нет	2 исследования, 1 прекращено, 1 – набор не начат
Ниволумаб	Антипролиферативный препарат, ингибитор рецепторов факторов роста	Идиопатический легочный фиброз, рак легкого, системная склеродермия	Нет	Нет	2 исследования (набор не начат)
Такролимус	Иммуносупрессор, ингибитор кальциневрина	Отторжение трансплантата	Нет	Нет	1 текущее исследование
Сиролимус	Иммуносупрессор, ингибитор активации Т-лимфоцитов	Отторжение трансплантата	Нет	Нет	5 текущих исследований
Финголимод	Иммуносупрессор, модулятор рецепторов сфингозин-1-фосфата	Рассеянный склероз	Нет	Нет	1 текущее исследование
Мелфалан	Алкилирующий противоопухолевый препарат	Миелома, саркома, рак яичника	Нет	Нет	1 текущее исследование (ингаляционная форма)
Циклоспорин	Иммуносупрессор, ингибитор активности Т-лимфоцитов	Отторжение трансплантата, ревматоидный артрит, нефротический синдром, увеит	Нет	Нет	3 текущих исследования
Метотрексат	Противоопухолевый препарат, аналог фолиевой кислоты	Острые лейкозы, лимфомы, рак различной локализации, ревматоидный артрит, системная красная волчанка	Нет	Нет	1 текущее исследование

ЈАК – янус-киназы, БАРИ – барицитиниб, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ИЛ – интерлейкин, ИНФ – инфликсимаб, ИФН – интерферон, КТ – компьютерная томография, ЛЕВ – левилимаб, ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, РУКС – руксолитиниб, САР – сарилумаб, СРБ – С-реактивный белок, ТОФА – тофацитиниб, ТЦЗ – тоцилизумаб, ФНО-α – фактор некроза опухоли-альфа

* По данным сайта clinicaltrials.gov

при ОРДС у 277 пациентов, причем лечение начиналось рано: пациенты в группе дексаметазона получали внутривенную дозу 20 мг 1 раз в день с 1-го по 5-й дни госпитализации, затем 10 мг 1 раз в день с 6-го по 10-й день. Было показано, что раннее введение дексаметазона может снизить продолжительность ИВЛ и общую смертность у пациентов с установленным ОРДС средней и тяжелой степени [58]. Однако существуют и отрицательные рекомендации в отношении применения ГК при ОРДС [59, 60]. В российских клинических рекомендациях обозначена целесообразность их использования при ОРДС на фоне пневмонии или сепсиса [61].

В отношении собственно COVID-19 опубликовано не так много оригинальных работ, преимущественно они принадлежат авторам из Китая. Исследование в группе из 201 больного COVID-19, осложненным ОРДС, показало снижение риска смерти у больных, получавших метилпреднизолон (отношение рисков (ОР) 0,38; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,20–0,72) [19]. Небольшие наблюдательные ретроспективные исследования [20–22] выявили клиническую эффективность ГК при тяжелых вариантах вирусной пневмонии и возможном пролонгировании вирусоносительства. В недавно опубликованном наблюдательном

ретроспективном исследовании В.Ю. Мареев и соавт. [23] на материале 17 пациентов показали, что пульс-терапия высокими дозами ГК дает быстрый противовоспалительный эффект, однако одновременно увеличивает риск венозного тромбоэмболизма.

Недостатками большинства исследований ГК при коронавирусных инфекциях признаются их преимущественно наблюдательный характер и небольшие группы пациентов. В итоге попытки систематизировать имеющиеся данные дают сомнительные результаты. Так, согласно данным систематического обзора и метаанализа влияния кортикостероидной терапии на клинические исходы у людей с инфекцией, вызванной вирусами SARS-CoV-2, SARS-CoV и MERS-CoV, ГК существенно не снижали риск смерти, не сокращали продолжительность госпитализации, частоту перевода в палату интенсивной терапии и/или применения ИВЛ и при этом вызывали ряд побочных эффектов [62]. Тем не менее подобные выводы отражают скорее недостатки статистической обработки, чем реальные клинические результаты.

Гидроксихлорохин и хлорохин

Данные препараты из группы аминохинолиновых производных являются противопаразитарными (противомалярийными) средствами и одновременно обладают определенными иммуномодулирующими свойствами, в связи с чем в течение десятилетий применяются для лечения ревматоидного артрита и системной красной волчанки, преимущественно в схемах комбинированной терапии. Гидроксихлорохин и хлорохин *in vitro* показали противовирусную активность в отношении SARS-CoV и SARS-CoV-2 [63, 64], что послужило основанием для их широкого применения в практике. При этом опубликованные клинические исследования дали противоречивые результаты: одни подтвердили определенную эффективность препаратов [24–27], другие продемонстрировали отсутствие клинического и противовирусного действия [28–31]. Недавно вышедший метаанализ 22 исследований, посвященных разным схемам лечения COVID-19, с включением 5207 пациентов [32], помимо прочего содержит оценку 12 исследований с применением гидроксихлорохина с антибиотиками / противовирусными препаратами либо без таковых. Авторы сделали вывод, что ни один из применявшихся методов не был эффективен в отношении повышения выживаемости, а применение гидроксихлорохина ассоциировано со значимым увеличением госпитальной летальности и риска нежелательных реакций. До настоящего времени проводится огромное количество клинических испытаний гидроксихлорохина (см. таблицу).

С целью получения достоверных данных об эффективности применяющихся методов терапии COVID-19 ВОЗ инициировала международное клиническое исследование “Solidarity”, стартовавшее 20 марта 2020 г. с участием 45 стран, в котором сравнивались 4 группы терапии у госпитализированных пациентов: ремдесивир, лопинавир / ритонавир с ИФН или без него и гидроксихлорохин [65].

В соответствии с информацией на официальном сайте (https://www.who.int/ru/news-room/) от 04.07.2020, ВОЗ согласилась с рекомендацией Международного руководящего комитета исследования “Solidarity” о прекращении исследования в группах лечения гидроксихлорохином и комбинацией лопинавира и ритонавира. Согласно промежуточным результатам исследования, применение данных препаратов не приводит к снижению смертности в группе госпитализированных пациентов с COVID-19 в сравнении со стандартным лечением либо позволяет добиться крайне незначительного снижения этого показателя. При этом в рамках исследования были получены клинико-лабораторные данные, позволяющие усомниться в безопасности вышеуказанных средств [33].

Цитокиновая терапия (интерфероны)

Как было показано выше, ИФН 1-го типа играют ключевую роль на первом этапе противовирусного ответа, поэтому в случае замедленного или слабо выраженного выброса ИФН возможно затяжное течение инфекции и неблагоприятный исход. В связи с этим препараты ИФН 1-го типа (ИФН-α и ИФН-β) рассматриваются как потенциально эффективные лекарственные средства против SARS-CoV-2 [66]. Имеется определенный положительный опыт применения препаратов ИФН в борьбе с инфекциями SARS-CoV и MERS-CoV [54, 67], хотя другие исследования показали противоречивые результаты [68] либо отсутствие влияния ИФН в комбинации с противовирусными препаратами или в монотерапии на выживаемость больных [69].

Опубликованный опыт применения ИФН при COVID-19 невелик. Китайские исследователи сравнивали у 77 пациентов применение ИФН-α-2b и умифеновира [34]. Использование препарата ИФН привело к сокращению времени освобождения от вируса, снижению СРБ. Применение назальных капель ИФН-α-2b для профилактики COVID-19 у 2415 медработников [35] оказалось

очень эффективным (отсутствие новых случаев в течение 28 дней), однако слабой стороной данного исследования было отсутствие полноценной группы контроля.

По-видимому, для развития эффекта ИФН критично начинать применение его препаратов на самой ранней стадии заболевания [66].

Антицитокиновая терапия

Ингибиторы рецепторов интерлейкина-6 (ИЛ-6р)

К этой группе относятся 2 препарата – тоцилизумаб и сарилумаб, хорошо знакомые ревматологам, поскольку они в основном применяются для лечения ревматоидного артрита. В связи с тем что ИЛ-6 – ключевой плейотропный цитокин, участвующий в развитии «цитокинового шторма», применение этих препаратов патогенетически обосновано. Ограничением служит опасение, что препараты могут развить свое иммуносупрессивное действие и стимулировать возникновение коморбидной бактериальной инфекции. Однако это предположение можно признать в большей степени теоретическим, поскольку по опыту лечения больных ревматоидным артритом известно, что собственно иммуносупрессивное действие препаратов развивается обычно в сроки от 4 до 12 недель, а это явно выходит за рамки ведения больных COVID-19.

Опубликованные данные о применении ИЛ-6р при COVID-19, как и для других препаратов, ограничены и базируются на клинических наблюдениях. Наибольший опыт в области COVID-19 накоплен в отношении препарата тоцилизумаб. Авторы недавнего систематического обзора [70] обнаружили 9 публикаций, в том числе 6 описаний единичных клинических наблюдений, включая случаи сочетанной тяжелой патологии (новая коронавирусная инфекция в сочетании с множественной миеломой, раком почки и др.), при которых применение тоцилизумаба приводило к улучшению. В небольших наблюдательных исследованиях препарат также показал клиническую эффективность. P. Luo и соавт. [36] изучали применение тоцилизумаба внутривенно в максимальной дозе 600 мг у 15 больных COVID-19, при этом 5 больных получили 2 или более введений. Стабилизация или улучшение наблюдались у 10 больных, умерли 3. В другом исследовании у 21 больного в тяжелом или критическом состоянии на фоне тоцилизумаба в 75% случаев снизилась потребность в кислороде, у 90,5% наблюдалась положительная динамика при компьютерной томографии (КТ) легких [37]. Улучшение на тоцилизумабе наблюдалось в 67% случаев у 51 пациента из Италии [38], при этом в данное наблюдательное исследование были включены весьма тяжелые пациенты (45 больных на высокопоточной оксигенотерапии, в том числе 6 на ИВЛ). У 17 (33%) больных наблюдалось ухудшение и 14 (27%) из них умерли. В исследовании T. Maeda и соавт. [39] у 224 госпитализированных больных в Нью-Йорке тоцилизумаб применялся в 23 (10,3%) случаях, но не снизил внутригоспитальную летальность. В подавляющем большинстве случаев препарат назначался больным, госпитализированным в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где летальность составила 57,9%, что, несомненно, повлияло на результаты лечения. Интересно, что в этом исследовании возраст и уровень ИЛ-6 при поступлении оказались предикторами внутригоспитальной смерти. Группа итальянских исследователей недавно опубликовала результаты применения тоцилизумаба у 64 стационарных больных COVID-19 с ОРДС [40]. При сравнении с подобранной контрольной группой летальность оказалась близкой (27% при приеме тоцилизумаба против 38% без него), и при многовариантном анализе риск смерти не был значимо ниже на тоцилизумабе (ОР 0,61; 95% ДИ 0,33–1,15). Назначение данного препарата было ассоциировано с более низкой вероятностью ИВЛ (ОР 0,36; 95% ДИ 0,16–0,83; p = 0,017), но не с риском тромбоза, кровотечений или инфекций. Интересным представляется опыт врачей из Нидерландов [41], которые в исследовании CHIC у 86 больных COVID-19 с лабораторными признаками начала «цитокинового шторма» применяли внутривенно метилпреднизолон в течение 5 дней подряд (250 мг в 1-й день, затем 80 мг во 2–5-й дни); если респираторное состояние не улучшалось в достаточной степени, тоцилизумаб (8 мг/кг массы тела, однократная инфузия) добавляли во 2-й день или позже (у 43% больных). В сравнении с подобранной группой исторического контроля в группе тоцилизумаба наблюдалось снижение летальности на 65% (ОР 0,35; 95% ДИ 0,19–0,65) и уменьшение необходимости ИВЛ на 71% (частота сердечных сокращений 0,29; 95% ДИ 0,14–0,65).

Опубликованных результатов по применению сарилумаба при COVID-19 значительно меньше. Итальянские исследователи [42] описали группу из 8 стационарных пациентов, которым применялся сарилумаб в дозе 400 мг, эквивалентной двум предварительно заполненным шприцам, каждый из которых содержит 200 мг препарата в 1,14 мл раствора (175 мг/мл), разведенный в 100 мл 0,9% хлорида натрия, путем внутривенной

инфузии в течение 1 часа (стандартный путь введения сарилумаба – подкожный). Первое введение проводили в течение 24 часов с момента госпитализации, далее повторяли через 48 и 96 часов в дозе 200 мг внутривенно. Семь пациентов показали значительное улучшение и были выписаны в пределах 14 дней с негативным тестом на коронавирус, 1 больной 83 лет умер.

Более крупное итальянское исследование SARI-RAF [43] сравнивало терапию с включением сарилумаба в дозе 400 мг внутривенно однократно у 28 больных (COVID-19 с подтвержденной КТ двусторонней пневмонией и признаками гипервоспалительного ответа) с контрольной группой из 28 пациентов на стандартной терапии. На терапии сарилумабом наблюдалось укорочение периода до улучшения по данным КТ легких (10 дней по сравнению с 24 днями в контроле), умерли 2 (7%) против 5 (18%) в контроле ($p = 0{,}42$), частота клинического улучшения была равной (64%).

В июне 2020 г. в Российской Федерации был зарегистрирован оригинальный препарат левилимаб по показанию «угрожающий жизни острый респираторный дистресс-синдром, сопровождающийся повышенным высвобождением цитокинов» (https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=220b2287-220e-421a-a933-c85757d5ec65&t=). Опубликованных полнотекстовых исследований по этому препарату («левилимаб», "levilimab") на вышеуказанных порталах MEDLINE/PubMed и ResearchGate, а также российском портале eLibrary.ru (https://elibrary.ru/keywords.asp) обнаружить не удалось, единственная публикация – стендовый доклад по исследованию при лечении ревматоидного артрита [71]. В настоящее время идет российское многоцентровое исследование.

Ингибитор интерлейкина-6

Группа представлена одним отечественным препаратом олокизумаб, зарегистрированным в 2020 г. для лечения ревматоидного артрита. В отличие от тоцилизумаба препарат представляет собой антитело к самому ИЛ-6, а не к его рецептору, но биологические эффекты данных средств очень близки. Опубликованных данных по его применению при COVID-19 нет, в настоящее время проводятся 2 клинических испытания (см. таблицу). Препарат включен в 7-ю версию российских временных методических рекомендаций [2].

Ингибитор интерлейкина-1β

Гиперпродукция ИЛ-1β, так же как ИЛ-6, играет одну из главных ролей в развитии синдрома высвобождения цитокинов; кроме того, ИЛ-1β служит основным иммунологическим триггером развития ОРДС и МАС [6]. В России зарегистрирован один препарат из этой группы – канакинумаб, моноклональное антитело к ИЛ-1β. Обоснование назначения этого препарата при «цитокиновом шторме» у больных COVID-19 базируется на результатах применения канакинумаба при МАС [72] (однако этот синдром может развиваться на фоне лечения канакинумабом, так же как и антагонистами ИЛ-6 [73]) и положительном опыте введения в комплекс терапии COVID-19 антагониста рецепторов ИЛ-1, препарата анакинра (не зарегистрирован в России) [74]. Практическое применение канакинумаба упоминается только в предварительном сообщении итальянских исследователей [75]. Тем не менее препарат включен в 7-ю версию российских временных методических рекомендаций [2].

Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа

ФНО-α, наряду с ИЛ-6 и ИЛ-1β, служит важным медиатором иммунных процессов, лежащих в основе развития «цитокинового шторма» [6]. Вместе с тем не вполне очевидно, является ли его роль самостоятельной. Ингибиторы ФНО-α – наиболее обширная группа генно-инженерных биологических препаратов (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб, цертолизумаба пэгол, голимумаб), применяемых при различных иммуновоспалительных заболеваниях (см. таблицу). Наблюдения за пациентами, получавшими по поводу различных иммуновоспалительных заболеваний инфликсимаб и адалимумаб, показали достаточно благоприятное течение COVID-19 [76–78]. Группа немецких исследователей описала 7 пациентов с COVID-19, получивших однократную внутривенную инфузию инфликсимаба в дозе 5 мг/кг массы тела [44], при этом наблюдалась положительная динамика показателей системного воспаления и отсутствие внутрибольничной летальности, тогда как в группе контроля умерли 35% пациентов.

Синтетические таргетные иммуносупрессивные препараты – ингибиторы янус-киназ

Группа ингибиторов JAK (англ. just another kinase, янус-киназы) избирательно подавляет внутриклеточный сигнальный путь JAK-STAT, который используется такими медиаторами иммунной системы, как ИФН и ИЛ-6. В России ингибиторы JAK представлены препаратами тофацитиниб (зарегистрирован по ревматологическим показаниям, при псориазе, воспалительных заболеваниях кишечника), барицитиниб, упадацитиниб (зарегистрированы при ревматоидном артрите) и руксолитиниб (зарегистрирован при миелофиброзе).

Применение этих препаратов при «цитокиновом шторме» выглядит оправданным, но в контексте вирусной инфекции вызывает опасения, поскольку для них характерна активация *Herpes zoster* [79]. Дополнительными фактами в пользу применения ряда ингибиторов JAK служат наличие аффинности барицитиниба к ангиотензинпревращающему ферменту, а также способность барицитиниба и руксолитиниба ингибировать так называемые numb-ассоциированные киназы (англ. numb-associated kinases, NAK), участвующие в процессах эндоцитоза и репликации вирусов [80].

В отношении тофацитиниба, так же как и ингибиторов ФНО-α, опубликованы единичные сообщения о благоприятном течении COVID-19 на фоне продолжающейся терапии [81]. Барицитиниб изучали более широко. В пилотном исследовании [45] этот препарат назначался 12 больным COVID-19 средней степени тяжести по 4 мг в сутки внутрь, группу сравнения составили 12 больных на стандартной терапии. В течение 2 недель наблюдения в группе барицитиниба отмечалось более значимое улучшение показателей температуры тела, SpO_2, СРБ и других параметров, ни одному больному не потребовался перевод в ОРИТ (в контрольной группе – 33%), были выписаны 58% больных против 8% в контроле. Описан пациент с тяжелой дыхательной недостаточностью, связанной с COVID-19, с недостаточным ответом на антиретровирусную терапию, терапию гидроксихлорохином и сарилумабом, который показал быстрое улучшение дыхательной функции и рентгенологической картины после назначения барицитиниба в дозе 4 мг в сутки в течение 2 недель [82]. Американские исследователи назначали барицитиниб 15 стационарным больным с тяжелым и среднетяжелым COVID-19 (60% переведены в ОРИТ, 26,7% на ИВЛ), в результате восстановились 12 (80%), 3 больных с тяжелой сопутствующей патологией умерли [46]. Недавно были представлены результаты многоцентрового исследования, проведенного в Италии по следам уже цитируемого пилотного проекта [45]. В этом достаточно крупном сравнительном наблюдательном ретроспективном исследовании [47] барицитиниб получали 113 больных со среднетяжелым COVID-19, 78 пациентов составили группу контроля. При оценке 2-недельного исхода частота летальности была значительно ниже в группе барицитиниба по сравнению с контролем (0 против 6,4%; $p = 0{,}010$); перевод в ОРИТ был показан 0,88% на барицитинибе против 17,9% пациентов в группе контроля ($p < 0{,}0001$); выписаны 77,8% получавших барицитиниб против 12,8% в группе контроля ($p < 0{,}0001$). Наблюдались 7 случаев нежелательных реакций, не повлекших отмены препарата.

В отношении руксолитиниба также изначально отмечено благоприятное течение COVID-19 [83], описан случай 53-летнего реципиента гемопоэтических стволовых клеток, у которого развился тяжелый COVID-19; пациент был невосприимчив к тоцилизумабу, но ответил на ингибирование сигнального пути JAK-STAT с помощью руксолитиниба [84]. В открытом исследовании небольшая группа из 14 больных COVID-19 с признаками гипервоспаления (включая 1 с раком легкого и 1 с системным васкулитом, 11 больных до назначения руксолитиниба получали ГК и 2 – тоцилизумаб) [48] получала руксолитиниб в дозе 15–30 мг в сутки. При наблюдении в течение 20 дней 10 больным потребовалась неинвазивная вентиляция легких, одному – ИВЛ, в дальнейшем у 10 из 14 (71,4%) пациентов наблюдалось улучшение, 1 умер, 3 в тяжелом состоянии оставались в ОРИТ. Китайскими исследователями проведено многоцентровое слепое контролируемое РКИ 2-й фазы у больных с тяжелым COVID-19 [49]. Двадцать больных получали руксолитиниб, 21 – стандартное лечение; к 14-му дню у 18 (90%) больных на руксолитинибе отмечено улучшение по КТ, тогда как в группе сравнения – у 13 (61,9%) ($p = 0{,}0495$), к 28-му дню летальность составила 0% в группе руксолитиниба и 14,3% в группе контроля.

Иммуносупрессивные препараты с другими механизмами действия

В таблице приведены данные по применению различных иммуносупрессивных препаратов, как синтетических, так и биологических, для лечения COVID-19: абатацепт, ниволумаб, такролимус, сиролимус, финголимод, мелфалан, циклоспорин, метотрексат. Данные препараты объединены наличием иммуносупрессивного эффекта, но чрезвычайно сильно различаются по механизмам действия (вплоть до цитостатиков) и официальным показаниям к применению. В отношении всех этих препаратов в настоящее время проводятся клинические исследования. Для некоторых есть опубликованные клинические наблюдения.

Так, описан клинический случай [85] благоприятного исхода COVID-19-ассоциированной пневмонии у больной, получавшей ниволумаб по поводу метастатической меланомы. Вместе с тем имеются описания фатального течения COVID-19 и диагностических затруднений у больных на терапии ниволумабом [86, 87]. Что касается циклоспорина А, в наблюдательном исследовании показано отсутствие дополнительного риска заражения

и тяжелого течения на фоне продолжающейся терапии этим препаратом у больных с псориазом [88], также обсуждается теоретическое обоснование для его назначения в связи с опытом применения при состояниях, сопровождающихся выбросом цитокинов, и определенной противовирусной активностью [89]. Метотрексат активно обсуждается в качестве иммуномодулирующего препарата при «цитокиновом шторме» в рамках COVID-19 [90]. E.M. Frohman и соавт. [91] предложили применять высокие дозы метотрексата в комбинации с кальция фолинатом (HDMTX-LR) на самой ранней стадии COVID-19 с целью плейотропного воздействия на иммунопатологический процесс и недопущения развития «цитокинового шторма». Близкую точку зрения высказали F. Seif и соавт., предложившие с той же целью использовать комбинацию метотрексата и ингибиторов JAK либо антицитокиновых биологических препаратов [92]. Стоит отметить, что при этом авторы, не будучи ревматологами, даже не упоминают, что фактически они предлагают при COVID-19 стандартную схему лечения ревматоидного артрита. Для других препаратов (такролимус, сиролимус, финголимод) имеются в основном теоретические предпосылки к применению при новой коронавирусной инфекции [93].

Новые мишени для иммуномодулирующей терапии COVID-19

В связи с тем что иммунопатология COVID-19 представляет собой достаточно сложный комплексный процесс, в литературе обсуждается значительное количество альтернативных подходов к ее коррекции. В качестве мишеней предлагаются ИЛ-18, -37 и -38, ИФН-γ, рецептор эпидермального фактора роста, определенные субпопуляции В-лимфоцитов, сигнальный путь NF-κB и др., при этом для многих мишеней еще нет зарегистрированных препаратов [6, 65, 94–96].

Заключение

Настоящий систематический обзор посвящен современному состоянию медикаментозной коррекции иммунных нарушений при новой коронавирусной инфекции, приводящих к «цитокиновому шторму» и неконтролируемой воспалительной реакции, которая служит причиной серьезного повреждения тканей и полиорганной недостаточности. За рамками обзора остались такие важные темы, как собственно противовирусная терапия, в том числе применение гипериммунной плазмы пациентов, переболевших COVID-19, и внутривенного человеческого иммуноглобулина, антитромботическая терапия, симптоматическое лечение анальгетиками/антипиретиками и нестероидными противовоспалительными препаратами, а также препаратами с преимущественно противовоспалительным и сомнительным иммуномодулирующим эффектом, такими как колхицин. Множество теоретических, экспериментальных и клинических данных подтверждает необходимость проведения иммуномодулирующей (иммуносупрессивной) терапии при этом заболевании. Часть препаратов также воздействует на механизмы внедрения и репликации коронавируса, обладая определенным противовирусным эффектом, но это действие осуществляется именно в комплексе с иммуномодуляцией.

На данный момент на основании анализа опубликованных оригинальных исследований, индексированных в базах данных MEDLINE/PubMed и ResearchGate, а также текущих клинических исследований в базе данных ClinicalTrials.gov на конец июля 2020 г., наиболее целесообразным можно признать применение ингибиторов ИЛ-6р, ГК в средних и высоких дозах, ингибиторов JAK (см. таблицу). Применение гидроксихлорохина и хлорохина в свете последних данных клинических исследований представляется недостаточно обоснованным, хотя и является до сих пор наиболее распространенным методом иммуномодулирующей терапии, к которому все привыкли и который упоминается во многих рекомендациях. В связи с этим необходимо подчеркнуть, что все иммуномодулирующие препараты при COVID-19 назначаются вне официально зарегистрированных показаний (англ. off-label) в связи с экстренной ситуацией во время пандемии, в то время как доказательная база в виде результатов РКИ только создается. Это хорошо объясняет тот факт, что в отдельных исследованиях препараты могут показывать достаточно высокую эффективность, но сами исследования в массе своей наблюдательные и ретроспективные, зачастую с небольшим количеством включенных пациентов в отсутствие правильно сформированных контрольных групп, поэтому попытки метаанализов ведут к признанию недостаточной статистической значимости различий. В такой ситуации очень ярко проявляется основная слабость статистического подхода к медицине вообще и метаанализов в частности – усреднение и тем самым выхолащивание результатов.

Очень интересной представляется очевидная тенденция к все большему признанию важности иммуновоспалительных механизмов при COVID-19, которые сближают его с другими

иммуновоспалительными и аутоиммунными заболеваниями, в первую очередь с ревматическими. Сходство «цитокинового шторма» при коронавирусных инфекциях с подобными проявлениями при ревматических заболеваниях (в частности, с синдромом активации макрофагов при болезни Стилла и системной красной волчанке) с соответствующими выводами в отношении тактики ведения больных в настоящее время признается в большинстве публикаций. Кроме того, изучение иммунопатологии развития «цитокинового шторма» при COVID-19 показывает вовлечение тех же самых сигнальных путей, что и при ревматоидном артрите и других ревматических болезнях. Появление за последнее время (июнь – июль 2020 г.) публикаций, предлагающих стратегию агрессивной иммуносупрессии на начальной стадии COVID-19 [90–92], абсолютно соответствует концепции современного ведения больных ревматоидным артритом [97].

Во всяком случае, опыт, полученный при ведении больных ревматическими заболеваниями, в настоящее время становится все более ценным для врачей других специальностей, и проведение правильно спланированных клинических исследований, по-видимому, будет только подтверждать значимую роль иммуномодулирующей терапии в лечении COVID-19 и другой патологии.

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Д.Е. Каратеев получал исследовательские гранты от компаний Pfizer, Abbvie; вознаграждения за консультации – Abbvie, BMS, MSD, Pfizer, Merck, Egis, R-Pharm; вознаграждения за лекции – Abbvie, BMS, Tirupharm, MSD, Pfizer, UCB, Gedeon Richter, Novartis, Биокад, Евросервис, ОАО Фармстандарт-Лексредства, Roche, Celgene, Bayer, Berlin-Chemie. Е.Л. Лучихина получала исследовательские гранты от компаний Pfizer, Биокад; вознаграждения за лекции – Abbvie, BMS, Pfizer, UCB, Celgene, GlaxoSmithKline.

Участие авторов

Д.Е. Каратеев – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Е.Л. Лучихина – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, редактирование текста. Оба автора внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Коронавирус – симптомы, признаки, общая информация, ответы на вопросы [Интернет]. Доступно на: https://covid19.rosminzdrav.ru. [Ministry of Health of Russian Federation. Coronavirus: symptoms, signs, general information, questions and answers [Internet]. Russian. Available from: https://covid19.rosminzdrav.ru.]
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [Интернет]. Версия 7 (03.06.2020). Доступно на: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf. [Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodological recommendations: prevention, diagnostics and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) [Internet]. v. 7 (2020 Jun 3). Russian. Available from: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf.]
3. World Health Organization. Severe acute respiratory syndrome (SARS): report by the Secretariat [Internet]. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/20038.
4. Chafekar A, Fielding BC. MERS-CoV: Understanding the Latest Human Coronavirus Threat. Viruses. 2018;10(2):93. doi: 10.3390/v10020093.
5. Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(4):407–12. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.020.
6. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Fauter M, El Jammal T, Walzer T, François B, Sève P. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. Autoimmun Rev. 2020;19(7):102567. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102567.
7. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. Science. 2020;367(6485):1444–8. doi: 10.1126/science.abb2762.
8. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection – a review of immune changes in patients with viral pneumonia. Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):727–32. doi: 10.1080/22221751.2020.1746199.
9. Ferrara JL, Abhyankar S, Gilliland DG. Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1. Transplant Proc. 1993;25(1 Pt 2):1216–7.
10. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. Microbiol Mol Biol Rev. 2012;76(1):16–32. doi: 10.1128/MMBR.05015-11.
11. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020;395(10229):1033–4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
12. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. Autoimmun Rev. 2020;19(6):102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
13. Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrophage Activation-Like Syndrome: A Distinct Entity Leading to Early Death in Sepsis. Front Immunol. 2019;10:55. doi: 10.3389/fimmu.2019.00055.
14. Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Martinon F, Belot A, Henry T, Sève P. Pathogenesis of adult-onset Still's disease: new insights from the juvenile counterpart. Immunol Res. 2015;61(1–2):53–62. doi: 10.1007/s12026-014-8561-9.
15. Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome. Semin Respir Crit Care Med. 2019;40(1):31–9. doi: 10.1055/s-0039-1683996.

16. Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. Клиническое ведение тяжелой острой респираторной инфекции: методическое пособие. Версия, адаптированная для борьбы с COVID-19 [Интернет]. 2020. Доступно на: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333080/WHO-2019-nCoV-SARI-toolkit-2020.1-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y. [World Health Organization. Regional Office for Europe. Clinical care for severe acute respiratory infection: toolkit: COVID-19 adaptation [Internet]. 2020. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331736/WHO-2019-nCoV-SARI_toolkit-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.]
17. Всемирная организация здравоохранения. Клиническое ведение случаев COVID-19. Временное руководство [Интернет]. 27.05.2020. Доступно на: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-rus.pdf. [World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance [Internet]. 2020 May 27. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.]
18. Lamontagne F, Rochwerg B, Lytvyn L, Guyatt GH, Møller MH, Annane D, Kho ME, Adhikari NKJ, Machado F, Vandvik PO, Dodek P, Leboeuf R, Briel M, Hashmi M, Camsooksai J, Shankar-Hari M, Baraki MK, Fugate K, Chua S, Marti C, Cohen D, Botton E, Agoritsas T, Siemieniuk RAC. Corticosteroid therapy for sepsis: a clinical practice guideline. BMJ. 2018;362:k3284. doi: 10.1136/bmj.k3284.
19. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020;180(7):1–11. Epub ahead of print. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
20. Liu J, Zheng X, Huang Y, Shan H, Huang J. Successful use of methylprednisolone for treating severe COVID-19. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(2):325–7. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.021.
21. Gong Y, Guan L, Jin Z, Chen S, Xiang G, Gao B. Effects of methylprednisolone use on viral genomic nucleic acid negative conversion and CT imaging lesion absorption in COVID-19 patients under 50 years old. J Med Virol. 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1002/jmv.26052.
22. Hu Z, Lv Y, Xu C, Sun W, Chen W, Peng Z, Chen C, Cui X, Jiao D, Cheng C, Chi Y, Wei H, Hu C, Zeng Y, Zhang X, Yi Y. Clinical Use of Short-Course and Low-Dose Corticosteroids in Patients With Non-severe COVID-19 During Pneumonia Progression. Front Public Health. 2020;8:355. doi: 10.3389/fpubh.2020.00355.
23. Мареев ВЮ, Орлова ЯА, Павликова ЕП, Мацкеплишвили СТ, Краснова ТН, Малахов ПС, Самоходская ЛМ, Мершина ЕА, Синицин ВЕ, Мареев ЮВ, Калинкин АЛ, Беграмбекова ЮЛ, Камалов АА. ПУльс-Терапия стероидными гормоНамИ больных с Коронавирусной пневмонией (COVID-19), системным воспалением и риском венозных тромбозов и тромбоэмболий (исследование ПУТНИК). Кардиология. 2020;60(6):15–29. doi: 10.18087/cardio.2020.6.n1226. [Mareev VYu, Orlova YA, Pavlikova EP, Matskeplishvili ST, Krasnova TN, Malahov PS, Samokhodskaya LM, Mershina EA, Sinitsyn VE, Mareev YuV, Kalinkin AL, Begrambekova YuL, Kamalov AA. [Steroid pulse-therapy in patients With coronAvirus Pneumonia (COVID-19), sYstemic inFlammation And Risk of vEnous thRombosis and thromboembolism (WAYFARER Study)]. Kardiologiia [Cardiology]. 2020;60(6):15–29. Russian. doi: 10.18087/cardio.2020.6.n1226.]
24. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Tissot Dupont H, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020;56(1):105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
25. Chiappelli F, Khakshooy A, Greenberg G. CoViD-19 Immunopathology and Immunotherapy. Bioinformation. 2020;16(3):219–22. doi: 10.6026/97320630016219.
26. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, Wu Y, Xiao W, Liu S, Chen E, Chen W, Wang X, Yang J, Lin J, Zhao Q, Yan Y, Xie Z, Li D, Yang Y, Liu L, Qu J, Ning G, Shi G, Xie Q. Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. medRxiv. 2020 May 7. Preprint. doi: 10.1101/2020.04.10.20060558.
27. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends. 2020;14(1):72–3. doi: 10.5582/bst.2020.01047.
28. Mahevas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, Gallien S, Lepeule R, Szwebel TA, Lescure X, Schlemmer F, Matignon M, Khellaf M, Crickx E, Terrier B, Morbieu C, Legendre P, Dang J, Schoindre Y, Pawlotski JM, Michel M, Perrodeau E, Carlier N, Roche N, De Lastours V, Mouthon L, Audureau E, Ravaud P, Godeau B, Costedoat N. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. medRxiv. 2020 Apr 14. Preprint. doi: 10.1101/2020.04.10.20060699.
29. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarme D, Goldwirt L, de Castro N. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. Med Mal Infect. 2020;50(4):384. doi: 10.1016/j.medmal.2020.03.006.
30. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, Ling Y, Huang D, Song S, Zhang D, Qian Z, Li T, Shen Y, Lu H. [A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19]. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2020;49(2):215–9. Chinese. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03.
31. Borba MGS, de Almeida Val F, Sousa Sampaio V, Araújo Alexandre MA, Cardoso Melo G, Brito M, Gomes Mourão MP, Sousa JDB, Baia-da-Silva DC, Farias Guerra MV, Abrahão Hajjar L, Costa Pinto R, Silva Balieiro AA, Gomes Naveca F, Simão Xavier M, Salomão A, Machado Siqueira A, Schwarzbolt A, Rosa Croda JH, Lacerda Nogueira M, Sierra Romero GA, Bassat Q, Jesus Fontes C, Albuquerque BC, Daniel-Ribeiro CT, Monteiro WM, Guimarães Lacerda MV; CloroCovid-19 Team. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). medRxiv. 2020 Apr 16. Preprint. doi: 10.1101/2020.04.07.20056424.
32. Thoguluva Chandrasekar V, Venkatesalu B, Patel HK, Spadaccini M, Manteuffel J, Ramesh M. Systematic review and meta-analysis of effectiveness of treatment options against SARS-CoV-2 infection. J Med Virol. 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1002/jmv.26302.
33. Всемирная организация здравоохранения. ВОЗ прекращает изыскания в группах лечения COVID-19 гидроксихлорохином и комбинацией лопинавира и ритонавира: выпуск новостей [Интернет]. 04.07.2020. Доступно на: https://www.who.int/ru/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19. [World Health Organization. WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19: News release [Internet]. 2020 Jul 4. Available from: https://www.who.int/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19.]
34. Zhou Q, Wei XS, Xiang X, Wang X, Wang ZH, Chen V, Shannon CP, Tebbutt SJ, Kollmann TR, Fish EN. Interferon-a2b treatment for COVID-19. medRxiv. 2020 Apr 10. Preprint. doi: 10.1101/2020.04.06.20042580.

35. Meng Z, Wang T, Li C, Chen X, Li L, Qin X, Li H, Luo J. An experimental trial of recombinant human interferon alpha nasal drops to prevent coronavirus disease 2019 in medical staff in an epidemic area. medRxiv. 2020 May 7. Preprint. doi: 10.1101/2020.04.11.20061473.
36. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. J Med Virol. 2020;92(7):814–8. doi: 10.1002/jmv.25801.
37. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, Zhou Y, Zheng X, Yang Y, Li X, Zhang X, Pan A, Wei H. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117(20):10970–5. doi: 10.1073/pnas.2005615117.
38. Morena V, Milazzo L, Oreni L, Bestetti G, Fossali T, Bassoli C, Torre A, Cossu MV, Minari C, Ballone E, Perotti A, Mileto D, Niero F, Merli S, Foschi A, Vimercati S, Rizzardini G, Sollima S, Bradanini L, Galimberti L, Colombo R, Micheli V, Negri C, Ridolfo AL, Meroni L, Galli M, Antinori S, Corbellino M. Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan, Italy. Eur J Intern Med. 2020;76:36–42. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.011.
39. Maeda T, Obata R, Rizk DO D, Kuno T. The Association of Interleukin-6 value, Interleukin inhibitors and Outcomes of Patients with COVID-19 in New York City. J Med Virol. 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1002/jmv.26365.
40. Canziani LM, Trovati S, Brunetta E, Testa A, De Santis M, Bombardieri E, Guidelli G, Albano G, Folci M, Squadroni M, Beretta GD, Ciccarelli M, Castoldi M, Lleo A, Aghemo A, Vernile L, Malesci A, Omodei P, Angelini C, Badalamenti S, Cecconi M, Cremonesi A, Selmi C; Humanitas and Gavazzeni / Castelli COVID-19 Task Forces. Interleukin-6 receptor blocking with intravenous tocilizumab in COVID-19 severe acute respiratory distress syndrome: A retrospective case-control survival analysis of 128 patients. J Autoimmun. 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102511.
41. Ramiro S, Mostard RLM, Magro-Checa C, van Dongen CMP, Dormans T, Buijs J, Gronenschild M, de Kruif MD, van Haren EHJ, van Kraaij T, Leers MPG, Peeters R, Wong DR, Landewé RBM. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study. Ann Rheum Dis. 2020;79(9):1143–51. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218479.
42. Benucci M, Giannasi G, Cecchini P, Gobbi FL, Damiani A, Grossi V, Infantino M, Manfredi M. COVID-19 pneumonia treated with Sarilumab: A clinical series of eight patients. J Med Virol. 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1002/jmv.26062.
43. Della-Torre E, Campochiaro C, Cavalli G, De Luca G, Napolitano A, La Marca S, Boffini N, Da Prat V, Di Terlizzi G, Lanzillotta M, Rovere Querini P, Ruggeri A, Landoni G, Tresoldi M, Ciceri F, Zangrillo A, De Cobelli F, Dagna L; SARI-RAF Study Group; SARI-RAF Study Group members. Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 pneumonia with systemic hyperinflammation: an open-label cohort study. Ann Rheum Dis. 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218122.
44. Stallmach A, Kortgen A, Gonnert F, Coldewey SM, Reuken P, Bauer M. Infliximab against severe COVID-19-induced cytokine storm syndrome with organ failure – a cautionary case series. Crit Care. 2020;24(1):444. doi: 10.1186/s13054-020-03158-0.
45. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastri E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. J Infect. 2020;81(2):318–56. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.017.
46. Titanji BK, Farley MM, Mehta A, Connor-Schuler R, Moanna A, Cribbs SK, O'Shea J, DeSilva K, Chan B, Edwards A, Gavegnano C, Schinazi RF, Marconi VC. Use of Baricitinib in Patients with Moderate and Severe COVID-19. Clin Infect Dis. 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1093/cid/ciaa879.
47. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Matarrese D, Natale MED, Lotti P, Aquilini D, Landini G, Cimolato B, Pietro MAD, Trezzi M, Stobbione P, Frausini G, Navarra A, Nicastri E, Sotgiu G, Goletti D. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study. J Infect. 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.052.
48. La Rosée F, Bremer HC, Gehrke I, Kehr A, Hochhaus A, Birndt S, Fellhauer M, Henkes M, Kumle B, Russo SG, La Rosée P. The Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in COVID-19 with severe systemic hyperinflammation. Leukemia. 2020;34(7):1805–15. doi: 10.1038/s41375-020-0891-0.
49. Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L, Huang L, Meng F, Huang L, Wang N, Zhou X, Luo H, Mao Z, Chen X, Xie J, Liu J, Cheng H, Zhao J, Huang G, Wang W, Zhou J. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(1):137–46.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.019.
50. Tsang K, Seto WH. Severe acute respiratory syndrome: scientific and anecdotal evidence for drug treatment. Curr Opin Investig Drugs. 2004;5(2):179–85.
51. Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. Rheumatology (Oxford). 2019;58(1):5–17. doi: 10.1093/rheumatology/key006.
52. Ho JC, Ooi GC, Mok TY, Chan JW, Hung I, Lam B, Wong PC, Li PC, Ho PL, Lam WK, Ng CK, Ip MS, Lai KN, Chan-Yeung M, Tsang KW. High-dose pulse versus nonpulse corticosteroid regimens in severe acute respiratory syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168(12):1449–56. doi: 10.1164/rccm.200306-766OC.
53. Yam LY, Lau AC, Lai FY, Shung E, Chan J, Wong V; Hong Kong Hospital Authority SARS Collaborative Group (HASCOG). Corticosteroid treatment of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. J Infect. 2007;54(1):28–39. doi: 10.1016/j.jinf.2006.01.005.
54. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. PLoS Med. 2006;3(9):e343. doi: 10.1371/journal.pmed.0030343.
55. Lamontagne F, Briel M, Guyatt GH, Cook DJ, Bhatnagar N, Meade M. Corticosteroid therapy for acute lung injury, acute respiratory distress syndrome, and severe pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Crit Care. 2010;25(3):420–35. doi: 10.1016/j.jcrc.2009.08.009.
56. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. Lancet. 1967;2(7511):319–23. doi: 10.1016/s0140-6736(67)90168-7.
57. Lewis SR, Pritchard MW, Thomas CM, Smith AF. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2019;7(7):CD004477. doi: 10.1002/14651858.CD004477.pub3.
58. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, Aguilar G, Alba F, González-Higueras E, Conesa LA, Martín-Rodríguez C, Díaz-Domínguez FJ, Serna-Grande P, Rivas R, Ferreres J, Belda J, Capilla L, Tallet A, Añón JM, Fernández RL, González-Martín JM; dexamethasone in ARDS network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2020;8(3):267–76. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30417-5.
59. Claesson J, Freundlich M, Gunnarsson I, Laake JH, Møller MH, Vandvik PO, Varpula T, Aasmundstad TA. Scandinavian clinical practice guideline on fluid and drug therapy in adults with acute respiratory distress syndrome. Acta Anaesthesiol Scand. 2016;60(6):697–709. doi: 10.1111/aas.12713.
60. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment. JAMA. 2018;319(7):698–710. doi: 10.1001/jama.2017.21907.
61. ООО «Федерация анестезиологов-реаниматологов». Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома: рекомендации [Интернет]. 30.03.2020. Доступно на: http://far.org.ru/recomendation#. [Russian Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists. Diagnosis and intensive treatment of acute respiratory distress syndrome: the guidelines [Internet]. 2020 Mar 30. Russian. Available from: http://far.org.ru/recomendation#.]

62. Li H, Chen C, Hu F, Wang J, Zhao Q, Gale RP, Liang Y. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. Leukemia. 2020;34(6): 1503–11. doi: 10.1038/s41375-020-0848-3.
63. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, Seidah NG, Nichol ST. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. Virol J. 2005;2:69. doi: 10.1186/1743-422X-2-69.
64. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020;30(3):269–71. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
65. Salvi R, Patankar P. Emerging pharmacotherapies for COVID-19. Biomed Pharmacother. 2020;128:110267. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110267.
66. Sallard E, Lescure FX, Yazdanpanah Y, Mentre F, Peiffer-Smadja N. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. Antiviral Res. 2020;178:104791. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104791.
67. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, Montgomery SA, Hogg A, Babusis D, Clarke MO, Spahn JE, Bauer L, Sellers S, Porter D, Feng JY, Cihlar T, Jordan R, Denison MR, Baric RS. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nat Commun. 2020;11(1):222. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6.
68. Omrani AS, Saad MM, Baig K, Bahloul A, Abdul-Matin M, Alaidaroos AY, Almakhlafi GA, Albarrak MM, Memish ZA, Albarrak AM. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2014;14(11):1090–5. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70920-X.
69. Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, Al-Hameed F, Al-Omari A, Al Qasim E, Jose J, Alraddadi B, Almotairi A, Al Khatib K, Abdulmomen A, Qushmaq I, Sindi AA, Mady A, Solaiman O, Al-Raddadi R, Maghrabi K, Ragab A, Al Mekhlafi GA, Balkhy HH, Al Harthy A, Kharaba A, Gramish JA, Al-Aithan AM, Al-Dawood A, Merson L, Hayden FG, Fowler R. Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study. Clin Infect Dis. 2020;70(9): 1837–44. doi: 10.1093/cid/ciz544.
70. Solis-García Del Pozo J, Galindo MF, Nava E, Jordán J. A systematic review on the efficacy and safety of IL-6 modulatory drugs in the treatment of COVID-19 patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020;24(13):7475–84. doi: 10.26355/eurrev_202007_21916.
71. Mazurov V, Zotkin E, Ilivanova E, Kropotina T, Plaksina T, Nesmeyanova O, Soroka N, Kundzer A, Lutskii A, Dokukina E, Chernyaeva E, Ivanov R. Short-Term Efficacy Of BCD-089, Novel Monoclonal Anti-IL-6 Receptor Antibody, In Combination With Methotrexate In Patients With Rheumatoid Arthritis: 12-Week Results Of Phase 2 Aurora Study. FRI0108 Conference Paper. Ann Rheum Dis. 78(Suppl 2):721. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.7220.
72. Papa R, Natoli V, Caorsi R, Minoia F, Gattorno M, Ravelli A. Successful treatment of refractory hyperferritinemic syndromes with canakinumab: a report of two cases. Pediatr Rheumatol Online J. 2020;18(1):56. doi: 10.1186/s12969-020-00450-9.
73. Grom AA, Ilowite NT, Pascual V, Brunner HI, Martini A, Lovell D, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group, Leon K, Lheritier K, Abrams K. Rate and Clinical Presentation of Macrophage Activation Syndrome in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Canakinumab. Arthritis Rheumatol. 2016;68(1): 218–28. doi: 10.1002/art.39407.
74. Franzetti M, Pozzetti U, Carugati M, Pandolfo A, Molteni C, Faccioli P, Castaldo G, Longoni E, Ormas V, Iemoli E, Piconi S. Interleukin-1 receptor antagonist anakinra in association with remdesivir in severe COVID-19: A case report. Int J Infect Dis. 2020;97:215–8. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.050.
75. Salvarani C, Bajocchi G, Mancuso P, Galli E, Muratore F, Boiardi L, Catanoso M, Pipitone N, Cassone G, Girolimetto N, Croci S, Cimino L, Gradellini F, Beltrami M, Di Lernia V, Dolci G, Massari M, Marata AM, Costantini M, Giorgi Rossi P. Susceptibility and severity of COVID-19 in patients treated with bDMARDS and tsDMARDs: a population-based study. Ann Rheum Dis. 2020;79(7):986–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217903.
76. Bezzio C, Manes G, Bini F, Pellegrini L, Saibeni S. Infliximab for severe ulcerative colitis and subsequent SARS-CoV-2 pneumonia: a stone for two birds. Gut. 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321760.
77. Tursi A, Angarano G, Monno L, Saracino A, Signorile F, Ricciardi A, Papa A. COVID-19 infection in Crohn's disease under treatment with adalimumab. Gut. 2020;69(7):1364–5. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321240.
78. Valenti M, Facheris P, Pavia G, Gargiulo L, Borroni RG, Costanzo A, Narcisi A. Non-complicated evolution of COVID-19 infection in a patient with psoriasis and psoriatic arthritis during treatment with adalimumab. Dermatol Ther. 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1111/dth.13708.
79. Favalli EG, Biggioggero M, Maioli G, Caporali R. Baricitinib for COVID-19: a suitable treatment? Lancet Infect Dis. 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30262-0.
80. Convertino I, Tuccori M, Ferraro S, Valdiserra G, Cappello E, Focosi D, Blandizzi C. Exploring pharmacological approaches for managing cytokine storm associated with pneumonia and acute respiratory distress syndrome in COVID-19 patients. Crit Care. 2020;24(1):331. doi: 10.1186/s13054-020-03020-3.
81. Jacobs J, Clark-Snustad K, Lee S. Case Report of a SARS-CoV-2 Infection in a Patient With Ulcerative Colitis on Tofacitinib. Inflamm Bowel Dis. 2020;26(7):e64. doi: 10.1093/ibd/izaa093.
82. Cingolani A, Tummolo AM, Montemurro G, Gremese E, Larosa L, Cipriani MC, Pasciuto G, Liperoti R, Murri R, Pirronti T, Cauda R, Fantoni M; for COVID 2 Columbus Working Group. Baricitinib as rescue therapy in a patient with COVID-19 with no complete response to sarilumab. Infection. 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1007/s15010-020-01476-7.
83. Koschmieder S, Jost E, Cornelissen C, Müller T, Schulze-Hagen M, Bickenbach J, Marx G, Kleines M, Marx N, Brümmendorf TH, Dreher M. Favorable COVID-19 course despite significant comorbidities in a ruxolitinib-treated patient with primary myelofibrosis. Eur J Haematol. 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1111/ejh.13480.
84. Innes AJ, Cook LB, Marks S, Bataillard E, Crossette-Thambiah C, Sivasubramaniam G, Apperley J, Milojkovic D. Ruxolitinib for tocilizumab-refractory severe COVID-19 infection. Br J Haematol. 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1111/bjh.16979.
85. Yekedüz E, Dursun B, Aydın GÇ, Yazgan SC, Öztürk HH, Azap A, Utkan G, Ürün Y. Clinical course of COVID-19 infection in elderly patient with melanoma on nivolumab. J Oncol Pharm Pract. 2020;26(5):1289–94. doi: 10.1177/1078155220924084.
86. Bonomi L, Ghilardi L, Arnoldi E, Tondini CA, Bettini AC. A Rapid Fatal Evolution of Coronavirus Disease-19 in a Patient With Advanced Lung Cancer With a Long-Time Response to Nivolumab. J Thorac Oncol. 2020;15(6):e83–5. doi: 10.1016/j.jtho.2020.03.021.
87. Artigas C, Lemort M, Mestrez F, Gil T, Flamen P. COVID-19 Pneumonia Mimicking Immunotherapy-Induced Pneumonitis on 18F-FDG PET/CT in a Patient Under Treatment With Nivolumab. Clin Nucl Med. 2020;45(8):e381–2. doi: 10.1097/RLU.0000000000003152.
88. Di Lernia V, Goldust M, Feliciani C. Covid-19 infection in psoriasis patients treated with cyclosporin. Dermatol Ther. 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1111/dth.13739.
89. Sanchez-Pernaute O, Romero-Bueno FI, Selva-O'Callaghan A. Why Choose Cyclosporin A as First-line Therapy in COVID-19 Pneumonia. Reumatol Clin. 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1016/j.reuma.2020.03.001.
90. Safavi F, Nath A. Silencing of immune activation with methotrexate in patients with

COVID-19. J Neurol Sci. 2020;415:116942. doi: 10.1016/j.jns.2020.116942.
91. Frohman EM, Villemarette-Pittman NR, Cruz RA, Longmuir R, Rowe V, Rowe ES, Varkey TC, Steinman L, Zamvil SS, Frohman TC. Part II. High-dose methotrexate with leucovorin rescue for severe COVID-19: An immune stabilization strategy for SARS-CoV-2 induced 'PANIC' attack. J Neurol Sci. 2020;415:116935. doi: 10.1016/j.jns.2020.116935.
92. Seif F, Pornour M, Mansouri D. Combination of JAKinibs with Methotrexate or Anti-Cytokine Biologics in Patients with Severe COVID-19. Int Arch Allergy Immunol. 2020;181(8):648–9. doi: 10.1159/000509198.
93. Omarjee L, Janin A, Perrot F, Laviolle B, Meilhac O, Mahe G. Targeting T-cell senescence and cytokine storm with rapamycin to prevent severe progression in COVID-19. Clin Immunol. 2020;216:108464. doi: 10.1016/j.clim.2020.108464.
94. Hon KL, Leung KKY, Leung AK, Qian SY, Chan VP, Ip P, Wong IC. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): latest developments in potential treatments. Drugs Context. 2020;9:2020–4–15. doi: 10.7573/dic.2020-4-15.
95. Saxena A. Drug targets for COVID-19 therapeutics: Ongoing global efforts. J Biosci. 2020;45(1):87. doi: 10.1007/s12038-020-00067-w.
96. Catanzaro M, Fagiani F, Racchi M, Corsini E, Govoni S, Lanni C. Immune response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2. Signal Transduct Target Ther. 2020;5(1):84. doi: 10.1038/s41392-020-0191-1.
97. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ. Современные принципы ведения больных с ревматоидным артритом. Медицинский совет. 2017;(17):92–100. doi: 10.21518/2079-701X-2017-17-92-100. [Karateev DE, Luchikhina EL. [Modern principles of management of patients with rheumatoid arthritis]. Medical Council. 2017;(17):92–100. Russian. doi: 10.21518/2079-701X-2017-17-92-100.]

Immunomodulatory drug therapy for the disease caused by SARS-CoV-2 infection (COVID-19)

D.E. Karateev[1] • E.L. Luchikhina[1]

This systematic review focuses on the state-of-the-art pharmacotherapy of immune disorders in the novel coronavirus infection (COVID-19), leading to a cytokine storm and uncontrolled inflammatory response that causes severe tissue damage and multiple organ failure. A lot of theoretical, experimental and clinical data support the need for immunomodulatory (immunosuppressive) therapy for this disease. It should be emphasized that all immunomodulatory drugs for COVID-19 are prescribed off label, and the evidence base of the results of randomized trials is just being accumulated. We review the immunomodulatory therapy for COVID-19 with the following agents: glucocorticoids, hydroxychloroquine and chloroquine, type 1 interferons, interleukin-6 antagonists (tocilizumab, sarilumab, olokizumab), interleukin-1β inhibitor canakinumab, tumour necrosis factor inhibitors (infliximab), Janus kinase (JAK) inhibitors (tofacitinib, baricitinib, ruxolitinib), as well as drugs with other mechanisms of action (abatacept, nivolumab, tacrolimus, sirolimus, fingolimod, melphalan, cyclosporine, methotrexate). At the moment, the most reasonable is the use of interleukin-6 receptor inhibitors, intermediate and high dose glucocorticoids, and JAK inhibitors. Based on the latest data from clinical studies, especially the "Solidarity" trial, the use of hydroxychloroquine and chloroquine seems to have insufficient evidence. There are significant pathophysiological overlaps in the development of immunopathology in COVID-19 and in rheumatic diseases, and the strategy of early aggressive immunosuppressive therapy proposed by a number of researchers almost completely coincides with the current strategies for rheumatoid arthritis.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, cytokine storm, immunomodulator, immunosuppressor

For citation: Karateev DE, Luchikhina EL. Immunomodulatory drug therapy for the disease caused by SARS-CoV-2 infection (COVID-19). Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(S1):S51–67. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-036.

Received 29 July 2020; revised 14 August 2020; accepted 19 August 2020; published online 4 September 2020

Dmitry E. Karateev – MD, PhD, Head of Department of Rheumatology; Professor, Chair of Therapy, Postgraduate Training Faculty[1]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-2352-4080
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 74 16.
E-mail: dekar@inbox.ru

Elena L. Luchikhina – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Rheumatology; Associate Professor, Chair of Therapy, Postgraduate Training Faculty[1]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-6519-1106. E-mail: eleluch@yandex.ru

Conflict of interests

D.E. Karateev received research grants from Pfizer and Abbvie; advice honoraria from Abbvie, BMS, MSD, Pfizer, Merck, Egis, and R-Pharm; lecturing fees from Abbvie, BMS, Tirupharm, MSD, Pfizer, UCB, Gedeon Richter, Novartis, Biocad, Euroservice, Pharmstandart-Leksredstva JSC, Roche, Celgene, Bayer, and Berlin-Chemie. E.L. Luchikhina received research grants from Pfizer and Biocad, lecturing fees from Abbvie, BMS, Pfizer, UCB, Celgene, GlaxoSmithKline.

Authors' contributions

D.E. Karateev, the study concept and design, data collection, management and analysis, text writing; E.L. Luchikhina, the study concept and design, data collection, management and analysis, text editing. Both authors have made their significant contributions to the research and preparation of the article, have read and approved the final version before submission.

[1] Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

Альманах клинической медицины. 2020; 48 (Спецвыпуск 1): S68–72. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-035

Особенности периоперационного ведения пациентов при хирургическом лечении злокачественных опухолей в период пандемии COVID-19

Аллахвердян А.С.[1] • Анипченко А.Н.[1] • Анипченко Н.Н.[1]

Актуальность. Худший прогноз у онкологических пациентов по сравнению с общей популяцией при инфицировании COVID-19 в условиях пандемии ставит новые задачи по обеспечению периоперационной безопасности. **Цель –** уменьшить вероятность инфицирования онкологических пациентов в периоперационном периоде и предупредить развитие тяжелой формы COVID-19. **Материал и методы.** В условиях пандемии COVID-19 в течение двух месяцев (март – апрель 2020 г.) было выполнено 158 хирургических вмешательств: 49 при раке молочной железы, 31 при раке легкого в объеме видеоторакоскопических сегмент- и лобэктомий, 12 при раке желудка (8 дистальных и 1 проксимальная лапароскопическая субтотальная резекция желудка, 3 гастрэктомии), 16 лапароскопических резекций по поводу колоректального рака, 29 резекций с реконструктивно-пластическим компонентом по поводу злокачественных опухолей кожи, 21 паллиативная и диагностическая операция (диагностические торакоскопии и лапароскопии, лапароскопическая колостомия). **Результаты.** Проведение профилактической терапии в период подготовки к хирургическому лечению (интерферон альфа-2b, препараты низкомолекулярных гепаринов) и при подозрении на инфекцию (терапия антибиотиками, препаратами низкомолекулярных гепаринов и дексаметазоном по 12 мг/сут внутривенно) позволило избежать большого процента инфицирования (1,3%) и тяжелых случаев заболевания (0%) при заражении новой коронавирусной инфекцией во время хирургического лечения злокачественных опухолей. **Заключение.** Хирургическое лечение онкологических пациентов в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции следует проводить со строгим соблюдением выполнения противоэпидемических мероприятий.

Ключевые слова: рак, хирургическое лечение, COVID-19

Для цитирования: Аллахвердян АС, Анипченко АН, Анипченко НН. Особенности периоперационного ведения пациентов при хирургическом лечении злокачественных опухолей в период пандемии COVID-19. Альманах клинической медицины. 2020;48(S1):S68–72. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-035.

Поступила 13.07.2020; доработана 05.08.2020; принята к публикации 12.08.2020; опубликована онлайн 04.09.2020

Во время пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 лечебные учреждения во всем мире были вынуждены пересмотреть график своей деятельности, отдавая предпочтение неотложным процедурам и онкологическим заболеваниям, по поводу которых требовалось срочное медицинское вмешательство [1–3].

Анализ сведений о высокой опасности данного заболевания, в первую очередь для онкологических пациентов, только начат. Единого подхода к лечению онкологических пациентов в условиях пандемии пока нет [4, 5], способы профилактики COVID-19 в периоперационном периоде у данной категории пациентов не разработаны [5].

Случаи летального исхода от пневмонии чаще наблюдаются у пожилых людей и у пациентов с хроническими (включая онкологические) заболеваниями [1, 6]. Публикации специалистов из разных стран подтверждают более высокую смертность от новой коронавирусной инфекции у онкологических пациентов [3, 6], особенно при раке легкого.

В качестве причин худшего прогноза у онкологических пациентов по сравнению с общей популяцией при COVID-19 можно выделить следующие:

- пациенты данной категории и члены их семей вынуждены повторно посещать медицинские учреждения, некоторые пациенты повторно госпитализируются, что во время эпидемии повышает риск инфицирования;
- из-за относительно большого возраста пациенты со злокачественными опухолями хуже воспринимают информацию об эпидемии и неадекватно соблюдают противоэпидемические мероприятия;
- онкологические операции, химиотерапия приводят к снижению иммунитета и, вследствие этого, к высокому риску заражения [4].

Анализ публикаций зарубежных авторов и наш собственный опыт хирургического лечения злокачественных опухолей в условиях пандемии COVID-19 в течение двух месяцев позволили сделать некоторые выводы о целесообразности ряда противоэпидемических и лечебных мероприятий [2, 5, 7, 8]. При этом отметим: существует нехватка научно обоснованной литературы, в которой бы содержались клинические и организационные рекомендации по хирургическому лечению, в том числе онкологических пациентов [9, 10].

Наша работа посвящена анализу относительно небольшого опыта хирургического лечения онкологических пациентов в период пандемии в условиях многопрофильного стационара. При этом мы

опирались на имеющиеся данные об особенностях распространения, вирулентности и патофизиологии COVID-19.

Цель нашего исследования – разработка принципов периоперационного ведения онкологических пациентов для уменьшения вероятности их инфицирования и предупреждения развития тяжелых форм COVID-19.

Материал и методы

Из 158 пациентов, перенесших хирургические вмешательства по поводу злокачественных опухолей в марте – апреле 2020 г. в онкологическом отделении хирургических методов лечения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 49 были выполнены операции по поводу рака молочной железы, 31 – видеоторакоскопические сегментэктомии и лобэктомии по поводу рака легкого, 12 – лапароскопические операции по поводу рака желудка (8 дистальных и 1 проксимальная лапароскопическая субтотальная резекция желудка, 3 гастрэктомии), 16 – лапароскопические резекции толстой кишки различного объема по поводу колоректального рака, 29 – резекции с реконструктивно-пластическим компонентом по поводу злокачественных опухолей кожи, 21 – паллиативные и диагностические операции (диагностические торакоскопии и лапароскопии, лапароскопическая колостомия, лапароскопическая гастростомия, эндоскопическое стентирование желчных протоков). Средний возраст больных составил 61 ± 1,8 года, женщин было 97 (61,4%), мужчин – 61 (38,6%).

В периоперационном периоде мы проводили мероприятия, учитывающие новые реалии пандемии. Весь медицинский персонал был обучен способам применения средств индивидуальной защиты, в первую очередь органов дыхания, лица и рук, и получал лекарственную профилактику COVID-19 (см. ниже). При обследовании пациентов максимально сокращали количество посещений медицинских учреждений, часть диагностических процедур выполняли в условиях стационара непосредственно перед операцией. До госпитализации выполнялись компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и лабораторное исследование на РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот. В стационаре проводилась строгая изоляция пациентов в отдельных или двухместных палатах. Все перемещения по стационару минимизировались и осуществлялись строго в средствах защиты органов дыхания, лица и рук. Хирургическое вмешательство выполняли через 4–7 дней. В этот период выполнялись дополнительные диагностические исследования (повторные трахеобронхоскопия, гастро- и колоноскопия или КТ, функциональные исследования, консультации специалистов).

Лекарственную профилактику COVID-19 мы проводили, в соответствии с Временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (версия 6) [11], уже на амбулаторном этапе; за 2 недели до предполагаемого дня операции назначали интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный по 3 капли в каждый носовой ход 2 раза в день в течение 1 месяца.

В стационаре все пациенты получали препараты низкомолекулярных гепаринов. Эта терапия, согласно стандартам профилактики тромбоэмболических осложнений, одновременно снижает вероятность осложненного течения COVID-19, препятствуя возникновению нарушений микроциркуляции в легких и других тканях.

Хирургические вмешательства проводились таким образом, чтобы уменьшить сроки или вообще исключить нахождение пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии, где существует большая опасность инфицирования SARS-CoV-2. Это было возможно за счет выполнения малотравматичных торакоскопических и лапароскопических операций и применения принципов fast-track хирургии.

В послеоперационном периоде проводилась профилактика развития и осложненного течения COVID-19. При стойком повышении температуры тела после операции к терапии антибиотиками и препаратами низкомолекулярных гепаринов добавлялся короткий (3 дня) курс глюкокортикостероидов в виде небольших доз дексаметазона (по 12 мг/сут) как один из патогенетических компонентов лечения COVID-19. Совместно с мероприятиями по диагностике и лечению хирургической инфекции усиливали меры по изоляции пациентов и выполняли тесты на коронавирусную инфекцию и дополнительные лабораторные исследования (С-реактивный белок, биохимические показатели функции печени и почек, ферритин, D-димер, протромбиновое время, фибриноген, тромбоциты и др.). Если у пациента была диагностирована подтвержденная или вероятная (клинически подтвержденная) инфекция COVID-19 [11], его переводили в инфекционный стационар.

Послеоперационное стационарное наблюдение пациентов после полостных операций продлевали до 12–14 дней для исключения манифестации внутрибольничного инфицирования SARS-CoV-2 непосредственно после выписки из стационара. После хирургического вмешательства рекомендовали

Аллахвердян Александр Сергеевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела онкологии[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7314-0475
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (926) 733 69 02. E-mail: allakhverdyan@rambler.ru

Анипченко Алексей Николаевич – канд. мед. наук, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6543-8498. E-mail: dottor.alex@mail.ru

Анипченко Наталья Николаевна – канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реанимации факультета усовершенствования врачей[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5386-1336. E-mail: dottor.na@gmail.com

[1] ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

продолжить профилактический прием рекомбинантного интерферона альфа-2b.

Адъювантная химиотерапия проводилась в условиях стационара или в амбулаторных лечебных учреждениях по месту жительства, чтобы избежать лишних передвижений пациентов.

Результаты и обсуждение

После операции мы отмечали гипертермию у 9 (5,6%) из 158 пациентов. Во всех случаях проводили соответствующую профилактическую терапию. У 2 (1,3%) пациентов мы столкнулись с проявлениями COVID-19. В одном случае у пациентки 72 лет с множественными метастазами рака из невыявленного первичного очага на 4-е сутки после диагностической торакоскопии с биопсией легкого (гистологически – аденогенный рак, при иммуногистохимическом исследовании – аденокарцинома легкого) была определена гипертермия до 37,6–38,0 °С. При двух повторных КТ органов грудной клетки признаков пневмонии не выявлено, хирургических осложнений не было. Лабораторные исследования также не подтвердили наличие COVID-19. Профилактически на пике гипертермии в течение 3 дней (8–10-е сутки после операции) она получала дексаметазон по 12 мг/сут внутривенно, помимо препаратов низкомолекулярного гепарина. Спустя 11 дней после операции состояние пациентки нормализовалось, гипертермии более не наблюдалось. При выписке контрольные лабораторные тесты подтвердили коронавирусную инфекцию. Пациентка была направлена под наблюдение инфекциониста и терапевта по месту жительства в удовлетворительном состоянии. Спустя еще 14 дней, после амбулаторного курса противовирусными препаратами, признаков COVID-19 не выявлено (дважды негативные исследования мазков из носо- и ротоглотки). Пациентке запланирована лекарственная терапия.

Второй случай COVID-19 выявлен у пациентки 52 лет, оперированной в объеме радикальной мастэктомии по поводу рака молочной железы. Спустя 6 суток после операции (на 9-й день после госпитализации) зарегистрирована гипертермия до 37,8 °С. Начата дополнительная терапия дексаметазоном по 12 мг/сут внутривенно. Спустя сутки отмечена нормализация температуры. На 8-е сутки после операции у пациентки лабораторно подтверждена новая коронавирусная инфекция с развитием пневмонии легкой степени (КТ-1). Пациентка была переведена в инфекционное отделение, где проходила соответствующую терапию в течение 2 недель.

Резюмируя наш опыт, следует обозначить принципы периоперационного ведения онкологических пациентов с целью уменьшения вероятности их инфицирования и предупреждения развития тяжелых форм COVID-19, которыми мы руководствовались:

1. С момента амбулаторного обращения и до завершения лечения каждого пациента необходимо расценивать как потенциально инфицированного. Помимо стандартных процедур на этапе обследования пациентов надлежит проводить сбор эпидемиологического анамнеза (тесные контакты в течение последних 14 дней с лицами, наблюдающимися в связи с подозрением на COVID-19 или с подтвержденным диагнозом; посещение учреждений, где зарегистрированы случаи заболевания COVID-19).

2. До хирургического вмешательства параллельно обследованию и терапевтической подготовке по поводу основного заболевания следует проводить мероприятия, направленные на изолирование пациентов, раннюю идентификацию заболевания COVID-19, а также связанную с этим дифференциальную диагностику:

- для уменьшения количества амбулаторных посещений часть диагностических мероприятий на дооперационном этапе выполнять после госпитализации;
- амбулаторно выполнять КТ или рентгенографию органов грудной клетки и лабораторное исследование на РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот;
- в стационарных условиях строго изолировать пациентов в отдельных или маломестных (двухместных) палатах;
- все перемещения пациентов по стационару минимизировать и осуществлять строго в средствах защиты органов дыхания, лица и рук;
- хирургическое вмешательство выполнять не ранее чем через 7 дней после госпитализации, в течение которых проводить дополнительные диагностические мероприятия (повторные рентгенографии или КТ, эндоскопические исследования по показаниям, функциональные исследования, консультации специалистов и др.).

3. Лекарственную профилактику COVID-19, согласно Временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (версия 7) [12], начинать на амбулаторном этапе: за две недели до предполагаемого дня операции назначать рекомбинантный интерферон альфа-2b по 3 капли в каждый носовой ход 2 раза в день в течение 1 месяца.

В соответствии со стандартами профилактики тромбоэмболических осложнений и с целью одновременного снижения вероятности осложненного течения COVID-19 после госпитализации всем пациентам назначать препараты низкомолекулярных гепаринов.

4. Отдавать предпочтение выполнению малотравматичных видеоэндоскопических операций с использованием современных подходов обеспечения общей анестезии и других принципов fast-track хирургии. Это помогает исключить или уменьшить время нахождения пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии, где выше вероятность их инфицирования SARS-CoV-2.

5. В послеоперационном периоде должен быть исключен контакт между пациентами при проведении перевязок и других манипуляций с обязательным ношением ими средств защиты органов дыхания, лица и рук.

6. При повышении температуры тела после операции необходимо исключать у пациентов манифестацию COVID-19. В этих случаях к терапии антибиотиками и препаратами низкомолекулярных гепаринов целесообразно добавить терапию дексаметазоном по 12 мг/сут внутривенно как один из патогенетических компонентов лечения. Параллельно с мероприятиями, направленными на диагностику и лечение хирургической инфекции и респираторных симптомов после операции, необходимо усилить меры по изоляции пациента, выполнить повторные тесты на коронавирусную инфекцию (мазки из носоглотки, образцы мокроты и др.) и провести дополнительные лабораторные исследования (С-реактивный белок, биохимические показатели функции печени и почек, ферритин, D-димер, протромбиновое время, фибриноген, тромбоциты и др.). При диагностике подтвержденной или вероятной (клинически подтвержденной) инфекции COVID-19 пациента следует перевести в инфекционный стационар.

7. После выписки из стационара целесообразно проводить дистанционное наблюдение за пациентами до 14 дней после операции для исключения манифестации внутрибольничного инфицирования SARS-CoV-2. При этом пациентам рекомендуется продолжить профилактический прием рекомбинантного интерферона альфа-2b. Необходимо свести к минимуму посещения пациентами медицинских учреждений, по возможности используя дистанционное наблюдение.

Заключение

Хирургическое лечение онкологических пациентов в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции следует проводить со строгим соблюдением выполнения противоэпидемических мероприятий. Профилактическая терапия в период подготовки к хирургическому лечению и при подозрении на инфекцию позволила избежать на первом этапе пандемии большого процента инфицирования и тяжелых случаев заболевания при заражении новой коронавирусной инфекцией во время хирургического лечения злокачественных опухолей.

Дополнительная информация

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания «Малоинвазивное хирургическое лечение злокачественных опухолей торакоабдоминальной локализации» на 2020–2024 гг.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

А.С. Аллахвердян – концепция исследования, сбор и обработка материала, анализ результатов, написание и редактирование текста статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи; А.Н. Анипченко – сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание и редактирование текста статьи; Н.Н. Анипченко – статистическая обработка данных, анализ и интерпретация результатов исследования, написание и редактирование текста статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

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;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
2. Moletta L, Pierobon ES, Capovilla G, Costantini M, Salvador R, Merigliano S, Valmasoni M. International guidelines and recommendations for surgery during Covid-19 pandemic: A Systematic Review. Int J Surg. 2020;79:180–8. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.05.061.
3. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, Li C, Ai Q, Lu W, Liang H, Li S, He J. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol. 2020;21(3):335–7. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
4. Kamboj M, Sepkowitz KA. Nosocomial infections in patients with cancer. Lancet Oncol. 2009;10(6):589–97. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70069-5.
5. Kamarajah SK, Markar SR, Singh P, Griffiths EA; Oesophagogastric Anastomosis Audit Group. The influence of the SARS-CoV-2 pandemic on esophagogastric cancer services: an international survey of esophagogastric surgeons. Dis Esophagus. 2020;33(7):doaa054. doi: 10.1093/dote/doaa054.
6. 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):145–51. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
7. Brindle ME, Gawande A. Managing COVID-19 in Surgical Systems. Ann Surg. 2020;272(1):e1–2. doi: 10.1097/SLA.0000000000003923.
8. Yeo D, Yeo C, Kaushal S, Tan G. COVID-19 and the General Surgical Department – Measures to Reduce Spread of SARS-COV-2 Among Surgeons. Ann Surg. 2020;272(1):e3–4. doi: 10.1097/SLA.0000000000003957.
9. Scalea JR. The Distancing of Surgeon From Patient in the Era of COVID-19: Bring on the Innovation. Ann Surg. 2020;272(1):e18–9. doi: 10.1097/SLA.0000000000003962.
10. Heffernan DS, Evans HL, Huston JM, Claridge JA, Blake DP, May AK, Beilman GS, Barie PS, Kaplan LJ. Surgical Infection Society Guidance for Operative and Peri-Operative Care of Adult Patients Infected by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Surg Infect (Larchmt). 2020;21(4):301–8. doi: 10.1089/sur.2020.101.
11. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [Интернет]. Версия 6 (28.04.2020). Доступно на: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf. [Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodological recommendations: prevention, diagnostics and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) [Internet]. v. 6 (2020 Apr 28). Russian. Available from: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf.]
12. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [Интернет]. Версия 7 (03.06.2020). Доступно на: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf. [Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodological recommendations: prevention, diagnostics and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) [Internet]. v. 7 (2020 Jun 3). Russian. Available from: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf.]

Specifics of the perioperative management of the patients undergoing surgery for malignant neoplasms during the COVID-19 pandemic

A.S. Allakhverdyan[1] • A.N. Anipchenko[1] • N.N. Anipchenko[1]

Background: The worse prognosis in cancer patients with COVID-19 infection in the context of the pandemic, compared to that in the general population, poses new challenges to ensure the perioperative safety. **Aim:** To reduce the risk of infection for cancer patients in the perioperative period and to prevent severe COVID-19. **Materials and methods:** During two months of the COVID-19 (from March to April 2020), we performed 158 surgical interventions: 49 for breast cancer, 31 for lung cancer (videothoracoscopic segmental and lobar resections), 12 for stomach cancer (8 distal and 1 proximal laparoscopic subtotal gastric resections, 3 gastrectomies), 16 laparoscopic resections for colorectal cancer, 29 resections with a reconstructive plastic for malignant skin tumors, 21 palliative and diagnostic operations (diagnostic thoracoscopy and laparoscopy, laparoscopic colostomy). **Results:** Preventive administration during preparation for surgery (interferon-alpha2b and low molecular weight heparins) and for suspected infection (antibiotics, low molecular weight heparins and dexamethasone 12 mg/day intravenously) allowed for lower rates of the new coronavirus infection (1.3%) and its severe cases (0%) during surgical treatment of malignant tumors. **Conclusion:** Surgical treatment of cancer patients in the context of a new coronavirus infection pandemic should be carried out with strict adherence to anti-epidemic measures.

Key words: cancer, surgical treatment, COVID-19

For citation: Allakhverdyan AS, Anipchenko AN, Anipchenko NN. Specifics of the perioperative management of the patients undergoing surgery for malignant neoplasms during the COVID-19 pandemic. Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(S1):S68–72. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-035.

Received 13 July 2020; revised 5 August 2020; accepted 12 August 2020; published online 4 September 2020

Alexander S. Allakhverdyan – MD, PhD, Professor, Head of Department of Oncology[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7314-0475
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 733 69 02.
E-mail: allakhverdyan@rambler.ru

Aleksey N. Anipchenko – MD, PhD, Head of Surgical Oncology Division[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6543-8498. E-mail: dottor.alex@mail.ru

Natalya N. Anipchenko – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Anesthesiology and Reanimation, Postgraduate Training Faculty[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5386-1336.
E-mail: dottor.na@gmail.com

[1] Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

Funding

The study was performed as a part of the State-financed project "Minimally invasive surgery for thoracoabdominal malignancies" for 2020-2024.

Conflict of interests

The authors declare no obvious and potential conflicts of interests related to the publication.

Authors' contributions

A.S. Allakhverdyan, the study concept, data collection, management and analysis, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript; A.N. Anipchenko, data collection, management and analysis, text writing and editing; N.N. Anipchenko, statistical analysis, analysis and interpretation of the study results, text writing and editing. All the authors have made their significant contributions to the research and preparation of the article, have read and approved the final version before submission.

Альманах клинической медицины. 2020; 48 (Спецвыпуск 1): S73–90. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-042

Методические рекомендации по ведению стационарных пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)

Молочков А.В. • Терпигорев С.А. • Древаль А.В. • Каратеев Д.Е. • Кильдюшевский А.В. • Куликов Д.А. • Лихванцев В.В. • Овезов А.М. • Огнева Е.Ю. • Смирнова Е.В. • Фаенко А.П. • Филипповская Ж.С.

NB

Инфицирование SARS-CoV-2 может сопровождаться интерстициальной вирусной пневмонией, которая, в свою очередь, может осложняться бактериальной инфекцией, а также гипериммунной реакцией по типу синдрома высвобождения цитокинов («цитокиновый шторм») и системными нарушениями свертываемости.

В настоящее время нет достоверных данных, обосновывающих применение того или иного метода терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), прежде всего, вследствие отсутствия результатов клинических исследований. Данный документ основывается на существующем клиническом опыте, опыте лечения близких клинических ситуаций и опубликованных рекомендациях, научных статьях.

Предлагаемые рекомендации обобщают информацию по некоторым вопросам лечения пациентов с COVID-19 и носят научно-информационный характер[1]. 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.

Раздел 1. Алгоритм лечения пациентов с пневмонией, с высокой вероятностью вызванной COVID-19

Факторы риска

Категория 1:

1. Возраст старше 65 лет
2. Хроническая легочная патология
3. Хроническая почечная патология
4. Сахарный диабет
5. Ожирение II–III степени
6. Сердечно-сосудистая патология
7. Трансплантация и/или иммуносупрессия в анамнезе
8. Онкологические заболевания

[1] Рекомендации подготовлены экспертной комиссией ученого совета ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по проблемам новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и утверждены решением ученого совета ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 5 от 29.04.2020).

Категория 2:
1. Частота дыхательных движений > 28 в минуту
2. Частота сердечных сокращений > 125 в минуту
3. SpO_2 на атмосферном воздухе < 94%
4. Температура тела > 38 °C

Категория 3:
1. Д-димер > 1000 нг/мл
2. С-реактивный белок > 30 мг/л
3. Повышение тропонина
4. Ферритин > 300 мкг/л
5. Лимфопения < 1000 кл/мкл
6. Лактатдегидрогеназа > 245 ЕД/л
7. «Быстрая» отрицательная динамика по данным компьютерной томографии (КТ)

Выбор схемы противовирусной терапии

1. Пациент без факторов риска + SpO_2 > 94% + тяжесть КТ-изменений – «легкая» (клиническая степень тяжести – КСТ-1):
- дезинтоксикационная терапия, жаропонижающая терапия.
2. Пациент без факторов риска + SpO_2 > 94% + тяжесть КТ-изменений – «умеренная форма заболевания» (КСТ-2):
- гидроксихлорохин 400 мг 2 раза в день в первые сутки, далее – 200 мг 2 раза в день перорально 7 дней + азитромицин 500 мг 1 раз в день перорально или внутривенно 5 дней;
- хлорохин 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней + азитромицин 500 мг 1 раз в день перорально или внутривенно 5 дней.
3. Пациент с факторами риска 2-й категории + не менее 1 фактора риска 1-й или 3-й категории + тяжесть КТ-изменений «легкая» (КСТ-1):
- гидроксихлорохин 400 мг 2 раза в день в первые сутки, далее – 200 мг 2 раза в день перорально 7 дней + азитромицин 500 мг 1 раз в день перорально или внутривенно 5 дней;
- хлорохин 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней + азитромицин 500 мг 1 раз в день перорально или внутривенно 5 дней.
4. Пациент с фактором риска 2-й категории + не менее 1 фактора риска 1-й или 3-й категории + тяжесть КТ-изменений «умеренная форма заболевания» (КСТ-2) или «среднетяжелая форма» (КСТ-3) или «тяжелая форма» (КСТ-4):
- гидроксихлорохин 400 мг 2 раза в день в первые сутки, далее – 200 мг 2 раза в день перорально 7 дней + лопинавир 200 мг / ритонавир 50 мг (Калетра) по 2 табл. × 2 раза в день (каждые 12 часов) в течение 5–7 дней перорально *(таблетки не толочь!)*;
- хлорохин 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней + лопинавир 200 мг / ритонавир 50 мг (Калетра) по 2 табл. × 2 раза в день (каждые 12 часов) в течение 5–7 дней перорально *(таблетки не толочь!)*;
- лопинавир 200 мг / ритонавир 50 мг (Калетра) по 2 табл. × 2 раза в день (каждые 12 часов) в течение 5–7 дней перорально + интерферон бета-1b 0,25 мг (8 млн МЕ) подкожно через день 14 дней (всего 7 инъекций) [1].

При неэффективности терапии: клинические данные и/или КТ-данные и/или лабораторные данные – проведение консилиума для решения вопроса о добавлении тоцилизумаба (Актемра) или другой иммуномодулирующей терапии (см. раздел 2).

NB **Оценка клинических критериев проводится ежедневно**

Положения данного раздела отражены в рисунке 1.

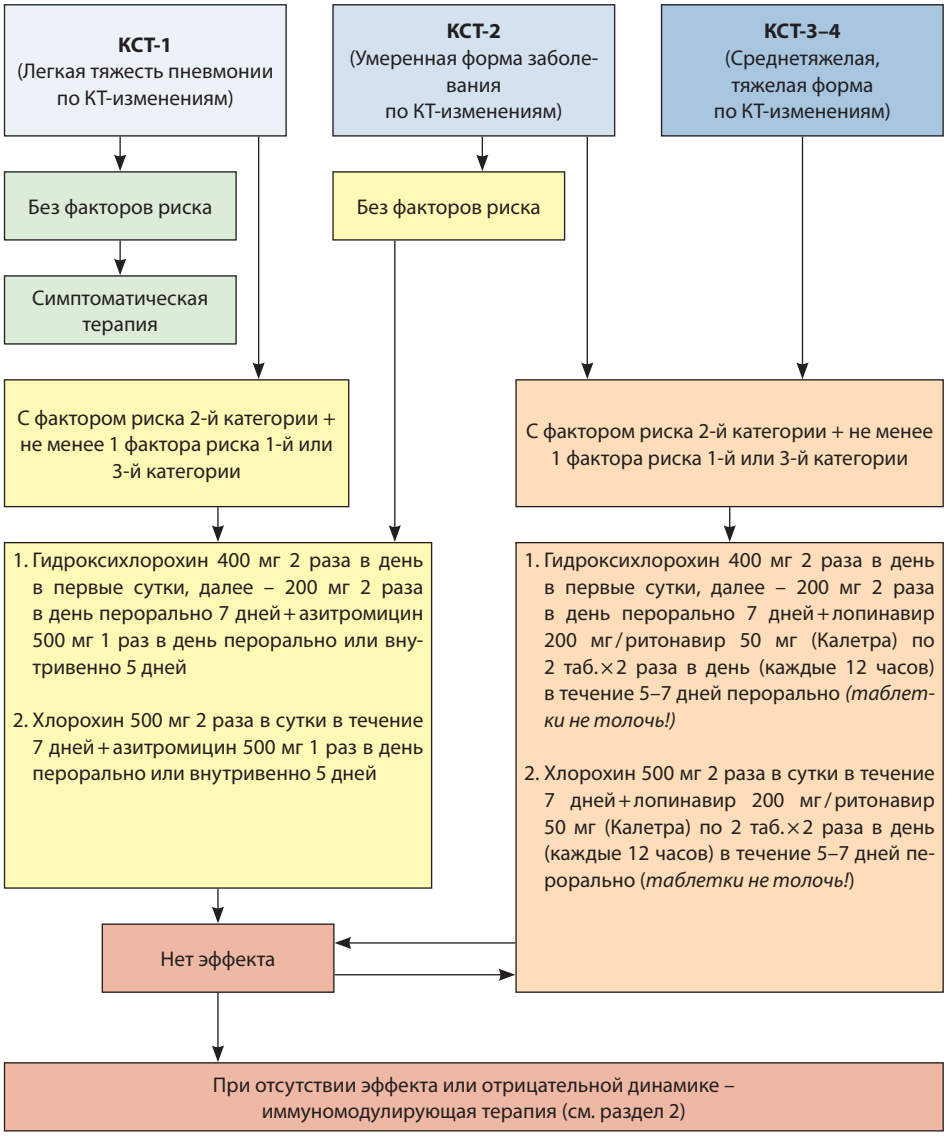


Рис. 1. Алгоритм лечения пациентов с пневмонией, с высокой вероятностью вызванной коронавирусной инфекцией; КСТ – клиническая степень тяжести, КТ – компьютерная томография

Раздел 2. Противовоспалительная и иммуномодулирующая терапия

Анальгетическая и антипиретическая терапия

- Физическое охлаждение.
- Возможно назначение парацетамола по требованию в суточной дозе 1000–2000 мг.

- В связи с наличием противоречивых данных по влиянию на выживаемость при пневмониях назначение нестероидных противовоспалительных средств не рекомендуется, за исключением небольших дозировок неселективных препаратов с коротким периодом выведения (ибупрофен до 1200 мг в сутки) в случае неэффективности парацетамола при тщательной оценке соотношения вреда и пользы.

Иммуномодулирующая терапия

Показана при недостаточной эффективности противовирусной и антибактериальной терапии, при появлении признаков тяжести состояния категории КСТ-3 (см. раздел 1). Целесообразно при наличии технической возможности дополнительно контролировать уровень интерлейкина 6 (ИЛ-6) в крови, повышение его более чем в 3 раза от лабораторной нормы является дополнительным аргументом в пользу назначения иммуномодулирующей терапии.

- Ингибиторы рецепторов ИЛ-6:
  ✓ тоцилизумаб (Актемра) внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг массы тела (но не выше 800 мг на введение); препарат разводится в физиологическом растворе до 100 мл и вводится в течение 1 часа; при отсутствии клинического улучшения через 12 часов возможно повторное введение препарата в той же дозе; введение более 2 доз не целесообразно;
  ✓ сарилумаб (Кевзара) в дозе 400 мг внутривенно капельно; препарат существует только в подкожной лекарственной форме по 200 мг, поэтому для применения при SARS-CoV-2 препарат извлекается из готовых шприцев, затем разводится в физиологическом растворе до 100 мл и вводится в течение 1 часа; при отсутствии клинического улучшения через 12 часов возможно повторное введение препарата в той же дозе; введение более 2 доз не целесообразно.

NB **В связи с риском развития бактериальных инфекций лечение необходимо проводить на фоне комбинированной антибактериальной терапии (см. раздел 3)**

- Внутривенный иммуноглобулин 0,5–1,0 г/кг массы тела – показания, как для ингибиторов рецепторов ИЛ-6.
- Препараты, для которых нет достаточного опыта применения при инфекции SARS-CoV-2 и применение которых оправдано при отсутствии ингибиторов рецепторов ИЛ-6 [2]:
  ✓ ингибиторы янус-киназ; действуют теоретически подобно ингибиторам рецепторов ИЛ-6, но гораздо медленнее, так как существуют только в таблетированной форме; теоретически возможно использование для вторичной профилактики тяжелого варианта интерстициальной пневмонии:
  – тофацитиниб (Яквинус) внутрь 10 мг 2 раза в день [3];
  – барицитиниб (Олумиант) внутрь 4 мг 1 раз в день;
  ✓ глюкокортикоиды – сведения об эффективности противоречивы, поэтому рутинное назначение не рекомендуется; внутривенное введение можно обсуждать в фазе «цитокинового шторма» при отсутствии возможности применения ингибиторов рецепторов ИЛ-6 или при их неэффективности:
  – дексаметазон 20 мг внутривенно капельно 1 раз в день.

NB **В связи с риском развития бактериальных инфекций лечение необходимо проводить на фоне комбинированной антибактериальной терапии (см. раздел 3)**

Раздел 3. Правила выбора антибактериальной терапии

Пациент, поступающий из приемного отделения

1. Пациент ранее не получал антибактериальную терапию или получал азитромицин менее 5 дней:
- амоксициллин 500 мг перорально 3 раза в день + азитромицин 500 мг 1 раз в день перорально или внутривенно;
- амоксициллин / клавуланат 1000 мг 2 раза в день перорально или 1,2 г 3 раза в день внутривенно 7–10 дней + азитромицин 500 мг 1 раз в день перорально или внутривенно;
- цефтриаксон 2 г 1 раз в день внутривенно + азитромицин 500 мг 1 раз в день перорально или внутривенно;
- левофлоксацин 500 мг 2 раза в день перорально или внутривенно (или моксифлоксацин 400 мг 1 раз в день перорально) + азитромицин 500 мг 1 раз в день перорально или внутривенно;
- эртапенем 1 г внутривенно + азитромицин 500 мг 1 раз в день перорально или внутривенно.

2. Пациент ранее не получал антибактериальную терапию и получал азитромицин не менее 5 дней:
- цефтриаксон 2 г 1 раз в день внутривенно + левофлоксацин 500 мг 2 раза в день внутривенно или перорально;
- эртапенем 1 г 1 раз в день внутривенно.

3. Пациент ранее получал антибактериальную терапию амбулаторно:
- выбрать отличную от предшествующей схему антибактериальной терапии из пункта 1 или 2
  +
- рассмотреть необходимость добавления к терапии препарата ванкомицина 1 г 2 раза в день внутривенно или линезолида 600 мг 2 раза в день внутривенно при наличии факторов риска MRSA (англ. methicillin resistant *Staphylococcus Aureus* – метициллин-резистентный золотистый стафилококк).

Группы риска заражения MRSA:
- люди с ослабленной иммунной системой (люди с ВИЧ-инфекцией / СПИД, больные раком, пациенты после пересадки органов, больные тяжелой бронхиальной астмой и др.);
- больные сахарным диабетом;
- инъекционные наркоманы;
- пациенты, принимающие антибиотики группы хинолонов;
- дети;
- пожилые люди;
- студенты, проживающие в общежитиях;
- лица, находящиеся или работающие в медицинских учреждениях в течение длительного периода времени;
- люди, которые проводят время в прибрежных водах, на пляжах;
- люди, которые проводят время в замкнутом пространстве с другими людьми, в том числе заключенные, солдаты, спортсмены.

Пациент находится на стационарном лечении

1. Пациент находится в стационаре в общем отделении ≤ 5 дней или в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) < 3 дней – выбор терапии, как у пациента, поступающего из приемного отделения.
2. Пациент находится на стационарном лечении в общем отделении > 5 дней или в ОРИТ > 3 дней:
- цефоперазон / сульбактам 2 г или 4 г 2 раза в день внутривенно или цефепим / сульбактам 2 г 3 раза в день внутривенно (по цефепиму)

+

- ванкомицин 1 г 2 раза в день внутривенно или линезолид 600 мг 2 раза в день внутривенно или тигециклин 100 мг первая доза, далее 50 мг 2 раза в день внутривенно.

3. При наличии результатов бактериологического обследования выбор терапии в соответствии с полученной чувствительностью.

Назначение карбопенемов целесообразно только при подтвержденной чувствительности (эмпирическое назначение карбопенемов возможно при благоприятном профиле резистентности по данным локального мониторинга в конкретном стационаре; в предложенных схемах в этих случаях на карбопенемы заменяются защищенные цефалоспорины).

Раздел 4. Антикоагулянтная и антитромботическая терапия при COVID-19

Антикоагулянтная терапия, а также механическая профилактика тромбоэмболии легочных артерий показаны всем пациентам с КТ-признаками повреждения легочной ткани и всем пациентам, находящимся в отделениях интенсивной терапии (уровень достоверности доказательств (УДД) – 5; уровень убедительности рекомендаций (УУР) – С):

1. При поступлении в стационар, независимо от степени тяжести состояния, показано профилактическое назначение низкомолекулярных гепаринов в дозе 0,3–0,4 мг в сутки. Противопоказания: наличие кровотечения желудочно-кишечного тракта или высокая вероятность возникновения такого кровотечения (острые язвы желудочно-кишечного тракта).
2. При среднетяжелом течении заболевания с необходимостью респираторной поддержки показано применение *лечебных доз низкомолекулярных гепаринов:* 0,6–0,8 мг в сутки.
3. При тяжелом течении заболевания в условиях ОРИТ показано внутривенное введение *нефракционированного гепарина под контролем активированного частичного тромбопластинового времени,* либо терапия новыми оральными антикоагулянтами, либо антитромботическая терапия.
4. При снижении уровня антитромбина III ниже 70% показано назначение антитромбина.

Примечание:

- перед началом применения гепаринов должен быть определен уровень тромбоцитов крови (общий анализ крови);
- на фоне введения гепаринов уровень тромбоцитов (общий анализ крови) должен быть проконтролирован на 7- и 10-е сутки терапии;
- при снижении исходно нормального уровня тромбоцитов вдвое или менее 100×10^9/л препараты гепарина немедленно отменяют.

Раздел 5. Респираторная поддержка при COVID-19

1. При выборе способа и объема респираторной поддержки при острой дыхательной недостаточности у пациентов с подозрением или подтвержденным COVID-19 следует руководствоваться:

- временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России (версия 6 от 28.04.2020) [4];

- методическими рекомендациями Федерации анестезиологов и ревматологов (ФАР) «Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия № 2 от 18 апреля 2020 г.) [5].

2. Пациентам с острой дыхательной недостаточностью и подозреваемым / подтвержденным COVID-19 для выбора тактики респираторной терапии и настройки параметров респираторной поддержки рекомендуется использовать *Клинические рекомендации ФАР «Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома» (от 30 марта 2020 г.)* [6], так как нет убедительных данных, что острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) при COVID-19 имеет существенные отличия от ОРДС вследствие любой другой вирусной пневмонии (например, при гриппе А) (УДД – 5, УУР – С). Существующее на сегодняшний день мнение о специфическом поражении легочной ткани при COVID-19, возможно, справедливо, но *никаких конкретных рекомендаций по «альтернативной» тактике респираторной поддержки нет.*
3. У пациентов с высоковероятной или подтвержденной инфекцией COVID-19 с кислородозависимостью рекомендуется выполнение КТ легких при доступности метода и транспортабельности пациента, так как КТ легких имеет важное значение в выборе тактики респираторной поддержки; в отсутствие КТ рекомендовано использовать *обзорную рентгенографию органов грудной клетки и ультразвуковой мониторинг* состояния ткани легких (УДД – 5, УУР – С).
4. У пациентов с ОРДС рекомендовано использовать Берлинское определение ОРДС для диагностики и оценки степени его тяжести (табл. 1) [7] (УДД – 3, УУР – В).
5. У пациентов с ОРДС вследствие COVID-19 рекомендуется использовать пошаговый подход в выборе методов респираторной терапии для улучшения результатов лечения (УДД – 4, УУР –С):

- при ОРДС легкой степени рекомендовано использование стандартной оксигенотерапии (через лицевую маску или назальные канюли), в том числе в сочетании с *прон-позицией*;
- при ОРДС средней и тяжелой степени показана интубация трахеи и инвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в сочетании с *прон-позицией*).

Таблица 1. Основные диагностические критерии острого респираторного дистресс-синдрома (Берлинское определение) [7]

Время возникновения	Острое начало: появление или нарастание степени острой дыхательной недостаточности в течение 1 недели по известной клинической причине или появление новых причин
Рентгенография	Билатеральные инфильтраты на фронтальной рентгенограмме органов грудной клетки
Причина отека	Дыхательная недостаточность неполностью объясняется сердечной недостаточностью или перегрузкой жидкостью. Необходима объективная оценка (например, эхокардиография), чтобы исключить гидростатический отек, если нет факторов риска
Нарушения оксигенации	
умеренные	200 мм рт. ст. < PaO_2/FiO_2 ≤ 300 мм рт. ст. при PEEP или CPAP ≥ 5 см вод. ст.
средней тяжести	100 мм рт. ст. < PaO_2/FiO_2 ≤ 200 мм рт. ст. при PEEP ≥ 5 см вод. ст.
тяжелые	PaO_2/FiO_2 ≤ 100 мм рт. ст. при PEEP ≥ 5 см вод. ст.

CPAP – англ. constant positive airway pressure – постоянно положительное давление в дыхательных путях, PEEP – англ. positive end-expiratory pressure – положительное давление в конце выдоха

6. У пациентов с ОРДС рекомендовано использовать исследование газового состава и кислотно-основного состояния артериальной крови для лабораторной оценки дыхательной недостаточности: *для ОРДС характерно снижение индекса PaO_2/FiO_2* в сочетании с низким $PaCO_2$ и развитием респираторного алкалоза или (при ОРДС тяжелой степени) снижение индекса PaO_2/FiO_2 в сочетании с увеличением $PaCO_2$ и развитием респираторного ацидоза. При наличии этиологических причин развития метаболического ацидоза возможно сочетание респираторного алкалоза или ацидоза с метаболическим ацидозом (УДД – 5, УУР – В).
7. Всем пациентам с предполагаемым или подтвержденным ОРДС рекомендовано мониторировать насыщение гемоглобина кислородом при помощи пульсоксиметра (SpO_2) для оценки степени гипоксемии (УДД – 3, УУР – В). У пациентов с COVID-19 и *SpO_2 менее 92% при дыхании атмосферным воздухом* рекомендуется начать оксигенотерапию *до достижения величины 96%* (УДД – 4, УУР – С).
8. У пациентов с ОРДС рекомендовано оценить *примерное* соотношение парциального давления кислорода в артериальной крови к инспираторной фракции кислорода (PaO_2/FiO_2) при помощи пульсоксиметрии и рассчитать коэффициент *SpO_2/FiO_2* для оценки степени тяжести ОРДС (УДД – 3, УУР – В).

Обоснование. Кривая диссоциации оксигемоглобина характеризуется *жестким соответствием между SpO_2 и PaO_2:* при SpO_2 менее 97% величине SpO_2 90% примерно соответствует PaO_2 60 мм рт. ст., величине SpO_2 80% примерно соответствует PaO_2 40 мм рт. ст. (с поправкой на pH и pCO_2) [8]. Соответственно, *при снижении SpO_2 при дыхании атмосферным воздухом менее 90% индекс PaO_2/FiO_2 будет ниже 300 мм рт. ст., а при снижении SpO_2 менее 80% – ниже 200 мм рт. ст.* Тест ориентировочной исходной оценки индекса PaO_2/FiO_2 по SpO_2 у пациентов с самостоятельным дыханием *рекомендуется для повседневной практики с соблюдением обязательного условия – дыхание пациента воздухом без добавки кислорода в течение нескольких минут.*

У пациентов с ОРДС взаимосвязь между SpO_2/FiO_2 и PaO_2/FiO_2 можно описать следующим уравнением: $SpO_2/FiO_2 = 64 + 0{,}84 \times (PaO_2/FiO_2)$ ($p < 0{,}0001$; $r = 0{,}89$). Величина SpO_2/FiO_2 235 соответствует PaO_2/FiO_2 200 (чувствительность 85%, специфичность 85%), а SpO_2/FiO_2 315 соответствует PaO_2/FiO_2 300 (чувствительность 91%, специфичность 56%) [9].

Для пациентов с гипоксемией, *находящихся на ИВЛ*, можно использовать для расчета соотношения *SpO_2/FiO_2* таблицу, предложенную S.M. Brown и соавт. [10] (табл. 2).

9. У пациентов с гипоксемической острой дыхательной недостаточностью вследствие COVID-19 при неэффективности стандартной оксигенотерапии следует рассмотреть возможность применения *высокопоточной оксигенации;* при использовании высокопоточной оксигенотерапии рекомендуется надеть на пациента защитную маску (УДД – 2, УУР – В).
10. У пациентов с ОРДС вследствие COVID-19 в отсутствие технической возможности проведения высокопоточной оксигенации или ее неэффективности рекомендуется оценить целесообразность использования *неинвазивной вентиляции легких в режиме CPAP до 15–18 см вод. ст.* (УДД – 5, УУР – С).
11. У пациентов с ОРДС легкой степени вследствие COVID-19 при применении неинвазивной ИВЛ как терапии первой линии рекомендуется рассмотреть возможность использования *шлема вместо масок* для уменьшения аэрозольного распространения коронавирусной инфекции (УДД – 5, УУР – С).
12. У пациентов с COVID-19, нуждающихся в дополнительной подаче кислорода, рекомендуется сочетание оксигенотерапии с положением пациента лежа на животе (*прон-позиция*) для улучшения оксигенации и возможного снижения летальности (УДД – 4, УУР – С).

Таблица 2. Калькулятор соотношения насыщения кислородом к фракции вдыхаемого кислорода (SpO_2/FiO_2) у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, находящихся на искусственной вентиляции легких [10]

SpO_2	FiO_2														
	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50	0,55	0,60	0,65	0,70	0,75	0,80	0,85	0,90	0,95	1,00
80%	148	127	111	98	89	81	74	68	63	59	55	52	49	47	44
81%	151	129	113	101	91	82	76	70	65	60	57	53	50	48	45
82%	155	132	116	103	93	84	77	71	66	62	58	55	52	49	46
83%	158	136	119	106	95	86	79	73	68	63	59	56	53	50	47
84%	162	139	122	108	97	89	81	75	70	65	61	57	54	51	49
85%	167	143	125	111	100	91	83	77	71	67	63	59	56	53	50
86%	171	147	129	114	103	94	86	79	73	69	64	61	57	54	51
87%	177	151	132	118	106	96	88	81	76	71	66	62	59	56	53
88%	182	156	137	121	109	99	91	84	78	73	68	64	61	58	55
89%	189	162	141	126	113	103	94	87	81	75	71	67	63	60	57
90%	196	168	147	130	117	107	98	90	84	78	73	69	65	62	59
91%	203	174	153	136	122	111	102	94	87	81	76	72	68	64	61
92%	213	182	159	142	128	116	106	98	91	85	80	75	71	67	64
93%	223	191	168	149	134	122	112	103	96	89	84	79	74	71	67
94%	236	202	177	157	142	129	118	109	101	94	89	83	79	75	71
95%	252	216	189	168	151	138	126	116	108	101	95	89	84	80	76
96%	273	234	205	182	164	149	136	126	117	109	102	96	91	86	82

13. При наличии показаний у пациентов с ОРДС не рекомендуется задерживать интубацию трахеи и начало ИВЛ, так как отсрочка интубации трахеи при ОРДС ухудшает прогноз. Показаниями для интубации трахеи являются (УДД – 2, УУР – В):
- гипоксемия ($SpO_2 < 92\%$; и/или респираторный индекс менее 200) несмотря на оксигенотерапию или неинвазивную вентиляцию в положении лежа на животе;
- частота дыхательных движений более 30 в минуту;
- нарастание видимой экскурсии грудной клетки;
- нарушение / изменение сознания;
- ухудшение визуализационной картины легких.

14. У пациента с ОРДС рекомендовано измерить рост, массу тела и рассчитать *индекс массы тела* для оценки вклада индекса массы тела в коллабирование альвеол и выбора оптимального PEEP (УДД – 3, УУР – В).
15. У пациентов с ОРДС рекомендовано проведение ИВЛ в режимах как *с управляемым давлением* (PC), так и *с управляемым объемом* (VC). При этом в режимах с управляемым объемом желательно также использовать *нисходящую*

форму инспираторного потока, так как она обеспечивает лучшее распределение газа в разных отделах легких и меньшее давление в дыхательных путях (УДД – 5, УУР – С).

16. У пациентов с ОРДС легкой и *средней степени тяжести* рекомендовано применение режимов *полностью вспомогательной вентиляции* (без заданных аппаратных вдохов, где параметры аппаратного вдоха полностью заданы врачом), так как это приводит к лучшей вентиляции базальных отделов легких, предотвращению атрофии респираторных мышц, более равномерному распределению газа, сокращению длительности респираторной поддержки и частоты развития вентилятор-ассоциированной пневмонии (УДД – 3, УУР –В).

Комментарий

К режимам *полностью вспомогательной вентиляции* относят вентиляцию с поддержкой инспираторного давления (PSV – pressure support ventilation), адаптивную поддерживающую вентиляцию (ASV – adaptive support ventilation), пропорциональную вспомогательную вентиляцию (PAV, PAV+ – proportional assist ventilation), вентиляцию с пропорциональной поддержкой инспираторного давления (PPS – proportional pressure support ventilation, PPV – proportional pressure ventilation), спонтанную триггированную вентиляцию (S/T – spontaneous / triggered).

К режимам с наличием *заданных врачом аппаратных вдохов* относят вспомогательно управляемую ИВЛ (A/CMV – assisted controlled mechanical ventilation, VCV – volume-controlled ventilation), вентиляцию с управляемым давлением (PCV – pressure controlled ventilation), синхронизированную перемежающуюся управляемую вентиляцию легких (SIMV – synchronized intermittent mandatory ventilation), вентиляцию с двухфазным давлением в дыхательных путях (BIPAP, BiLevel, Biphasic – biphasic positive airway pressure), вентиляцию с управляемым давлением и гарантированным дыхательным объемом (PCV-VG – pressure-regulated volume controlled ventilation), вентиляцию с регулируемым давлением и управляемым объемом (PRVC – pressure-regulated volume controlled ventilation), вентиляцию легких с отпускаемым давлением (APRV – airway pressure release ventilation) и их аналоги.

17. При ИВЛ у пациентов с COVID-19 и с ОРДС рекомендуется использовать *дыхательный объем 4–8 мл/кг идеальной массы тела,* так как применение дыхательного объема более 9 мл/кг идеальной массы тела приводит к увеличению осложнений и летальности (УДД – 2, УУР – В).
18. У пациентов с ОРДС вследствие COVID-19 рекомендовано использовать *PEEP* 12–20 см вод. ст. (**NB!** Есть данные научных исследований о рекомендованных значениях 10–12 см вод. ст.) (УДД – 2, УУР –В).
19. При проведении ИВЛ у пациентов с ОРДС вследствие COVID-19 рекомендовано использование положения лежа на животе (*прон-позиция*) в течение не менее 16 часов в сутки для улучшения оксигенации и возможного снижения летальности (УДД – 4, УУР – С).
20. У пациентов с ОРДС вследствие COVID-19 при проведении ИВЛ рекомендуется мониторинг разницы между давлением плато (P_{plat}) и PEEP («движущего» давления – *driving pressure*), которое должно быть не более 12–14 см вод. ст. и/или статической податливости респираторной системы (compliance) для оценки гомогенности повреждения альвеол и выбора дальнейшей тактики респираторной поддержки (УДД – 4, УУР – С).
21. Для оценки негомогенности повреждения легких и степени тяжести ОРДС у пациентов, которым проводят ИВЛ, рекомендовано рассчитать статическую податливость респираторной системы (C_{stat}, compliance) как отношение дыхательного объема (Vt) к разнице между давлением плато (P_{plat}, давление во время инспираторной паузы) и конечно-экспираторным давлением: $C_{stat} = Vt / (P_{plat} - PEEP)$ (УДД – 2, УУР – В).

22. У пациентов с ОРДС вследствие COVID-19 рутинное применение маневров рекрутирования альвеол не рекомендовано (УДД – 4, УУР – С).
23. У пациентов с ОРДС при проведении ИВЛ рекомендовано использовать возможный дополнительный мониторинг для оценки рекрутабельности альвеол и оптимизации параметров респираторной поддержки (при доступности методов): статическую петлю «давление – объем», пищеводное (и, соответственно, транспульмональное) давление, конечно-экспираторный объем легких (EELV – end-expiratory lung volume), внесосудистую воду легких (EVLW – extravascular lung water) (УДД – 3, УУР – В).
24. У пациентов с ОРДС вследствие COVID-19 рекомендовано продлевать респираторную поддержку *(до 14 суток и более) даже при положительной динамике оксигенирующей функции легких,* так как при COVID-19 возможно повторное ухудшение течения ОРДС (УДД – 4, УУР – С).

Раздел 6. Лечение вазоплегического шока (управление гемодинамикой)

Вазоплегический шок характеризуется невозможностью поддерживать минимальное достаточное артериальное давление (АД) без применения вазопрессоров. Целевое значение АДср.: 60–65 мм рт. ст. *(не выше!)* [11].

Схема терапии вазоплегического шока приведена на рис. 2.

Критерии эффективности терапии вазоплегического шока:

- снижение лактата плазмы крови;
- $SvO_2 > 65$ мм рт. ст ;
- симптом «белого пятна» менее 2 секунд;
- некоторые новые методы оценки микроциркуляции (допплеровская флоуметрия, лазерная флоуметрия), не нашедшие пока широкого клинического применения.

Препарат первой линии в терапии вазоплегического шока – норадреналин.

Допамин и фенилэфрин в сравнении с норадреналином ухудшают прогноз и повышает летальность. Именно поэтому при наличии норадреналина нельзя использовать допамин и фенилэфрин.

Рекомендуется стартовая доза норадреналина 0,02 мкг/кг/мин. Дозу титруют с шагом 0,02 мкг/кг/мин до достижения целевого уровня АД.

Не рекомендуется превышать дозу норадреналина более 0,7 мкг/кг/мин ввиду резкого повышения вероятности побочных эффектов: инфаркта миокарда, ишемии кишечника. Зависимость «доза – эффект» приобретает экспоненциальный характер: значительное увеличение дозы сопровождается минимальным увеличением АД.

При неэффективности комбинации инфузионной терапии и введения норадреналина целесообразно исключить возможность развития сердечной недостаточности (острого повреждения миокарда). Для этого рекомендуется выполнить:

- лабораторное определение сердечных тропонинов и NT-proBNP;
- ультразвуковое исследование для определения фракции изгнания левого желудочка.

При подтверждении сердечной недостаточности необходимо рассмотреть назначение добутамина в дополнение к инфузионной терапии и норадреналину.

Примечание

Назначение адреналина для терапии вазоплегического шока строго не рекомендовано при наличии норадреналина.

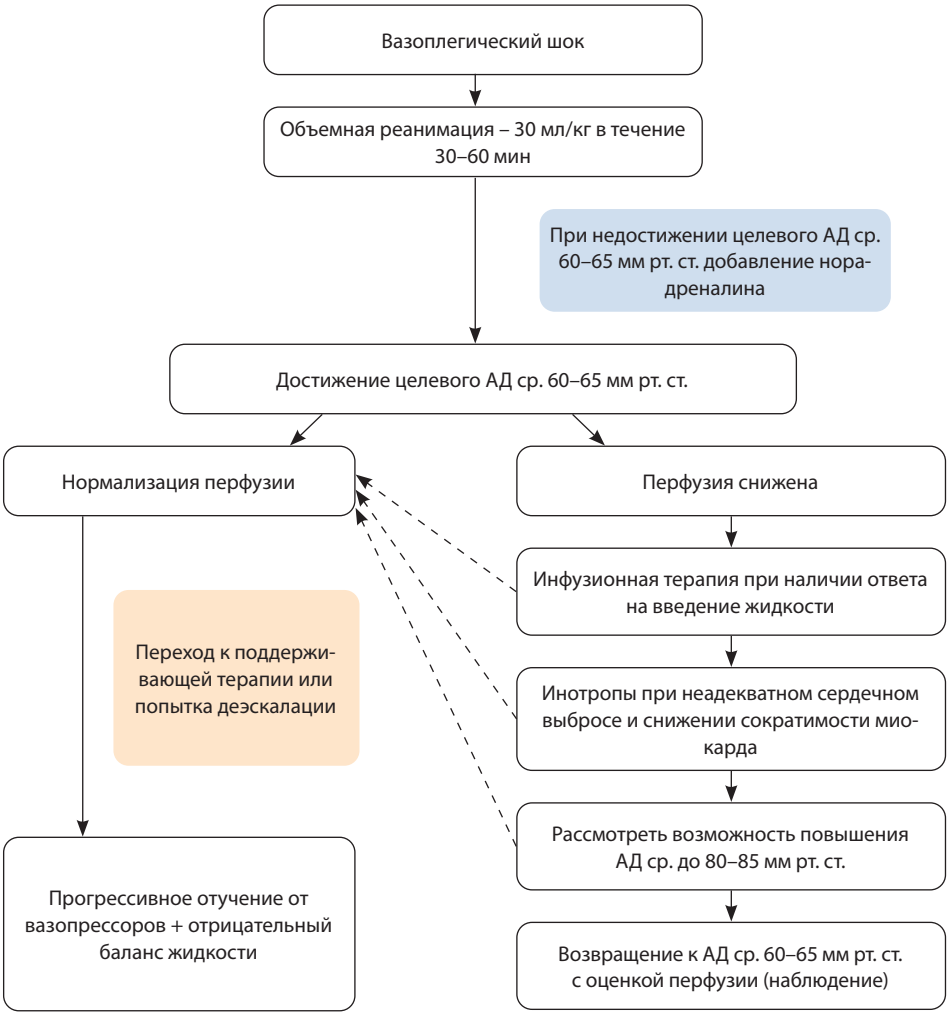


Рис. 2. Схема терапии вазоплегического шока. Введение дополнительных лечебных мер, предложенных в данной схеме, должно сопровождаться оценкой их эффективности. В случае неэффективности – своевременная коррекция; АД ср. – среднее артериальное давление

Раздел 7. Применение плазмы реконвалесцентов в лечении COVID-19

Иммунная плазма, полученная от доноров реконвалесцентов, может быть потенциально эффективным средством пассивной передачи противовирусных антител для быстрой активации иммунного ответа у заболевших [12].

Предпосылкой к использованию плазмы реконвалесцентов послужил успешный опыт крупных рандомизированных исследований, изучавших ее применение при вирусе Эболы [13], вирусе гриппа H1N1 [14] и птичьем гриппе [15]. Вместе с тем необходимо учитывать, что трансфузия любых донорских гемокомпонентов сопряжена с рисками развития посттрансфузионных осложнений, включая анафилактический шок или гемотрансмиссивное инфицирование. В этой связи, как правило, в клинической практике для пассивной передачи антител используют очищенные и концентрированные препараты донорской плазмы – иммуноглобулины [16]. Однако в условиях чрезвычайной ситуации в отсутствие времени и необходимых ресурсов для создания препаратов возможно использование донорской плазмы реконвалесцентов [12].

По данным медицинских баз данных PubMed и Google Scholar в настоящее время имеется ограниченное количество публикаций, при этом работы построены на модели описательных исследований серии клинических случаев [17–21]. Авторы отмечают, что трансфузия плазмы реконвалесцентов пациентам с тяжелым течением инфекции SARS-CoV-2 способствует снижению вирусной нагрузки на дыхательные пути и уменьшению уровня провоспалительных цитокинов в крови, а также сопряжена с более низкими показателями смертности и более ранним снятием пациентов с аппаратов ИВЛ, при этом никаких серьезных побочных эффектов отмечено не было.

В отношении заготовки и использования донорской плазмы реконвалесцентов при COVID-19 необходимо придерживаться следующего главного критерия: заготовка донорской плазмы должна производиться согласно стандартам по заготовке региональных нормативных правил службы крови. Наряду с этим должны быть учтены дополнительные требования:

- определение у доноров плазмы титра антител, специфичных к SARS-CoV-2 (изотипов IgG и IgM), с разведением в пропорции более 1:160 (или эквивалентные значения в зависимости от применяемой методики исследования);
- для снижения рисков TRALI предпочтение по забору отдается донорам-мужчинам или донорам-женщинам, которые никогда не были беременны, включая аборты;
- забор плазмы должен проводиться не ранее чем через 14 дней после полного выздоровления: при этом факт выздоровления должен быть лабораторно подтвержден на основании двух нереактивных тестов нуклеиновых кислот (NAT) на SARS-CoV-2, проводимых с интервалом не менее 24 часов на мазках из носоглотки, а факт заражения SARS-CoV-2 – наличием других медицинских документов;
- для устранения остаточных инфекционных рисков рекомендуется проведение вирусной инактивации в заготовленной донорской плазме;
- по возможности, общие и нейтрализующие титры антител против SARS-CoV-2 следует определять как часть характеристики продукта перед использованием;
- донорская плазма реконвалесцентов должна храниться отдельно от других компонентов при температуре ниже -25 °C, иметь код маркировки для описания продукта ISBT128;
- крайне важно обеспечить совместимость АВО между донором и реципиентом;
- переливание плазмы по меньшей мере от двух доноров может быть терапевтически полезным для достижения более эффективной иммунной защиты от доставки разнообразных антител;
- образцы донорской крови / сыворотки / плазмы следует хранить замороженными при -80 °C для ретроспективного тестирования и дальнейших научных исследований.

Выбор дозы может быть основан на опыте предыдущего использования плазмотерапии при SARS-CoV 2003 года: 5 мл/кг плазмы при титре 1:160 [22]. Учитывая линейную пропорциональность первого порядка, 3,125 мл/кг плазмы с титром более 1:64 обеспечит эквивалентный уровень иммуноглобулина в четверти от 5 мл/кг плазмы с титром более 1:160. Для среднестатистического пациента (~ 80 кг) эта доза равняется 250 мл плазмы (3,125 мл/кг × 80 кг = 250 мл при разведении более 1:64) [12].

На основании вышеизложенных данных применение плазмы реконвалесцентов COVID-19 потенциально возможно не только у пациентов с тяжелым течением заболевания, клиникой быстрого прогрессирования легочных осложнений, пациентов с угнетением иммунной системы, но и у пациентов на начальных стадиях COVID-19 при наличии факторов высокого риска развития дыхательной

недостаточности (возраст более 65 лет, наличие сахарного диабета, наличие онкологического заболевания, иммуносупрессивная терапия) при наличии положительного лабораторного результата РНК-тестирования на SARS-CoV-2.

Однако клиническая эффективность такого подхода продемонстрирована лишь на небольшом количестве исследований, что в значительной степени ограничивает возможность широкого применения методики.

Раздел 8. Экстракорпоральная фотохимиотерапия (фотоферез) в терапии COVID-19

Экстракорпоральная фотохимиотерапия (ЭКФ) включает экстракорпоральное воздействие на мононуклеарные клетки периферической крови ультрафиолетовым светом длиной волны 320–400 нм в сочетании с фотоактиватором 8-метоксипсораленом с последующей реинфузией обработанных лимфоцитов. Метод показал высокую клиническую эффективность при широком круге заболеваний и практически полное отсутствие осложнений.

В настоящее время применяются принципиально схожие методы патогенинактивации донорских гемокомпонентов (PRT – pathogen reduction technology), которые уже доказали свою эффективность в вирусинактивации COVID-19 и других коронавирусов [23, 24]. Главным принципиальным отличием PRT от ЭКФ является достижение локального эффекта, в случае PRT – безопасность донорских гемокомпонентов, а в случае ЭКФ – реинфузия облученных аутолимфоцитов приводит к запуску системной иммунорегуляции.

Была доказана клиническая эффективность лечения хронического вирусного гепатита С с помощью ЭКФ в сочетании с интерфероном альфа. Показано, что комбинация ЭКФ и интерферона альфа устраняет наличие вируса, выявленного методом полимеразной цепной реакции в реальном времени, в периферической крови хронически инфицированных больных с вирусным гепатитом и может применяться у пациентов с трансплантацией печени [25].

ЭКФ показала высокую клиническую эффективность в лечении ВИЧ-инфекции [26], а также тяжелых форм вируса гриппа и вируса простого герпеса [27]. Установлено, что комбинация псоралена с активацией ультрафиолетового излучения спектра А может повредить вирус ВИЧ (и другие вирусы) *in vitro* и что реинфузия поврежденного вируса может инициировать иммунный ответ. Авторы обнаружили, что ЭКФ приводит к увеличению продукции антител против ВИЧ и увеличению количества цитотоксических противовирусных Т-лимфоцитов.

Необходимо особо отметить, что в целом коронавирусы обладают низкой устойчивостью к ультрафиолетовому излучению [28, 29].

Таким образом, отсутствие эффективных методов противовирусного лечения и эффективность ЭКФ в лечении других вирусных заболеваний, а также практически полное отсутствие побочных эффектов данного метода клеточной биотерапии дает основание рекомендовать применение ЭКФ в лечении инфекции COVID-19 легкой и средней степени тяжести, при прогрессировании заболевания и рефрактерности к проводимой терапии до перевода больных на ИВЛ.

Использованная литература

1. Hart BJ, Dyall J, Postnikova E, Zhou H, Kindrachuk J, Johnson RF, Olinger GG, Frieman MB, Holbrook MR, Jahrling PB, Hensley L. Interferon-β and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays. J Gen Virol. 2014;95(Pt 3):571–577. doi: 10.1099/vir.0.061911-0.
2. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/. Accessed 21 April 2020.
3. TOFAcitinib in SARS-CoV2 Pneumonia. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04332042. Available at https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04332042#fireglass_params&tabid=aebc706216c4a74f&start_with_session_counter=3&application_server_address=pfizer3.prod.fire.glass. Accessed 21 April 2020.
4. 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://base.garant.ru/73964533/
5. Методические рекомендации ФАР «Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)» (версия № 2 от 18 апреля 2020 года). [Электронный ресурс]. URL: http://www.far.org.ru/newsfar/496-metreccovid19
6. Клинические рекомендации ФАР «Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома» (утв. президиумом ФАР 30 марта 2020 г.) [Электронный ресурс]. URL: http://www.far.org.ru/newsfar/479-recards
7. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 2012 Jun 20;307(23):2526–2533. doi: 10.1001/jama.2012.5669.
8. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 13th ed. Saunders; 2015. 1168 p.
9. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB; National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Network. Comparison of the SpO_2/FIO_2 ratio and the PaO_2/FIO_2 ratio in patients with acute lung injury or ARDS. Chest. 2007 Aug;132(2):410–417. doi: 10.1378/chest.07-0617.
10. Brown SM, Grissom CK, Moss M, Rice TW, Schoenfeld D, Hou PC, Thompson BT, Brower RG; NIH/NHLBI PETAL Network Collaborators. Nonlinear imputation of Pao_2/Fio_2 from Spo_2/Fio_2 among patients with acute respiratory distress syndrome. Chest. 2016 Aug;150(2):307–313. doi: 10.1016/j.chest.2016.01.003.
11. Lamia B, Chemla D, Richard C, Teboul JL. Clinical review: interpretation of arterial pressure wave in shock states. Crit Care. 2005;9(6):601–606. doi: 10.1186/cc3891.
12. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, Sachais BS, Shaz B, Winters JL, van Buskirk C, Grossman BJ, Joyner M, Henderson JP, Pekosz A, Lau B, Wesolowski A, Katz L, Shan H, Auwaerter PG, Thomas D, Sullivan DJ, Paneth N, Gehrie E, Spitalnik S, Hod E, Pollack L, Nicholson WT, Pirofski LA, Bailey JA, Tobian AA. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. J Clin Invest. 2020 Apr 7:138745. doi: 10.1172/JCI138745. Epub ahead of print.
13. Kraft CS, Hewlett AL, Koepsell S, Winkler AM, Kratochvil CJ, Larson L, Varkey JB, Mehta AK, Lyon GM 3rd, Friedman-Moraco RJ, Marconi VC, Hill CE, Sullivan JN, Johnson DW, Lisco SJ, Mulligan MJ, Uyeki TM, McElroy AK, Sealy T, Campbell S, Spiropoulou C, Ströher U, Crozier I, Sacra R, Connor MJ Jr, Sueblinvong V, Franch HA, Smith PW, Ribner BS; Nebraska Biocontainment Unit and the Emory Serious Communicable Diseases Unit. The use of TKM-100802 and convalescent plasma in 2 patients with Ebola virus disease in the United States. Clin Infect Dis. 2015 Aug 15;61(4):496–502. doi: 10.1093/cid/civ334.
14. Hung IF, To KK, Lee CK, Lee KL, Chan K, Yan WW, Liu R, Watt CL, Chan WM, Lai KY, Koo CK, Buckley T, Chow FL, Wong KK, Chan HS, Ching CK, Tang BS, Lau CC, Li IW, Liu SH, Chan KH, Lin CK, Yuen KY. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. Clin Infect Dis. 2011 Feb 15;52(4):447–456. doi: 10.1093/cid/ciq106.
15. Zhou B, Zhong N, Guan Y. Treatment with convalescent plasma for influenza A (H5N1) infection. N Engl J Med. 2007 Oct 4;357(14):1450–1451. doi: 10.1056/NEJMc070359.
16. Casadevall A, Dadachova E, Pirofski LA. Passive antibody therapy for infectious diseases. Nat Rev Microbiol. 2004 Sep;2(9):695–703. doi: 10.1038/nrmicro974.
17. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, Wang F, Li D, Yang M, Xing L, Wei J, Xiao H, Yang Y, Qu J, Qing L, Chen L, Xu Z, Peng L, Li Y, Zheng H, Chen F, Huang K, Jiang Y, Liu D, Zhang Z, Liu Y, Liu L. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. JAMA. 2020 Mar 27:e204783. doi: 10.1001/jama.2020.4783. Epub ahead of print.
18. Zhang B, Liu S, Tan T, Huang W, Dong Y, Chen L, Chen Q, Zhang L, Zhong Q, Zhang X, Zou Y, Zhang S. Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. Chest. 2020 Mar 31:S0012-3692(20)30571-7. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.039.
19. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, Zhou M, Chen L, Meng S, Hu Y, Peng C, Yuan M, Huang J, Wang Z, Yu J, Gao X, Wang D, Yu X, Li L, Zhang J, Wu X, Li B, Xu Y, Chen W, Peng Y, Hu Y, Lin L, Liu X, Huang S, Zhou Z, Zhang L, Wang Y, Zhang Z, Deng K, Xia Z, Gong Q, Zhang W, Zheng X, Liu Y, Yang H, Zhou D, Yu D, Hou J, Shi Z, Chen S, Chen Z, Zhang X, Yang X. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe

COVID-19 patients. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Apr 6:202004168. doi: 10.1073/pnas.2004168117. Epub ahead of print.
20. Ahn JY, Sohn Y, Lee SH, Cho Y, Hyun JH, Baek YJ, Jeong SJ, Kim JH, Ku NS, Yeom JS, Roh J, Ahn MY, Chin BS, Kim YS, Lee H, Yong D, Kim HO, Kim S, Choi JY. Use of Convalescent Plasma Therapy in Two COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Korea. J Korean Med Sci. 2020 Apr 13;35(14):e149. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e149.
21. Ye M, Fu D, Ren Y, Wang F, Wang D, Zhang F, Xia X, Lv T. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. J Med Virol. 2020 Apr 15. doi: 10.1002/jmv.25882. Epub ahead of print.
22. Cheng Y, Wong R, Soo YO, Wong WS, Lee CK, Ng MH, Chan P, Wong KC, Leung CB, Cheng G. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005 Jan;24(1):44–46. doi: 10.1007/s10096-004-1271-9.
23. Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. Transfus Med Rev. 2020 Feb 21. doi: 10.1016/j.tmrv.2020.02.003. Epub ahead of print.
24. Keil SD, Ragan I, Yonemura S, Hartson L, Dart NK, Bowen R. Inactivation of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in plasma and platelet products using a riboflavin and ultraviolet light-based photochemical treatment. Vox Sang. 2020 Apr 20. doi: 10.1111/vox.12937. Epub ahead of print.
25. Urbani L, Mazzoni A, Colombatto P, Bindi L, Biancofiore G, Tascini C, Menichetti F, Brunetto MR, Scatena F, Filipponi F. A novel immunosuppressive strategy combined with preemptive antiviral therapy improves the eighteen-month mortality in HCV recipients transplanted with aged livers. Transplantation. 2008 Dec 27;86(12):1666–1671. doi: 10.1097/TP.0b013e31818fe505.
26. Bisaccia E, Berger C, Klainer AS. Extracorporeal photopheresis in the treatment of AIDS-related complex: a pilot study. Ann Intern Med. 1990 Aug 15;113(4):270–275. doi: 10.7326/0003-4819-113-4-270.
27. Redfield DC, Richman DD, Oxman MN, Kronenberg LH. Psoralen inactivation of influenza and herpes simplex viruses and of virus-infected cells. Infect Immun. 1981 Jun;32(3):1216–1226.
28. Duan SM, Zhao XS, Wen RF, Huang JJ, Pi GH, Zhang SX, Han J, Bi SL, Ruan L, Dong XP; SARS Research Team. Stability of SARS coronavirus in human specimens and environment and its sensitivity to heating and UV irradiation. Biomed Environ Sci. 2003 Sep;16(3):246–255.
29. Darnell ME, Taylor DR. Evaluation of inactivation methods for severe acute respiratory syndrome coronavirus in noncellular blood products. Transfusion. 2006 Oct;46(10):1770–1777. doi: 10.1111/j.1537-2995.2006.00976.x.

Список сокращений

A/CMV – англ. assisted controlled mechanical ventilation – вспомогательно управляемая искусственная вентиляция легких

ABO – система, отражающая наличие или отсутствие антигенов на поверхности эритроцитов и антител в плазме крови

APRV – англ. airway pressure release ventilation – вентиляция легких с отпускаемым давлением

ASV – англ. adaptive support ventilation – режим адаптивной поддерживающей вентиляции

BIPAP, BiLevel, Biphasic – англ. biphasic positive airway pressure – вентиляция с двухфазным давлением в дыхательных путях

COVID-19 – англ. coronavirus disease 2019 – инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2

CPAP – англ. constant positive airway pressure – постоянно положительное давление в дыхательных путях

C_{stat}, compliance – статическая податливость респираторной системы

EELV – англ. end-expiratory lung volume – конечно-экспираторный объем легких

EVLW – англ. extravascular lung water – внесосудистая вода легких

FiO_2 – фракция кислорода на вдохе

MRSA – англ. methicillin resistant *Staphylococcus aureus* – метициллин-резистентный золотистый стафилококк

NT-proBNP – мозговой натрийуретический гормон

$PaCO_2$ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови

PaO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови

PAV, PAV+ – англ. proportional assist ventilation – пропорциональная вспомогательная вентиляция

PC – англ. pressure control – управляемое давление
PCV – англ. pressure control ventilation – вентиляция с управляемым давлением
PCV-VG – англ. pressure-regulated volume controlled ventilation – вентиляция с регулируемым давлением и управляемым объемом
PEEP – англ. positive end-expiratory pressure – положительное давление в конце выдоха
P_{plat} – англ. plateau pressure – давление во время инспираторной паузы
PPS, PPV – англ. proportional pressure support ventilation, proportional pressure ventilation – пропорциональная поддержка инспираторного давления
PRT – англ. pathogen reduction technology – патогенинактивация донорских гемокомпонентов
PRVC – англ. pressure-regulated volume controlled ventilation – вентиляция с регулируемым давлением и управляемым объемом
PSV – англ. pressure support ventilation – поддержка инспираторного давления
S/T – англ. spontaneous / triggered – спонтанная триггированная вентиляция
SARS-CoV-2 – англ. severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 – тяжелый острый респираторный синдром, связанный с коронавирусом – одноцепочным РНК-вирусом, возбудителем COVID-19
SIMV – англ. synchronized intermittent mandatory ventilation – синхронизированная перемежающаяся управляемая вентиляция легких
SpO_2 – чрезкожное насыщение гемоглобина крови кислородом
SvO_2 – насыщение венозной крови кислородом
TRALI – англ. transfusion-related acute lung injury – острое повреждение легких вследствие трансфузий
VC – англ. volume controlled – управляемый объем
VCV – англ. volume-controlled ventilation – вентиляция с управляемым объемом
Vt – англ. tidal volume – дыхательный объем
АД – артериальное давление
АД ср. – среднее артериальное давление
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИЛ-6 – интерлейкин 6
КСТ – клиническая степень тяжести
КТ – компьютерная томография
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
РНК – рибонуклеиновая кислота
СПИД – синдром приобретенного иммунного дефицита
УДД – уровень достоверности доказательств
УУР – уровень убедительности рекомендаций
ФАР – Федерация анестезиологов и реаниматологов
ЭКФ – экстракорпоральная фотохимиотерапия

Приложение 1

Выдержка из Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Министерства здравоохранения Российской Федерации (6 версия от 28.04.2020) касательно отсутствия объективных доказательств эффективности применения препаратов при COVID-19, применения препаратов "off-label" ([4], с. 34–35):

«…назначение лечения должно обязательно сопровождаться получением добровольного информированного согласия пациента (или его законного представителя). Согласно рекомендациям ВОЗ, возможно назначение препаратов с предполагаемой этиотропной эффективностью "off-label" (то есть применение с медицинской целью не соответствует инструкции по медицинскому применению), при этом их применение должно соответствовать этическим нормам, рекомендованным ВОЗ, и осуществляться на основании Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р ИСО 14155-2014 «Надлежащая клиническая практика», приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 23 августа 2016 г., регистрационный № 43357), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) об этических принципах проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, декларированных на 64-й Генеральной ассамблее ВМА, Форталеза, Бразилия, 2013 г. Вышеуказанная практика оценки целесообразности применения лекарственных препаратов вне показаний, указанных в инструкции по медицинскому применению, является общепризнанной в мире.

В текущих условиях распространения новой коронавирусной инфекции и ограниченности доказательной базы по лечению COVID-19 использование препаратов в режиме "off-label" для оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19 базируется на международных рекомендациях, а также согласованных экспертных мнениях, основанных на оценке степени пользы и риска при использовании терапии в режиме "off-label"».

Приложение 2

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

Председатель	д.м.н., профессор А.В. Молочков
Заместитель председателя	д.м.н. С.А. Терпигорев
Секретарь комиссии	к.м.н., доцент Д.А. Куликов
Члены комиссии	д.м.н., профессор А.В. Древаль
	д.м.н. Д.Е. Каратеев
	д.м.н., профессор А.В. Кильдюшевский
	д.м.н., профессор В.В. Лихванцев
	д.м.н., доцент А.М. Овезов
	к.м.н. Е.Ю. Огнева
	Е.В. Смирнова
	к.м.н. А.П. Фаенко
	к.м.н. Ж.С. Филипповская

Альманах клинической медицины. 2020; 48 (Спецвыпуск 1): S91–142. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-041

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 характер[1]. 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 МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по проблемам новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и утверждены решением ученого совета ГБУЗ МО МОНИКИ 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 A (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 инфузоматом. Если инфузомат 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» возникновении 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 стандартизованной схеме;

✓ глюкоза ≥ 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 pH 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 × Na) + глюкоза + мочевина] выше 320 мОсм/кг и pH > 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 требоваться 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 / пролонгированного

инсулина, а еще половину – в качестве болюса / короткого инсулина, распределив ее на основные приемы пищи. Например, 0,5 Ед/кг × 60 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. Во-первых, 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 ⅓ 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 тромболизис 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 мм^3). 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 Т2 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 прон-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. Alhammadi 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, Romaní 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 кардиальной 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 ⅓ пациентов с COVID-19. Его исследование необходимо при клинических признаках тромбоэмболии 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, корригированного 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 противоэпидемических 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 «пируэт») 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 25×10^9/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 пробное 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 SvO_2, уменьшение $\Delta AVpCO_2$, восстановление диуреза.

Использованные источники

1. Шляхто ЕВ, Конради АО, Арутюнов ГП, Арутюнов АГ, Баутин АЕ, Бойцов СА, Виллевальде 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 A. Aghemo 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 антивирусный 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 респираторный 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 Sacharomyces 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 B и C 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/мкл и уровень тромбоцитов < 100×10^{12}/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 B и/или C такой же, как в популяции.
- Хронические вирусные гепатиты B и/или C не влияют на тяжесть и исход COVID-19.
- Если больным вирусными гепатитами B и/или C 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 B, B + D и C, 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 Xa (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 ECCO.

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 мониторировать 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 продукции 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. Герапины 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 (C. 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 среднемолекулярным 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 HA330 (Jafron Biomedical, Китай), «Десепта» (Россия), «Эфферон ЦТ» («Эфферон», Россия).

Примечание: C. Huang и соавт. (2020) использовали схему 2 + 1 + 1: в первые сутки 2 колонки HA330 со сменой через 12 ч, вторые-третьи сутки по 1 колонке со сменой через 24 ч [1]. C. Ronco и соавт. (2020) рекомендуют применение колонки CytoSorb продолжительностью 24 ч. Возможна комбинация с продолжительной гемофильтрацией, гемодиафильтрацией [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 P. 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 полиэтиленимина;
- гемофильтрация (гемодиафильтрация) с использованием высокопроницаемых гемофильтров.

4. Комбинация методов экстракорпоральной гемокоррекции и комбинированные методики:
- селективная гемосорбция цитокинов и/или селективная гемосорбция липополисахаридов совместно с продолжительной гемофильтрацией, гемодиафильтрацией;
- 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 ≤ 93% и/или индекс $PO_2/FiO_2 \leq 200$ мм рт. ст.);
- выявление прогрессирования поражения легких с использованием одного из методов визуализации ≥ 10% в сутки;
- прогрессивное повышение уровня маркеров воспаления (СРБ, ИЛ-6 и др.) [3][1].

Устройства для проведения рекомендуемых методов экстракорпоральной гемокоррекции

Селективная плазмофильтрация / плазмодиафильтрация
- **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 плазмофильтров), 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

[1] Подготовлено на основе временных рекомендаций правления Научного общества специалистов экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии и некоммерческого партнерства «Национальное общество специалистов в области гемафереза 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 Evaflux** (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 HA330** (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 HA 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 HA330 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 Toraymyxin** (Toray, Япония), регистрационное удостоверение на медицинское изделие № 2017/5534 от 21.03.2017. Высокоаффинное связывание эндотоксина полимиксином B 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 rozpoczynać się od braku apetytu i biegunki. Co to oznacza dla dalszego przebiegu choroby? [Internet]. Available at: https://www.medexpress.pl/covid-19-moze-rozpoczynac-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://video-intl.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 Critica 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, Okamaoto 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, Ledebo 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-cutoff 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 Pustolosis: 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 обсервационные 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 мочевина крови (BUN) были повышены у 14,4 и 13,1% пациентов соответственно. Расчетная скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин на 1,73 м^2 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 вентиляции 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 быстропрогрессирующий гломерулонефрит, включая все 3 его иммунопатогенетических варианта.

Критериями диагностики ОПП являются:

- повышение сывороточного креатинина ≥ 26,5 мкмоль/л в течение 48 ч

или

- повышение сывороточного креатинина ≥ 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 физикального, 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 *или* Повышение ≥ 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 *или* Повышение до ≥ 353,6 мкмоль/л *или* Начало заместительной почечной терапии *или* У больных < 18 лет, при снижении рСКФ до < 35 мл/мин/1,73 м^2	< 0,3 мл/кг/ч за ≥ 24 ч *или* 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 мочевину (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 ≥ 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, антинуклеарный 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 допплерография 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 уремией повышенная кровоточивость 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 гидроксиэтилкрахмала 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 значительней 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 гиперволемия, 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 мочевыделительных 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, гемодиафильтрацию.

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) гемодиафильтрацией, 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 гемодиафильтрацию.

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 ≥ 6,5 ммоль/л и/или изменения на ЭКГ;
- гипермагниемия ≥ 4 ммоль/л и/или анурия / отсутствие глубоких сухожильных рефлексов;
- pH ≤ 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 методикам.

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 1А).

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 Prometeus).

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. Virol J. 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 преднизолона 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, планово 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 аминохинолиновых 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;
  - ✓ SpO_2 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-immunosupressivnuyu-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, Gravallese 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-klinicheskih-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)

Председатель	д.м.н., профессор А.В. Молочков
Заместитель председателя	д.м.н. С.А. Терпигорев
Секретарь комиссии	к.м.н., доцент Д.А. Куликов
Члены комиссии	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