

Российское диализное общество

Творческое объединение детских нефрологов

Нефрология и диализ

Спецвыпуск
Т.22 • 2020

Russian Dialysis Society

Nephrology and Dialysis

Главный редактор
Н.А. Томилина

Зам. глав. редактора
Е.В. Захарова
Е.И. Прокопенко

Редакционный совет
Г.Е. Гендлин
В.М. Ермоленко
Л.В. Козловская
Т.В. Сергеева
А.В. Смирнов
Фернандо Каррера (Португалия)
Норбер Ламер (Бельгия)
Ашгар Растегар (США)
Владимир Тезар
(Чешская республика)

Редколлегия
И.Н. Бобкова
О.А. Воробьева
Е.М. Зелтынь-Абрамов
А.Ю. Земченков
М.Ю. Каган
Н.Л. Козловская
Л.С. Приходина
Е.С. Столяревич
А.Н. Цыгин
А.В. Шаршаткин
В.Ю. Шило
Е.М. Шилов
А.М. Шутов

И.В. Островская – ответственный
секретарь редколлегии

Перепечатка опубликованных
в журнале материалов
производится только с разрешения
редакции и с обязательной
ссылкой на журнал.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
модулей и статей под рубрикой
"На правах рекламы".

- 6 Страница РДО
- 9 Факторы риска неблагоприятного прогноза у пациентов
на программном гемодиализе с Covid-19.
Акцент на сердечно-сосудистую коморбидность
Опыт одного центра
Е.М. Зелтынь-Абрамов, Н.И. Белавина, Н.Ф. Фролова,
А.И. Ушакова, Н.Н. Клочкова, Н.В. Соколова,
С.В. Кондрашкина, Я.В. Пирожкова, Ю.А. Кесарева,
М.А. Лысенко
- 21 Covid-19 ассоциированные поражения сердца
у пациентов на программном гемодиализе
Серия клинических наблюдений
и краткий обзор литературы
Е.М. Зелтынь-Абрамов, Н.И. Белавина, Н.Ф. Фролова,
В.В. Варясин, О. Ю. Евсюков, О.В. Манченко, Р.Т. Исхаков,
М.С. Королева, Н.В. Соколова, М.А. Лысенко
- 33 Экулизумаб в лечении АНЦА-ассоциированного
васкулита, осложненного Covid-19
Клинические наблюдения
Н.Ф. Фролова, Н.А. Томилина, О.Н. Котенко,
О.Л. Подкорытова, Р.Т. Исхаков, С.С. Усатюк,
З.Ю. Мутовина, Г.В. Волгина, Г.В. Малышев,
В.В. Паршин, М.А. Лысенко
- 46 Поражение почек при Covid-19:
клинические и морфологические проявления
почечной патологии у 220 пациентов,
умерших от Covid-19
Е.С. Столяревич, Н.Ф. Фролова,
Л.Ю. Артюхина, В.В. Варясин

- 56 НЕКРОЛОГ
Профессор Алексей Юрьевич Николаев
- 57 ИНФОРМАЦИЯ
- 58 Информация для авторов
- 64 Страница ISN
- 65 Страница ERA-EDTA
- 66 Страница KDIGO

ISSN 1680-4422 (бумажная версия)

Рецензируемый научный журнал; включен в перечень ВАК для научных изданий РФ, в которых должны быть опубликованы результаты диссертационных исследований с 2015 г., в список журналов Russian Science Citation Index (RSCI) на базе Web of Science (с 2016 г.) и в международную базу Scopus (с 2018 г.). С №4 2017 года каждая статья индексируется по Международной системе идентификации цифровых объектов с присвоением DOI.

Редакция журнала является членом Ассоциации Научных редакторов и издателей (АНРИ)

Телефон редакции:
(499) 196-10-11

Почтовый адрес:
123182, г. Москва, ул. Пехотная,
д. 3, корпус 3, этаж 1,
редакция журнала
e-mail: nephro-dial@yandex.ru

Адрес в Интернете:
<http://www.nephro.ru>

Журнал зарегистрирован
в Комитете РФ по печати
№ 015855 от 22.04.99 г.

Тираж 2000 экз.

Издательство АО "Видадь Рус"
107078, г. Москва,
Красноворотский пр-д, д. 3, стр. 1
Тел.: (499) 975-13-61
vidal@vidal.ru
www.vidal.ru

Подписано в печать 21.10.20

Отпечатано ООО "Буки Веди"
115093, г. Москва,
Партийный пер., д. 1, корп. 58,
стр. 3, пом. 11
Тел.: (495) 926-63-96
www.bukivedi.com
info@bukivedi.com

Editor-in-chef

N.A. Tomilina

Deputy editors

E.V. Zakharova

E.I. Prokopenko

Editorial council

V.M. Ermolenko

G.Ye. Gendlin

L.V. Kozlovskaya

T.V. Sergeeva

A.V. Smirnov

Fernando Carrera (Portugal)

Norbert Lameire (Belgium)

Asghar Rastegar (USA)

Vladimir Tezar (Czech Republic)

Editorial board

I.N. Bobkova

M.Y. Kagan

N.I. Kozlovskaya

L.S. Prikhodina

A.V. Sharshatkin

V.Yu. Shilo

E.M. Shilov

A.M. Shutov

E.S. Stoliarevich

A.N. Tsygin

O.A. Vorobieva

E.M. Zeltyn-Abramov

A.Y. Zemchenkov

I.V. Ostrovskaya

(Executive Board Secretary)

The reprint of the materials published in the Nephrology and Dialysis is possible only with the permission of the publisher with a mandatory reference to the journal.

The editorial board and publisher are not responsible for the content of the advertising modules and articles published "As advertising".

- 6 Russian Dialysis Society page
- 9 Risk factors of adverse prognosis in patients on maintenance hemodialysis with Covid-19. Focus on cardiovascular comorbidity. Single center experience. E.M. Zeltyn-Abramov, N.I. Belavina, N.F. Frolova, A.I. Ushakova, N.N. Klochkova, N.V. Sokolova, S.V. Kondrashkina, I.V. Pirozhkova, I.A. Kesareva, M.A. Lysenko
- 21 Covid-19-associated cardiac damage in patients on maintenance hemodialysis. Case reports and review of the literature. E.M. Zeltyn-Abramov, N.I. Belavina, N.F. Frolova, V.V. Varyasin, O.Y. Evsyukov, O.V. Manchenko, R.T. Iskhakov, M.S. Koroleva, N.V. Sokolova, M.A. Lysenko
- 33 Eculizumab in treatment of ANCA-associated vasculitis complicated with Covid-19. Clinical observations. Nadiya F. Frolova, Natalia A. Tomilina, Oleg N. Kotenko, Olga L. Podkorytova, Rustam T. Ishakov, Sergey S. Usatyuk, Zinaida Yu. Mutovina, Galina V. Volgina, Grigory V. Malyshev, Vassily V. Parshin, Mar'yana A. Lysenko
- 46 Kidney damage in Covid-19: clinical and morphological manifestations of renal pathology in 220 patients died from Covid-19. E.S. Stolyarevich, N.F. Frolova, L.Y. Artyukhina, V.V. Varyasin

56	IN MEMORIAM Professor Alexey Yu. Nikolaev
57	ANNOUNCEMENTS
58	FOR AUTHORS
64	ISN page
65	ERA-EDTA page
66	KDIGO page

ISSN 1680-4422

Nephrology and Dialysis (N&D) is a peer-reviewed journal indexed by the Russian Science Citation Index (RSCI) on the platform of Web of Science™ and Scopus. N&D is included to the list of the peer-reviewed journals in which the results of dissertation studies should be published as required by the High Attestation Committee of Russian Ministry of Education and Science. Since issue 4, 2017 all articles are indexed in the International System of Digital Objects Identification with DOI assignment.

N&D is a member of the Russian Association of Science Editors and Publishers.

Editorial office

Phone: +7 (499) 196-10-11

Street address: 3 Pekhotnaya str.

Moscow, 123182 Russia

e-mail: nephro-dial@yandex.ru

website: <http://www.nephro.ru>

The Journal is registered
in the Russian Press Committee
No. 015855 on April 22, 1999

Circulation: 2000 copies

Publishing house of JSC "Vidal Rus"

3, bld. 1, Krasnovorotsky drive,

Moscow, 107078 Russia

Phone: +7 (499) 975-13-61

vidal@vidal.ru

www.vidal.ru

Printed in "Buki Vedi"

1, Partiny per., 58 build. 3, room 11,

Moscow, 115093 Russia

Phone: +7 (495) 926-63-96

www.bukivedi.com

info@bukivedi.com



РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО

УЧРЕЖДЕНО 23 апреля 1998 года

Председатель: Захарова Елена Викторовна

Заместители председателя: Вишневский К.А. и Земченков А.Ю.

Координационный совет:

- | | |
|-----------------------------------|---------------------------------|
| 1. Анисимова А.И. (Якутск) | 15. Линева Н.Ю. (Н.Новгород) |
| 2. Бевзенко А.Ю. (Хабаровск) | 16. Липатов К.С. (Н. Новгород) |
| 3. Бобкова И.Н. (Москва) | 17. Навасардян А.С. (Самара) |
| 4. Вишневский К.А. (С.-Петербург) | 18. Орлова Г.М. (Иркутск) |
| 5. Гуревич А.К. (С.-Петербург) | 19. Петрова Н.Ю. (Саратов) |
| 6. Гуревич К.Я. (С.-Петербург) | 20. Сигал В.Е. (Казань) |
| 7. Дюбанова Г.А. (Новосибирск) | 21. Ткалич Л.М. (Томск) |
| 8. Ермоленко В.М. (Москва) | 22. Толкачев А.Н. (Смоленск) |
| 9. Зеленин К.Н. (Архангельск) | 23. Томилина Н.А. (Москва) |
| 10. Земченков А.Ю. (С.-Петербург) | 24. Цыгин А.Н. (Москва) |
| 11. Злоказов В.Б. (Екатеринбург) | 25. Шило В.Ю. (Москва) |
| 12. Ильин А.П. (Ульяновск) | 26. Шилов Е.М. (Москва) |
| 13. Козловская Л.В. (Москва) | 27. Шутов А.М. (Ульяновск) |
| 14. Котенко О.Н. (Москва) | 28. Ямпольский А.Ф. (Краснодар) |

Исполнительный комитет:

- | | |
|------------------|---------------|
| 1. Бобкова И.Н. | 4. Цыгин А.Н. |
| 2. Ильин А.П. | 5. Шило В.Ю. |
| 3. Томилина Н.А. | 6. Шилов Е.М. |

Секретариат РДО:

Алпацкая Т.Н.
Водорезова А.В.
Зиновьева Н.А.

123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3
Тел.: 8 (499) 196-31-22, 196-10-11 • секретари РДО: 8 (965) 137-03-52, 8 (903) 188-71-45
e-mail: rosdialysis@mail.ru • www.nephro.ru



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ "РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО"

123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3
Тел.: 8 (499) 196-31-22, 196-10-11
e-mail: rosdialysis@mail.ru

Заявление для вступления в члены Общероссийской общественной организации нефрологов "Российское диализное общество"

1. Фамилия _____ Имя _____ Отчество _____

2. Почтовый адрес для рассылки журнала:

Почтовый индекс

Республика (область, край) _____

Город _____

Улица _____

Дом _____

Телефон: код города (_____) тел. _____

3. Контактные данные:

Мобильный телефон: _____

E-mail: _____

4. Название учреждения _____

отделение _____

5. Специальность:

☐ нефролог ☐ терапевт ☐ эндокринолог

☐ хирург ☐ кардиолог ☐ реаниматолог

прочее _____

5.1. Специализация:

☐ консервативная нефрология ☐ общая хирургия ☐ урология

☐ гемодиализ ☐ сосудистая хирургия ☐ анестезиология

☐ перитонеальный диализ ☐ хирургия диализного доступа ☐ эндокринология

☐ трансплантация

прочее _____

6. Должность:

☐ главный специалист по нефрологии ☐ зав. кафедрой

☐ доцент ☐ научный сотрудник ☐ зав. отделением

☐ врач ☐ ординатор ☐ аспирант

прочее _____

7. Ученое звание _____

8. Я желаю получать:

☐ бумажную и электронную версию журнала (проверьте, верно ли введен адрес для рассылки)

☐ только электронную версию журнала (проверьте, верно ли указан E-mail)

Дата: " _____ " _____ 202 г.

Подпись: _____



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ "РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО"

123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3
Тел.: 8 (499) 196-31-22, 196-10-11
e-mail: rosdialysis@mail.ru

Глубокоуважаемые коллеги!

Российское Диализное Общество сообщает о мероприятиях, планируемых РДО
(основной и технический организатор) в 2020 г.:

- XIV Общероссийская научно-практическая конференция РДО
и XIX Северо-Западная нефрологическая школа**
мероприятие пройдет в смешанном варианте – предусмотрены лекции и участие в режиме он-лайн
Даты проведения: 5-6 ноября 2020 г.
Место проведения: Россия, г. Санкт-Петербург
- XIX Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)**
мероприятие пройдет в смешанном варианте – предусмотрены лекции и участие в режиме он-лайн
Дата проведения: 7 ноября 2020 г.
Место проведения: Россия, г. Санкт-Петербург
- II Региональная научно-практическая конференция РДО в режиме он-лайн
для Уральского Федерального Округа**
Даты проведения: 4-5 декабря 2020 г.
- XII нефрологический семинар РДО «Декабрьские встречи»**
Планируемые даты проведения: 5-6 декабря 2020 г.
Место проведения: Россия, г. Санкт-Петербург
В случае ухудшения эпидемиологической ситуации мероприятие пройдет в режиме он-лайн.

Возможны изменения дат или проведение мероприятий в онлайн режиме, следите за информацией на сайте РДО.

Председатель РДО

Захарова Е.В.

Контакты:

Председатель РДО: Захарова Е.В. – тел.: 8 (967) 134-69-36; e-mail: helena.zakharova@gmail.com
Ответственный секретарь РДО: Водорезова А.В. – тел.: 8 (499) 196-10-11; 8 (965) 137-03-52; e-mail: rosdialysis@mail.ru
сайт: <http://www.nephro.ru/>

Факторы риска неблагоприятного прогноза у пациентов на программном гемодиализе с Covid-19. Акцент на сердечно-сосудистую коморбидность

Опыт одного центра

Е.М. Зелтынь-Абрамов^{1,2,3}, Н.И. Белавина^{1,2}, Н.Ф. Фролова², А.И. Ушакова², Н.Н. Клочкова², Н.В. Соколова², С.В. Кондрашкина², Я.В. Пирожкова², Ю.А. Кесарева², М.А. Лысенко^{2,3}

¹ Кардионефрологическая Лаборатория ГБУЗ «ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3/2

² ГБУЗ «ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3/2

³ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, кафедра общей терапии ФДПО, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Risk factors of adverse prognosis in patients on maintenance hemodialysis with Covid-19. Focus on cardiovascular comorbidity

Single center experience

E.M. Zeltyn-Abramov^{1,2,3}, N.I. Belavina^{1,2}, N.F. Frolova², A.I. Ushakova², N.N. Klochkova², N.V. Sokolova², S.V. Kondrashkina², I.V. Pirozhkova², I.A. Kesareva², M.A. Lysenko^{2,3}

¹ Laboratory of Cardioneurology Moscow City Hospital 52, 3/2 Pekhotnaya Str., 123182, Moscow, Russia

² Moscow City Hospital 52, 3/2 Pekhotnaya Str., 123182, Moscow, Russia

³ Chair of Therapy Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), 1 Ostrovitianov Str., 117997, Moscow, Russia

Ключевые слова: COVID-19, факторы риска, программный гемодиализ, сердечно-сосудистая коморбидность, эхокардиография

Резюме

Введение: пациенты на программном гемодиализе (ПГД) формируют группу высокого риска неблагоприятного течения COVID-19.

Цель исследования: анализ структурно-функциональных особенностей сердца и факторов риска (ФР) неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов на ПГД.

Материалы и методы: в ретроспективное наблюдательное исследование с 15.04 по 02.06.20 г. включено 85 пациентов. Конечные точки исследования – исходы госпитализации (выписка/летальный исход).

Сбор данных осуществлялся путем анализа электронных историй болезни. Независимые переменные: пол, возраст, сердечно-сосудистая, общая коморбидность (индекс Charlson, CCI), тип сосудистого доступа, причина тПН, винтаж диализа, индекс массы тела (ИМТ), кардиоваскулярное событие (КВС) в ходе госпитализации (острый инфаркт миокарда (ИМ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и др.), лечение пациента в ОРИТ, проведение ИВЛ, данные МСКТ ОГК и эхокардиографического исследования. Для оценки ФР неблагоприятного исхода рассчитывалось отношение шансов (ОШ), построена модель логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов.

Адрес для переписки: Зелтынь-Абрамов Евгений Мартынович

e-mail: ezelty@mail.ru

Corresponding author: Prof. Eugeny M. Zeltyn-Abramov

e-mail: ezelty@mail.ru

Результаты: средний возраст 65 ± 13 лет, мужчины – 59%. Общая летальность – 43,5%, среди пациентов ОРИТ – 75%, на ИВА – 89%. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия (92%), ишемическая болезнь сердца (54%), постинфарктный кардиосклероз (19%), хроническая сердечная недостаточность (55%), постоянная форма фибрилляции предсердий (20%), сахарный диабет (45%). Средний ССИ – $6,6 \pm 2,4$ баллов, ИМТ >30 кг/м² – у 33%. Не выявлено статистически значимой разницы в группах исхода по ССИ ($6,3 \pm 2,4$ балла (выжившие) vs $7,0 \pm 2,3$ балла, $p > 0,05$), ИМТ ($26,8 \pm 5,3$ кг/м² vs $27,1 \pm 5,8$ кг/м², $p > 0,05$). Общее количество КВС – 20 (4 vs 16, $p = 0,019$), ОИМ – в 10% случаев, ТЭЛА – в 6%. Не выявлено статистически значимой разницы в группах исхода по индексу массы миокарда ЛЖ (средний показатель 140 ± 33 г/м² (138 ± 36 г/м² vs 143 ± 30 г/м², $p > 0,05$), индексу объема левого предсердия – медиана 35 (33; 40) мл/м² (35 (33; 40) мл/м² vs 36 (35; 38) мл/м², $p > 0,05$). У 35% выявлена систолическая дисфункция правого желудочка. Средние показатели % фракции выброса ЛЖ (ФВЛЖ) – $53 \pm 9\%$, ($54 \pm 6\%$ vs $50 \pm 10\%$, $p = 0,019$). Медиана систолического давления в легочной артерии – 40 mm Hg (30; 53), с тенденцией к более высоким показателям в группе летальных исходов – 38 (30; 52) mm Hg vs 42 (34; 53) mm Hg, $p > 0,05$.

Получены следующие отношения шансов (ОШ): ИВА (ОШ 31; 95% ДИ 8-121; $p = 0,0001$), КВС (ОШ 8,3; 95% ДИ 2,5-2,8; $p = 0,0001$), ССИ ≥ 6 баллов (ОШ 4,8; 95% ДИ 1,6-11,2; $p = 0,002$), ФВЛЖ $\leq 45\%$ (ОШ 3,8; 95% ДИ 1,3-11,3; $p = 0,018$). Регрессионный логистический анализ выявил сильную связь летального исхода с пребыванием на ИВА (ОШ 18,0) и с КВС (ОШ 8,5), умеренную – с мужским полом (ОШ 2,1) и ССИ (ОШ 1,25).

Выводы: предикторами неблагоприятного течения COVID-19 у пациентов на ПГД являются: потребность в ИВА, КВС в ходе госпитализации, ССИ ≥ 6 баллов, ФВЛЖ $\leq 45\%$, мужской пол.

Abstract

Background: patients on maintenance hemodialysis (MHD) are at high risk of adverse clinical course of COVID-19.

Study objective: analysis and evaluation of heart condition and risk factors of adverse clinical course of COVID-19 in patients on MHD.

Materials and methods: 85 patients were included in retrospective observational hospital-based study in Moscow City Hospital 52 from 04.15 to 06.02.2020. The endpoints were results of hospitalization: discharge or lethal outcome. Several demographic, anamnestic, clinical and instrumental indicators were analyzed. Among them: gender, age, general and cardiovascular comorbidity (Charlson index, CCI), the type of vascular dialysis access, the etiology of ESKD, dialysis vintage, body mass index (BMI), cardiovascular events (CVE) in the course of hospital stay (myocardial infarction, MI, pulmonary embolism, PE, and others), ICU admission, mechanical ventilation (MV), the results of echocardiography and lung computed tomography (CT). Odds ratio (OR) was calculated and logistic regression with step-by-step algorithm was applied to assess risk factors of adverse outcomes of COVID-19 in cohort under study.

Results: The mean age was 65 ± 13 years (59%, males). Mortality in whole cohort was 43.5% (75%, in ICU patients, and 89% in patient on MV). The concomitant diseases were hypertension (92%), ischemic heart disease (54%), recent MI (19%), chronic heart failure (55%), permanent atrial fibrillation (20%) and diabetes (45%). Mean CCI was 6.6 ± 2.4 . Obesity was observed in 33% of cases. No statistical confidence was found in CCI (6.3 ± 2.4 points (survivors) vs 7.0 ± 2.3 points, $p > 0.05$), BMI (26.8 ± 5.3 kg/m² vs 27.1 ± 5.8 kg/m², $p > 0.05$). The total number of CVE – 20 (4 vs 16, $p = 0.019$), MI – 10%, PE – 6%.

No statistically significant difference was found in LV myocardial mass index – average index 140 ± 33 g/m² (138 ± 36 g/m² vs 143 ± 30 g/m², $p > 0.05$), LA volume index – median 35 (33; 40) ml/m² – 35 (33; 40) ml/m² vs 36 (35; 38) ml/m², $p > 0.05$. In 35% systolic dysfunction of right ventricle was observed with no difference between groups. The average index of left ventricle ejection fraction (LVEF) was $53 \pm 9\%$ ($54 \pm 6\%$ vs $50 \pm 10\%$, $p = 0.019$). The median of pulmonary artery systolic pressure – 40 mm Hg (30; 53) (38 (30; 52) mm Hg vs 42 mm (34; 53) Hg, $p > 0.05$).

The highest OR was calculated for following parameters: MV (OR=31.95% CI 18-121, $p = 0.0001$), CVE (OR=8.3, 95% CI=2.5-2.8, $p = 0.0001$), CCI ≥ 6 (OR=4.8, CI=1.6-11.2, $p = 0.002$) and LVEF $\leq 45\%$ (OR=3.8, 95%, CI=1.3-11.3, $p = 0.018$). Regression logistic analysis demonstrated a strong relationship of lethal outcome with MV (OR=18.0) and CVE (OR=8.5), the moderate relationship with male gender (OR=2.1) and CCI (OR=1.25).

Conclusion: the predictors of adverse outcome of COVID-19 in patients on MHD are the need for MV, CVE, CCI ≥ 6 , decline of LVEF $\leq 45\%$, male gender.

Key words: COVID-19, risk factors, maintenance hemodialysis, cardiovascular comorbidity, echocardiography

Введение

Первые упоминания о новой коронавирусной инфекции COVID-19 относятся к декабрю 2019 г. (Wuhan, Китай). К марту 2020 г., стремительно распространившись по миру, новая вирусная инфекция получила статус пандемии и стала одним из самых серьезных вызовов мировому медицинскому сообществу 21 века [1]. Инфекция часто протекает субклинически, однако высоко контагиозна и в определенных субпопуляциях сопровождается высокой летальностью. Основными причинами тяжелого течения COVID-19 являются поражение легких в виде интерстициальной пневмонии, осложненной острым респираторным дистресс синдромом (ОРДС), и полиорганная недостаточность.

Активно изучаются внелегочные проявления COVID-19 [2]. По мере анализа все более актуальной, прежде всего, с прогностической точки зрения, становится проблема поражения сердца при новой коронавирусной инфекции. По данным одного из первых ретроспективных исследований по изучению факторов риска, более чем в половине случаев смертельные исходы сопровождались клиническими и инструментальными признаками повреждения миокарда [3]. Считается, что порядка трети летальных исходов вследствие ОРДС сопровождается кардиальным повреждением [4].

Немногочисленные текущие публикации подтверждают очевидное предположение, что пациенты, получающие лечение программным гемодиализом (ПГД), формируют группу высокого риска по неблагоприятному течению новой коронавирусной инфекции: COVID-19-ассоциированная летальность составляет, по разным данным, от 25 до 52% [5-10]. С другой стороны, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место в структуре летальности у пациентов на ПГД [11]. Сердечно-сосудистая система диализного пациента может стать непосредственной «мишенью» для вируса, однако не менее опасной является практически неизбежная актуализация сердечно-сосудистой коморбидности на фоне тяжелого течения COVID-19.

Целью настоящего исследования является анализ особенностей кардиологического статуса и структурно-функционального состояния сердца, а также выявление факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, получающих лечение ПГД.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Представлены результаты ретроспективного наблюдательного исследования, проведенного на базе нефрологической клиники ГБУЗ ГKB № 52 ДЗМ г. Москвы, перепрофилированной на лечение

пациентов нефрологического профиля с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. В исследование были включены пациенты, находившиеся в стационаре с 15 апреля 2020 г. по 2 июня 2020 г.

Критерии включения: подтвержденный диагноз новой коронавирусной инфекции COVID-19, хроническая болезнь почек 5D стадии (ХБП 5D), лечение ПГД, наличие результатов трансторакального эхокардиографического исследования (ЭхоКГ), проведенного в рамках госпитализации, определенность исхода госпитализации (выписка или смерть). В исследование не включались пациенты, получающие лечение перитонеальным диализом, реципиенты почечного трансплантата, а также случаи острого почечного повреждения (ОПП), включая дисфункцию аллографта, потребовавшие лечение гемодиализом.

Характеристика пациентов

В исследование включено 85 пациентов. Возраст составил от 33 до 85 лет, средний возраст 65 ± 13 лет, мужчины – 59%. Диагноз новой коронавирусной инфекции во всех случаях подтверждался наличием вируса SARS-CoV-2 результатами полимеразной цепной реакции и типичными изменениями в легких по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК). На момент включения в исследование все пациенты получали лечение ПГД, винтаж (длительность) диализа составлял от 3 месяцев до 23 лет, у 58 (68%) пациентов в качестве сосудистого доступа использовалась артериовенозная фистула (АВФ), у 27 (32%) – туннелированный центральный венозный катетер (тЦВК). Особенностью группы наблюдения были высокие исходная сердечно-сосудистая коморбидность и частота встречаемости тЦВК в качестве сосудистого доступа, что в большинстве случаев определяло показания к проведению ЭхоКГ-исследования. В ходе госпитализации все пациенты получали антикоагулянтную терапию низкомолекулярными гепаринами, лечение азитромицином (97% пациентов), плаквенилом (76%), моноклональными антителами (тоцилизумаб, сарилумаб) (79%). Влияние терапевтических стратегий на исходы заболевания не анализировалось.

Наиболее частой причиной развития ХБП-5D являлась диабетическая нефропатия (ДН) (32%). Второй по частоте причиной был гипертонический нефроангиосклероз (ГНАС) (16%). Хронический гломерулонефрит (ХГН) стал причиной ХБП-5D в 15% случаев, нефропатия неясной этиологии (ННЭ) в 6%. Поликистоз почек (ПК), ишемическая нефропатия (ИН), хронический тубулоинтерстициальный нефрит (ХТИН) и мисломная нефропатия – в 5% по каждой нозологии. АА-амилоидоз, хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, аномалии развития мочевыводящей системы и подагра составили последнюю группу (суммарно 12%).

Конечные точки исследования

В качестве конечных точек наблюдения рассматривались исходы госпитализации: выписка или смерть. Пациенты, продолжающие лечение на момент окончания исследования, в него не включались.

Независимые переменные (признаки)

В качестве независимых переменных были проанализированы следующие параметры/признаки: пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), время от начала симптоматики до госпитализации (дебют-госпитализация), винтаж диализа, вид сосудистого доступа для проведения ПГД, наличие кардиоваскулярного события (КВС) в рамках госпитализации (острый инфаркт миокарда (ОИМ), тромбоэмболия ветвей легочной артерии (ТЭЛА), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), миокардит, инфекционный эндокардит (ИЭ), тромбоз дистального конца диализного катетера, геморрагический перикардит), лечение пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ), исходная коморбидность пациентов (наличие ишемической болезни сердца (ИБС), постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) в анамнезе, фибрилляции предсердий (ФП), артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), сахарного диабета (СД)). Определялся интегральный показатель коморбидности – индекс Charlson (Charlson comorbidity index (CCI)). Был проанализирован ряд ЭхоКГ-параметров, полученных при проведении УЗ исследования сердца в рамках госпитализации: % фракции выброса левого желудочка (%ФВЛЖ), индекс конечно-диастолического объема ЛЖ (ИКДО), индекс объема левого предсердия (ИОЛП), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), диастолическая функция ЛЖ (ДФЛЖ), систолическая функция правого желудочка (ПЖ), размер ПЖ, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА).

Методы

Сбор клинично-анамнестических данных осуществлялся путем анализа электронных историй болезни.

Для объективизации степени выраженности мультиморбидного статуса использовался индекс коморбидности Чарльсон, CCI [12]. Конечный показатель (в баллах) вычислялся путем их суммирования при наличии определенных нозологий с учетом возраста пациента при помощи таблицы-калькулятора. Коморбидность считалась очень высокой при CCI ≥ 8 , высокой при CCI ≥ 6 , умеренной при CCI ≥ 5 баллов.

ИМТ рассчитывался по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = m/h^2$, где: m – масса тела в килограммах, h – рост

в метрах. При ИМТ ≥ 25 кг/м² МТ считалась избыточной, при ИМТ ≥ 30 кг/м² констатировалось ожирение 1 степени, при ИМТ ≥ 35 кг/м² – ожирение 2 степени, при ИМТ ≥ 40 кг/м² – ожирение 3 степени [13].

ЭхоКГ-исследования выполнялись на аппаратах Vivid E9 GE Healthcare и Phillips CX 50 секторным датчиком с диапазоном частот 1,5-4,0 МГц в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества (ASE), с использованием В-, М- режимов, режимов доплерографии (импульсно-волновой – PW (Pulsed-Wave) и постоянно-волновой – CW (Continuous-Wave), режима цветового доплеровского картирования (ЦДК) и тканевой доплерографии (ДТИ) – (Doppler tissue imaging)) [14]. Определение %ФВЛЖ проводилось с использованием модифицированного метода Simpson. ММЛЖ вычислялась по формуле, рекомендованной ASE, основанной на линейных измерениях и модели ЛЖ в виде вытянутого эллипсоида вращения: $\text{ММЛЖ} = 0,8 \times (1,04 \times [(\text{КДР} + \text{ТЗСд} + \text{ТМЖПд})^3 - (\text{КДР})^3]) + 0,6$ грамм, где КДР – конечно диастолический размер ЛЖ, ТЗСд – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу. Гипертрофия миокарда ЛЖ диагностировалась при наличии ИММЛЖ ≥ 95 г/м² у женщин и ИММЛЖ ≥ 115 г/м² у мужчин. Проводилось измерение КДО ЛЖ, ОЛП с последующим расчетом их индексированных показателей с учетом площади поверхности тела пациента (ППТ) (ИКДО, ИОЛП). Систолическая функция ПЖ оценивалась TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) путем измерения систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана (ТК) в М-режиме. Измерение диаметра базального отдела ПЖ проводилось в 4-х камерной позиции из апикального доступа в конце диастолы желудочков. Вычисление СДЛА осуществлялось методом CW-доплерографии путем измерения пиковой скорости струи трикуспидальной регургитации (VTR_{макс}); используя модифицированное уравнение Бернулли рассчитывался максимальный систолический градиент давления между ПЖ и правым предсердием (ПП): $\text{PGTR}_{\text{макс}} = 4 \times \text{VTR}_{\text{макс}}^2$ [15]. Для определения величины СДЛА к PGTR_{макс} прибавлялась величина давления в ПП (определяемая по реакции нижней полой вены (НПВ) на вдох), в случае отсутствия возможности визуализации НПВ, давление в ПП считалось равным 8 мм рт.ст. [16]. Оценка ДФЛЖ проводилась в соответствии с Рекомендациями ASE/EACVI (European Association of Cardiovascular Imaging) [17]. В режиме PW-доплерографии осуществлялся анализ параметров трансмитрального кровотока: параметра E/A – отношение пиковой скорости волны E к пиковой скорости волны A, параметра E/e' – отношение скорости раннего диастолического наполнения к усредненной скорости смещения митрального фиброзного кольца (по дан-

ным ДТГ). На основании полученных результатов определялась градация диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ). ЭхоКГ-исследование проводилось в состоянии компенсации волемического статуса пациента (нормоволемия в междиализный день).

Статистический анализ

Статистический анализ осуществлялся с использованием программного обеспечения «Statistica 13». Характер распределения вариационного ряда оценивался по критерию Колмогорова-Смирнова. В случае приближенно нормального распределения данные представлялись в виде $M \pm SD$, где M – среднее, SD – стандартное отклонение. Для переменных с распределением, отличным от нормального, вычислялись медиана и интерквартильный размах (Ме-медиана, ИКР-интерквартильный размах: 25-75 процентиль). Достоверность различий определялась при нормальном распределении параметров по t-критерию Стьюдента. Если распределение отличалось от нормального, использовался U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных показателей применялся критерий χ^2 Пирсона (при необходимости, с поправкой Йетса). Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для идентификации статистически зна-

чимых предикторов риска наступления события использовался метод отношения шансов (ОШ). Для анализа взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и подмножеством количественных и качественных признаков, использовалась модель логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов.

Результаты

Летальность в общей когорте наблюдения ($n=85$) составила 43,5%. 44 пациента из 85 (51,7%) за период госпитализации получали лечение в ОРИТ, летальность среди пациентов, получавших лечение в ОРИТ, составила 75%, летальность среди пациентов на ИВЛ – 89%. Анализ данных распределения пациентов группы исходов по диагнозам основного заболевания, ставшего причиной ХБП-5D, выявил тенденцию увеличения доли пациентов с диагнозом ГНАС в группе летального исхода (с 16% в общей когорте до 24% в группе летального исхода) (Рис. 1).

При сравнении базовых клинико-демографических характеристик групп исхода не было выявлено статистически значимой разницы по возрасту,

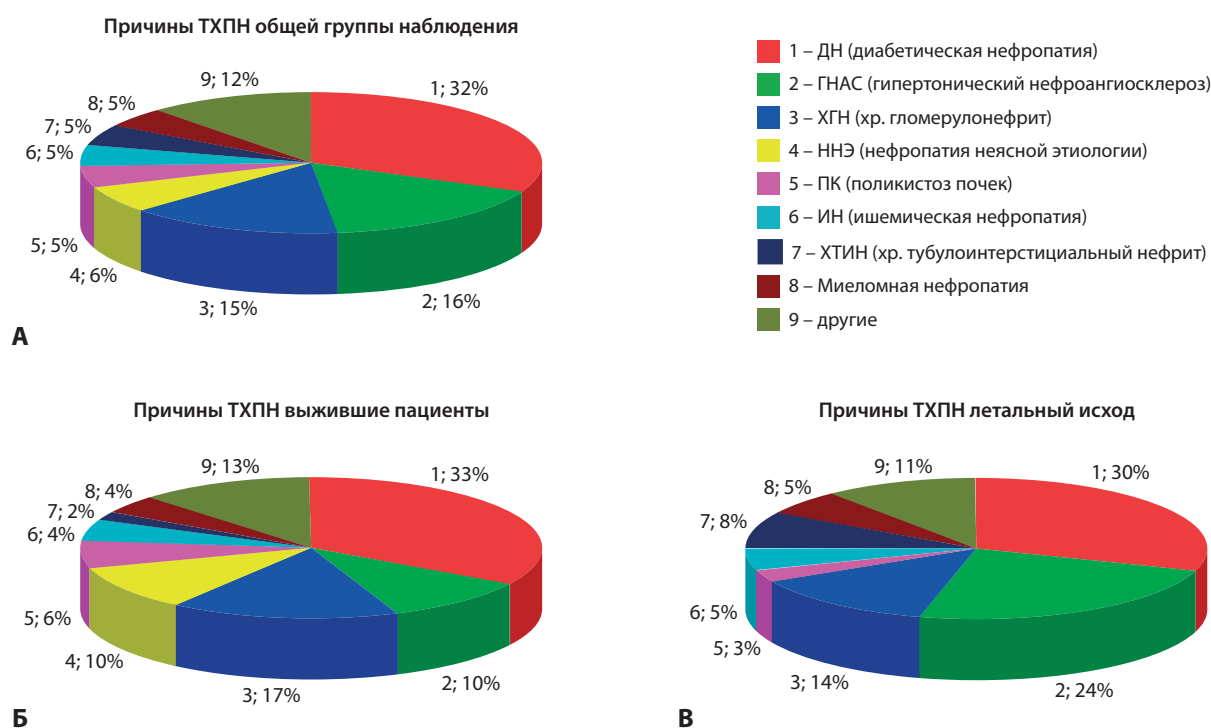


Рис. 1. Распределение обследованных больных в зависимости от диагноза основного заболевания, вызвавшего ХБП-5D (А – в общей группе наблюдения; Б – в группе выживших пациентов; В – в группе летальных исходов)

Fig. 1. The distribution of patients depending on basic diagnosis caused ESRD (А – observation group, Б – group of survivors, В – group of lethal outcomes)

1 – DN, diabetic nephropathy; 2 – HN, hypertensive nephroangiosclerosis; 3 – CH, chronic glomerulonephritis; 4 – NUE, nephropathy of unknown etiology; 5 – PKD, polycystic kidney disease; 6 – IN, ischemic nephropathy; 7 – CTN, chronic tubulointerstitial nephritis; 8 – MN, myeloma nephropathy; 9 – others

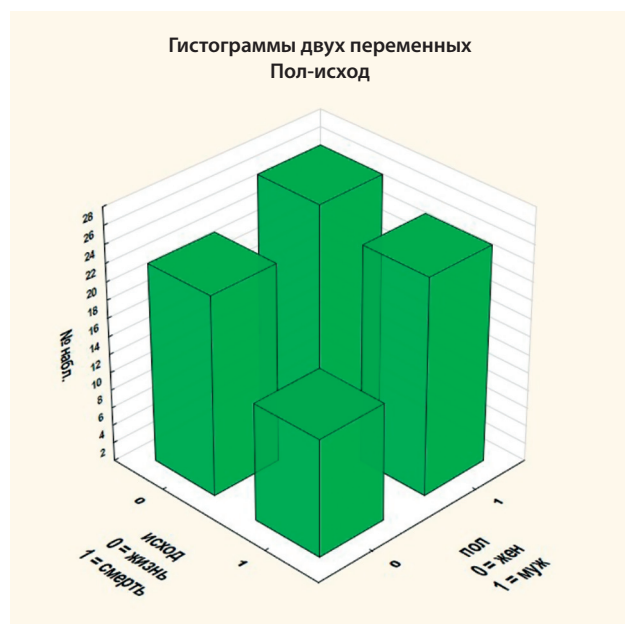


Рис. 2. Гистограмма переменных «пол-исход»

Fig. 2. Variable histogram «gender-outcomes», outcome: 0 – survivors, 1 – lethal outcomes gender: 0 – female, 1 – male

полу, времени от начала симптоматики до госпитализации (дебют-госпитализация), винтажу диализа и виду сосудистого доступа (Табл. 1). Наблюдалась тенденция к преобладанию в группе летального исхода пациентов мужского пола (65% *vs* 54%). Гистограммы переменных «пол-исход» представлены на рисунке 2.

Пациенты общей когорты наблюдения имели высокий уровень коморбидности – средний ССИ составил $6,6 \pm 2,4$ баллов, умеренная коморбидность ($CCI \geq 5$ баллов) определялась у 28 человек (33%), высокая и очень высокая ($CCI \geq 6$ баллов) – у 57 человек (67%) (из них у 33 пациентов – $CCI \geq 8$ баллов). В группе с летальным исходом % пациентов с высокой и очень высокой коморбидностью составил 76% *vs* 60% в группе выживших. Диаграмма размаха средних показателей ССИ по группам исхода представлена на рисунке 3.

Ожирение имело у 33% пациентов (28 человек), ИМТ >35 кг/м² наблюдалось у 11% пациентов. Сравнительный анализ показателей ИМТ не выявил статистически значимой разницы в группах с различными исходами.

Пациенты отличались значительной коморбидностью по ССЗ: АГ была у 92% пациентов, ИБС, в том числе наличие в анамнезе перенесенного ОИМ, – у 54% и 19%, соответственно. 55% пациентов страдали ХСН, 20% имели постоянную форму ФП. Сравнительный анализ сердечно-сосудистой коморбидности в группах исходов не выявил статистически значимой разницы между двумя группами.

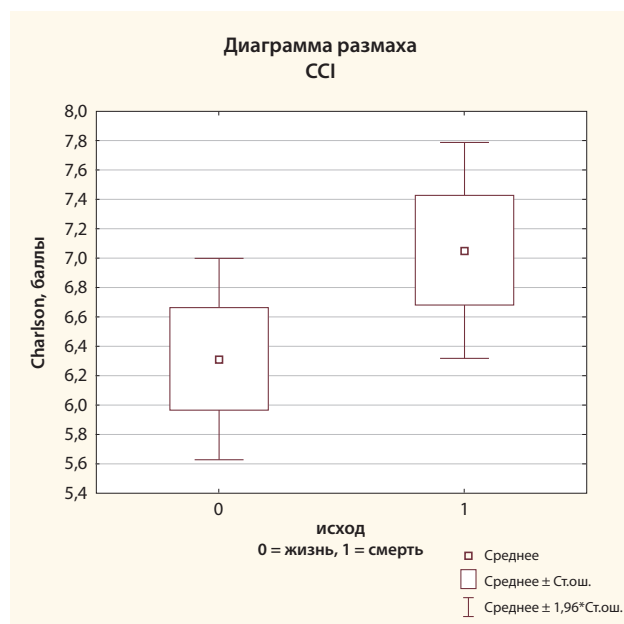


Рис. 3. ССИ в группах исхода

Fig. 3. CCI in groups of outcomes, 0 – survivors, 1 – lethal outcomes

Сравнительный анализ групп исходов по степени ковид-обусловленного поражения легких по результатам МСКТ ОГК (с ранжированием тяжести 1-2 ст. и 3-4 ст.) не выявил статистически значимой разницы.

Общее количество КВС в рамках наблюдения составило 20, наиболее часто выявлялся ОИМ (в 10% случаев от общей когорты пациентов), ТЭВЛА – в 6% случаев. Все эпизоды были подтверждены инструментальными методами и/или патологоанатомическим исследованием. Сравнительный анализ частоты КВС в рамках госпитализации выявил статистически значимое их преобладание в группе летальных исходов (4 *vs* 16, $p=0,019$), с наибольшей частотой встречаемости ОИМ. Сравнительный анализ групп пациентов по факту лечения в ОРИТ и проведению ИВЛ также выявил статистически значимую разницу ($p<0,001$) с преобладанием в группе летальных исходов.

Результаты ЭхоКГ исследования общей когорты пациентов и сравнительный анализ ряда показателей в группах с различными исходами госпитализации представлены в таблице 2.

Для общей когорты наблюдения были характерны: значительная гипертрофия миокарда ЛЖ – средний показатель ИММЛЖ 140 ± 33 г/м², увеличение ИОЛП – медиана 35 (33; 40) мл/м² (норма до 34 мл/м²), ДДЛЖ по I типу наблюдалась в 68%, у 35% пациентов наблюдалась систолическая дисфункция ПЖ. Достоверных различий по данным параметрам в группах исхода выявлено не было. Средние показатели %ФВЛЖ исходно составили

Таблица 1 | Table 1

Исходные клинико-демографические данные общей группы наблюдения и их сравнительная характеристика в группах с различными исходами госпитализации

Результаты представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение, медиана (ИКР) или частоты n (%).

(–) – отсутствие переменной/признака в данной группе, (+) – переменная/признак присутствует в данной группе

Baseline clinical and demographic data in observation group and its comparative characteristics in groups with different outcomes.

Values are presented as mean $\pm$ SD, median (IQR) or n (%). (–) – variable/indicator is absent in this group, (+) – variable/indicator is present in this group

	Общая группа наблюдения (n=85)	Группа выживших (n=48)	Группа летальных исходов (n=37)	Коэффициент, уровень значимости
Возраст, М $\pm$ SD	65 $\pm$ 13	65 $\pm$ 12	66 $\pm$ 14	t-test $p>0,05$
Пол, абс (%)	М 50 (59) Ж 35 (41)	М 26 (54) Ж 22 (46)	М 24 (65) Ж 13 (35)	χ^2 $p>0,05$
ИМТ, М $\pm$ SD				
ИМТ, кг/м ² М $\pm$ SD	26,9 $\pm$ 5,5	26,8 $\pm$ 5,3	27,1 $\pm$ 5,8	t-test $p>0,05$
24,9 кг/м ² (норма), абс (%)	31 (36)	18 (38)	13 (35)	
25-29,9 кг/м ² (избыточная МТ), абс (%)	26 (31)	15 (31)	11 (30)	χ^2
30-34,9 кг/м ² (ожирение 1 ст.), абс (%)	19 (22)	11 (23)	8 (22)	$p>0,05$
>35 кг/м ² (ожирение 2 ст.), абс (%)	9 (11)	4 (8)	5 (13)	
>40 кг/м ² (ожирение 3 ст.), абс (%)	0	0	0	
СД, абс (%)	(–) 47 (55) (+) 38 (45)	(–) 27 (56) (+) 21 (44)	(–) 20 (54) (+) 17 (46)	χ^2 $p>0,05$
ИБС, абс (%)	(–) 39 (46) (+) 46 (54)	(–) 25 (52) (+) 23 (48)	(–) 14 (38) (+) 23 (62)	χ^2 $p>0,05$
ПИКС в анамнезе, абс (%)	(–) 69 (81) (+) 16 (19)	(–) 40 (83) (+) 8 (17)	(–) 29 (78) (+) 8 (22)	χ^2 $p>0,05$
АГ, абс (%)	(–) 7 (8) (+) 78 (92)	(–) 6 (12) (+) 42 (88)	(–) 1 (3) (+) 36 (97)	χ^2 с поправкой Йетса $p>0,05$
ФП, абс (%)	(–) 68 (80) (+) 17 (20)	(–) 39 (81) (+) 9 (19)	(–) 29 (78) (+) 8 (22)	χ^2 $p>0,05$
ХОБЛ, абс (%)	(–) 79 (93) (+) 6 (7)	(–) 45 (94) (+) 3 (6)	(–) 34 (92) (+) 3 (8)	χ^2 с поправкой Йетса $p>0,05$
ХСН, абс (%)	(–) 38 (45) (+) 47 (55)	(–) 21 (44) (+) 27 (56)	(–) 17 (46) (+) 20 (54)	χ^2 $p>0,05$
CCI, баллы М $\pm$ SD	6,6 $\pm$ 2,4	6,3 $\pm$ 2,4	7,0 $\pm$ 2,3	t-test $p>0,05$
≤ 5 баллов, абс (%)	28 (33)	19 (40)	9 (24)	χ^2
≥ 6 баллов, абс (%)	57 (67)	29 (60)	28 (76)	$p>0,05$
Винтаж диализа, годы, Ме (25%; 75%)	4 (1;6)	4 (1;6)	3 (1;6)	U кр. Манна-Уитни $p>0,05$
Тип сосудистого доступа, АВФ абс (%)	58 (68)	36 (75)	22 (59)	χ^2
тЦВК абс (%)	24 (32)	12 (25)	15 (41)	$p>0,05$
Время дебют-госпитализация, дни, Ме (25%; 75%)	3 (2;5)	3 (1;5)	4 (2;6)	U-кр. Манна-Уитни $p>0,05$
Тяжесть по КТ, степень, абс (%) 1-2 ст.	37 (44)	21 (44)	16 (43)	χ^2
3-4 ст.	48 (56)	27 (56)	21 (57)	$p>0,05$
Кардиоваскулярное событие в рамках госпитализации, всего, абс (%)	20 (24)	4 (8)	16 (43)	χ^2 $p=0,019$
Кардиоваскулярное событие по нозологиям, ОИМ, абс (%)	8 (10)	1 (2)	7 (19)	
ТЭВЛА, абс (%)	5 (6)	1 (2)	4 (11)	
ОНМК, абс (%)	1 (1)	0	1 (3)	
ИЭ, абс (%)	2 (2)	0	2 (5)	
Миокардит, абс (%)	1 (1)	0	1 (3)	
Геморрагический перикардит с тампонадой, абс (%)	2 (2)	1 (2)	1 (3)	
Тромбоз дистального конца тЦВК	1 (1)	1 (2)	0	
Наблюдение в ОРИТ, абс (%)	(–) 41 (48) (+) 44 (52)	(–) 37 (77) (+) 11 (23)	(–) 4 (11) (+) 33 (89)	χ^2 $p<0,001$
ИВЛ, абс (%)	(–) 57 (67) (+) 28 (33)	(–) 45 (94) (+) 3 (6)	(–) 12 (32) (+) 25 (68)	χ^2 $p<0,001$

ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; АГ – артериальная гипертензия; ФП – фибрилляция предсердий; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; CCI (Charlson comorbidity index) – индекс коморбидности Чарльсон; АВФ – артериовенозная фистула; тЦВК – тунелированный центральный венозный катетер; КТ – компьютерная томография; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ТЭВЛА – тромбоэмболия ветвей легочной артерии; ОНМК – острое нарушения мозгового кровообращения; ИЭ – инфекционный эндокардит; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

BMI – body mass index; DM – diabetes mellitus; IHD – ischemic heart disease; HTN – hypertension; Afib – atrial fibrillation; COLA – Chronic obstructive lung disease; CCI – Charlson comorbidity index; AVF – arterio-venous fistula; tCVC – tunneled central venous catheter; CT scan – computed tomography; AMI – acute myocardial infarction; PE – pulmonary embolism; IS – ischemic stroke; IE – infectious endocarditis; ICU – intensive care unit; MV – mechanical ventilation.

Таблица 2 | Table 2

Сравнение структурных и гемодинамических характеристик пациентов (по данным ЭхоКГ) в зависимости от исхода

Результаты представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение, медиана (ИКР) или частоты n (%)

Structural and hemodynamic characteristics of patients depending on the outcome (Echo)

Values are presented as mean $\pm$ SD, median (IQR) or n (%)

Показатель	Общая группа наблюдения (n=85)	Группа выживших (n=48)	Группа летальных исходов (n=37)	Коэффициент, уровень значимости
ФВЛЖ, % M $\pm$ SD	53 $\pm$ 9	54 $\pm$ 6	50 $\pm$ 10	t-test $p=0,019$
ИКДО, мл/м ² M $\pm$ SD	67 $\pm$ 15	65 $\pm$ 13	69 $\pm$ 16	t-test $p>0,05$
ИОЛП, мл/м ² Me (25%; 75%)	35 (33; 40)	35 (33; 40)	36 (35; 38)	U-кр. Манна-Уитни $p>0,05$
ИММЛЖ, г/м ² M $\pm$ SD	140 $\pm$ 33	138 $\pm$ 36	143 $\pm$ 30	t-test $p>0,05$
ДФЛЖ, абс (%)				χ^2 $p>0,05$
норма	1 (1)	1 (2)	0 (0)	
I тип	58 (68)	30 (62)	28 (76)	
II тип	12 (14)	8 (17)	4 (11)	
III тип	5 (6)	2 (4)	3 (8)	
ФП	9 (11)	7 (15)	2 (5)	
ПЖ апик, см Me (25%; 75%)	3,8 (3,5; 4,1)	3,75 (3,5; 4,1)	3,8 (3,6; 4,1)	U-кр. Манна-Уитни $p>0,05$
СДЛА, мм рт.ст. Me (25%; 75%)	40 (30; 53)	38 (30; 52)	42 (34; 53)	U-кр. Манна-Уитни $p>0,05$

ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка ($N > 55\%$); ИКДО – индекс конечно-диастолического объема левого желудочка ($N \leq 75$ мл/м²); ИОЛП – индекс объема левого предсердия ($N \leq 34$ мл/м²); ПЖ апик – размер правого желудочка из апикального доступа ($N \leq 3,6$ см); ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка ($N \leq 115$ г/м² для мужчин); СДЛА – систолическое давление в легочной артерии ($N \leq 30$ мм рт.ст.); ДФЛЖ – диастолическая функция левого желудочка; ФП – фибрилляция предсердий.

LVEF – left ventricular ejection fraction ($N > 55\%$); LVEDVi – left ventricular end-diastolic volume index ($N \leq 75$ ml/m²); LAVi – left atrial volume index ($N \leq 34$ ml/m²); RV – right ventricle ($N \leq 3,6$ cm (apical)); LVMi – left ventricular mass index ($N \leq 115$ g/m² for male); sPAP – systolic pulmonary artery pressure ($N \leq 30$ mm Hg); LVDF – left ventricular diastolic function; Afib – atrial fibrillation.

53 $\pm$ 9%. Сравнительный анализ выявил статистически значимую разницу в средних показателях %ФВЛЖ в группах исходов ($p=0,019$). Медиана СДЛА составила 40 мм рт.ст. (30; 53), с тенденцией к более высоким показателям в группе летальных исходов. Диаграммы размаха показателей %ФВЛЖ и СДЛА представлены на рисунках 4А и 4Б.

Для оценки влияния предполагаемых факторов неблагоприятного прогноза на конечные точки исследования (исход госпитализации) проведен расчет ОШ для ряда показателей. Результаты представлены в таблице 3.

Таким образом, наиболее высокое ОШ было рассчитано для показателей ИВЛ (ОШ 31; 95% ДИ 8-121; $p=0,0001$), «кардиоваскулярное событие» (ОШ 8,3; 95% ДИ 2,5-28; $p=0,0001$), ССИ ≥ 6 баллов (ОШ 4,8; 95% ДИ 1,6-11,2; $p=0,002$) и ФВЛЖ $\leq 45\%$ (ОШ 3,8; 95% ДИ 1,3-11,3; $p=0,018$). При проведении регрессионного логистического анализа в данной когорте пациентов выявлена сильная связь летального исхода с пребыванием пациента на ИВЛ (ОШ 18,0) и «кардиоваскулярным событием» в рамках госпитализации (ОШ 8,5). Выявлена умеренная связь между летальным исходом и мужским полом пациента (ОШ 2,1), летальным исходом и ССИ (ОШ 1,25).

Таблица 3 | Table 3

Оценка факторов риска, ассоциированных с госпитальной летальностью

Assessment of risk factors associated with hospital mortality

Параметр	ОШ	95% ДИ	p
Муж. пол	1,5	0,6; 3,7	0,378
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	1,1	0,4; 2,9	0,812
ССИ ≥ 6 баллов	4,8	1,6; 11,2	0,002
Кардиоваскулярное событие	8,3	2,5; 28	0,0001
КТ 3-4 ст.	1,0	0,4; 2,4	0,605
ИВЛ	31	8; 121	0,0001
ФВЛЖ $\leq 45\%$	3,8	1,3; 11,3	0,018
СДЛА ≥ 35 мм рт.ст.	1,8	0,7; 4,4	0,192

ИМТ – индекс массы тела; ССИ (Charlson comorbidity index) – индекс коморбидности Чарльсон; КТ – компьютерная томография; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка ($N > 55\%$); СДЛА – систолическое давление в легочной артерии ($N \leq 30$ мм рт.ст.).

BMI – body mass index; CCI – Charlson comorbidity index; CT scan – computed tomography; MV – mechanical ventilation; LVEF – left ventricular ejection fraction ($N > 55\%$); sPAP – systolic pulmonary artery pressure ($N \leq 30$ mm Hg).

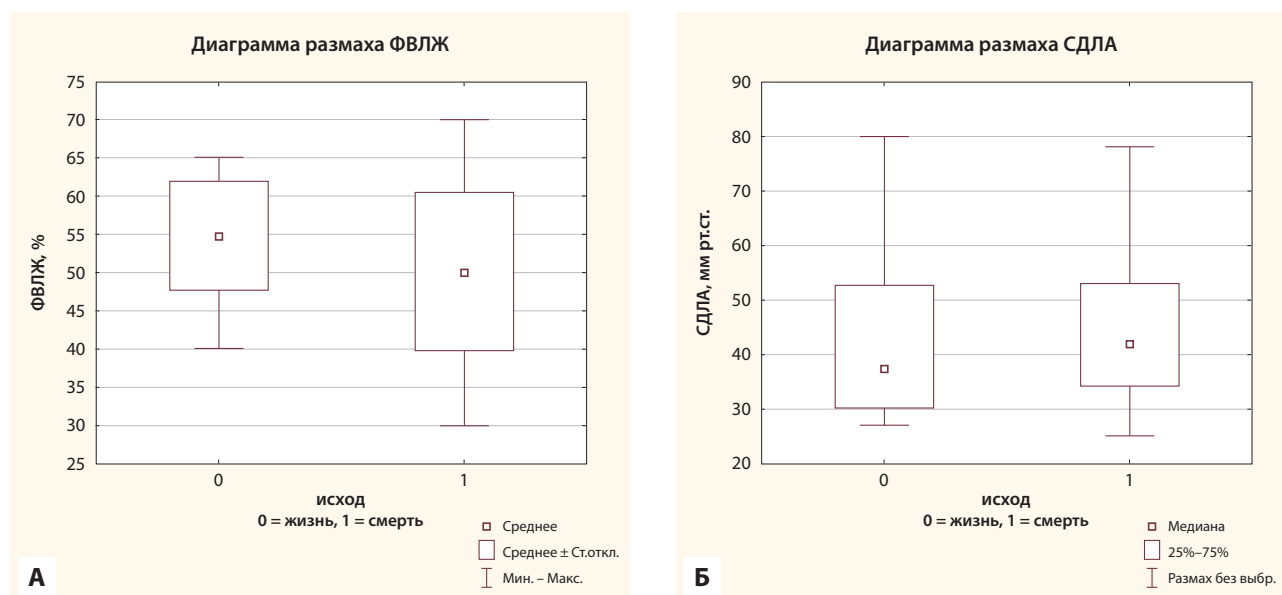


Рис. 4. А – диаграмма размаха %ФВЛЖ ($M \pm SD$); Б – диаграмма размаха СДЛА (Me (ИКР))

Fig. 4. А – LVEF (mean $\pm$ SD, 0 – survivors, 1 – lethal outcomes); Б – sPAP (median (IQR), 0 – survivors, 1 – lethal outcomes)

Обсуждение

По мере распространения пандемии COVID-19 растет количество публикаций, посвященных анализу факторов риска неблагоприятного течения и исхода новой коронавирусной инфекции. Одним из первых исследований в этом направлении была работа китайских коллег с относительно небольшой выборкой включенных пациентов (150 человек). Летальность в изучаемой группе составила 45,3%. Определяющим фактором риска неблагоприятного исхода оказалось статистически достоверное преобладание ССЗ [18]. Последующий метаанализ результатов ряда наблюдательных исследований выделил в качестве факторов риска неблагоприятного исхода такие заболевания как АГ, ХОБЛ и ССЗ [19]. В более позднее североамериканское популяционное исследование было включено 5700 пациентов, у 2634 проанализированы окончательные исходы заболевания. Летальность в этой выборке составила 28%, основными факторами риска неблагоприятного исхода, достигшими уровня статистической значимости, были – АГ, ожирение и СД [20]. В ретроспективном когортном исследовании, обобщающем опыт наблюдения 3703 госпитализированных пациентов, изучалась взаимосвязь ряда клинико-демографических показателей с неблагоприятным течением COVID-19. Полученные данные позволили авторам сделать вывод, что пожилой возраст (более 60 лет), мужской пол, наличие двух и более хронических заболеваний повышают риски перевода пациента на ИВЛ и летальных исходов [21].

Однако результаты этих исследований оставляют открытым вопрос о прогностической значимости

выявленных факторов риска течения COVID-19 для пациентов с ХБП.

Представляют практический интерес результаты метаанализа исследований, посвященных мультиморбидности пациентов на ПГД и ее связи с неблагоприятными исходами ХБП-5D в отсутствие заболеваемости COVID-19 [22]. Авторы определяли мультиморбидность как наличие двух или более хронических заболеваний. Было продемонстрировано, что риск неблагоприятного течения и исхода ХБП 5D возрастает прямо пропорционально количеству сопутствующей хронической патологии. Примечательно, что эти данные опубликованы в разгар пандемии (июнь 2020 г.). Примерно в то же время был проведен метаанализ четырех небольших исследований, посвященных особенностям течения COVID-19 у пациентов с ХБП различных стадий, в котором продемонстрирована сильная связь ХБП с тяжестью клинических проявлений новой коронавирусной инфекции [23]. В другой работе установлено, что пациенты с ХБП имеют более высокий риск прогрессирования ОРДС, особенно при наличии постоянной формы ФП, ХСН и ИБС в качестве преморбидного фона. Ограничением исследования было отсутствие стратификации ХБП по стадиям [24].

К настоящему времени опубликованы результаты ряда исследований, посвященных особенностям клинического течения COVID-19 в диализной популяции [7-10, 25-27]. Их объединяет небольшая выборка пациентов (от 25 до 59 человек) и высокие показатели летальности (25-52%). Среди непосредственных причин смертельных исходов выделяются сердечно-сосудистые события в ходе госпитализации [25, 26] и прогрессирование ОРДС [7-10, 27]. При анализе

факторов риска неблагоприятных исходов авторы пришли к разным заключениям. Одни полагают, что ключевую роль играет мультиморбидность по АГ, СД, ССЗ и заболеваниям легких [9], другие отмечают только пожилой возраст пациентов [10, 27]. По данным Goicoechea et al ни один из факторов риска, значимых для общей популяции (возраст, диабет, ожирение, ИБС, ХОБЛ), не имеет сильной связи с летальным исходом. С высоким риском смертности в этой работе ассоциировались повышенный уровень ЛДГ, выраженность лимфопении и винтаж диализа [7].

В нашем исследовании, включившем в себя наибольшее к настоящему времени количество пациентов на ПГД, летальность составила 43,5%. В ходе госпитализации более половины пациентов наблюдались в ОРИТ, 75% из них – скончались. Летальность среди находившихся на ИВЛ составила 89%. Эти данные подчеркивают тяжесть течения COVID-19 в изучаемой когорте. Последующий анализ полученных результатов продемонстрировал отсутствие прогностической ценности таких широко обсуждаемых в общей популяции факторов риска как ожирение, СД, степень тяжести COVID-ассоциированной пневмопатии по данным МСКТ ОГК. Достаточно сложно судить об АГ как о факторе риска неблагоприятного исхода в когорте пациентов, страдающих АГ в 92% случаев. Тем не менее, увеличение доли пациентов с диагнозом ГНАС в группе летального исхода в определенной степени свидетельствует в пользу ее значимости. Мужской пол оказался показателем, имеющим определенную прогностическую ценность. Не было обнаружено связи между длительностью диализа, типом сосудистого доступа и неблагоприятными исходами. В структуре летальности обращает на себя внимание высокая частота встречаемости сердечно-сосудистых событий. Именно «кардиоваскулярное событие», развившееся в рамках госпитализации, оказалось сильным предиктором неблагоприятного исхода.

Применение метода ЭхоКГ в условиях пандемии COVID-19 ограничено международными и национальными рекомендациями [28, 29]. В апреле 2020 года по инициативе EASVI было проведено масштабное международное исследование по выявлению особенностей УЗ картины сердца у пациентов с COVID-19. Исследование осуществлялось в режиме онлайн с привлечением внешних экспертов и объединило данные ЭхоКГ 1216 пациентов из 69 стран [30]. Отдельно был проведен анализ результатов ЭхоКГ у пациентов с предшествующей кардиальной патологией и без нее с целью выявления наиболее характерных эхокардиографических признаков поражения сердца при COVID-19. Значимых различий в полученных результатах не было получено. В группе без ССЗ тяжелые бивентрикулярные нарушения были выявлены у 13% пациентов, в группе коморбидных по ССЗ пациентов – у 15%. Однако

в 33% случаев результаты ЭхоКГ-исследования изменили тактику ведения пациентов с COVID-19.

Исходная кардиальная коморбидность в нашей когорте пациентов «маскирует» влияние COVID-19 на УЗ картину сердца. Тем не менее, при сравнении групп исходов ФВЛЖ менее 45% оказалась фактором риска неблагоприятного исхода, прослеживалась тенденция к более высоким показателям СДЛА в группе летального исхода. Следует отметить, что именно ЭхоКГ была методикой, позволившей диагностировать большинство «кардиоваскулярных событий». Этот факт подчеркивает актуальность применения ЭхоКГ как диагностического метода первой линии, особенно при ограниченном доступе к другим диагностическим модальностям (коронароангиография, магнитно-резонансная томография, эндомиокардиальная биопсия, МСКТ с использованием рентгенконтрастных средств) в условиях пандемии.

Основываясь на полученных данных, собираемый клинический портрет наиболее уязвимого пациента на ПГД представляется следующим образом: мужчина с высокой исходной коморбидностью (CCI более 6 баллов) и признаками систолической дисфункции ЛЖ, у которого в рамках COVID-19 развилось сердечно-сосудистое событие и/или ОРДС, потребовавший проведения ИВЛ.

Ограничения исследования

В исследовании не проводился анализ исходных данных и динамики лабораторных показателей. Также не анализировалось влияние терапевтических стратегий на исходы заболевания, поскольку изначально все пациенты получали стандартную терапию.

Пациенты, включенные в наше наблюдательное исследование, отличались от общей когорты пациентов с COVID-19 на ПГД, находившихся на лечении в ГКБ № 52 в указанный период. Исходно они имели более отягощенный кардиологический анамнез, что и определило показания к проведению избирательного ЭхоКГ в условиях пандемии.

Заключение

Прямая экстраполяция полученных результатов на общую популяцию диализных пациентов с COVID-19 не совсем корректна. Тем не менее, полученные данные подчеркивают несомненную значимость сердечно-сосудистой коморбидности и общей полиморбидности диализных пациентов и определяют целесообразность дальнейших исследований.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. *Sobhrabi C., Alsafi Z., O'Neill N. et al.* World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) [published correction appears in Int J Surg. 2020 May;77:217]. Int J Surg. 2020; 76:71-76. doi:10.1016/j.ijssu.2020.02.034.
2. *Lai C.C., Ko W.C., Lee P.I. et al.* Extra-respiratory manifestations of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 22]. Int J Antimicrob Agents. 2020; 106024. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106024.
3. *Zhou F., Yu T., Du R. et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1038]. Lancet. 2020; 395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
4. *Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B. et al.* Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. J Cardiovasc Electrophysiol. 2020; 31(5):1003-1008. doi:10.1111/jce.14479.
5. *Scarpioni R., Manini A., Valsania T. et al.* Covid-19 and its impact on nephropathic patients: the experience at Ospedale "Guglielmo da Saliceto" in Piacenza. G Ital Nefrol. 2020;37(2):2020-vol2. Published 2020 Apr 9.
6. *Alberici F., Delbarba E., Manenti C. et al.* A report from the Brescia Renal COVID Task Force on the clinical characteristics and short-term outcome of hemodialysis patients with SARS-CoV-2 infection. Kidney Int. 2020;98(1):20-26. doi:10.1016/j.kint.2020.04.030.
7. *Goicoechea M., Sánchez Cámara L.A., Macías N. et al.* COVID-19: Clinical course and outcomes of 36 maintenance hemodialysis patients from a single center in Spain [published online ahead of print, 2020 May 11]. Kidney Int. 2020;doi:10.1016/j.kint.2020.04.031.
8. *Valeri A.M., Robbins-Juarez S.Y., Stevens J.S. et al.* Presentation and Outcomes of Patients with ESKD and COVID-19. J Am Soc Nephrol. 2020;31(7):1409-1415. doi:10.1681/ASN.2020040470.
9. *Tortonesi S., Scribani L., Anjou L. et al.* COVID-19 in patients on maintenance dialysis in the Paris Region [published online ahead of print, 2020 Jul 18]. Kidney Int Rep. 2020;doi:10.1016/j.ekir.2020.07.016.
10. *La Milia V., Bacchini G., Bigi MC. et al.* COVID-19 Outbreak in a Large Hemodialysis Center in Lombardy, Italy. Kidney Int Rep. 2020;5(7):1095-1099. Published 2020 May 24. doi:10.1016/j.ekir.2020.05.019
11. U S Renal Data System, USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, Maryland: 2015;4: 2 Available: <http://www.usrds.org/atlas13.aspx>.
12. *Hemmelgarn B.R., Manns B.J., Quan H., Ghali W.A.* Adapting the Charlson Comorbidity Index for use in patients with ESRD. Am J Kidney Dis. 2003; 42(1):125-132. doi:10.1016/s0272-6386(03)00415-3.
13. *Jensen M.D., Ryan D.H., Apovian C.M. et al.* 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society [published correction appears in Circulation. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S139-40]. Circulation. 2014;129(25 Suppl 2):S102-S138. doi:10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee
14. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016; 17(4):412. doi:10.1093/ehjci/jew041
15. *Hatle L., Angelsen B.A., Tromsdal A.* Non-invasive estimation of pulmonary artery systolic pressure with Doppler ultrasound. Br Heart J. 1981;45(2):157-165. doi:10.1136/hrt.45.2.157.
16. *Rudski L.G., Lai W.W., Afzal J. et al.* Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2010; 23:685-713.
17. *Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al.* Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2016;29(4):277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.
18. *Ruan Q., Yang K., Wang W. et al.* Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China [published correction appears in Intensive Care Med. 2020 Apr 6;]. Intensive Care Med. 2020; 46(5):846-848. doi:10.1007/s00134-020-05991-x.
19. *Yang J., Zheng Y., Gou X. et al.* Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2020;94:91-95. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.017
20. *Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al.* Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area [published online ahead of print, 2020 Apr 22] [published correction appears in doi: 10.1001/jama.2020.7681]. JAMA. 2020; 323(20):2052-2059. doi:10.1001/jama.2020.6775.
21. *van Gerwen M., Alsen M., Little C. et al.* Risk factors and outcomes of COVID-19 in New York City: a retrospective cohort study [published online ahead of print, 2020 Jul 24]. J Med Virol. 2020; 10.1002/jmv.26337. doi:10.1002/jmv.26337.
22. *Sullivan M.K., Rankin A.J., Jani B.D.* Associations between multimorbidity and adverse clinical outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2020;10(6):e038401. Published 2020 Jun 30. doi:10.1136/bmjopen-2020-038401.
23. *Henry B.M., Lippi G.* Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. Int Urol Nephrol. 2020; 52(6):1193-1194. doi:10.1007/s11255-020-02451-9.
24. *Yamada T., Mikami T., Chopra N. et al.* Patients with chronic kidney disease have a poorer prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19): an experience in New York City. Int Urol Nephrol. 2020;52(7):1405-1406. doi:10.1007/s11255-020-02494-y

25. Li C., Min Yonglong M., Can T. *et al.* An Analysis on the Clinical Features of MHD Patients with Coronavirus Disease 2019: A Single Center Study. 2020 10.21203/rs.3.rs-18043/v1 <https://www.researchsquare.com/article/rs-18043/v1>.

26. Ma Y., Diao B., Lv X. *et al.* 2019 novel coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: Report from one HD center in Wuhan China. medRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.02.24.20027201.

27. Rombolà G., Brunini F. COVID-19 and dialysis: why we should be worried. J Nephrol. 2020;33(3):401-403. doi:10.1007/s40620-020-00737-w.

28. Skulstad H., Cosyns B., Popescu B.A. *et al.* COVID-19 pandemic and cardiac imaging: EACVI recommendations on precautions, indications, prioritization, and protection for patients and healthcare personnel. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2020; 21(6):592-598. doi:10.1093/ehjci/jeaa072.

29. Шляхто Е. В., Конради А. О., Арутюнов Г. П., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(3):3801. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801.

Shlyabto E. V., Konradi A. O., Arutjunov G. P., *i dr.* Rukovodstvo po diagnostike i lecheniju boleznej sistemy krovoobrashhenija v kontekste pandemii COVID-19. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2020; 25(3):3801. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801.

30. Dweck M.R., Bularga A., Hahn R.T. *et al.* Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jun 18]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2020; jeaa178. doi:10.1093/ehjci/jeaa178.

Дата получения статьи: 16.08.2020

Дата принятия к печати: 20.09.2020

Submitted: 16.08.2020

Accepted: 20.09.2020

Covid-19 ассоциированные поражения сердца у пациентов на программном гемодиализе

Серия клинических наблюдений и краткий обзор литературы

Е.М. Зелтынь-Абрамов^{1,2,3}, Н.И. Белавина^{1,2}, Н.Ф. Фролова², В.В. Варясин², О. Ю. Евсюков^{2,4}, О.В. Манченко², Р.Т. Исхаков², М.С. Королева², Н.В. Соколова², М.А. Лысенко^{2,3}

¹ Кардионефрологическая Лаборатория ГБУЗ «ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3/2

² ГБУЗ «ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3/2

³ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, кафедра общей терапии ФДПО, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

⁴ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ кафедра патологической анатомии и клинической патологической анатомии педиатрического факультета, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Covid-19-associated cardiac damage in patients on maintenance hemodialysis

Case reports and review of the literature

E.M. Zeltyn-Abramov^{1,2,3}, N.I. Belavina^{1,2}, N.F. Frolova², V.V. Varyasin², O.Y. Evsyukov^{2,4}, O.V. Manchenko², R.T. Iskhakov², M.S. Koroleva², N.V. Sokolova², M.A. Lysenko^{2,3}

¹ Laboratory of Cardioneurology, Moscow City Hospital 52, 3/2 Pekhotnaya Str., 123182, Moscow, Russia

² Moscow City Hospital 52, 3/2 Pekhotnaya Str., 123182, Moscow, Russia

³ Chair of Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), 1 Ostrovitianov Str., 117997, Moscow, Russia

⁴ Chair of pathology and clinical pathology (pediatric faculty) Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), 1 Ostrovitianov Str., 117997, Moscow, Russia

Ключевые слова: COVID-19, программный гемодиализ, острое повреждение сердца, инфаркт миокарда, миокардит, геморрагический перикардит, тампонада сердца, тромбоэмболия легочной артерии

Резюме

Статья содержит краткий обзор текущих публикаций, касающихся распространенности, исходов и механизмов формирования сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Обсуждаются возможность прямого повреждающего действия вируса на миокард, негативные последствия цитокинового шторма, роль гипоксемии, осложняющей течение острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС), развитие инфарктов миокарда 1 и 2 типов (ИМ 1, 2), гиперкоагуляции, систолической дисфункции правого желудочка на фоне ОРДС, рецидивирующей тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и кардиотоксические эффекты медикаментозной терапии. Представлено описание трех клинических случаев поражения сердца у пациентов, находящихся на лечении программным гемодиализом (ПГД). В первом случае продемонстрировано развитие ИМ 2 типа вследствие ишемического дисбаланса у пациента с тяжелым ОРДС без обструктивного поражения коронарных артерий сердца. Во втором случае показано сочетанное поражение сердца у пациента с верифицированным вирусным миокардитом и кардиотоксическим эффектом совместного применения азитромицина и плаквенила. Вирусный миокардит был подтвержден при

Адрес для переписки: Зелтынь-Абрамов Евгений Мартынович
e-mail: ezelty@mail.ru

Corresponding author: Prof. Eugeny M. Zeltyn-Abramov
e-mail: ezelty@mail.ru

аутопсии с последующим проведением гистологического и иммуногистохимического исследований. Третий случай демонстрирует диагностический поиск причин рецидивирующего одышечного синдрома у пациента с последовательным развитием тяжелого ОРДС, вирусного геморрагического экссудативного перикардита, осложненного тампонадой сердца, и ТЭЛА. В обсуждении клинических случаев подчеркивается широкое распространение поражения сердца при COVID-19. Выделяется 3 основных фенотипа вовлечения сердца в патологический процесс: стойкое повышение концентрации маркеров повреждения миокарда, развитие ИМ 1, 2 типов и вирусные мио/перикардиты. Отмечается, что COVID-19 протекает значительно тяжелее у пациентов на ПГД по сравнению с общей популяцией. Стартовая уязвимость диализных пациентов для новой коронавирусной инфекции обусловлена не только исходно тяжелой коморбидностью. Крайне важным является наличие взаимоотягощающих патофизиологических процессов, синергичных таковым при COVID-19. Решающую роль играют персистирующие в диализной популяции процессы хронического воспаления, коагулопатия, легочная гипертензия, перманентный гемодинамический стресс и колебания волемического статуса. ПГД как таковой представляется мощным фактором риска, отягощающим течение COVID-19.

Abstract

A brief review of current publications about incidence, outcomes and mechanisms of cardiovascular complications in patients with the new coronaviral disease (COVID-19) is given. The possibility of direct deleterious viral effect on the myocardium, negative consequences of cytokine storm, the role of hypoxemia complicating acute respiratory distress syndrome (ARDS), myocardial infarction 1,2 type (MI 1, 2), hypercoagulation, systolic dysfunction of right ventricle due to ARDS, recurrent pulmonary embolism (PE) and cardiotoxic effects of drug therapy is discussed. Three case reports of cardiac injury in patients on maintenance hemodialysis (MHD) with COVID-19 are presented. The first case demonstrated MI 2 type due to ischemic imbalance in a patient with severe ARDS in the absence of obstructive coronary arteries lesion. The second case represented coexistent affection of heart as a result of viral myocarditis and cardiotoxic effect of Azithromycin and Plaquenil co-administration. The viral myocarditis was proven by postmortem histological and immunohistochemical tests. The third case demonstrated the diagnostic quest in a patient with recurrent dyspnea due to sequential severe ARDS, viral hemorrhagic exudative pericarditis with cardiac tamponade and PE progression.

Currently three basic phenotypes of cardiac injury are distinguished: permanent elevation of myocardial damage markers, MI 1, 2 Type and viral myo/pericarditis. Of note, the course of COVID-19 in patients on MHD is more complicated in comparison with the general population. The initial vulnerability of these patients is determined not only by severe co-morbidity. Some interconfounding pathophysiological processes same to COVID-19 are critically important for the understanding of the current state of the art. The crucial role of persistent chronic inflammation, coagulopathy, pulmonary hypertension, permanent hemodynamic stress and fluctuation of volemic status should also be taken into consideration. MHD by itself is a powerful risk factor which overburdens the course of COVID-19.

Key words: COVID-19, maintenance hemodialysis, acute cardiac injury, acute myocardial infarction, myocarditis, hemorrhagic pericarditis, cardiac tamponade, pulmonary embolism

Введение

Согласно решению ВОЗ, начиная с 11 марта 2020 года новая коронавирусная инфекция (COVID-19) имеет статус пандемии. Стремительное распространение COVID-19 практически по всему миру сопровождается высокой заболеваемостью и смертностью, независимо от применяемых эпидемиологических и лечебных стратегий. По данным Johns Hopkins University Coronavirus Resource Center, к 1 июля 2020 года в мире зарегистрировано 10,5 млн подтвержденных случаев и более 500 тыс. летальных исходов этого заболевания, пандемией охвачено 213 стран [1].

Основными причинами тяжелого течения новой инфекции и ее неблагоприятных исходов явля-

ются повреждение легких, осложненное развитием острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС), и системный воспалительный ответ («цитокиновый шторм»).

По мере накопления мирового клинического опыта становится очевидной высокая частота ковид-ассоциированных поражений сердца, особенно у пациентов с неблагоприятным преморбидным фоном. Так, Kochi et al. считают, что около 1/3 всех летальных исходов вследствие ОРДС сопровождается сопутствующими повреждениями миокарда [2]. По сводным мировым данным, клинические манифестации поражений сердца регистрируются у 7,2% всех наблюдаемых в стационарах пациентов, в 23% случаев развивается клинически манифестная сердечная недостаточность [3].

В настоящее время обсуждается ряд возможных механизмов развития сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19 [4-14]:

1. Прямое повреждающее действие, обусловленное аффинностью вируса к АПФ-2 рецепторам миокарда;
2. Последствия «цитокинового шторма» в виде иммунно-опосредованного поражения миокарда и эндотелиальной коронарной дисфункции;
3. Миокардиальная дисфункция вследствие гипоксии у пациентов с тяжелым ОРДС;
4. Развитие инфаркта миокарда (ИМ) из-за дестабилизации атеросклеротической бляшки на фоне тяжелого системного воспаления (ИМ 1 типа) или ишемического дисбаланса вследствие повышения потребности миокарда в кислороде (ИМ 2 типа);
5. Гиперкоагуляция с формированием артериальных, в том числе коронарных тромбозов;
6. Тяжелая систолическая дисфункция правого желудочка (ПЖ), развивающаяся вследствие ОРДС и/или рецидивирующей тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА);
7. Кардиотоксические эффекты медикаментозного лечения COVID-19.

Наличие хронической болезни почек (ХБП) в качестве преморбидного фона создает дополнительные риски развития неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19 [15]. Это особенно актуально для ХБП 4-5 стадий. Известно, что в целом уровень летальности при любом инфекционном поражении легких у пациентов, находящихся на программном гемодиализе (ПГД), в 14-16 раз превосходит таковой в общей популяции [16]. С другой стороны, сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место в структуре летальности у пациентов на ПГД [17]. Таким образом, очевидна «стартовая» уязвимость этих пациентов в случае инфицирования новой коронавирусной инфекцией. К настоящему времени опубликованы немногочисленные результаты небольших по выборке наблюдательных исследований, демонстрирующих ожидаемо высокий уровень госпитальной летальности среди пациентов диализной популяции (25-41%) [18-21].

Разнообразные механизмы ковид-ассоциированного поражения сердца формируют различные клинические ситуации у пациентов на ПГД, всегда отягощенных той или иной сердечно-сосудистой патологией.

Клиническое наблюдение 1

Пациент Г., 82 лет поступил в линейное нефрологическое отделение с напряжительным диагнозом: новая коронави

русная инфекция COVID-19 (ПЦР+), двусторонняя полисегментарная пневмония. Из анамнеза известно, что более 30 лет страдает сахарным диабетом (СД) 2 типа и артериальной гипертензией (АГ). Последние 7 лет находится на ПГД.

При поступлении в кардиологическом статусе: тропониновый тест отрицательный, данные эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) и результаты ЭКГ без особенностей. На исходной МСКТ ОГК – билатеральное поражение, типичное для COVID-19 в виде немногочисленных мелких очагов уплотнения по типу «матового стекла» (КТ-1) (Рис. 1А).

Назначена комплексная терапия, продолжены сеансы ГД. В связи с явлениями прогрессирующей дыхательной недостаточности (ДН) на следующие сутки после поступления начата респираторная поддержка в виде высокопоточной инсuffляции кислорода с уровнем SpO_2 95-97%. На фоне лечения состояние пациента оставалось стабильно тяжелым, что было обусловлено, в первую очередь, зависимостью от оксигенотерапии. На контрольной МСКТ ОГК через неделю после поступления – отрицательная динамика: появились множественные сливные поля уплотнения в виде «матового стекла», расположенные преимущественно по периферии легких, с существенным увеличением объема поражения – до 50% (Рис. 1Б).

На 15-е сутки госпитализации состояние резко ухудшилось: отмечено угнетение сознания до уровня оглушения (12 баллов по шкале Глазго), снижение АД до 90/40 мм рт.ст. и десатурация SpO_2 до 78%. На ЭКГ – картина ИМ с подъемом сегмента ST передней стенки левого желудочка (ЛЖ) (Рис. 1В).

По данным ЭхоКГ – снижение систолической функции ЛЖ (фракция выброса ЛЖ (ФВЛЖ) 30%),

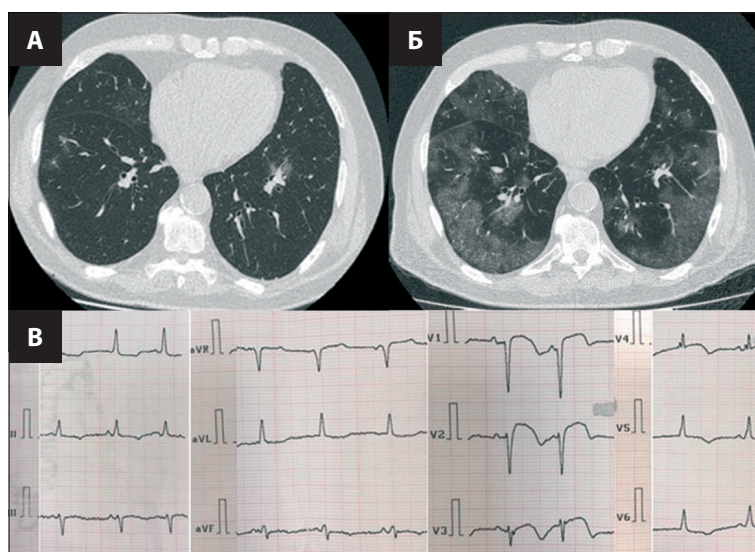


Рис. 1. А – МСКТ ОГК при поступлении; Б – МСКТ через неделю; В – ЭКГ через 2 недели после поступления

Fig. 1. А – Chest CT scan at admission; Б – Chest CT scan a week after admission; В – ECG two weeks after admission

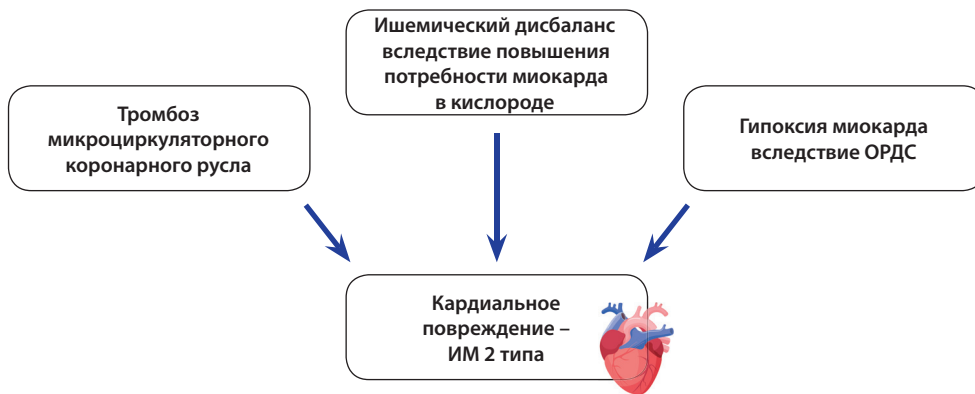


Схема 1. Механизмы кардиального повреждения у пациента Г.

Scheme 1. Mechanism of cardiac injury in patient G.

появление признаков тяжелой диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ), зон нарушения локальной сократимости в виде акинеза передне-перегородочной области и зоны верхушки ЛЖ в отсутствие нарастания легочной гипертензии (ЛГ) и систолической дисфункции ПЖ. Тропонин I (TnI) 2,0 нг/мл (норма <0,5 нг/мл). Пациент переведен в ОРИТ, начата ИВЛ с прессорной и инотропной поддержкой.

Диагноз ИМ не вызывал сомнений, однако дальнейшая лечебная тактика требовала немедленного уточнения. В связи с крайней тяжестью состояния пациента, прогрессирующей ДН и очень высокими перипроцедуральными рисками (анестезиологическое пособие в условиях нестабильной гемодинамики, картина кардиогенного шока, необходимость подключения вспомогательного кровообращения) от коронароангиографии (КАГ) было решено воздержаться до стабилизации состояния. В качестве рабочей диагностической концепции принято развитие ИМ 2 типа. Несмотря на комплекс интенсивной терапии, через сутки констатируется смерть пациента.

На основании имевшихся клиническо-инструментальных и лабораторных данных окончательный клинический диагноз был сформулирован как:

Основной: Новая коронавирусная инфекция COVID-19, тяжелое течение. ПЦР+.

Конкурирующий: СД 2 типа тяжелого течения.

Осложнения: ХБП 5Д, ТПН, ПГД, АГ III. Двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение. ДН 3 ст., ИВЛ. Инфаркт миокарда передней стенки ЛЖ 2 типа. Острая сердечная недостаточность (ОСН) IV (Killip).

На аутопсии диагноз новой коронавирусной инфекции был подтвержден. При исследовании легких выявлено субтотальное поражение нижней доли справа и полисегментарные изменения остальных долей с признаками ОРДС в фазе пролиферации и фиброза. В просвете коронарных артерий сердца выявлено большое количество каменистой плотности атеросклеротических бляшек, неравномерно

сужающих просвет сосудов не более 60%. Признаков дестабилизации бляшек и внутрикоронарных тромбозов не выявлено. В миокарде передней стенки ЛЖ определялся трансмурально расположенный участок пестрого вида буровато-темно-красного цвета, несколько западающий с разреза, гистологическое исследование обнаружило некроз кардиомиоцитов с очаговой геморрагической и скудной лейкоцитарной инфильтрацией. В проекции одного из участков некроза ряд сосудов микроциркуляторного русла обтурирован фибриновыми тромбами, на эндокарде в проекции участков некроза обнаружены тромбоцитарные массы.

Таким образом, диагноз ИМ 2 типа вследствие тромбоза сосудов микроциркуляторного русла был подтвержден.

Резюме случая

Представленный случай демонстрирует один из вероятных сценариев развития тяжелого/фатального поражения сердца при COVID-19 у пожилого пациента с крайне отягощенным коморбидным фоном. Прогредентное течение легочного поражения с сопутствующей гипоксемией и развитие микроваскулярного тромбоза коронарного русла в рамках COVID-19-опосредованной коагулопатии привели к развитию критического ишемического дисбаланса на фоне сформированного диффузного коронарного атеросклероза. Потребность миокарда в кислороде превысила возможности его доставки, что закончилось дефицитом кровоснабжения сердечной мышцы и развитием ИМ. Лабораторные и инструментальные данные позволили диагностировать ИМ с элевацией сегмента ST, однако от КАГ было решено воздержаться по соображениям, изложенным выше. Результаты аутопсии подтвердили клиническое предположение, что имело место развитие ИМ 2 типа. Проведение КАГ в подобной ситуации оказалось бы нерезультативным, поскольку не было субстрата для коронарного стентирования.

Механизмы кардиального повреждения у пациента Г. представлены на Схеме 1.

Клиническое наблюдение 2

Пациент Г., 70 лет поступил в ОРИТ после эпизода внезапной смерти на догоспитальном этапе.

Из анамнеза известно, что в течение 20 лет страдает СД и АГ, около 10 лет получает лечение ПГД. За 4 дня до поступления отметил появление лихорадки до 39°C, кашля и прогрессирующей одышки. ПЦР COVID-19 +. Назначено лечение плаквенилом и азитромицином в рекомендуемых дозировках.

При поступлении состояние тяжелое, проводится ИВЛ и прессорная поддержка в связи с нестабильной гемодинамикой.

По данным МСКТ ОГК (Рис. 2А) в легких – множественные, преимущественно шаровидные очаги, местами сливающиеся друг с другом, большинство из них окружены «галом». Обращало на себя внимание наличие двустороннего плеврального выпота, нетипичного для КТ-картины COVID-19.

На ЭКГ: ритм синусовый, правильный, ЧСС 50 уд в мин, признаки гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), значительное удлинение QTc интервала до 520 мс (норма до 430 мс), отрицательные зубцы Т в отведениях I, II, V5, V6 (Рис. 2Б).

TnI – 1,9 нг/мл, NT-pro-BNP – 7000 пг/мл (норма <153 пг/мл), СРБ – 30 мг/л (норма <6/л).

По данным ЭхоКГ-исследования выявлено значительное снижение систолической функции обоих желудочков (ФВЛЖ 25%), расширение всех полостей сердца, в большей степени – левых отделов, умеренная легочная гипертензия (Табл. 1).

На основании данных ЭКГ была заподозрена кардиотоксичность сочетанного применения плаквенила и азитромицина. Эпизод внезапной смерти на догоспитальном этапе трактовался как остановка кровообращения вследствие желудочковой тахикардии (ЖТ) или фибрилляции желудочков (ФЖ). Бивентрикулярная систолическая дисфункция (по данным ЭхоКГ) и повышение маркеров повреждения миокарда рассматривались в рамках постреанимационного синдрома. Был продолжен комплекс интенсивной терапии, плаквенил и азитромицин отменены.

Таблица 1 | Table 1

Результаты ЭхоКГ-исследования при поступлении и через 7 дней
The results of Echo study at admission and after a week

ЭхоКГ параметр	Исходно	Через 7 дней
ФВЛЖ, %	25	50
TAPSE, см	1,4	1,7
ИКДО, мл/м ²	80	75
ИОЛП, мл/м ²	40	38
ПЖ апик, см	4,0	3,7
ИММЛЖ, г/м ²	163	163
СДЛА, мм рт.ст.	45	35
ДДЛЖ, тип	II	I

ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка (N >55%); TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (N >1,7 см); ИКДО – индекс конечнодиастолического объема левого желудочка (N ≤75 мл/м²); ИОЛП – индекс объема левого предсердия (N ≤34 мл/м²); ПЖ апик – размер правого желудочка из апикального доступа (N ≤3,6 см); ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка (N ≤115 г/м² (муж)); СДЛА – систолическое давление в легочной артерии (N ≤30 мм рт.ст.); ДДЛЖ – диастолическая функция левого желудочка.

LVEF – left ventricular ejection fraction (N >55%); TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion (N >1,7 cm); LVEDVi – left ventricular end-diastolic volume index (N ≤75 ml/m²); LAVi – left atrial volume index (N ≤34 ml/m²); RV – right ventricle (N ≤3,6 cm (apical)); LVMi – left ventricular mass index (N ≤115 g/m² (male)); sPAP – systolic pulmonary artery pressure (N ≤30 mm Hg); LVDF – left ventricular diastolic function.

Спустя 7 суток на фоне стабилизации гемодинамики и полной отмены препаратов, потенциально удлиняющих QT интервал, отмечалась нормализация QTc интервала до 400 мс, которая сопровождалась появлением глубоких отрицательных зубцов Т практически во всех отведениях (Рис. 3Б). Сохранились высокие показатели TnI – 1,8 нг/мл.

По данным повторного ЭхоКГ выявлена существенная положительная динамика: улучшение систолической функции ЛЖ (ФВЛЖ 50%) и ПЖ (TAPSE 1,7 см), некоторое уменьшение размеров левых отделов сердца (ИКДО 75 мл/м², ИОЛП 38 мл/м²), улучшение ДФЛЖ. Показатель СДЛА составил 35 мм рт.ст. (Табл. 1). ЭхоКГ-исследования в дальнейшем проводились дважды, результаты оставались стабильными.

Формирование глубоких отрицательных зубцов Т, высокие показатели TnI клинически трактовались как острое повреждение миокарда, характер которого требовал уточнения. С учетом выраженной положительной динамики по результатам ЭхоКГ,

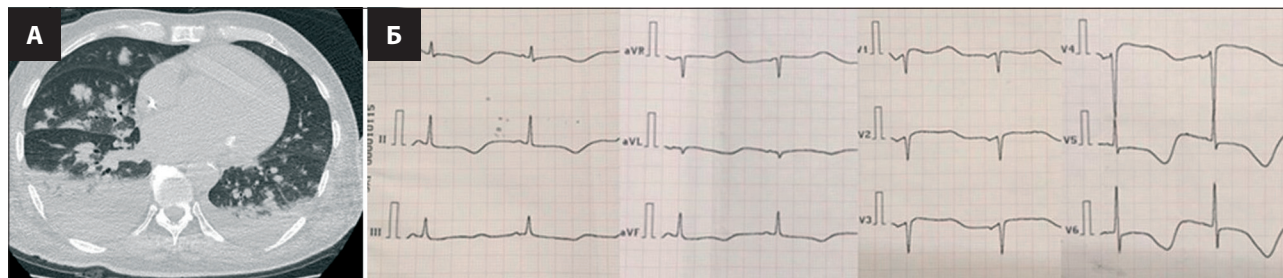


Рис. 2. А – МСКТ ОГК при поступлении; Б – ЭКГ при поступлении

Fig. 2. A – Chest CT scan at admission; B – ECG at admission



Рис. 3. А – МСКТ ОГК в динамике; Б – ЭКГ в динамике через 7 суток после отмены плаквенила и азитромицина

Fig. 3. А – Chest CT scan in dynamics; Б – ECG in dynamics after a week after azithromycin and plaquenil withdrawal

предположение о развитии инфаркта миокарда без подъема ST (ИМбПST) было отвергнуто и в качестве рабочей диагностической концепции был принят COVID-19-ассоциированный миокардит. Продолжен комплекс интенсивной терапии, к лечению добавлен преднизолон 90 мг в сутки.

При контрольной МСКТ ОГК, проведенной через 2 недели после поступления, отмечался полный регресс видимых ранее патологических изменений (Рис. 3А).

Тем не менее, концентрация TnI оставалась повышенной (1,7 нг/мл). Состояние пациента стабилизировалось, была проведена деканюляция трахеи,

показатели SpO_2 по данным пульсоксиметрии составляли 97% на самостоятельном дыхании. Пациент готовился к переводу в нефрологическое отделение, но, к сожалению, внезапно скончался от ФЖ.

На основании имевшихся клинико-инструментальных и лабораторных данных окончательный клинический диагноз был сформулирован как:

Основной: Новая коронавирусная инфекция COVID-19, тяжелое течение. ПЦР+.

Конкурирующий: СД 2 типа тяжелого течения.

Осложнения: ХБП5А, ТПН, ПГД, АГШ. Двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение – ДН 3 ст., ИВЛ. Миокардит в рамках инфекции COVID-19.

При патологоанатомическом исследовании диагноз коронавирусной инфекции с преимущественным поражением легких и миокарда подтвержден.

Стенки коронарных артерий были кальцинированы, в интима определялись атеросклеротические бляшки, равномерно сужающие их просвет на 40-50%. Признаки дестабилизации бляшек и кровоизлияний в интима коронарных артерий не обнаружены. Макроскопически миокард глинисто-серого цвета с мелкими серо-белесыми нитевидными прослойками. По данным гистологического исследования были выявлены структурные изменения, соответствующие активному миокардиту без фиброза в виде интерстициальных очагов из лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток (Рис. 4А, Б). Результаты гистологического исследования соответствовали Даласским критериям вирусного миокардита. Для определения степени выраженности иммунного ответа было проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с антителами к Rabbit anti-Human CD3 и Monoclonal Mouse Anti-Human CD68 (Рис. 4В, Г). Полученные ИГХ характеристики соответствовали активному продуктивному миокардиту с преобладанием реакций иммунного клеточного ответа.

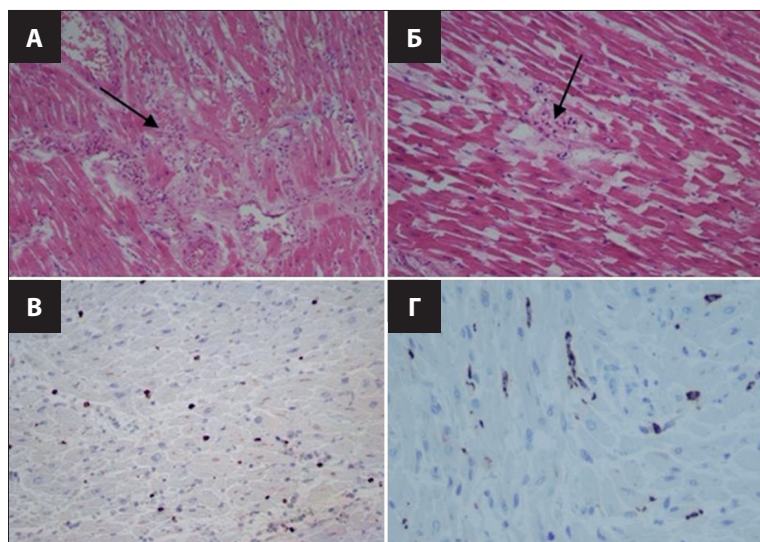


Рис. 4. А, Б – Гистологическое исследование миокарда.

Стрелками указаны периваскулярные интерстициальные очаги инфильтрации, вокруг которых – кардиомиоциты с признаками повреждения, гиперхромией и эозинофилией саркоплазмы;

В, Г – Иммуногистохимическое исследование миокарда;

В – Количество CD3-позитивных клеток составило не менее 5 Т-лимфоцитов в большом поле зрения;

Г – Количество CD68-позитивных клеток – не менее 5-7 макрофагов в большом поле зрения

Fig. 4. А, Б – Myocardial histological study.

There are perivascular interstitial inflammatory infiltrates (indicated on photo by arrows) around cardiac myocytes with some injury changes, nuclear hyperchromia and eosinophilic sarcoplasm;

С, Д – Myocardial immunohistochemical study;

С – There are more than five CD3-positive T cells that seen in the one power field;

Д – There are more than five-seven CD68-positive macrophages that seen in the one power field

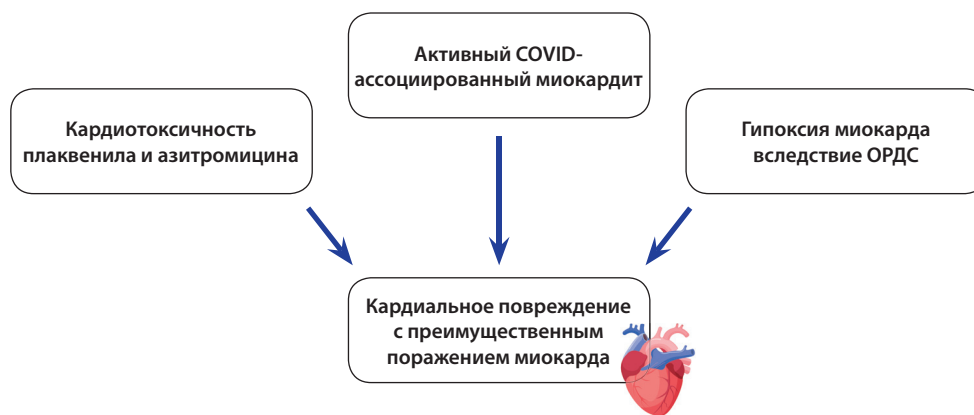


Схема 2. Механизмы кардиального повреждения у пациента Г.

Scheme 2. Mechanism of cardiac injury in patient Г.

Резюме случая

Представленный случай демонстрирует ряд важных особенностей клинического течения тяжелой коронавирусной инфекции у пациента с отягощенным коморбидным фоном. Пожилой возраст, СД, АГ, ХБП 5Д, двустороннее поражение легких с развитием ОРДС – эти факторы уже в дебюте заболевания представлялись вескими основаниями для *prognosis pessima*. Тем не менее, на фоне проводимой терапии удалось достичь практически полного разрешения ОРДС и связанных с ним дыхательных и гипоксемических расстройств.

Ведущую роль в танатогенезе сыграло именно многокомпонентное поражение сердца: вначале – проаритмогенный эффект сочетанного применения азитромицина и плаквенила, в финале – электрическая нестабильность миокарда вследствие активного продуктивного вирусного миокардита. Подобное сочетание – один из вероятных клинических сценариев поражения сердца при COVID-19.

Механизмы кардиального повреждения у пациента Г. представлены на Схеме 2.

Клиническое наблюдение 3

Пациент М., 34 лет, доставлен бригадой СМП в ОРИТ с клиникой тяжелого ОРДС и подтвержденным COVID-19 (ПЦР+). Из анамнеза известно, что с подросткового возраста страдает СД 1 типа, АГ, в течение 5 лет находится на ПГД, в 2019 г. перенес ампутацию обеих голеней.

При поступлении на МСКТ ОГК – типичная КТ картина COVID-19 (2-3 ст.).

В течение 2-х недель проводилась ИВЛ и комплексная интенсивная терапия.

К моменту первичного кардиологического осмотра состояние стабилизировалось, пациент находился на вспомогательной ИВЛ, в сознании, сатурация удовлетворительная. Поводом к консультации кардиолога послужило нарастание ДН на фоне положительной клинико-инструментальной динамики течения ОРДС.

На КТ ОГК, выполненном накануне – увеличение объема жидкости в полости перикарда (Рис. 5А). На ЭКГ в момент осмотра кардиолога (Рис. 5В): депрессия RQ-сегмента, подъем ST в грудных отведениях до 5 мм без реципрокных изменений. Определялся повышенный уровень TnI – 1,9 нг/мл. Особенности изменений на ЭКГ позволили заподо-

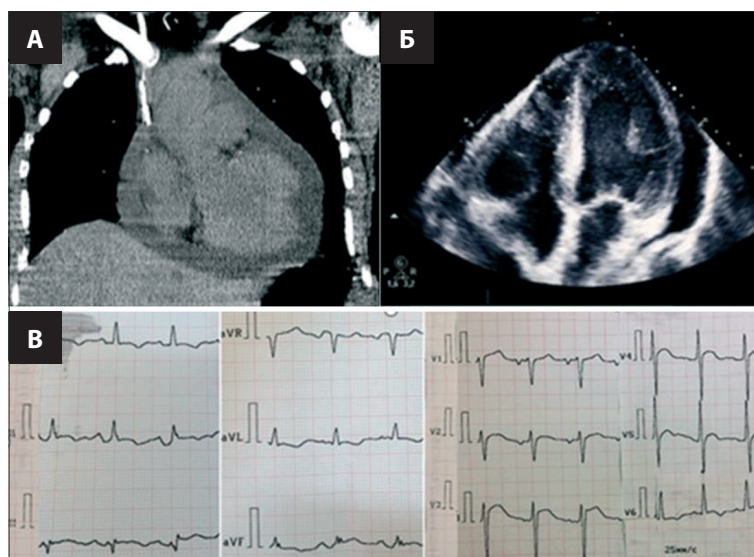


Рис. 5. А – ГМСКТ ОГК до перикардиоцентеза; Б – ЭхоКГ до перикардиоцентеза; В – ЭКГ до перикардиоцентеза

Fig. 5. А – Chest CT scan before pericardiocentesis; Б – Echo before pericardiocentesis; В – ECG before pericardiocentesis

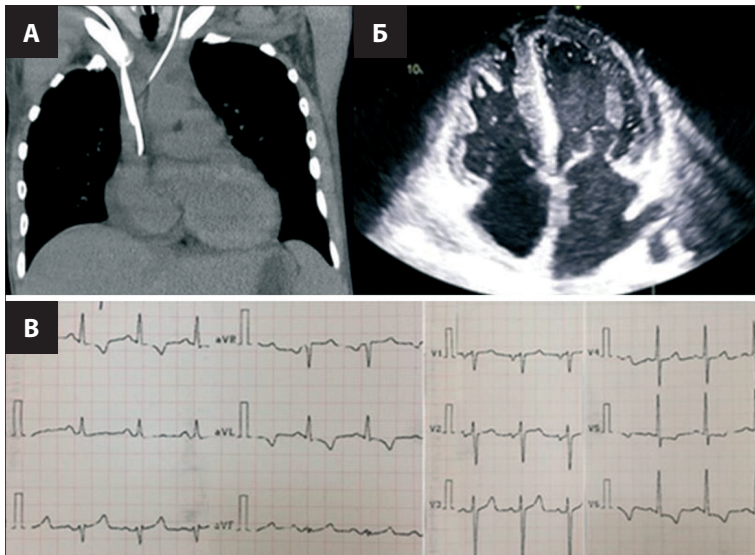


Рис. 6. А – МСКТ ОГК после перикардиоцентеза; Б – ЭхоКГ после перикардиоцентеза; В – ЭКГ после перикардиоцентеза

Fig. 6. A – Chest CT scan after pericardiocentesis; B – Echo after pericardiocentesis; C – ECG after pericardiocentesis

зритель развитие перикардита. Проведено экстренное ЭхоКГ-исследование.

На ЭхоКГ (Рис. 5Б) – в полости перикарда около 1100 мл жидкости, определяются косвенные признаки тампонады сердца (зависимость скоростных показателей трансмитрального и транстрикуспидального кровотоков от фаз дыхания, превышающая физиологическую, коллапс свободных стенок ПП и ПЖ, при кратковременном отключении от ИВЛ нижняя полая вена (НПВ) не коллабирует на спонтанном вдохе). Выраженная ГЛЖ (ИММЛЖ 206 г/м²), расширение полостей обоих предсердий (ИОЛП 42 мл/м², ИОПП 36 мл/м²). Систолическая функция ПЖ сохранена, СДЛА 35 мм рт.ст., гемодинамически значимые клапанные регургитации не определяются.

По жизненным показаниям проведен перикардиоцентез, эвакуировано 1000 мл геморрагической

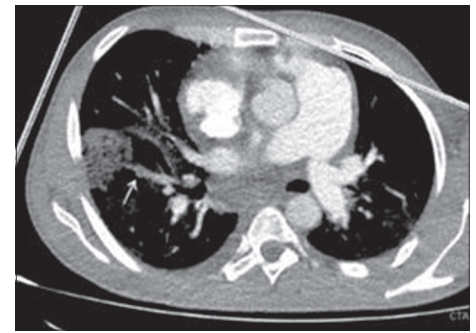


Рис. 7. МСКТ-ангиография ЛА

Fig. 7. CT angiography of pulmonary artery

жидкости, установлен дренаж в полость перикарда. На контрольном ЭхоКГ после перикардиоцентеза данных за наличие жидкости в полости перикарда не получено (Рис. 6Б). На ЭКГ: PQ – сегмент изоэлектричен, подъем ST отсутствует, (Рис. 6В). На контрольной КТ ОГК (через 5 дней) в перикарде – следовые количества жидкости (Рис. 6А), к терапии добавлены преднизолон и колхицин.

Явления ДН полностью регрессировали, пациент деканюлирован и переведен в нефрологическое отделение на долечивание, через 7 дней выписан с клиническим улучшением.

Через 10 дней после выписки в ходе диализной сессии появились боли в правой половине грудной клетки, выросла одышка, отмечен субфебрилитет 37,8°C. Пациент повторно госпитализирован. ЭКГ – без особенностей. На ЭхоКГ при поступлении – данных за наличие жидкости в полости перикарда не получено, клапанные регургитации не увеличились, несколько выросло СДЛА до 40 мм рт.ст., данных за перегрузку правых отделов сердца не получено. ТnI 1,5 нг/мл, D-димер 2280 нг/мл (норма 0-500 нг/мл) С учетом имевшихся клинико-инструментальных данных принято решение об экстренном проведении МСКТ-ангиографии легочной арте-

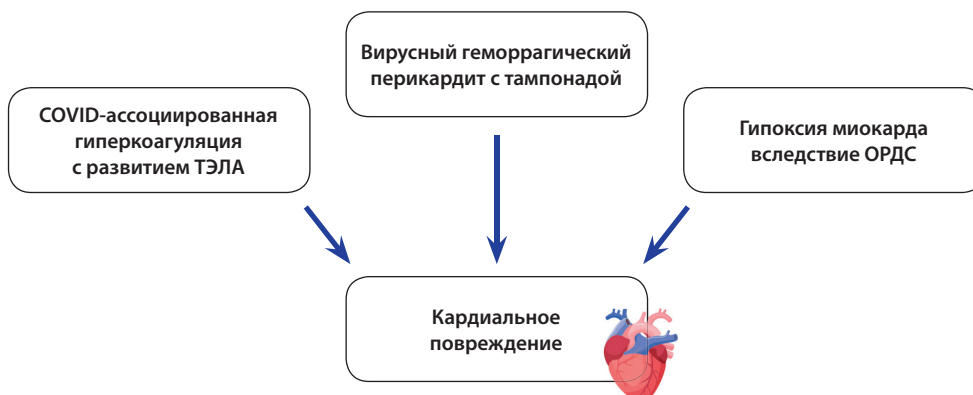


Схема 3. Механизмы кардиального повреждения у пациента М.

Scheme 3. Mechanism of cardiac injury in patient M.

рии (ЛА) и ее ветвей. Выявлены признаки тромбоза субсегментарной ветви ЛА справа с формированием инфарктной пневмонии (Рис. 7).

Проведена активная антикоагулянтная и антибактериальная терапия, пациент выписан с улучшением через 10 дней.

Резюме случая

В представленном наблюдении ведущим клиническим синдромом была рецидивирующая одышка. В дебюте и разгаре заболевания ее причиной был ОРДС. Перед отлучением от респиратора нарастание одышечного синдрома явилось следствием развития острой сердечной недостаточности на фоне тампонады сердца. При повторной госпитализации причиной очередного нарастания одышки стала ДН вследствие ТЭВЛА. В каждом из этих эпизодов в той или иной степени имело место кардиальное повреждение в диапазоне от жизнеугрожающей тампонады сердца до перегрузки правых отделов сердца давлением вследствие ТЭВЛА.

Механизмы кардиального повреждения у пациента М. представлены на Схеме 3.

Обсуждение

По мере распространения пандемии новой коронавирусной инфекции растет количество публикаций, посвященных COVID-19-ассоциированным поражениям сердца. Диагностически значимое повышение маркеров повреждения миокарда, особенно – высоко чувствительного TnI, зафиксировано у 20-30% пациентов, госпитализированных с тяжелым течением заболевания в Китае [5, 22, 23]. Сходные данные, полученные европейскими и североамериканскими исследователями, позволили сфокусировать внимание экспертов на проблеме вовлечения сердечно-сосудистой системы в комплекс патологических процессов, обусловленных COVID-19 [3, 24]. Клиническая важность данной проблемы подчеркивается большим количеством сообщений, свидетельствующих о прямой связи кардиоваскулярных событий в ходе госпитализаций с неблагоприятным течением и исходом новой коронавирусной инфекции [4, 6, 25-27]. Важным представляется фенотипирование поражения сердца, что, в перспективе, позволит определить/уточнить конкретные терапевтические подходы. На основании анализа текущих, постоянно обновляющихся литературных данных, можно выделить ряд вариантов поражения сердца при COVID-19, которые в настоящее время следует рассматривать только как рабочие диагностические концепции.

1. Лабораторные признаки повреждения миокарда.

Высокая частота встречаемости пациентов с диагностически значимым повышением concentra-

ции TnI является одной из особенностей пандемии COVID-19 [6, 25, 26, 28]. Опыт изучения предшествующих эпидемий, включая родственные по этиологии SARS и MERS, свидетельствует, что повышение маркеров повреждения миокарда наблюдалось не более чем в 10% случаев. При этом верифицированные при жизни или post mortem поражения сердца встречались редко и не являлись определяющими причинами летальных исходов [2, 13, 26]. Иная ситуация складывается при COVID-19: помимо большого количества TnI-позитивных пациентов, обращают на себя внимание высокие показатели летальности в этой группе. По данным ряда исследователей, летальность среди пациентов с исходно высокими показателями TnI превышает 50% [5-8, 29]. С другой стороны, примерно в половине случаев установленного диагностически значимого повышения TnI верифицировать клинко-инструментальные признаки поражения сердца не удалось. Высказывается предположение, что высокие показатели TnI следует оценивать в более широком контексте – как важный лабораторный предиктор неблагоприятного течения и исхода заболевания наравне с маркерами воспаления и цитокинового шторма. Стойкое повышение TnI рассматривают как показатель вовлечения сердца в синдром полиорганной недостаточности (СПОН) – основной детерминанты неблагоприятного прогноза [12, 22, 23, 30-32]. Повышение маркеров повреждения миокарда и осложненное течение заболевания взаимосвязаны, патологические механизмы данной взаимосвязи активно изучаются.

2. Инфаркт миокарда

Частота встречаемости ИМ при COVID-19 в настоящее время не определена; текущие данные ограничиваются небольшими выборками пациентов. Главным образом, речь идет о ИМ 1 типа (вследствие обструктивного поражения коронарных артерий сердца) и ИМ 2 типа (вследствие ишемического дисбаланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставке). Тяжелое течение новой коронавирусной инфекции создает очевидные патогенетические предпосылки для ИМ обоих типов. В первом случае коронаротромбоз в рамках COVID-19-ассоциированной коагулопатии и/или дестабилизация атеросклеротической бляшки в ответ на избыточную воспалительную реакцию по отдельности или в совокупности могут привести к развитию классического ИМ с подъемом сегмента ST. Наличие стойкой гипоксемии при ОРДС, нестабильность гемодинамики вследствие СПОН, могут закончиться формированием ИМ у пациентов без исходного обструктивного поражения коронарного русла [6, 28, 32].

3. Миокардиты и перикардиты

Развитие миокардита в ответ на любую вирусную инфекцию, включая COVID-19, представляется

весьма вероятным сценарием поражения сердца. Теоретически есть основания говорить о возможности непосредственного проникновения вируса в миокард с формированием как прямого, так и опосредованного аутоиммунного воспалительного поражения сердечной мышцы. Тем не менее, к настоящему времени опубликовано небольшое количество сообщений о верифицированных COVID-ассоциированных миокардитах [33-38]. Авторы подчеркивают сложности корректной постановки диагноза миокардита, прежде всего связанные с ограниченной доступностью высокотехнологичных диагностических возможностей в условиях пандемии (МРТ с парамагнитным контрастированием, эндомиокардиальная биопсия). Кроме того, имеются существенные расхождения в диагностических критериях миокардита между европейскими и китайскими экспертами [36]. В текущих публикациях в случаях, подозрительных на развитие миокардита, но без убедительной доказательной базы, авторы предпочитают использовать термин «острое повреждение миокарда». Поэтому на сегодняшний день создается впечатление, что истинное распространение миокардита в популяции COVID-19 точно не определено.

Крайне редко встречаются описания перикардитов при новой коронавирусной инфекции. По немногочисленным данным, речь идет об экссудативных геморрагических перикардитах с быстрым накоплением выпота в полости перикарда и развитием тампонады сердца. Примечательно, что после перикардиоцентеза и назначения стандартной превентивной терапии геморрагическая экссудация не рецидивирует [39-41].

Другие возможные поражения сердца представлены в единичных наблюдениях и судить об их истинной распространенности не представляется возможным. К ним относятся случаи развития стресс-индуцированной кардиомиопатии Такоцубо, инфаркты без обструктивного поражения коронарных артерий [23, 42].

Течение COVID-19 у пациентов, находящихся на ПГД, описано в небольших наблюдательных исследованиях [18-20, 43]. Отмечается, что у пациентов с ХБП 4-5 стадии новая коронавирусная инфекция протекает тяжелее, чем в общей популяции. Особенно эта закономерность характерна для диализных больных. В частности, показатели летальности пациентов на ПГД существенно превышают таковые в общей популяции: 25-41% vs 3,8% [1, 18, 19, 20]. Существует несколько причин, объясняющих такое положение дел. Прежде всего, пациенты на ПГД в подавляющем большинстве случаев коморбидны по целому ряду тяжелых хронических заболеваний (ССЗ, СД, ХСН, онкозаболевания). У пациентов на ПГД риск развития тяжелого ОРДС существенно выше, чем в общей популяции. Соответственно, возрастают и риски развития острого поражения сердца наравне с декомпенсацией ранее сформированной

кардиологической патологии [15, 16, 44-46]. Однако самым важным фактором, определяющим тяжесть течения COVID-19 у этой категории пациентов, является наличие взаимоотношающихся патофизиологических процессов, синергичных таковым при новой коронавирусной инфекции. В условиях уремической среды формируется эндотелиальная дисфункция, персистируют процессы хронического воспаления с высокой концентрацией провоспалительных цитокинов, развивается хроническое повреждение миокарда, сопровождающееся повышенным уровнем кардиоспецифических маркеров, прогрессирует легочная гипертензия, приводящая к систолической дисфункции ПЖ и формируются васкуло- и коагулопатия с тенденцией к образованию артериальных и венозных тромбозов. Колебания волемического статуса, связанный с ними гемодинамический стресс и риски развития перикардиальных синдромов дополняют картину тяжелой полиморбидности диализного пациента [15, 18, 21, 47-50]. Таким образом, ПГД как таковой является мощным фактором риска тяжелого течения COVID-19.

Заключение

Представленная серия клинических наблюдений демонстрирует вероятные сценарии поражения сердца у диализных пациентов. Анализ, обобщение и, возможно, переосмысление опыта пандемии — только часть нашей ближайшей перспективы. Предстоит новая череда вызовов, связанная с неизбежными последствиями COVID-19 у пациентов на ПГД.

Авторы выражают искреннюю благодарность и признательность коллегам 52 ГКБ г. Москвы за самоотверженный труд во время эпидемии COVID-19

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. John Hopkins University in medicine coronavirus resource Center. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed on July 1, 2020.
2. Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B. et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. J Cardiovasc Electrophysiol. 2020;31: 1003-1008.
3. Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options [published online ahead of print, 2020 Apr 30]. Cardiovasc Res. 2020;cvaa106. doi:10.1093/cvr/cvaa106.
4. Babapoor-Farrokhran S., Gill D., Walker J. et al. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms [published

online ahead of print, 2020 Apr 28]. *Life Sci.* 2020; 253:117723. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117723.

5. *Zhu H., Rhee J.W., Cheng P. et al.* Cardiovascular Complications in Patients with COVID-19: Consequences of Viral Toxicities and Host Immune Response [published correction appears in *Curr Cardiol Rep.* 2020 May 13;22(5):36]. *Curr Cardiol Rep.* 2020; 22(5):32. Published 2020 Apr 21. doi: 10.1007/s11886-020-01292-3.

6. *Clerkin K.J., Fried J.A., Raikhelkar J. et al.* COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2020; 141(20):1648-1655. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941.

7. *Deng Q., Hu B., Zhang Y. et al.* Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. *Int J Cardiol.* 2020; 311:116-121. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.03.087.

8. *Aghagholi G., Gallo Marin B., Soliman L.B., Sellke F.W.* Cardiac involvement in COVID-19 patients: Risk factors, predictors, and complications: A review. *J Card Surg.* 2020; 35(6):1302-1305. doi:10.1111/jocs.14538.

9. *Rosen R.J.* Thrombotic complications in critically ill patients with COVID 19. *Thromb Res.* 2020; 191:56. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.032.

10. *Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M. et al.* Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020; 191:145-147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.

11. *van Nieuwkoop C.* COVID-19 associated pulmonary thrombosis. *Thromb Res.* 2020; 191:151. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.042.

12. *Gupta A.K., Jneid H., Addison D. et al.* Current Perspectives on Coronavirus Disease 2019 and Cardiovascular Disease: A White Paper by the JAHA Editors. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9(12):e017013. doi: 10.1161/JAHA.120.017013.

13. *Liu P.P., Blet A., Smyth D., Li H.* The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System [published online ahead of print, 2020 Apr 15]. *Circulation.* 2020; 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549.

14. *Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al.* Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area [published online ahead of print, 2020 Apr 22] [published correction appears in doi: 10.1001/jama.2020.7681]. *JAMA.* 2020; 323(20):2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.

15. *Henry B.M., Lippi G.* Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol.* 2020; 52(6):1193-1194. doi: 10.1007/s11255-020-02451-9.

16. *Sarnak M.J., Jaber B.L.* Pulmonary infectious mortality among patients with end-stage renal disease. *Chest.* 2001; 120(6):1883-1887. doi: 10.1378/chest.120.6.1883.

17. *Saran R., Robinson B., Abbott K.C. et al.* US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2019; 73(3S1):A7-A8. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.01.001.

18. *Scarpioni R., Manini A., Valsania T. et al.* Covid-19 and its impact on nephropathic patients: the experience at Ospedale "Guglielmo da Saliceto" in Piacenza. *G Ital Nefrol.* 2020;

37(2):2020-vol2. Published 2020 Apr 9.

19. *Alberici F., Delbarba E., Manenti C. et al.* A report from the Brescia Renal COVID Task Force on the clinical characteristics and short-term outcome of hemodialysis patients with SARS-CoV-2 infection. *Kidney Int.* 2020; 98(1):20-26. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.030.

20. *Goicoechea M., Sánchez Cámara L.A., Macías N. et al.* COVID-19: Clinical course and outcomes of 36 maintenance hemodialysis patients from a single center in Spain [published online ahead of print, 2020 May 11]. *Kidney Int.* 2020; doi: 10.1016/j.kint.2020.04.031.

21. *Valeri A.M., Robbins-Juarez S.Y., Stevens J.S. et al.* Presentation and Outcomes of Patients with ESKD and COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020; 31(7):1409-1415. doi: 10.1681/ASN.2020040470.

22. *Deng Q., Hu B., Zhang Y. et al.* Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Apr 8]. *Int J Cardiol.* 2020; S0167-5273(20)31115-3. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.03.087.

23. *Long B., Brady W.J., Koyfman A., Gottlieb M.* Cardiovascular complications in COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 18]. *Am J Emerg Med.* 2020; S0735-6757(20)30277-1. doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.048.

24. *Hendren N.S., Drazner M.H., Bozkurt B., Cooper L.T.* Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome [published online ahead of print, 2020 Apr 16]. *Circulation.* 2020; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349.

25. *Tersalvi G., Vicenzi M., Calabretta D. et al.* Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms [published online ahead of print, 2020 Apr 18]. *J Card Fail.* 2020; S1071-9164(20)30357-2. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.04.009.

26. *Cremer P.C.* SARS-CoV-2 and myocardial injury: Few answers, many questions [published online ahead of print, 2020 May 5]. *Cleve Clin J Med.* 2020; 10.3949/ccjm.87a.ccc001. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc001.

27. *Barison A., Aimo A., Castiglione V. et al.* Cardiovascular disease and COVID-19: les liaisons dangereuses [published online ahead of print, 2020 May 11]. *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 2047487320924501. doi: 10.1177/2047487320924501.

28. *Lai C.C., Ko W.C., Lee P.I. et al.* Extra-respiratory manifestations of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 22]. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 106024. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106024.

29. *Xiong T.Y., Redwood S., Prendergast B., Chen M.* Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J.* 2020; 41(19):1798-1800. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa231.

30. *Shi S., Qin M., Shen B. et al.* Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Mar 25]. *JAMA Cardiol.* 2020; e200950. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.

31. *Bandyopadhyay D., Akhtar T., Hajra A. et al.* COVID-19 Pandemic: Cardiovascular Complications and Future Implications [published online ahead of print, 2020 Jun 23]. *Am J Cardiovasc*

Drugs. 2020;1-14. doi: 10.1007/s40256-020-00420-2.

32. Böhm M., Frey N., Giannitsis E. et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and its implications for cardiovascular care: expert document from the German Cardiac Society and the World Heart Federation [published online ahead of print, 2020 May 27]. Clin Res Cardiol. 2020; 1-14. doi: 10.1007/s00392-020-01656-3.

33. Doyen D., Mocerri P., Ducreux D., Dellamonica J. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes. Lancet. 2020; 395(10235):1516. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30912-0.

34. Kim I.C., Kim J.Y., Kim H.A., Han S. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient. Eur Heart J. 2020; 41(19):1859. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa288.

35. Zeng J.H., Liu Y.X., Yuan J. et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. Infection. 2020; 1-5. doi: 10.1007/s15010-020-01424-5.

36. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Благова О.В. и др. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования. Кардиология. 2020; 60(7):4-10. doi.org/10.18087/cardio.2020.7.n1209.

Kogan E. A., Berezovskiy Yu. S., Blagova O. V. et al. Myocarditis in Patients with COVID-19 Confirmed by Immunohistochemical. Kardiologiya. 2020; 60(7):4-10. doi.org/10.18087/cardio.2020.7.n1209.

37. Craver R., Huber S., Sandomirsky M. et al. Fatal Eosinophilic Myocarditis in a Healthy 17-Year-Old Male with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Fetal Pediatr Pathol. 2020;39(3):263-268. doi:10.1080/15513815.2020.1761491

38. Потешкина Н.Г., Лысенко М.А., Ковалевская Е.А. и др. Кардиальное повреждение у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. Артериальная гипертензия. 2020;26(3):277-287. doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-3-277-287

Poteshekina N.G., Lysenko M.A., Kovalevskaya E.A. et al. Cardiac damage in patients with COVID-19 coronavirus infection. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2020;26(3):277-287. (In Russ.) doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-3-277-287.

39. Dabbagh M.F., Aurora L., D'Souza P. et al. Cardiac Tamponade Secondary to COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 23]. JACC Case Rep. 2020; 10.1016/j.jaccas.2020.04.009. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.04.009.

40. Asif T., Kassab K., Iskander F., Ahjousef T. Acute Pericarditis and Cardiac Tamponade in a Patient with COVID-19: A Therapeutic Challenge. Eur J Case Rep Intern Med. 2020; 7(6):001701. Published 2020 May 6. doi: 10.12890/2020_001701.

41. Вечорко В.И., Гордеев И.Г., Губарева Е.В. и др. Больной с COVID-19 на фоне недавней трансплантации сердца. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(5):3904. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3904.

Vechorko V.I., Gordeev I.G., Gubareva E.V. et al. COVID-19 infection after recent heart transplantation: a case report. Russian Journal of Cardiology. 2020; 25(5):3904. (In Russ.) doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3904.

42. Е. М. Зельтень-Абрамов, Н.И. Белавина, Н.Ф.

Фролова и др. Стресс-индуцированная кардиомиопатия у пациентки с фульминантным течением COVID-19 в ранние сроки после аллотрансплантации почки (Наблюдение из практики и краткий обзор литературы) Клиническая нефрология 2020; 2:10-15 doi: https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2020.2.10-15.

Zelytny-Abramov E.M., Belavina N.I., Frolova N.F. et al. Stress-induced cardiomyopathy in a patient with fulminant COVID-19 at an early date after kidney transplantation (Case Study and Review of Literature) Klinicheskaya Nefrologiya 2020; 2:10-15 (In Russ.) doi: https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2020.2.10-15.

43. Wang R., Liao C., He H. et al. COVID-19 in Hemodialysis Patients: A Report of 5 Cases. Am J Kidney Dis. 2020; 76(1):141-143. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.03.009.

44. Trujillo H., Caravaca-Fontán F., Sevillano Á. et al. SARS-CoV-2 Infection in Hospitalized Patients with Kidney Disease [published online ahead of print, 2020 May 1]. Kidney Int Rep. 2020; 10.1016/j.ekir.2020.04.024. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.024.

45. Meijers B., Messa P., Ronco C. Safeguarding the Maintenance Hemodialysis Patient Population during the Coronavirus Disease 19 Pandemic. Blood Purif. 2020; 49(3):259-264. doi: 10.1159/000507537.

46. Sullivan M.K., Rankin A.J., Jani B.D. et al. Associations between multimorbidity and adverse clinical outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2020;10(6):e038401. Published 2020 Jun 30. doi: 10.1136/bmjopen-2020-038401.

47. Зельтень-Абрамов Е.М., Потешкина Н.Г., Котенко О.Н. и др. Перикардальные синдромы в нефрологической практике. Нефрология и диализ. 2018; 20(1):64-76. doi: 10.28996/1680-4422-2018-1-64-76.

Zelytny-Abramov E.M., Poteshkina N.G., Kotenko O.N. et al. Pericardial syndromes in nephrologist's practice. Nephrology and Dialysis. 2018; 20(1):64-76. doi: 10.28996/1680-4422-2018-1-64-76. (In Russ.)

48. Jacobs L.H., van de Kerckhof J., Mingels A.M. et al. Haemodialysis patients longitudinally assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and cardiac troponin I assays. Ann Clin Biochem. 2009; 46(Pt4):283-290. doi:10.1258/acb.2009.008197.

49. Roberts M.A., Hare D.L., Macmillan N. et al. Serial increased cardiac troponin T predicts mortality in asymptomatic patients treated with chronic haemodialysis. Ann Clin Biochem. 2009; 46(Pt 4):291-295. doi: 10.1258/acb.2009.008213.

50. Conway B., McLaughlin M., Sharpe P., Harty J. Use of cardiac troponin T in diagnosis and prognosis of cardiac events in patients on chronic haemodialysis. Nephrol Dial Transplant. 2005; 20(12):2759-2764. doi: 10.1093/ndt/gfi125.

Дата получения статьи: 28.07.2020

Дата принятия к печати: 09.09.2020

Submitted: 28.07.2020

Accepted: 09.09.2020

Экулизумаб в лечении АНЦА-ассоциированного васкулита, осложненного Covid-19

Клинические наблюдения

Н.Ф. Фролова¹, Н.А. Томилина^{1,2}, О.Н. Котенко¹, О.Л. Подкорытова¹, Р.Т. Исхаков¹,
С.С. Усатюк¹, З.Ю. Мутовина¹, Г.В. Волгина², Г.В. Малышев¹, В.В. Паршин¹, М.А. Лысенко¹

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения Москвы»,
123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, 3

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова МЗ РФ», 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20, корпус 1

Eculizumab in treatment of ANCA-associated vasculitis complicated with Covid-19

Clinical observations

Nadiya F. Frolova¹, Natalia A. Tomilina^{1,2}, Oleg N. Kotenko¹, Olga L. Podkorytova¹, Rustam T. Ishakov¹,
Sergey S. Usatyuk¹, Zinaida Yu. Mutovina¹, Galina V. Volgina², Grigory V. Malyshev¹, Vassily V. Parshin¹,
Mar'yana A. Lysenko¹

¹ Moscow City Hospital 52, 3/2 Pekhotnaya Str., 123182, Moscow, Russia

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
20 Delegatskaya Str., bld. 1, 127473, Moscow, Russia

Ключевые слова: АНЦА-ассоциированный васкулит, комплемент, альтернативный путь комплемента, анафилатоксин C5a, COVID-19, пневмония, экулизумаб

Резюме

Васкулит, ассоциированный с действием антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) представляет собой аутоиммунное системное тяжелое, часто угрожающее жизни заболевание, которое характеризуется некротизирующим воспалением сосудов малого калибра. В 75-90% случаев при АНЦА-ассоциированном васкулите (ААВ) развивается быстро прогрессирующий пауци-иммунный некротизирующий полулунный гломерулонефрит. Несмотря на современную терапию высокими дозами глюкокортикоидов и циклофосфамидом или ритуксимабом риск смерти больных на первом году болезни повышен в 9 раз по сравнению со здоровыми лицами, что связано с инфекциями и активностью васкулита. В последние годы появились новые данные, которые позволяют полагать, что активация системы комплемента, и в частности, альтернативного пути комплемента, играет важную роль в патогенезе ААВ. Полагают, что нейтрофилы, праймированные инфекцией или провоспалительными цитокинами, высвобождают пропердин, который активирует альтернативный каскад комплемента с расщеплением C5 на C5a и C5b. Анафилатоксин C5a связывается с рецепторами на поверхности нейтрофилов, усиливая их праймирование и активацию и таким образом содействуя воспалению. В рандомизированном клиническом исследовании продемонстрирована эффективность селективного ингибитора C5a-рецептора авакопана при лечении ААВ. Однако в настоящее время авакопан недоступен в повседневной клинической практике. С другой стороны, в литературе имеются сообщения об успешном применении при тяжелом течении ААВ препарата моноклональных антител к C5 – экулизумаба.

В настоящем сообщении мы представляем 4 клинических случая ААВ, осложнившегося COVID-19, когда общепринятая терапия циклофосфамидом не могла быть применена в связи особенно высоким

Адрес для переписки: Проф. Томилина Наталья Аркадьевна, Фролова Надия Фяатовна
e-mail: natomilina@yandex.ru, nadiya.frolova@yandex.ru

Corresponding author: Prof. Natalia A. Tomilina, dr. Nadia F. Frolova
e-mail: natomilina@yandex.ru, nadiya.frolova@yandex.ru

риском тяжелых инфекционных осложнений, и по решению консилиума и специальной врачебной комиссии было предпринято введение экулизумаба вне существующего стандарта (off-label). Принимая такое решение, мы исходили из данных, согласно которым активация комплемента и специально C5a участвуют в развитии острого заболевания легких, индуцированного патогенными вирусами. Более того, в литературе имеются сообщения об успешном применении экулизумаба при тяжелом течении COVID-19. Таким образом мы стремились применить подход, направленный одновременно на патогенетические механизмы как ААВ, так и вирусного поражения легких.

Abstract

Vasculitis associated with the antineutrophilic cytoplasmic antibodies (ANCA) is an autoimmune systemic severe, often life-threatening, disease characterized by necrotizing inflammation of small vessels. In 75-90% of cases of ANCA-associated vasculitis (AAV), a rapidly progressive pauci-immune necrotizing crescentic glomerulonephritis develops. Despite current treatment with high-dose glucocorticoids and either cyclophosphamide or rituximab, patients have a nine-fold increased mortality risk during the first year of disease compared with healthy subjects. This high mortality is attributed mainly to infections and vasculitis activity. Recent data suggest that the activation of the complement system, and in particular the alternative complement pathway, plays a significant role in the pathogenesis of AAV. It has been suggested that neutrophils primed by infection or pro-inflammatory cytokines release properdin, which activates an alternative complement cascade with cleavage of C5 into C5a and C5b. Anaphylatoxin C5a binds to receptors on the surface of neutrophils, enhancing their priming and activation and thus contributing to the inflammation. The randomized clinical trial showed that the selective C5a-receptor inhibitor avakopan was effective in the treatment of AAV. However, avacopan is currently not available in the everyday clinical practice. On the other hand, reports showing successful usage of monoclonal antibody against C5 eculizumab in severe AAV had been published.

Here we present four cases of AAV complicated by COVID-19, for which conventional therapy with cyclophosphamide could not be applied due to the particularly high risk of serious infectious complications, and eculizumab was used off-label by decision of the medical council and special commission. Taking this decision, we took into account data demonstrating the role of complement activation and, in particular, C5a in the pathogenesis of acute lung disease, induced by pathogenic viruses. Moreover, the successful usage of eculizumab in severe COVID-19 was reported recently. Thus, we sought to apply an approach aimed simultaneously at the pathogenetic mechanisms of both AAV and viral lung damage.

Key words: ANCA-associated vasculitis, complement, alternative complement pathway, anaphylatoxin C5a, COVID-19, pneumonia, eculizumab

Введение

Васкулит, ассоциированный с действием анти-нейтрофильных цитоплазматических аутоантител (АНЦА) к миелопероксидазе (МПО) и протеиназе 3 (ПР-3) представляет собой тяжелое и часто угрожающее жизни системное аутоиммунное заболевание, которое характеризуется некротизирующим воспалением сосудов малого калибра [1, 2]. Поражение почек развивается при АНЦА-ассоциированном васкулите (ААВ) в 75-90% случаев и проявляется клинически быстро прогрессирующим гломерулонефритом (БПГН) [3, 4], а гистопатологически – мало-иммунным некротизирующим полулунным гломерулонефритом (ГН), при котором депозиты иммуноглобулинов и комплемента в клубочках отсутствуют или (реже) выявляются лишь в минимальных количествах [5, 6].

Даже в условиях современной терапии ААВ имеет рецидивирующее течение и в целом отличается серьезным прогнозом. Несмотря на применение, согласно действующим рекомендациям, комбинации высоких доз кортикостероидов с ци-

клофосфаном или ритуксимабом, а в ряде случаев и плазмафереза, риск смерти пациентов в течение первого года болезни девятикратно превышает таковой по сравнению с здоровыми лицами, и связан как с активностью васкулита, так и с инфекционными осложнениями [7]. При этом важно отметить, что не собственно заболевание, а именно его иммуносупрессивная терапия, ответственная за развитие инфекционных осложнений, обуславливает немалую часть указанного высокого риска смерти [8]. Кроме того, несмотря на активную иммуносупрессивную терапию, у 15-38% пациентов в течение 5 лет болезни развивается терминальная хроническая почечная недостаточность (тХПН) [9-13].

Представления о патогенезе ААВ и свойственного ему ГН за последние годы претерпели значительные изменения. В частности, к настоящему времени получены убедительные данные о важной роли активации системы комплемента в механизме развития этого заболевания. До недавнего времени вопрос о роли комплемента в патогенезе ААВ не был предметом специального изучения в связи с пауци-иммунной природой этого заболевания, отсутствием,

в большинстве случаев некротизирующего ГН, депозитов комплемента в клубочках, а также с редкостью выявления гипокомплементемии у пациентов с ААВ [14]. Однако в последние годы этот вопрос пересмотрен в связи с появлением данных о несомненной патогенетической роли комплемента, и специально его альтернативного пути, при ААВ.

Первые доказательства участия комплемента в патогенезе ААВ были получены экспериментально, на модели пауци-иммунного некротизирующего полулунного гломерулонефрита у мышей. Было показано, что введение мышам яда кобры, вызывающего истощение комплемента, предупреждает развитие воспалительного процесса в почках и образование полулуний [15]. Выяснилось также, что полулунный ГН не возникает у мышей, нокаутированных по C5 и фактору В альтернативного пути комплемента (АПК), однако развивается у животных, нокаутированных по C4 компоненту классического пути. Эти данные позволили заключить, что активация АПК, в частности – C5 и терминального каскада комплемента играют важную роль в патогенезе ААВ. В подтверждение этой гипотезы было показано, что супернатант из нейтрофилов человека, стимулированных антителами к МПО или PR-3, активирует систему комплемента нормальной сыворотки человека по альтернативному пути за счет высвобождения нейтрофилами ряда комплемент-активирующих продуктов, что в конечном итоге опосредует тяжелое некротизирующее воспаление [15].

В других экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что предварительное введение мышам моноклональных антител, блокирующих C5, предотвращает развитие некротизирующего ГН, а в ситуации уже состоявшегося заболевания моноклональные антитела останавливают его развитие [16]. Далее на модели АНЦА-индуцированного ГН у мышей выяснилось, что поражение почек не развивается в отсутствие C5a-рецептора (C5R), что позволило предполагать роль последнего в развитии воспалительного процесса в почках [17, 18].

Возможная роль системы комплемента в патогенезе ААВ нашла подтверждение и в ряде клинических исследований. Так, продукты активации АПК были обнаружены при иммунофлюоресцентном или иммуногистохимическом исследовании в нефробιοптатах пациентов с ААВ, хотя интенсивность их окрашивания по яркости и уступала наблюдаемой при других вариантах ГН [19]. V. Scaglioni и соавт. выявили отложение в клубочках иммуноглобулина G (IgG) и комплемента в 26,4% нефробιοптатов больных с ААВ, причем авторы отметили связь между этим признаком и уровнем протеинурии [20]. В другом исследовании депозиты компонентов комплемента были выявлены при иммунофлюоресценции в 78 из 187 (41,7%) биоптатов почек больных с АНЦА-ассоциированным некротизирующим

полулунным ГН. При этом между депозицией C3d и пропердина, с одной стороны, и числом клубочков с полулуниями, с другой стороны, наблюдалась положительная связь [21].

Признаками активации системы комплемента у больных ААВ являются также повышение уровня продуктов АПК в моче и присутствие фрагментов активации комплемента в сыворотке крови [22, 23]. Наконец, опубликованы данные, согласно которым гипокомплементемия является значимым фактором риска тяжелого повреждения почек и плохого прогноза этой болезни [24–26].

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные не оставляют сомнения в том, что активация системы комплемента, и в частности, его альтернативного пути, играет весьма важную роль в патогенезе ААВ. Полагают, что нейтрофилы, праймированные инфекцией или воздействием провоспалительных цитокинов, высвобождают пропердин, который участвует в активации АПК. В процессе активации каскада комплемента образуется C5b (дальнейшие превращения которого приводят к образованию поздних компонентов C6–9 и формированию мембрано-атакующего комплекса) и C5a – анафилатоксин, который связывается с рецепторами к C5a, экспрессируемыми на поверхности нейтрофилов и других клеток, и играющий наиболее значимую роль в патогенезе ААВ. При этом заслуживает внимания тот факт, что нейтрофилы экспрессируют два разных типа рецепторов к C5a. Один из них – C5L2, является ингибиторным рецептором, и его связывание с C5a приводит к подавлению активации нейтрофилов. Другой C5a рецептор – CD88, напротив, активирует нейтрофилы. При связывании C5a с CD88 активированные нейтрофилы высвобождают пропердин, усиливающий активацию АПК, что, в свою очередь, приводит к дальнейшей выработке C5a и еще большей активации нейтрофилов, формируя своеобразный замкнутый круг. Постоянная активация нейтрофилов сопровождается экспрессией МПО и PR-3 на их поверхности с последующим взаимодействием этих мишеней с аутоантителами, что в конечном счете лежит в основе прогрессирования заболевания [17, 27].

Представление о роли активации АПК и, специально, анафилатоксина C5a в патогенезе ААВ послужило отправной точкой для разработки новых подходов к лечению этого заболевания. С этой целью проведено рандомизированное исследование, в котором был применен антагонист рецептора C5a авакопан [28]. В исследование были включены 67 пациентов с впервые выявленным или рецидивирующим ААВ, из которых 23 составили контрольную группу и получали плацебо и преднизолон в дозе 60 мг в сутки. Остальные 44 пациента составили 2 группы (по 22 человека в каждой), получавшие авакопан в дозе 30 мг два раза в сутки, причем в одной группе пациенты получали также предни-

золон в дозе 30 мг в сутки, а в другой преднизолон не назначался. Пациенты всех трех групп получали также циклофосфамид или ритуксимаб. Эффект терапии оценивался через 12 недель, положительный результат был достигнут у 70% больных контрольной группы, у 86,4% – в группе пациентов, получавших авакопан и преднизолон, и у 81% – в группе получавших авакопан без преднизолона. Частота побочных эффектов во всех трех группах была сопоставимой. На основании полученных результатов авторы сделали вывод о возможности отказаться от высоких доз кортикостероидов при лечении ААВ при применении авакопана. Однако, к сожалению, в настоящее время авакопан все еще не доступен в широкой клинической практике. В последнее время в литературе появились также отдельные сообщения об успешном применении при тяжелом течении ААВ препарата экулизумаб, представляющего собой моноклональные антитела к С5 [20, 30].

В нашей практике мы столкнулись с ситуацией, когда в условиях пандемии COVID-19 пациенты с тяжелым ААВ, требовавшим безотлагательного лечения, оказались инфицированы. В этих обстоятельствах полноценная иммуносупрессивная терапия была сопряжена с особенно высоким риском развития тяжелых инфекционных осложнений, и по решению консилиума и специальной врачебной комиссии было предпринято лечение экулизумабом вне существующего стандарта (off-label) в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Решение подкреплялось и появившимися в литературе данными об успешном применении экулизумаба при тяжелом течении COVID-19 [31].

В настоящем сообщении мы представляем 4 клинических наблюдения пациентов с системным АНЦА-васкулитом и COVID-19.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка 72 лет госпитализирована в ОРИТ нашего стационара 07.05.2020.

Более 10 лет пациентка страдала артериальной гипертензией с максимальным повышением АД до 190/100 мм рт.ст., постоянно принимала блокаторы кальциевых каналов и блокаторы рецепторов ангиотензина II. Около 5 лет назад был выявлен сахарный диабет 2 типа, постоянно принимала таблетированные сахароснижающие препараты.

Ухудшение самочувствия с февраля 2020 г., когда появились боли в коленных суставах. С апреля 2020 г. присоединились субфебрилитет, одышка, слабость и снижение аппетита. 07.05.2020 г. возник кратковременный эпизод потери сознания, однократная рвота, в связи с чем пациентка была экстренно госпитализирована.

При поступлении состояние тяжелое, жалобы на слабость, одышку. Кожа и видимые слизистые бледные. Отеков нет. ЧДД 22-24 в 1 мин, над лег-

кими с обеих сторон выслушивается крепитация. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 84 удара в 1 мин, АД 160/100 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не пальпируются. Диурез 200 мл/сутки.

По данным лабораторного обследования обращали на себя внимание анемия (Hb 45 г/л) и лейкоцитоз ($21,0 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты 20%) при нормальном числе тромбоцитов ($275 \times 10^9/\text{л}$), повышение креатинина крови (918 мкмоль/л), мочевины (55,7 ммоль/л) и СРБ (89 мг/л). Общий белок составлял 61 г/л, альбумин 32 г/л, ЛДГ 358 Ед/л, фибриноген 5,83 г/л, IgG 566 мг/дл. В общем анализе мочи белок 2,0 г/л, эритроциты 398 кл/мкл.

В связи с тяжелой анемией для исключения желудочно-кишечного кровотечения выполнена ЭГДС, на слизистой желудка обнаружены единичные эрозии до 0,2 см, покрытые фибрином и гематином. По данным УЗИ почки длиной до 113 мм, с толщиной паренхимы до 15 мм и четкой дифференциацией слоев. При ЭхоКГ гипертрофии миокарда не выявлено, ФВ 63%, признаки легочной гипертензии (СДЛА 50 мм рт.ст.). МСКТ головного мозга – без существенных особенностей, МСКТ височной кости – левый сосцевидный отросток склеротического типа, некоторые ячейки безвоздушны, заполнены субстратом.

Тест ПЦР COVID-19 положительный. При МСКТ органов грудной клетки (ОГК) – признаки двустороннего полисегментарного бронхиолита с бронхопневмонией, соответствующие тяжести поражения легких 3-4 ст. (Рис. 1).

С учетом данных анамнеза и результатов обследования заподозрен системный ААВ (дебют заболевания 3-месячной давности) с БПГН и присоединением COVID-19, что подтверждено дополнительными лабораторными данными – высокий титр антител к МПО (98,6 Ед/мл), повышение ИЛ-6 (160 пг/мл). От выполнения пункционной биопсии почки было решено воздержаться в связи с тяжестью состояния больной.

Анемия тяжелой степени потребовала проведения гемотрансфузии (без осложнений). В связи с высоким уровнем СРБ и лейкоцитозом начата антибактериальная терапия азитромицином и амоксициллином сульбактамом. Назначены гидроксихлорохин в дозе 200 мг/сутки и барицитиниб в дозе 4 мг/сутки (с учетом функции почек). 08.05.2020 г. установлен центральный венозный катетер (ЦВК), начаты процедуры гемодиализа (ГД). С 10.05.2020 г. начата кортикостероидная (КС) терапия, включавшая пульсовое внутривенное введение метилпреднизолона (МП) по 500 мг №3 с последующим назначением преднизолона (ПЗ) внутрь в дозе 30 мг/сутки, дополненная введением иммуноглобулина человеческого неспецифического в суммарной дозе 5 г; от введения циклофосфамида (ЦФ) или ритуксимаба (Ртх) решено отказаться в связи

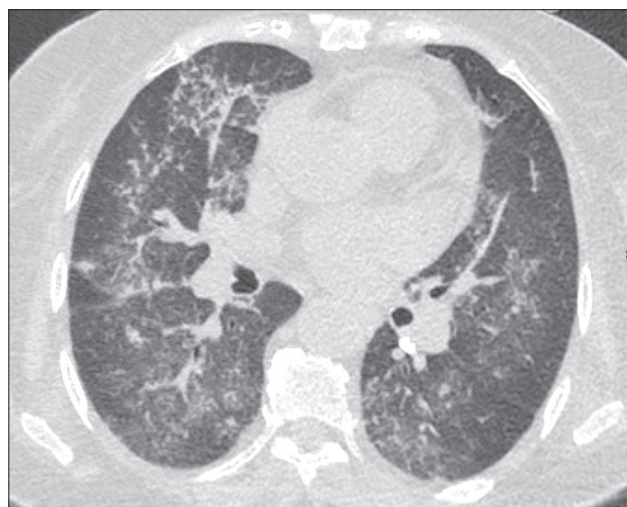


Рис. 1. Наблюдение 1. МСКТ органов грудной клетки: КТ-признаки больше соответствуют двустороннему полисегментарному бронхиолиту с бронхопневмонией.

Fig. 1. Case 1. Chest MSCT: CT features are more consistent with bilateral polysegmental bronchiolitis with bronchopneumonia.

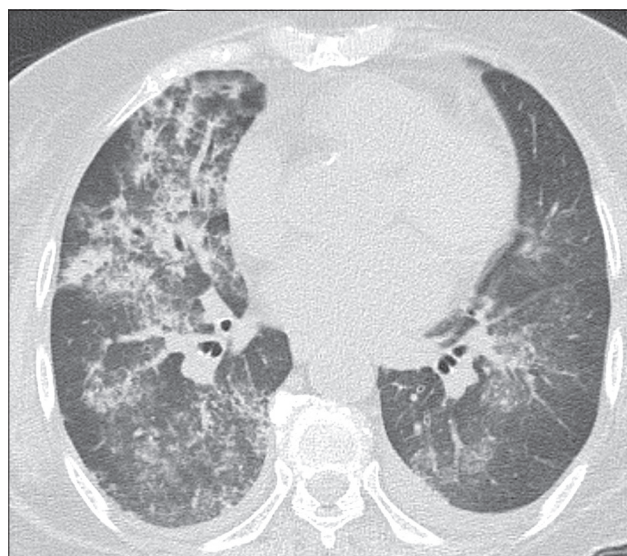


Рис. 2. Наблюдение 1. МСКТ органов грудной клетки: умеренная отрицательная динамика по сравнению с предыдущим исследованием за счет уплотнения некоторых зон в распространенных инфильтратах 3-4 ст. (с относительным увеличением консолидированного компонента), появление небольшого гидроторакса.

Fig. 2. Case 1. Chest MSCT: moderate worsening in comparison with the previous CT – compaction of some areas in the prominent infiltrates 3-4 stages severity (with a relative increase in the consolidated component), plus mild hydrothorax.

с высоким риском нарастания тяжести течения COVID-19.

На фоне проведенного лечения состояние пациентки несколько улучшилось. К 13.05.2020 г. увеличился диурез, уровень креатинина сыворотки крови в условиях интермиттирующего ГД составлял 275 мкмоль/л, уровень СРБ снизился до 22 мг/л, Нб повысился до 92 г/л. При МСКТ ОГК отмечена не-

которая положительная динамика в виде уменьшения плотности «матового стекла». Однако спустя 2 дня, 15.05.2020 г., состояние вновь ухудшилось: появилась высокая лихорадка, уровень СРБ вновь возрос до 134 мг/л. При повторной МСКТ ОГК констатирована отрицательная динамика за счет уплотнения некоторых зон в инфильтратах, распространенных до 3-4 ст. (в них относительное увеличение консолидированного компонента), стал определяться небольшой гидроторакс (Рис. 2). Прогрессирования ДН не отмечалось, сатурация на O_2 на фоне инсuffляции кислорода 92-94%.

В связи с неэффективностью проводимой антибактериальной терапии проведена смена антибактериальных препаратов на пиперацillin+тазобактам и левофлоксацин. В связи с усугублением легочного процесса по данным МСКТ и при невозможности достоверно судить о преобладании того или иного патологического процесса – пневмонита в рамках ААВ либо COVID-обусловленной пневмонии, врачебной комиссией было принято решение о назначении экулизумаба в дозе 900 мг один раз в неделю. Препарат был введен 15.05.2020 г., состояние пациентки оставалось стабильно тяжелым в течение 3 суток, однако 18.05.2020 г. во время проведения очередного сеанса ГД наступила внезапная остановка сердца. Констатирована смерть.

При аутопсии подтвержден диагноз сочетанного заболевания: системного АНЦА-ассоциированного васкулита с поражением легких и почек и новой коронавирусной инфекции, COVID-19 позитивной (ПЦР COVID-19 по аутопсийному материалу). Поражение почек характеризовалось экстракапиллярным малоиммунным гломерулонефритом с формированием 80% преимущественно фиброзно-клеточных полулуний в сочетании с острым канальцевым некрозом. Поражение легких проявилось двухсторонней вирусно-бактериальной пневмонией, респираторным дистресс-синдромом.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка 29 лет, госпитализирована в ОРИТ нашего стационара 06.05.2020 г. переводом из другого лечебного учреждения.

До 2020 г. считала себя здоровой, в феврале 2020 г. впервые появились геморрагические высыпания на коже обеих голеней, которые в дальнейшем регрессировали. В конце апреля появились боли в суставах кистей и стоп, миалгии, выраженная слабость. Принимала НПВС без заметного эффекта. 15.04.2020 г. появились лихорадка до 39°C, кашель с выделением мокроты с прожилками крови, насморк, боли в горле. Лихорадка сохранялась, несмотря на прием НПВС, азитромицина и амоксиклава. С 04.05.2020 г. отметила резкое уменьшение количества мочи, в связи с чем экстренно госпитализирована в ОРИТ одного из стационаров г. Москвы. При

обследовании выявлены протеинурия (0,43 г/л), эритроцитурия (239 кл./мкл), анемия (Hb 68 г/л), лейкоцитоз ($36,9 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитоз ($532,0 \times 10^9/\text{л}$), повышение креатинина крови (1122–1600 мкмоль/л) и СРБ (195 мг/л), гипоальбуминемия (20,3 г/л), гиперкалиемия (6,0 ммоль/л) и гипонатриемия (120 ммоль/л).

При МСКТ ОГК выявлены инфильтративные изменения в легких, более выраженные справа, средне-тяжелой (2 ст.) степени (Рис. 3). Тест ПЦР COVID-19 отрицательный. Переведена в наш стационар в связи с впервые выявленной почечной недостаточностью и двухсторонней пневмонией, которые трактовались как острое повреждение почек на фоне COVID-19.

При поступлении состояние тяжелое, жалобы на слабость, боли в кистях рук, кашель с мокротой с прожилками крови. Кожа и видимые слизистые бледные. Отеки кистей рук, голеней, стоп, пастозность передней брюшной стенки. Положение пассивное. ЧДД 22 в 1 мин, над нижними отделами справа выслушивается крепитация. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 92 удара в 1 мин, АД 110/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Диурез 300 мл/сутки.

При обследовании выявлена тяжелая анемия (Hb 60 г/л), выполнена ЭГДС – данных за желудочно-кишечное кровотечение не получено. При ЭхоКГ грубой патологии миокарда и клапанного аппарата сердца не найдено. По данным УЗИ почки длиной 125 мм правая и 120 мм левая, с толщиной паренхимы до 17 мм и четкой дифференциацией слоев.

Назначена антибактериальная терапия пиперациллином/тазобактамом в сочетании с ко-тримоксазолом, однократно выполнена гемотранфузия без осложнений, установлен ЦВК, начаты процедуры ГД.

С учетом данных анамнеза и результатов обследования заподозрен системный ААВ (дебют заболевания 3-месячной давности) с БПГН. Это предположение подтвердилось результатами дополнительного исследования, при котором выявлено повышение уровня антител к ПР-3 до пяти норм (101 Ед/мл) и снижение уровня С3 до 72 мг/дл, что, как обсуждалось выше, при ААВ является неблагоприятным прогностическим признаком. В то же время с учетом эпидемиологической обстановки тяжесть легочного поражения не позволяла полностью исключить пневмонию при COVID-19, хотя тест ПЦР COVID-19 и был отрицательным. Все же более вероятным представлялся диагноз ААВ с пневмонитом и БПГН. В связи с этим была начата КС-терапия, которая включала пульсовое введение МП (суммарно 2500 мг) с последующим назначением ПЗ внутрь в дозе 30 мг/сутки, и проведены пять сеансов плазмообмена с объемом замещения 2,5 л свежезамороженной плазмы в сочетании с введением им-

муноглобулина человеческого неспецифического в суммарной дозе 40 г (0,6 г/кг). От введения ЦФ, принимая во внимание подозрение на COVID-19, решено воздержаться. Назначен гидроксихлорохин в дозе 200 мг/сутки с учетом почечной функции.

На фоне проводимой терапии общее состояние улучшилось, диурез увеличился до 1800 мл/сутки, нормализовалась температура тела, регрессировал суставной синдром, уменьшился лейкоцитоз, уровень СРБ снизился до 36 мг/л. Однако спустя 6 дней лихорадка рецидивировала, чему сопутствовали повторный рост лейкоцитоза и уровня СРБ, а также развитие тромбоцитопении и повышение уровней прокальцитонина и Д-димера (5,5 нг/мл). Тест ПЦР COVID-19 от 14.05.2020 положительный,

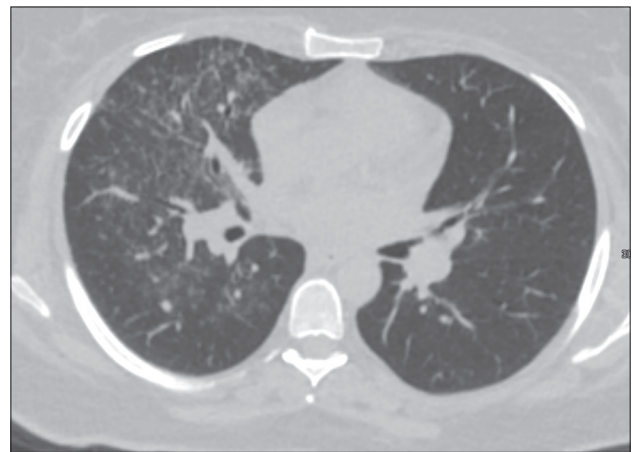


Рис. 3. Наблюдение 2. МСКТ органов грудной клетки: признаки полисегментарной мелкоочаговой инфильтрации, более выраженные в правом легком, и множественные очаговые образования легких среднетяжелой (2 ст.) степени тяжести.

Fig. 3. Case 2. Chest MSCT: features of multisegmental small focal infiltration, more pronounced in the right lung, and multiple focal changes of moderate severity (2 stage).

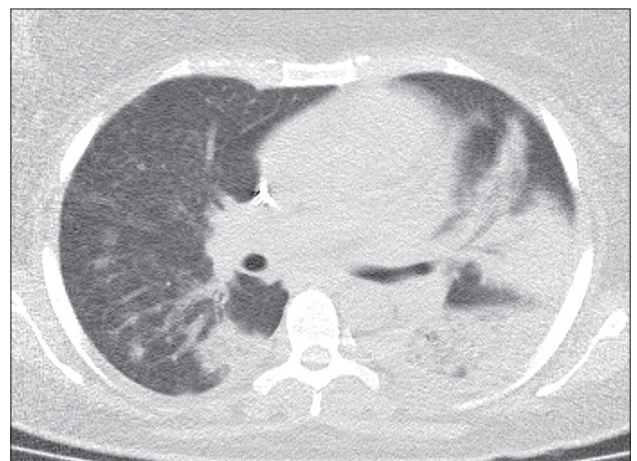


Рис. 4. Наблюдение 2. МСКТ органов грудной клетки: признаки вирусно-бактериальной инфекции среднетяжелой степени тяжести (3 стадия) с высокой вероятностью COVID-19.

Fig. 4. Case 2. Chest MSCT: features of viral-bacterial infection of moderate severity (stage 3) with a high probability of COVID-19.

что позволило подтвердить ранее заподозренный диагноз наложения вирусной инфекции на ААВ. При МСКТ ОГК выявлены признаки вирусно-бактериальной пневмонии средней (3 ст.) КТ-степени тяжести (Рис. 4).

Учитывая сочетание COVID-19 с высокой активностью ААВ, решением консилиума и врачебной комиссии был назначен экулизумаб в дозе 900 мг еженедельно. К этому времени отмечено нарастание дыхательной недостаточности со снижением насыщения крови кислородом, что потребовало интубации и проведения продленной ИВЛ. На 5-е сутки ИВЛ отмечен рост СРБ до 360 мг/л, при исследовании БАЛ выявлен рост *Acinetobacter Baumanni*, в связи с чем произведена смена режима антибактериальной терапии: назначены цефоперазон сульбактам в дозе 6 г/сутки и полимиксин В, увеличена доза ко-тримоксазола, добавлен амфотерицин В. Экулизумаб введен всего трижды с 7-дневными интервалами. На этом фоне состояние пациентки постепенно стабилизировалось, переведена на вспомогательное дыхание. Уровень антител к ПР-3 снизился до 10,3 Ед/мл (норма до 20 Ед/мл), однако, несмотря на увеличение диуреза, сохранялась потребность в диализе, в связи с чем установлен тунелированный ЦВК, продолжено лечение программным ГД (ПГД).

Выписана в относительно удовлетворительном состоянии для продолжения ПГД амбулаторно, с рекомендациями приема преднизолона в дозе 20 мг в сутки. Через месяц амбулаторного лечения, во время сеанса ГД, на высоте АД развился обширный геморрагический инсульт, что привело к гибели пациентки.

Клиническое наблюдение 3

Пациентка 65 лет госпитализирована в нефрологическое отделение нашего стационара 01.05.2020 г. Получает лечение ПГД в течение 16 лет.

В возрасте 26 лет во время беременности выявлялась протеинурия (подробности уточнить не удалось); роды в срок, без осложнений, в дальнейшем к врачам не обращалась. В 2004 г. при случайном обследовании выявлены протеинурия, микрогематурия и повышение уровня креатинина крови до 322 мкмоль/л. В 2005 г. констатирована тХПН, начато лечение ПГД, через год выявлено инфицирование вирусом гепатита С. В 2018 г. проведена терапия препаратами прямого противовирусного действия, достигнут устойчивый вирусологический ответ. Тогда же появились боли в суставах, высыпания на коже голеней, субфебрилитет. Подозревался HCV-ассоциированный криоглобулинемический васкулит, однако при серологическом исследовании уровень С3 и С4 в норме (112 мг/дл и 47 мг/дл, соответственно), криоглобулины не обнаружены, РФ 12 ЕД/мл, но выявлено повышение титра антител к МПО до 4 норм. Принимая

во внимание так и оставшуюся неясной причину тХПН, был заподозрен ААВ длительного течения (по началу ограниченно-почечный) с рецидивом с экстраренальными проявлениями умеренной активности. Введен однократно Ртх в дозе 500 мг и назначен ПЗ в дозе 10 мг/сутки, что привело к регрессу симптомов и позволило косвенно подтвердить диагноз ААВ. В дальнейшем доза ПЗ была снижена до 2,5 мг/сутки в рамках поддерживающей терапии.

Ухудшение состояния с 01.05.2020, когда появились лихорадка до 39,3°C, кашель с эпизодами кровохарканья, нарастающая одышка. В связи с необходимостью продолжения ПГД в тот же день экстренно госпитализирована в наш стационар.

При поступлении состояние тяжелое, жалобы на одышку. Температура тела 38,5°C, кровохарканье. В легких дыхание над всем точками аускультации жесткое, хрипы не выслушиваются, ЧДД 30 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 88 ударов в 1 мин, АД 90/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не пальпируются. Анурия.

При лабораторном обследовании выявлены анемия (Hb 91 г/л), лейкопения ($2,1 \times 10^9/\text{л}$), лимфопения (700 кл/мкл), тромбоцитопения ($105,0 \times 10^9/\text{л}$), ускорение СОЭ (50 мм/ч). Фибриноген составлял 6,28 г/л, IgG 832 мг/дл, общий белок 59 г/л, альбумин 30,0 г/л, СРБ 25 мг/л, Д-димер 1,35 нг/мл, ферритин 303 мкг/л, АДГ 246 ЕД/л, антитела к МПО в норме (12,0 Ед/мл), ИЛ-6 80 пг/мл. По данным МСКТ ОГК и органов брюшной полости (ОБП) – картина вирусного поражения легких 2 ст. с высокой вероятностью COVID-19, дифференциальный диагноз с альвеолярным кровотечением в стадии резорбции, булла в левом легком, атеросклероз аорты, лимфаденопатия, конкременты и кисты в почках (Рис. 5). Положительный тест ПЦР COVID-19.

С учетом анамнеза имелись основания предполагать, что пациентка длительно страдала ААВ. При этом, несмотря на отсутствие серологических признаков активности, имеющееся кровохарканье не позволяло исключить очередной рецидив ААВ с поражением легких. Одновременно клинико-лабораторные данные свидетельствовали в пользу присоединения к основному заболеванию COVID-19. Учитывая кровохарканье, клинико-рентгенологические признаки тяжелого поражения легких и длительность поддерживающей КС-терапии, принято решение о проведении плазмообмена с последующим введением 600 мг экулизумаба и назначением антибактериальной терапии. На фоне проведенного лечения улучшилось общее состояние, исчезла одышка, прекратилось кровохарканье. Уровень СРБ снизился до 2,3 мг/л, Hb повысился до 112 г/л, число лейкоцитов достигло $4,0 \times 10^9/\text{л}$, а лимфоцитов – 1100 кл/мкл, СОЭ снизилась

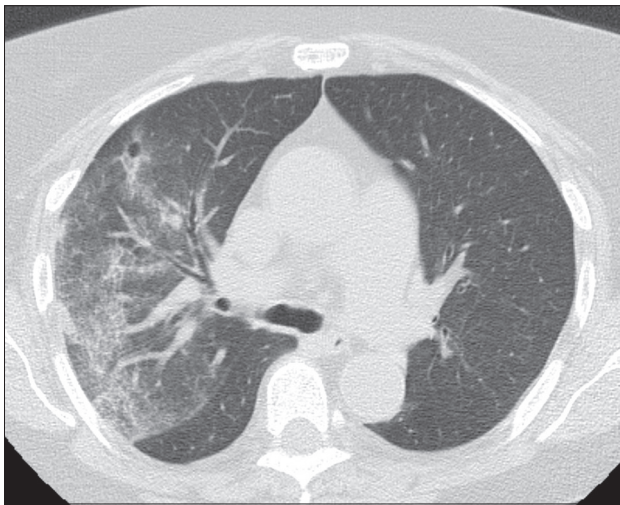


Рис. 5. Наблюдение 3. МСКТ органов грудной клетки: признаки вирусной пневмонии, умеренной (2 стадия) степени тяжести с высокой вероятностью COVID-19. Наличие буллы в левом легком.

Fig. 5. Case 3. Chest MSCT: features of viral pneumonia moderate severity (stage 2) with a high probability of COVID-19. Single bulla in the left lung.

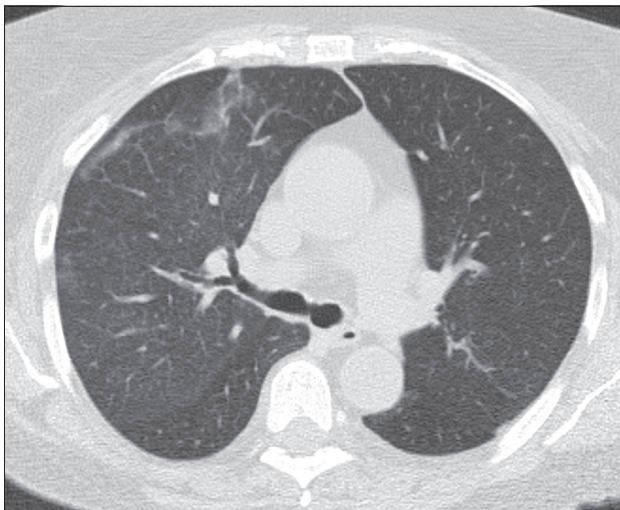


Рис. 6. Наблюдение 3. МСКТ органов грудной клетки: существенно уменьшилась зона инфильтрации как в объёме, так и по плотности.

Fig. 6. Case 3. Chest MSCT: the infiltration zone has decreased significantly both in volume and in density.

до 25 мм/ч. При повторной МСКТ ОГК отмечено существенное уменьшение зоны инфильтрации как по объёму, так и по плотности (Рис. 6). Тест ПЦР COVID-19 от 12.05.2020 и 15.05.2020 – отрицательный.

Выписана для продолжения лечения ГД в амбулаторном стационаре в течение 14 дней с рекомендацией приема преднизолона в дозе 10 мг/сутки с постепенным снижением по 2,5 мг в месяц до 5 мг/сутки. Контроль уровня антител к МПО и числа CD19+ лимфоцитов.

Клиническое наблюдение 4

Пациент 78 лет госпитализирован в наш стационар переводом из другого лечебного учреждения 26.06.2020 г.

До 2013 г. регулярно проходил медицинские осмотры, о патологии в анализах мочи, повышении АД не сообщалось. С 2013 г. выявлена артериальная гипертензия с повышением АД максимально до 160/100 мм рт.ст., постоянно принимал блокаторы рецепторов ангиотензина II с эффектом. В 2015 г. при очередном обследовании выявлен очаг в нижней доле левого лёгкого, диагностирован рак легкого, выполнена лобэктомия, химиотерапия и лучевая терапия не проводились. Через 3 месяца после оперативного вмешательства появились похолодание кистей рук и боли в суставах, эпизоды субфебрилитета, консультирован ревматологом, после короткого курса НПВС суставной синдром купировался. Регулярно наблюдался онкологом, проводилась ПЭТ-КТ (последний раз в феврале 2020 г.), признаков прогрессирования онкопроцесса не выявлялось. В феврале 2020 г. выявлена легкая анемия (Hb 118 г/л), биохимический анализ крови без патологии. С середины апреля 2020 г. возобновились боли в суставах, похолодание кистей рук, боли и онемение 2-4 пальцев правой руки, на кончиках пальцев появились мелкоочечные геморрагические высыпания, сливающиеся между собой с образованием некрозов. Консультирован неврологом, рекомендован прием витаминов и НПВС.

Резкое ухудшение состояния с 10.06.2020 г., когда появились боли за грудиной, сопровождающиеся чувством нехватки воздуха, вызвал БСМП, на ЭКГ зафиксирован подъем сегмента ST, и пациент был госпитализирован в один из стационаров г. Москвы с диагнозом «Острый коронарный синдром». По данным обследования сохранялась легкая анемия (Hb 107 г/л), выявлен небольшой лейкоцитоз ($9,8 \times 10^9/\text{л}$) при нормальном числе тромбоцитов, повышение креатинина (207 мкмоль/л), мочевины (15 ммоль/л) и СРБ (152 мг/л). Выполнена КАГ с баллонной ангиопластикой и стентированием ПКА. Выявлен также тромбоз лучевой артерии справа, в связи с чем проводилась сосудистая терапия. Отмечено нарастание уровня креатинина крови до 300 мкмоль/л, трактованное как контраст-индуцированная нефропатия, был выписан под наблюдение нефролога.

Через 10 дней после выписки появилась лихорадка, выросла слабость, был госпитализирован повторно, при поступлении выявлено усугубление анемии (Hb 72 г/л), тромбоцитоз ($418 \times 10^9/\text{л}$) при нормальном числе лейкоцитов, нарастание уровня мочевины до 22,5–30 ммоль/л и креатинина до 657–613 мкмоль/л, оставался высоким уровень СРБ (160 мг/л), в общем анализе мочи белок 1,0 г/л, лейкоциты 70 кл/мкл, кровь ++++. По данным МСКТ

ОГК – панлобулярная эмфизема легких, левосторонняя пневмония, диффузная мелкоочаговая диссеминация (лимфогенный канцероматоз?). При МСКТ ОБП с внутривенным контрастированием очаговых образований не выявлено, обнаружены кисты почек, ДППЖ. Тест ПЦР COVID-19 положительный. Переведен в наш стационар в связи с прогрессирующей почечной недостаточностью и COVID-19.

При поступлении состояние средней тяжести, жалобы на боли в руках, слабость, одышку. Пониженного питания, кожа и видимые слизистые бледные. На кончиках пальцев рук определяются участки некроза. Отеков нет. ЧДД до 24 в 1 мин, аускультативно в нижних отделах левого легкого дыхание не проводится, справа жесткое. Сатурация O_2 92-94% при вдыхании комнатного воздуха. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 96 ударов в 1 мин, АД 110/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, печень выступает на 2 см из под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Диурез 500 мл/сутки.

По данным обследования сохранялась анемия (Hb 82,0 г/л), повышение креатинина (617 мкмоль/л), мочевины (24,3 ммоль/л) и СРБ (122 мг/л), и мочевого синдрома (белок 1,2 г/л, эритроциты 235 кл/мкл). Отмечена тенденция к снижению числа тромбоцитов (208×10^9 /л) и лейкоцитов ($4,9 \times 10^9$ /л) по сравнению с предыдущими исследованиями. Общий белок крови составлял 52,9 г/л, альбумин 27,8 г/л, фибриноген 6,5 г/л, ферритин 387 мкг/л, кальций общий 1,92 ммоль/л, натрий 141 ммоль/л, калий 4,0 ммоль/л. Уровень ПСА в норме, моноклональной секреции не выявлено, по данным УЗИ почек нарушений уродинамики не найдено.

С учетом анамнеза, поражения кожи, суставов, легких, нефритического синдрома и быстро прогрессирующей почечной недостаточности заподозрен системный васкулит, в связи с чем исследованы АНЦА и выявлено повышение титр антител к ПР-3 до 8 норм. По данным МСКТ ОГК от 27.06.20 – КТ-признаки вирусной пневмонии с высокой вероятностью COVID-19, 2-3 КТ-степени тяжести, эмфизема лёгких, состояние после лобэктомии слева. КТ-данных за наличие ТЭЛА не получено (Рис. 7).

Пациент переведен в ОРИТ, установлен ЦВК и начаты процедуры ГД, оксигенотерапия инсуффляцией O_2 . Учитывая тяжесть поражения легких, картину быстро прогрессирующего гломерулонефрита, диагностически значимый титр АНЦА, и невозможность достоверно судить о преобладании того или иного патологического процесса – пневмонита в рамках ААВ либо COVID-обусловленной пневмонии у пациента с раком легкого в анамнезе, было принято решение о проведении высокообъемного плазмообмена в сочетании с редуцированными дозами КС (пульсовое введение МП в дозе 750 мг и ПЗ внутрь в дозе 20 мг/сутки) и введением иммуноглобулина человеческого неспецифического в суммарной дозе 30 г. Врачебной комиссией было также

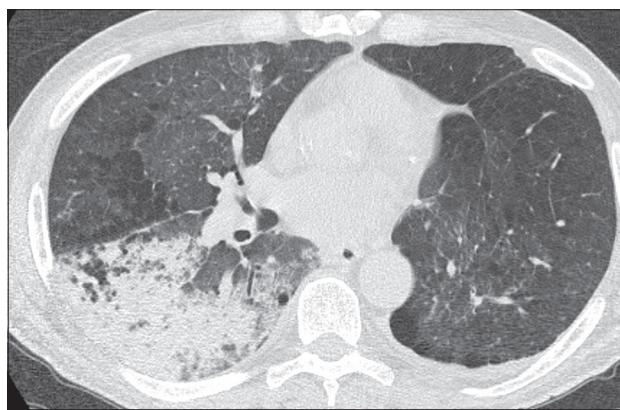


Рис. 7. Наблюдение 4. МСКТ органов грудной клетки: КТ-признаки вирусной инфекции, с высокой вероятностью COVID-19, 2-3 КТ-степени тяжести. Эмфизема лёгких. Состояние после лобэктомии слева.

Fig. 7. Case 4. Chest MSCT: features of viral infection with high probability of COVID-19, moderate severity (stage 2-3). Lung emphysema. Post-lobectomy changes.

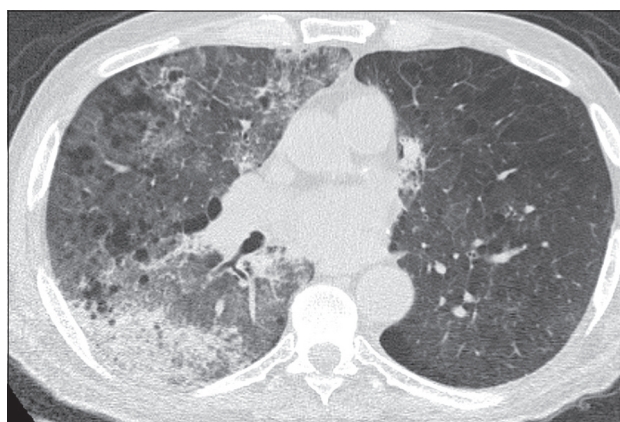


Рис. 8. Наблюдение 4. МСКТ органов грудной клетки: КТ-признаки вирусной инфекции, с высокой вероятностью COVID-19, умеренной (2 ст.) КТ-степени тяжести, положительная динамика.

Fig. 8. Case 4. Chest MSCT: features of viral infection with high probability of COVID-19, moderate severity (stage 2), improvement.

принято решение о назначении экулизумаба в дозе 900 мг один раз в неделю. С учетом невозможности немедленной вакцинации с целью предупреждения развития менингококковой инфекции проводилась антибактериальная терапии защищенными аминопенициллинами.

После второго введения экулизумаба уменьшилась потребность в оксигенотерапии, а после третьего введения, на фоне нарастания суточного диуреза, удалось прекратить процедуры ГД. При лабораторном мониторинге отмечено уменьшение выраженности гематурии, повышение уровня Hb до 96 г/л; уровни креатинина и мочевины после прекращения ГД оставались стабильным (203 мкмоль/л и 13,0 ммоль/л, соответственно), титр антител к ПР-3 снизился с 8 до 2,5 норм. Отмечена четкая

положительная динамика по данным МСКТ ОГК (Рис. 8). Пациент был выписан для продолжения лечения в амбулаторных условиях с рекомендацией приема преднизолона в дозе 20 мг в сутки.

Обсуждение

Все четверо пациентов страдали ААВ, причем в первом, втором и четвертом случаях имел место дебют болезни, а у третьей пациентки, по-видимому, произошел рецидив заболевания, протекавший, однако, без признаков серологической активности. И у всех пациентов на клинико-лабораторные признаки ААВ накладывалась симптоматика COVID-19. Тяжелое поражение почек и диализ-потребная почечная недостаточность во всех четырех случаях сочеталась с поражением легких и дыхательной недостаточностью, в одном случае потребовавшей применения ИВЛ. При этом решение вопроса о природе легочной патологии и дифференциальной диагностике между пневмонитом в рамках ААВ и COVID-ассоциированной пневмонией, также как и выбор лечебной тактики, представляли значительные трудности. Если активный ААВ требует применения массивной иммуносупрессии, включающей комбинацию высоких доз КС с ЦФ или Ртх, то в условиях COVID-19 такой подход имеет серьезные ограничения, в особенности это касается ЦФ (использование Ртх представляет относительно меньший риск). Решением вопроса в этой ситуации, как нам представляется, может быть подход, предполагающий ингибирование активации альтернативного пути комплемента. Последняя, как обсуждалось выше, с одной стороны действует на один из важнейших механизмов развития и прогрессирования ААВ [17, 18, 27], а с другой стороны, могла бы способствовать уменьшению тяжести легочного поражения при тяжелой вирусной пневмонии, как следует из ряда имеющихся к настоящему времени данных [32-34].

В частности, показано, что активация комплемента и специально C5a участвуют в развитии острого заболевания легких, индуцированного патогенными вирусами [32, 33]. Так Gralinski L.E. и соавт. на модели тяжелого острого респираторного синдрома при коронавирусной инфекции (SARS-CoV) у мышей продемонстрировали активацию каскада комплемента уже с 1 дня после развития инфекции [33]. На 2 и 4 дни авторы выявили отложение C3 в легких инфицированных животных. Далее выяснилось, что у мышей с SARS-CoV, не имеющих C3 (C3^{-/-}), респираторная дисфункция, как и степень нейтрофильной инфильтрации в легких и признаки системного воспаления, выражены существенно слабее, чем в контрольной группе. Эти данные позволили авторам сделать вывод о важной роли системы комплемента как медиатора SARS-CoV-индуцированной болезни. Активация системы комплемента сопряжена с повышением уровня в сы-

воротке крови как C3 и C5, так и их фрагментов C3a и C5a, что играет критическую роль в развитии острого повреждения легких [32, 34]. Высокие уровни C5a были обнаружены в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у лиц, страдающих от опосредованного вирусами острого повреждения легких (ОЛП), но не в БАЛ пациентов, выздоровевших после острого респираторного дистресс-синдрома. На модели вызванного у мышей ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) также была продемонстрирована активация системы комплемента, которая характеризовалась высокими уровнями в сыворотке крови и в легких C5a и C5b-9. При этом было установлено, что C5a играет важнейшую роль в механизме развития ОЛП, вызывая притяжение, агрегацию и активацию нейтрофилов и последующее повреждение легочного эндотелия [32]. Выяснилось также, что блокирование C5a антителами против C5a-рецептора уменьшает повреждение легких, ослабляя макрофагальную альвеолярную инфильтрацию и экспрессию рецептора интерферона-гамма, что сопровождается снижением репликации вируса [34].

Таким образом, принимая во внимание приведенные данные и клинико-патологическое сходство тяжелого острого респираторного синдрома (ОРС) при SARS-CoV, MERS-CoV и COVID-19, можно полагать, что блокада терминального каскада комплемента, достигаемая введением экулизумаба, может способствовать регрессии патологического процесса при поражении легких, индуцированном новой коронавирусной инфекцией. В обзоре литературы, опубликованном Campbell C.M. и Kahwash R. в июне 2020 года [35] отмечено, что ингибирование комплемента возможно является многообещающим методом лечения тяжелой COVID-19, поскольку может уменьшать ассоциированные с активацией врожденного иммунитета последствия, и явится дополнением к терапии препаратами прямого противовирусного действия. При этом подчеркивается, что опубликованные клинические наблюдения тяжелых случаев COVID-19 демонстрируют характерные черты активации комплемента, такие как повышение уровня АДГ, Д-димера и билирубина, тромбоцитопению, анемию, поражение почек и сердца и генерализованную тромботическую микроангиопатию, и высказывается предположение, что пациенты с тяжелым и фатальным течением COVID-19 возможно имеют генетическую предрасположенность к гиперактивации комплемента. Авторы обзора ссылаются на цитированные нами выше работы, показывающие, что ингибирование комплемента была ассоциирована с благоприятными исходами SARS-CoV и MERS-CoV в эксперименте на мышах, а также на данные об обратимости дисфункции миокарда при аГВС, подчеркивая сходство между аГВС и изменениями, наблюдаемыми при COVID-19. Далее авторы заключают, что ингибирование комплемента

может стать новым вариантом таргетной терапии при лечении системных тромбозов, ассоциированных с COVID-19, и привлекают внимание к необходимости проведения рандомизированных контролируемых исследований в этой области. Эти положения нашли свое подтверждение и в других опубликованных в последнее время работах, посвященных изучению роли комплемента в патогенезе повреждений, вызванных COVID-19. Так, Magro С. и соавт. показали, что при гистологическом исследовании аутопсийного материала (2 случая) и биоптатов кожи (3 случая) пациентов с тяжелым течением COVID-19 и пурпурой, была обнаружена пауци-иммунная тромботическая васкулопатия с депозитами C5b-9 и C4d как в пораженных, так и в визуально не измененных участках кожи. Кроме того, при аутопсийном исследовании легких у первых двух пациентов была обнаружена ко-локализация гликопротеинов COVID-19 с C4d и C5b-9 в межальвеолярных перегородках. Авторы делают вывод, что по меньшей мере у части пациентов с тяжелым течением заболевания, COVID-19 может вызывать катастрофическое поражение микроциркуляторного русла, медируемое активацией комплемента и ассоциированное с протромботическим статусом, что может быть основанием для специфического терапевтического вмешательства [36].

И, наконец, группа итальянских исследователей опубликовала данные о применении экулизумаба у четырех пациентов с COVID-19 пневмонией и ОРС [37]. Пациенты получали экулизумаб в дозе 900 мг 1 раз в неделю (каждый пациент получил всего 2 дозы) в сочетании с гидроксихлорохином, лопинавиром и ритонавиром, антикоагулянтами и антибиотиками, и во всех четырех случаях пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии. Авторы пришли к заключению, что экулизумаб может стать ключевым препаратом в лечении тяжелых случаев COVID-19, хотя их опыт применения препарата off-label ожидает своего подтверждения по результатам проводимого в настоящее время исследования SOLID-C19.

Эти данные, наряду с обсуждавшимися выше представлениями о роли C5a в патогенезе ААВ, явились обоснованием примененной нами лечебной тактики в случаях ААВ, осложнившегося COVID-19. Необходимо отметить, что экулизумаб, применявшийся off-label как в отношении ААВ, так и в отношении COVID-19 был использован нами кратковременно, и если в первом случае тяжесть полиорганного поражения у пациентки к моменту назначения препарата уже была такова, что воздействие на патогенетические механизмы повреждения органов-мишеней уже не повлияло на исход заболевания, то в других трех случаях даже введение 2-3 доз оказалось эффективным. Опираясь на опыт итальянских исследователей, мы полагаем, что эффект терапии у наших пациентов был в большей степени опос-

редован через воздействие на патогенез COVID-19, а влияние на течение ААВ требует дальнейшего наблюдения за пациентами.

Заключение

Лечение больных с активным АНЦА-ассоциированным васкулитом и присоединением COVID-19 представляет значительные трудности в связи с ограниченной возможностью применить общепринятую патогенетическую иммуносупрессивную терапию из-за угрозы увеличения риска фатальных инфекционных осложнений. Подходом к лечению в такой ситуации может быть блокада терминального каскада комплемента, что позволяет воздействовать на ключевое звено патогенеза ААВ, с одной стороны, и механизмы формирования COVID-19 ассоциированного тяжелого респираторного синдрома, с другой стороны. В наших наблюдениях с этой целью использовалось лечение off-label экулизумабом. Полученные результаты, так же, как и имеющиеся в литературе пока немногочисленные данные, касающиеся применения экулизумаба у пациентов с тяжелым течением COVID-19, обнадеживают в отношении возможного успеха примененного нами подхода.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65:1-11.
2. Jennette J.C., Falk R.J., Gasism A.H. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011; 20:263-270.
3. Фролова Н.Ф. Быстро прогрессирующий гломерулонефрит, ассоциированный с ANCA-васкулитом: клинико-морфологические варианты, лечение, прогноз. Дисс канд. Москва. 2017. 141 с.
Frolova N.F. Rapidly progressive glomerulonephritis associated with ANCA-vasculitis: clinical and morphological variants, treatment, and prognosis. Candidate dissertation. Moscow 2017. 141 p.
4. Томили娜 Н.А., Бирюкова Л.С., Фролова Н.Ф. и соавт. Клинико-морфологическая характеристика и прогноз разных гистоморфологических вариантов быстро прогрессирующего гломерулонефрита, ассоциированного с АНЦА-васкулитом. *Нефрология и диализ* 2017; т. 19: №4: стр. 466-477.
Tomilina N.A., Biryukova L.S., Frolova N.F. et al. Clinical and morphological characteristics and prognosis of various histomorphological variants of rapidly progressive glomerulonephritis associated with ANCA-vasculitis. *Nephrology a. Dialysis* 2017; 19 (4):466-477.
5. Berden A.E., Ferrario F., Hagen E.C. et al. Histopatho-

logic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21:1628-1636.

6. *Franssen C.F., Stegman C.A., Kallenberg C.G. et al.* Anti-proteinase-3 and antimyeloperoxidase associated vasculitis. *Kidney Int.* 2000; 57:2195-2206.

7. *Luqmani R., Suppiab R., Edwards C.J. et al.* Mortality in Wegener's granulomatosis: A bimodal pattern. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50:697-702.

8. *Little M.A., Nightingale P., Verburgh C.A. et al.* European Vasculitis Study (EUVAS) Group: Early mortality in systemic vasculitis: Relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:1036-1043.

9. *Jayne D.* Evidence-based treatment of systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 585-595.

10. *Koldingsnes W., Nossent H.* Predictors of survival and organ damage in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford).* 2002; 41:572-581.

11. *Corral-Gudino L., Borao-Cengotita-Bengoa M., Del Pino-Montes J. et al.* Overall survival, renal survival and relapse in patients with microscopic polyangiitis: A systematic review of current evidence. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 1414-1423.

12. *Takala J. H., Kautiainen H., Finne P. et al.* Wegener's granulomatosis in Finland in 1981-2000: Risk of dialysis-dependent renal disease. *Scand J Rheumatol.* 2011; 40:283-288.

13. *Mohammad A.J., Segelmark M.* A population-based study showing better renal prognosis for proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated nephritis versus myeloperoxidase ANCA-associated nephritis. *J Rheumatol.* 2014; 41:1366-1373.

14. *Jennette J.C., Wilkman A.S., Falk R.J.* Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am. J. Pathol.* 1989; 135, 921-930.

15. *Xiao H., Schreiber A., Heeringa P. et al.* Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am. J. Pathol.* 2007; 170:52-64.

16. *Huigen, D., van Esch, A., Xiao, H., et al.* Inhibition of complement factor C5 protects against anti-myeloperoxidase antibody-mediated glomerulonephritis in mice. *Kidney Int.* 2007; 71: 646-654.

17. *Chen M., Jayne D.R., Zhao M.H.* Complement in ANCA-associated vasculitis: mechanisms and implications for management. *Nat. Rev. Nephrol.* 2017; 13:359-367.

18. *Quintana L.F., Kronbichler A., Blasco M. et al.* ANCA associated vasculitis: The journey to complement-targeting therapies. *Molecular Immunology.* 2019; 112:394-398. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.06.018>

19. *Xing G.Q., Chen M., Liu G. et al.* Complement activation is involved in renal damage in human antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated pauci-immune vasculitis. *J. Clin. Immunol.* 2009; 29:282-291.

20. *Scaglioni V., Scolnik M., Catoggio, L.J. et al.* ANCA-associated pauci-immune glomerulonephritis: always pauci-immune? *Clin. Exp. Rheumatol.* 2017; 35(Suppl 103): 55-58.

21. *Hilhorst, M., van Paassen, P., van Rie, H., et al.* Complement in ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017; 32:1302-1313. DOI:10.1093/ndt/gfw288

22. *Gou S.J., Yuan J., Wang C., et al.* Alternative complement pathway activation products in urine and kidneys of patients with ANCA-associated GN. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 8:1884-1891.

23. *Gou, S.J., Yuan, J., Chen, M., et al.* Circulating complement activation in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Kidney Int.* 2013, 83, 129-137.

24. *Manenti L., Vaglio A., Gnappi E. et al.* Association of serum C3 concentration and histologic signs of thrombotic microangiopathy with outcomes among patients with ANCA-associated renal vasculitis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10:2143-2151. DOI:10.2215/CJN.00120115

25. *Fukui S., Inamoto N., Umeda M. et al.* Antineutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis with hypocomplementemia has a higher incidence of serious organ damage and a poor prognosis. *Medicine.* 2016; 95:37-44. DOI:10.1097/MD.00000000000004871

26. *Deshayes S., Aouba A., Kboy K. et al.* Hypocomplementemia is associated with worse renal survival in ANCA-positive granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Plos One* 2018; 13:e0195680.

27. *Geetha D., Jefferson J.A.* ANCA-associated vasculitis: Core Curriculum. *AJKD.* 2020; 75:124-137. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.04.031>

28. *Jayne D.R.W., Bruchfeld A.N., Harper L. et al.* Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J.Am.Soc Nephrol.* 2017; 28:2756-2767. <https://doi.org/10.1681/asn.2016111179>

29. *Huizenga N., Zonozi R., Rosenthal J. et al.* Treatment of aggressive antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with eculizumab. *Kidney International Reports.* 2020; 5:542-545. DOI: 10.1016/J.EKIR.2019.11.021

30. *Manenti L., Urban M.L., Maritati F. et al.* Complement blockade in ANCA-associated vasculitis: an index case, current concepts and future perspectives. *Intern Emerg Med.* 2017; 12:727-731. DOI:10.1007/s11739-017-1636-6

31. *Diurno F., Numis F.G., Porta G. et al.* Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24:4040-4047.

32. *Wang R., Xiao H., Guo R., Li Y., Shen B.* The role of C5a in acute lung injury induced by highly pathogenic viral infections. *Emerg Microbes Infect.* 2015; 4:e28.

33. *Gralinski L.E., Sheaban T.P., Morrison T.E. et al.* Complement activation contributes to severe acute respiratory syndrome coronavirus pathogenesis. *mBio.* 2018; 9: e01753-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.01753-18>.

34. *Jiang Y., Zhao G., Song N. et al.* Blockade of the C5a-C5aR axis alleviates lung damage in hDPP4-transgenic mice infected with MERS-CoV. *Emerg Microbes Infect.* 2018; 7:77. DOI 10.1038/s41426-018-0063-8

35. *Campbell C.M., Kabwash R.* Will Complement Inhibition be the New Target in Treating COVID-19 Related Systemic Thrombosis? *Circulation.* 2020; 141:1739-1741. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047419

36. *Magro C., Mulvey J.J., Berlin D., et al.* Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases *Transla-*

tional Research. 2020; 220:1-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>

37. *Diurno F, Numis F.G., Porta G. et al.* Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2020; 24:4040-4047.

Дата получения статьи: 07.06.2020

Дата принятия к печати: 06.09.2020

Submitted: 07.06.2020

Accepted: 06.09.2020

Поражение почек при Covid-19: клинические и морфологические проявления почечной патологии у 220 пациентов, умерших от Covid-19

Е.С. Столяревич^{1,2,3}, Н.Ф. Фролова¹, Л.Ю. Артюхина¹, В.В. Варясин¹

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», Московский городской нефрологический центр, 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» МЗ РФ, 123182, Россия, Москва, ул. Щукинская, д. 1

Kidney damage in Covid-19: clinical and morphological manifestations of renal pathology in 220 patients died from Covid-19

E.S. Stolyarevich^{1,2,3}, N.F. Frolova¹, L.Y. Artyukhina¹, V.V. Varyasin¹

¹ Moscow City Hospital 52, 3/2 Pekhotnaya Str., 123182, Moscow, Russia

² Chair of Nephrology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 Delegatskaya Str., bld. 1, 127473, Moscow, Russia

³ Shumakov National Medical Research Centre of Transplantology and Artificial Organs, 1 Schukinskaya Str., 123182, Moscow, Russia

Ключевые слова: COVID-19, острое повреждение почек, почечная патология, тромботическая микроангиопатия

Резюме

Поражение почек при COVID-19 нередко встречается при тяжелых формах заболевания и ассоциировано с плохим прогнозом. Причины возникновения и характер поражения почек при COVID-19 до конца не определены.

Целью настоящего исследования было изучить частоту встречаемости, причины возникновения и характер поражения почек у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы: в исследование были включены 220 пациентов, умерших в период с 20 апреля по 20 мая 2020 г. в ГКБ № 52 от COVID-19, подтвержденного методом ПЦР.

Результаты: средний возраст пациентов составил $71,4 \pm 14$ лет, соотношение мужчин и женщин – 1:1. Признаки хронической болезни почек (ХБП) на момент госпитализации имели 35 (15%) пациентов. Острое повреждение почек (ОПП) развилось у 135 пациентов (61%), в том числе у 33 больных с предсуществующей почечной патологией. Частота ОПП значимо не различалась в зависимости от исходной функции почек, составляя 66% и 61% при ХБП и исходно нормальной функции. Единственным значимым предиктором развития ОПП оказалась длительность ИВЛ ($6,1$ vs $1,7$ дней). Число пациентов, получавших ИВЛ либо ЭКМО в течение 5 и более дней, составляло 43% vs 10% при ОПП и нормальной функции почек, соответственно.

Адрес для переписки: Столяревич Екатерина Сергеевна
e-mail: stolyarevich@yandex.ru

Corresponding author: Prof. Ekaterina S. Stolyarevich
e-mail: stolyarevich@yandex.ru

При морфологическом исследовании, выполненном у 178 пациентов, преобладающая почечная патология выявлялась у 76 (43%), включая 34 из 55 (62%) пациентов, имевших на момент госпитализации снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), и у 40 из 165 (24%) пациентов, имевших при поступлении нормальную функцию почек ($P<0,01$).

Морфологическим субстратом ОПП у пациентов, умерших от COVID-19, в подавляющем большинстве случаев оказалось острое повреждение канальцевого эпителия. Почти у половины пациентов отмечалось выраженное венозное полнокровие со стазами крови в перитубулярных капиллярах и венулах, в ряде случаев в сочетании с выраженным полнокровием клубочков и эритроцитарными сладжами. Более редким вариантом повреждения оказалась дистрофия канальцевого эпителия по типу изометрической вакуолизации. У 6 пациентов с ОПП (5%) имелись морфологические признаки тромботической микроангиопатии, сопровождавшиеся клиническими проявлениями (анемия тромбоцитопения, повышение ЛДГ).

Заключение: острое повреждение почек является частым осложнением тяжелых форм коронавирусной инфекции, значимым предиктором которого является длительность ИВЛ. Тромботическая микроангиопатия может быть одной из редких причин поражения почек при COVID-19.

Abstract

Kidney damage is common in patients with severe forms of COVID-19 and associated with poor prognosis. The causes and nature of kidney damage at COVID-19 have not yet been determined.

The study aimed to investigate the incidence, causes and nature of kidney damage in patients with COVID-19.

The data obtained from 220 patients, died from COVID-19 between April 20 and May 20, 2020. At the time of hospitalization, 55 (25%) patients had features of chronic kidney disease (CKD). Acute kidney injury (AKI) developed in 135 patients (61%), its frequency did not differ significantly depending on the baseline renal function (67% vs 61% in patients with CKD and with initially normal function, respectively). The only significant predictor of AKI development was the duration of mechanical ventilation (6.1 vs 1.7 days). The number of patients receiving mechanical ventilation or ECMO for 5 or more days was 43% vs 10% for AKI and normal renal function, respectively.

Pathologic examination revealed preexisting renal pathology in 76 patients (43%), including 34 out of 55 (62%) patients who had a decrease in glomerular filtration rate (GFR) at the time of hospitalization, and in 40 out of 165 (24%) patients who had normal kidney function at admission ($P<0.01$).

The most common pathological feature responsible for kidney injury in the vast majority of cases was acute tubular necrosis. In some cases, tubular damage was associated with isometric vacuolization of the tubular epithelium. Most patients had also prominent capillaries and venular congestion with erythrocyte aggregates obstructing the lumen of peritubular and glomerular capillaries. Six patients with AKI (5.2%) had morphological features of thrombotic microangiopathy, accompanied by clinical manifestations (anemia, thrombocytopenia, increased LDH).

Conclusion: acute kidney injury is a common complication of severe forms of coronavirus infection. The duration of mechanical ventilation is a significant predictor of its development. Thrombotic microangiopathy may be one of the rare causes of kidney damage in COVID-19.

Key words: COVID-19, acute kidney injury, renal pathology; thrombotic microangiopathy

В декабре 2019 г. была зафиксирована вспышка заболевания, вызванного коронавирусом нового типа, получившего название COVID-19 [1, 2]. Характерной особенностью COVID-19 является развитие тяжелого острого респираторного синдрома, так же, как и при описанных ранее вспышках коронавирусной инфекции в 2002 (SARS) и 2012 (MERS) годах. Однако, несмотря на схожесть основных клинических проявлений этих заболеваний, эпидемиологические характеристики, механизм действия и факторы, определяющие прогноз COVID-19, до сих пор не изучены. [3, 4].

Клинические проявления болезни могут варьировать в широких пределах от бессимптомного носительства либо незначительных симптомов ОРВИ

до тяжелой дыхательной недостаточности (ДН), зачастую требующей вентиляционной поддержки [5]. Основными звеньями патогенеза принято считать прямое вирусное повреждение верхних дыхательных путей и легких, которое в ряде случаев сопровождается неадекватным иммунным ответом с выбросом большого числа цитокинов и хемокинов, развитием картины «цитокинового шторма» и последующим вовлечением системы коагуляции [6, 7].

Факторами, ассоциированными с тяжелым течением инфекции и высоким риском летального исхода, являются пожилой возраст, избыточный вес и наличие коморбидной патологии, включая сахарный диабет (СД), артериальную гипертензию (АГ), онкологические заболевания, хронические сер-

дечно-сосудистые (ССЗ) и легочные заболевания, а также болезни почек, особенно требующие заместительной почечной терапии (ЗПТ) [8, 9]. К группе высокого риска относятся также все иммунокомпрометированные пациенты, включая реципиентов трансплантированных органов и онкологических больных, получающих химиотерапию [10].

Несмотря на то, что основной мишенью коронавируса являются легкие, и именно тяжесть пневмонии является основным предиктором неблагоприятного исхода, вовлечение в процесс других органов и систем также может оказывать негативное влияние на прогноз. Именно это во многом определяет тяжелое течение заболевания у пациентов с сопутствующей патологией. Так, по данным Yan Deng и соавт., пациенты, умершие от коронавируса, значимо чаще имели тяжелый коморбидный фон по сравнению с выжившими (72,5% *vs* 41,5%, $P < 0,001$) [11]. Имеются также данные, свидетельствующие о более тяжелом течении COVID-19 у пациентов с почечной патологией [35].

Данные о распространенности острого повреждения почек (ОПП) при COVID-19 и его значении для прогноза неоднородны и различаются в широких пределах. Так, в ранних работах из Китая не отмечалось значимого влияния почечной патологии на прогноз COVID-19 (за исключением случаев ЗПТ), а частота ОПП в ходе заболевания не превышала 0,5% [12, 13]. В более поздних же публикациях вовлечение почек отмечалось значительно чаще. По данным различных авторов частота ОПП варьировала в пределах от 5,1 до 27% и являлась независимым фактором риска летального исхода, увеличивая его вероятность в 1,9-4,4 раз в зависимости от стадии [14, 15]. Та же закономерность отмечалась и в отношении протеинурии (HR 1,8-4,48) и гематурии (HR 2,99-5,56). При этом у пациентов, имевших повышенный уровень креатинина на момент госпитализации, ОПП отмечалось уже в 11,9%, что коррелировало с значимо большим показателем летальности в этой группе (33,7% и 16,1%, соответственно). [16].

Острое повреждение почек является наиболее частым вариантом нелегочного поражения при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) любой этиологии [17, 18]. Так, по данным Panitchote это осложнение наблюдается у 68% пациентов с ОРДС [17]. Hirsch и соавт. описывает развитие ОПП у 37% пациентов, отмечая при этом четкую корреляцию с необходимостью вентиляционной поддержки. При потребности в ИВЛ вероятность ОПП возрастает в 10,7 раз [19].

Таким образом, с одной стороны, наличие почечной патологии является фактором риска тяжелого течения COVID-19, а с другой – развитие острого почечного повреждения у пациентов с COVID-19 служит самостоятельным фактором летального исхода, независимо от наличия предсуществующего почечного заболевания.

Механизмы повреждения почек при COVID-19 до конца не изучены. В качестве потенциальных повреждающих факторов рассматриваются воздействие цитокинов, межорганные взаимодействия по типу кардиоренального и легочно-почечного синдромов, а также водно-электролитных изменений и активации системы гемостаза. Дополнительными факторами, усугубляющими почечное повреждение, могут выступать вторичные инфекции и сепсис, использование методов вентиляционной поддержки, а также развитие в ряде случаев рабдомиолиза и гемофагоцитарного синдрома [18, 20, 21].

На сегодняшний день имеется лишь несколько работ, анализирующих характер поражения почек при COVID-19. Так, Su H. и соавт. описывают тяжелое канальцевое повреждение с утратой щеточной каймы вплоть до тотального некроза канальцев с отслойкой тубулоцитов от тубулярной базальной мембраны, а также неизометрическая вакуолизация цитоплазмы. Эти изменения авторы связывают с прямым повреждающим действием вируса, фрагменты которого выявлялись в тубулоцитах методом электронной микроскопии. Другим характерным признаком является повышенное кровенаполнение капилляров клубочков и перитубулярных капилляров без образования тромбов и явлений фибриноидного некроза. Данные изменения, по мнению авторов, могут быть следствием длительной гипоксии [22].

Другие исследования также подтверждают наличие в клетках канальцевого эпителия вирусных частиц, определяемых иммуногистохимическим методом либо при электронной микроскопии [15, 22, 23]. Описаны также вирусные включения в эндотелии капилляров клубочков и перитубулярных капилляров с развитием эндотелиальной дисфункции и картины микроциркуляторного воспаления [24]. Тем не менее, в исследовании прижизненных биопсий пациентов с поражением почек при COVID-19 подтвердить наличие вируса в структурах почечной ткани не удалось [25].

Помимо вышеописанных механизмов повреждения почек, рассматривается также существенный вклад активации системы комплемента в формирование аномального воспалительного ответа, эндотелиальной дисфункции и тромбозов, что в свою очередь ведет к тяжелому органному поражению, ассоциирующемуся с высоким риском летального исхода [25-30]. В пользу этой гипотезы говорят и описанные случаи тромботической микроангиопатии с вовлечением различных органов у пациентов с COVID-19 [31, 32].

Целью настоящего исследования было изучить частоту встречаемости, причины возникновения и характер поражения почек у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы: из 359 пациентов, умерших за период с 20 апреля по 20 мая 2020 года, лишь в 9 случаях по данным аутопсии не выявлялось признаков COVID-19, еще у 56 пациентов наряду

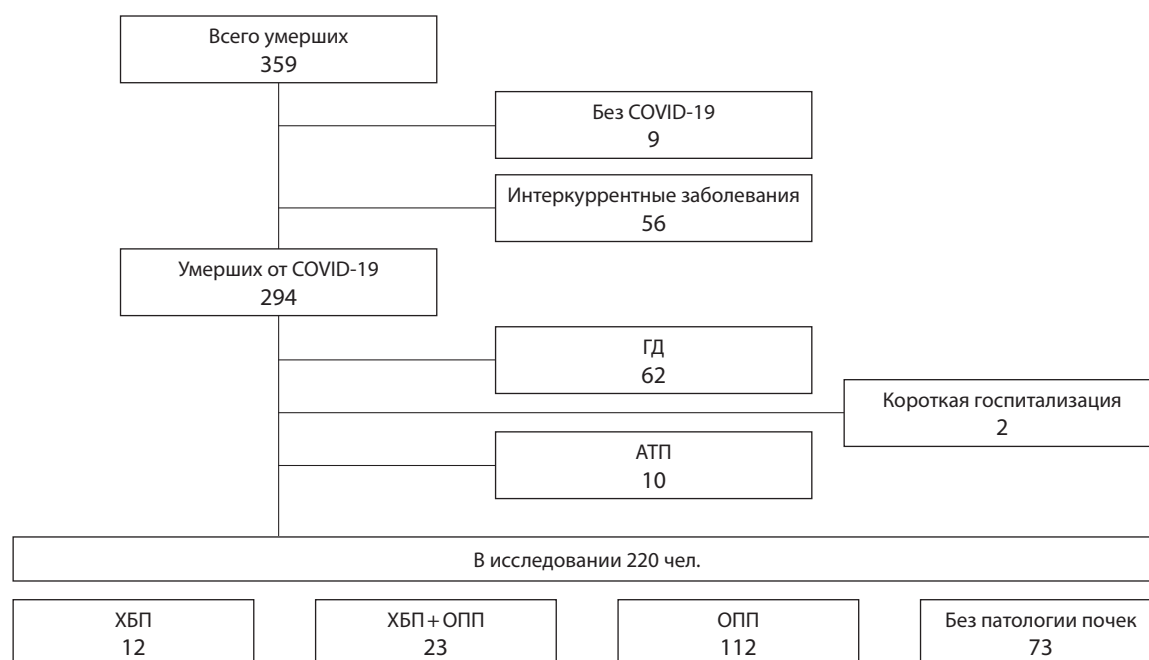


Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study design

с COVID-19 имелись признаки других тяжелых заболеваний (прежде всего онкологических), которые расценивались как основная причина смерти. Помимо этого, из дальнейшего анализа были исключены 2 пациента с длительностью госпитализации менее 1 суток, а также пациенты, получавшие ЗПТ гемодиализом (62 человека), и реципиенты трансплантированной почки (10 пациентов). Поскольку ГКБ № 52 является специализированным центром по лечению COVID-19 у пациентов на ЗПТ, данное распределение не является репрезентативным. Таким образом, в исследование были включены 220 пациентов, не получавших ЗПТ, у которых основной причиной смерти был признан COVID-19, подтвержденный методом ПЦР прижизненно либо по данным аутопсийного материала (Рис. 1).

Морфологическое исследование аутопсийного материала включало световую микроскопию на срезах толщиной 3–4 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином, по Массону и Шифф-реактивом. В отдельных случаях при подозрении на иммунокомплексную патологию либо гематоонкологическое заболевание с поражением почек выполнялось также иммунофлюоресцентное исследование на замороженных срезах толщиной 4 мкм с моноклональными FITC-мечеными антителами к IgG, IgM, IgA, C3 и C1q-фрагментам комплемента и легким цепям каппа и лямбда, а также фибрину (DAKO).

Результаты исследования:

Средний возраст пациентов составил $71,4 \pm 14$ лет, соотношение мужчин и женщин – 50/50. Признаки

хронической болезни почек (ХБП) на момент госпитализации имели 35 пациентов (15%). Острое повреждение почек развилось в 135 случаях (61%), в том числе у 23 пациентов с предсуществующей почечной патологией. Пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия ОПП (Табл. 1).

Анализ полученных данных показал, что практически все пациенты, умершие от COVID-19, имели сопутствующие заболевания, спектр и частота которых практически совпадали в обеих группах. Исключение не составляла и ХБП, наличие которой не ассоциировалось с большей частотой развития ОПП. Последнее отмечено у 23 из 35 пациентов, исходно имевших почечную патологию, и у 112 из 185 с ранее нормальной функцией почек, что составило 66 и 61% соответственно.

На момент госпитализации пациенты с ОПП не отличались от пациентов с нормальной функцией почек по основным демографическим показателям и тяжести пневмонии (Табл. 1), однако последующее течение заболевания отличалось нарастанием дыхательной недостаточности (ДН) с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и сепсиса, что, вероятно, и послужило основной причиной ОПП. Так, у пациентов с ОПП сепсис отмечался в 3 раза чаще (24% vs 8%), длительность ИВЛ (или ЭКМО у 5 пациентов) составляла в среднем 6,1 дней, тогда как в контрольной группе этот показатель был более чем в 3 раза ниже (1,7 дней). Число пациентов, получавших ИВЛ либо ЭКМО в течение 5 и более дней, при ОПП составляло 43%, тогда как при сохранной функции

Таблица 1 | Table 1

Характеристика пациентов с наличием и в отсутствие ОПП
Clinical characteristics of patients with and without acute kidney injury during COVID-19

	Всего	ОПП	Без ОПП	P
<i>n</i>	220	135	85	
Возраст (годы)	71,5±14,2	69,9±13,2	74,1±15,4	0,035
М/Ж	110/110	73/62	37/48	
%	50/50	54/46	44/56	
Коморбидность				
ХБП	35 (15%)	23 (17%)	12 (14%)	
ГБ	164 (74%)	103 (76%)	61 (72%)	
СД	73 (33%)	47 (35%)	26 (31%)	
ИБС	68 (31%)	43 (32%)	25 (29%)	
Нарушения ритма	52 (24%)	32 (24%)	20 (24%)	
Ожирение	60(27%)	36(27%)	24 (28%)	
Онкологические заболевания	15 (7%)	9 (7%)	6 (7%)	
Нет	21 (9,5%)	10 (7%)	11 (13%)	
Сепсис	41 (19%)	34 (25%)	7 (8%)	
ИВЛ средняя длительность (дни)	4,5±6,5	6,10±7,4	1,7±2,8	0,000
ИВЛ (длительность более 5 дней)	68 (31%)	59 (44%)	9 (10%)	0,000
Нб начальный (г/л)	128,4±23,9	128,5±25,6	128,2±21,1	0,90
Нб конечный (г/л)	115,4±24,8	112,6±25,4	120,4±21,1	0,016
Анемия	42%	47%	33%	
Тромбоциты нач (тыс./мл)	196±90,3	201,2±97,8	187,8±76,8	0,3
Тромбоциты конечн (тыс./мл)	191,8±109	186,6±114,9	200,1±101,1	0,4
Лимфоциты нач (тыс./мл)	1,1±0,85	1,1±0,8	1,2±0,9	0,28
Лимфоциты конечн (тыс./мл)	0,75±0,7	0,8±0,84	0,7±0,6	0,26
Креатинин начальный* (мкмоль/л)	101±40,1	93,8±21,1	106,3±49,2	0,06
Нарушение функции почек на момент госпитализации	55 (25%)	33 (24%)	22 (26%)	
Креатинин конечный* (мкмоль/л)	260,0±189	94,2±31,1	360,5±174,3	0,000
СРБ (мг/л)	146,3±91,1	153,2±95,1	134,1±83,4	0,16
ЛДГ (Ед/л)	752±629,7	805,5±725,4	669,7±426,3	0,1
Д-димер (нг/мл)**	1911,1±2583	2121,7±2958,1	1608,3±1911,4	0,29
Д-димер >1000 (%)	58%	56%	59%	NS
Протеинурия г/л (%)*	1,3±1,1	1,1±1,2	1,5±1,1	0,16
Гематурия (%)*	120 (54%)	82 (61%)	38 (44%)	
Глюкозурия (%)	74 (34%)	53 (40%)	21 (24%)	

* у пациентов без ХБП; ** по результатам 120 измерений

Таблица 2 | Table 2

**Прогностическое значение основных демографических
и клинико-лабораторных характеристик для развития ОПП**
**Prognostic value of the main clinical and laboratory features
for the development of AKI**

	Sig.	OR	95,0% C.I.	
			Lower	Upper
Возраст	0,572	1,012	0,972	1,053
Пол	0,513	0,735	0,293	1,845
Тяжесть пневмонии	0,950	1,024	0,484	2,166
Длительность ИВЛ	0,014	1,459	1,081	1,968
ИВЛ более 5 суток	0,491	0,543	0,096	3,086
Сепсис	0,818	1,155	0,339	3,934
Коагулопатия	0,204	0,552	0,220	1,381
Протеинурия	0,053	1,423	0,995	2,036
Креатинин	0,446	1,003	0,995	1,011

почек – только 10%. Помимо этого, при ОПП несколько чаще отмечалась анемия (47% и 33%, соответственно), имевшая тенденцию к усугублению, тогда как у пациентов с нормальной функцией почек уровень гемоглобина снижался незначительно. Различий в динамике других лабораторных показателей у пациентов с и без ОПП не выявлялось (Табл. 1). Протеинурия свыше 0,5 г/с отмечалась у большинства пациентов, в том числе и не имевших предсуществующей почечной патологии (90% и 87% у пациентов с и без ОПП), гематурия и глюкозурия отмечались несколько реже, но частота их выявления также существенно не различалась (64% *vs* 54% и 43% *vs* 32%, соответственно).

При исследовании в регрессионной модели единственным значимым предиктором развития ОПП оказалась длительность ИВЛ (Табл. 2)

С целью изучения характера почечного повреждения морфологическое исследование было выполнено у 178 умершим пациентам, у 117 из которых диагностирована ОПП (в том числе 23 ОПП на ХБП), а у 61 признаков поражения почек не было. Характеристика выявленных изменений представлена в таблице 3.

В обеих группах с высокой частотой выявлялись хронические изменения, обусловленные пожилым возрастом и сопутствующей патологией: артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД) и метаболическим синдромом. Так, гломерулосклероз разной степени выраженности выявлен примерно у половины (46%) всех пациентов, у 46 из них (26%) он сопровождался интерстициальным фиброзом и атрофией канальцев (Рис. 2А). Признаки гипертонического нефроангиосклероза выявлены в 51 (29%) случаев, у 9 пациентов с морбидным ожирением отмечался вторичный фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) на фоне выраженной гломеруломегалии, еще в 4 случаях имелись признаки диабе-

тической нефропатии. В 2 случаях морфологическая картина соответствовала хроническому интерстициальному нефриту. У одного пациента отмечена эмболия кристаллами холестерина с развитием ишемической нефропатии. В целом, по данным морфологического исследования, предшествующая

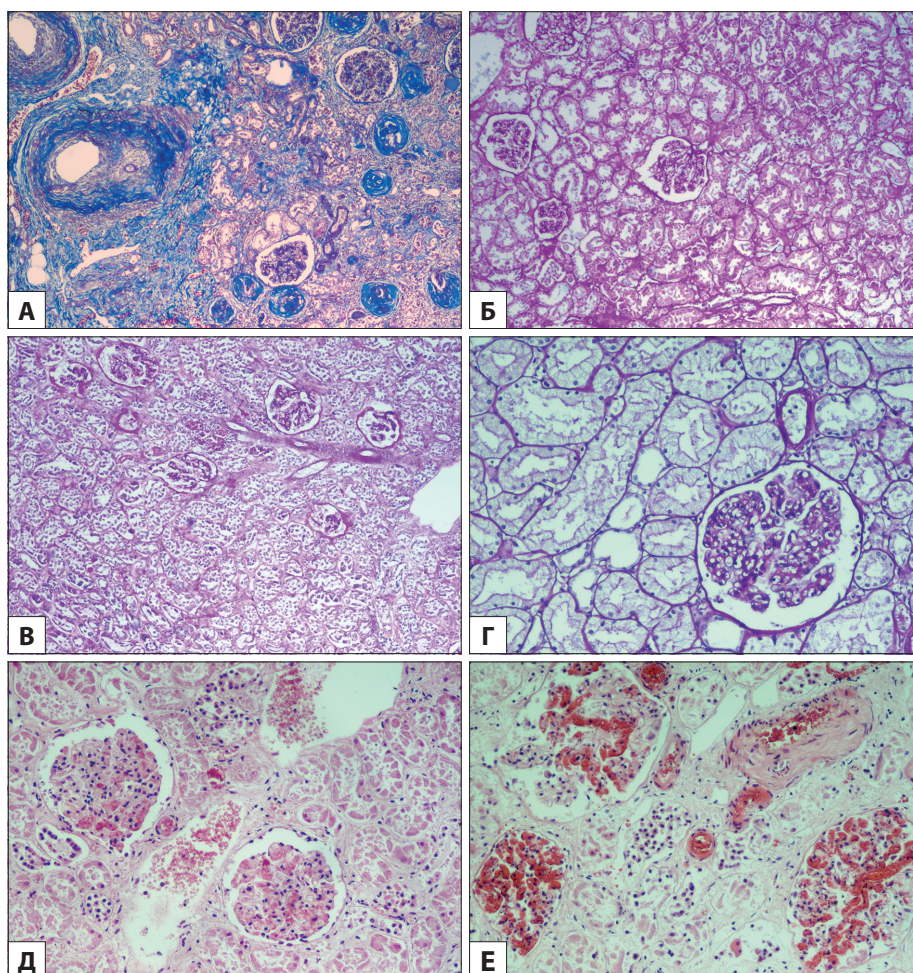


Рис. 2. Морфологические признаки повреждения почек у пациентов, умерших от COVID-19

Fig. 2. Kidney pathology features in patients died from COVID-19

Таблица 3 | Table 3

Морфологические проявления поражения почек
Morphological characteristics of kidney damage

	Всего	ОПП	Без ОПП	P
n	178	117	61	
Гломерулосклероз	83 (47%)	56 (48%)	27 (44%)	0,36
Интерстициальный фиброз и атрофия канальцев	46 (26%)	28 (24%)	18 (29%)	0,2
Артериосклероз	51 (29%)	32 (27%)	19 (31%)	0,4
ОКН*	153 (86%)	107 (91%)	46 (75%)	0,012
ОКН 3 ст.	86 (48%)	66 (56%)	21 (33%)	0,007
Венозное полнокровие	81 (46%)	51 (44%)	30 (49%)	0,27
Полнокровие клубочков	42 (24%)	31 (26%)	11 (18%)	0,1
ТМА	6 (3%)	6 (5%)	0	0,07
Сопутствующая патология	76 (43%)	46 (39%)	30 (49%)	0,2

* ОКН – острый канальцевый некроз

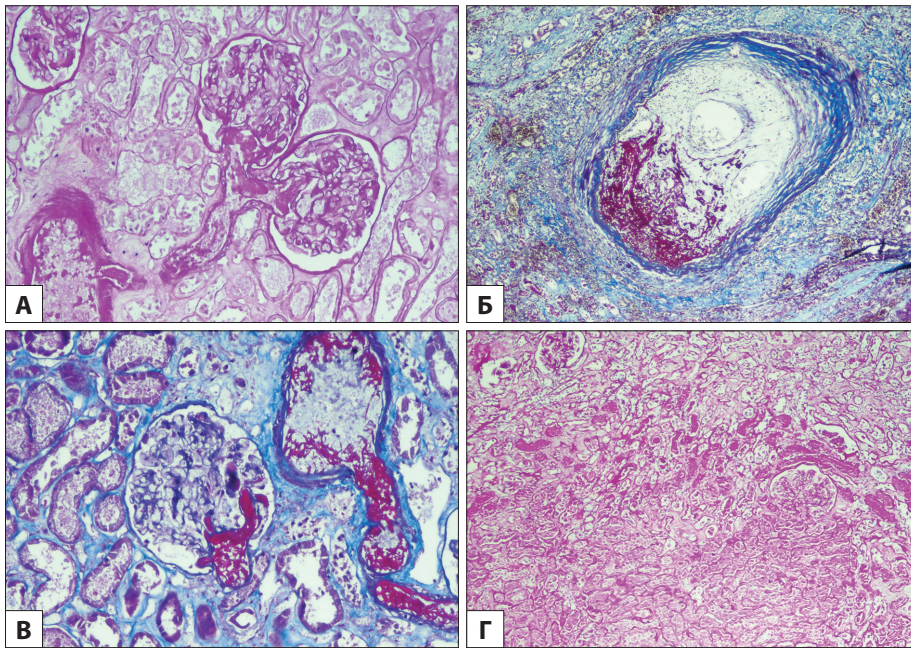


Рис. 3. Морфологические проявления тромботической микроангиопатии у пациентов, умерших от COVID-19

Fig. 3. Morphological signs of thrombotic microangiopathy in patients died from COVID-19

патология обнаружена у 76 пациентов (43%), что, тем не менее, в большинстве случаев не проявлялось снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ). И напротив, не все пациенты, имевшие снижение СКФ на момент госпитализации, имели морфологические изменения, характерные для ХБП. Так морфологические признаки предсуществующей почечной патологии отмечены у 34 из 55 (62%) пациентов, имевших на момент госпитализации снижение СКФ, и у 40 из 165 (24%) пациентов с нормальной функцией почек при поступлении ($P < 0,01$).

Морфологическим субстратом ОПП у пациентов, умерших от COVID-19, в подавляющем большинстве случаев оказалось острое повреждение канальцевого эпителия, отмечавшееся в той или иной степени практически у всех пациентов с ОПП. Несмотря на то, что более чем у 3/4 пациентов с нормальной функцией почек также отмечались признаки острого канальцевого повреждения, в большинстве случаев они ограничивались лишь полной либо частичной

утратой щеточной каймы (Рис. 2Б), и повреждение в целом было менее выраженным, чем у пациентов без ОПП. Так, тяжелый острый канальцевый некроз (ОКН) с явлениями кардиолитиза и отслойкой тубулоцитов от тубулярной базальной мембраны отмечался в 60% случаев ОПП и 31% случаев нормальной функции почек. (Рис. 2В). Более редким вариантом повреждения была дистрофия канальцевого эпителия по типу неизометрической вакуолизации (Рис. 2Г). Эти изменения оказались основным морфологическим признаком у 13 пациентов, 11 из которых имели признаки ОПП при исходно нормальной функции почек. Помимо этого, при-

мерно у половины пациентов независимо от клинической картины отмечалось выраженное венозное полнокровие со стазами крови в перитубулярных капиллярах и венулах (Рис. 2Д). В ряде случаев эти изменения сочетались с выраженным полнокровием клубочков и образованием в них эритроцитарных сладжей и стазов крови без явлений тромбоза и фибриноидного некроза (Рис. 2Е).

Таким образом, складывается впечатление, что повреждение почек при COVID-19 в большинстве случаев определяется острым повреждением канальцев, связанными главным образом с тяжестью поражения легких и длительным проведением ИВЛ либо ЭКМО.

У 6 пациентов с ОПП наряду с вышеописанными изменениями отмечались также признаки тромботической микроангиопатии (ТМА) с сегментарным тромбозом капиллярных петель клубочков и приносящих артериол (Рис. 3А, Б), расширением субэндотелиального пространства и интралюминальным

Таблица 4 | Table 4

Характеристика пациентов с ТМА
Characteristic of patients with TMA

	Возраст	Пол	Тяжесть пневмонии	Сепсис	Hb		Тромбоциты		Креатинин		СРБ		ЛДГ	Д-димер
					нач.	кон.	нач.	кон.	нач.	кон.	нач.	кон.		
1	76	ж	4	0	149	120	143	96	386	425	147	166	523	Не определяли
2	60	м	3	1	132	102	334	184	100	362	323	128	1073	Не определяли
3	62	м	4	1	146	104	167	25	174	551	230	454	3833	Не определяли
4	72	ж	3	1	97	115	82	151	173	370	117	102	4694	5823
5	79	ж	2	0	142	125	187	144	254	351	73	26	1291	771
6	85	м	3	1	163	134	57	21	81	289	59	226	879	6930

тромбозом в сосудах малого и среднего калибра (Рис. 3Г, Д) а также, в ряде случаев, формированием участков кортикального некроза.

Демографические и клинико-лабораторные характеристики этих пациентов приведены в таблице 4.

Клиническая картина в целом также соответствовала критериям ТМА: так, у всех пациентов отмечалась анемия (либо тенденция к снижению гемоглобина), абсолютная либо относительная тромбоцитопения. Уровень АДГ был также значимо более высоким, чем в целом у пациентов без ТМА, что может служить аргументом в пользу микроангиопатического гемолiza. Тем не менее, в большинстве случаев анемия была лишь умеренной, выраженная тромбоцитопения отмечалась лишь у 2-х пациентов. При этом отмечалось разнообразие клинических проявлений болезни, таких как тяжесть пневмонии, наличие сепсиса и ДВС-синдрома, степень ОПП (Табл. 4), что позволяет предположить мультифакторную природу ТМА при COVID-19.

Обсуждение результатов

Несмотря на то, что основной мишенью коронавируса являются легкие и именно тяжесть их поражения является основным предиктором неблагоприятного исхода, вовлечение в процесс других органов и систем также может оказывать негативное влияние на прогноз. Именно это во многом определяет тяжелое течение заболевания у пациентов с сопутствующей патологией.

По данным метаанализа, распространенность сопутствующих заболеваний среди всех пациентов с COVID-19 была невелика и не превышала 12-16%. Однако в случаях тяжелого течения COVID-19 сопутствующая патология отмечается значительно чаще, а у пациентов, умерших от этого заболевания, коморбидность наблюдалась практически всегда [36]. При этом, частота выявления таких патологий как сахарный диабет и морбидное ожирения значительно превышала таковую для умерших от других причин [21]. По нашим данным, сопутствующую патологию имело подавляющее большинство пациентов: лишь у 34 пациентов не было ни одного из 5 наиболее распространенных заболеваний, включающих АГ, СД, ИБС, ХОБЛ и ХБП. А пациентов, вообще не имевших сопутствующей патологии (в том числе морбидное ожирение), оказалось всего 22 (10%).

Достоверно оценить частоту предсуществующей почечной патологии не всегда возможно, так как зачастую пожилые пациенты с коморбидным фоном имеют ХБП, не зная об этом. С другой стороны, при поздней госпитализации причиной нарушения функции почек и изменений в анализе мочи может быть ОПП.

По данным метаанализа частота выявления ХБП оказалась заметно ниже, чем в общей популяции, в среднем составляя менее 1% [33]. Однако столь

низкая распространенность почечной патологии может быть обусловлена недостаточной осведомленностью и недообследованностью пациентов на догоспитальном этапе. По данным же исследований со скрининговым определением СКФ, распространенность ХБП достигает 11-13% населения [34], что может быть экстраполировано и на пациентов с коронавирусной инфекцией. О высокой распространенности почечной патологии свидетельствуют и данные Cheng с соавторами: 43,9% пациентов с COVID-19 на момент госпитализации имели протеинурию, а у 13,1% пациентов скорость СКФ составляла менее 60 мл/мин/1,73 м², что соответствует ХБП 3 ст. [16]. Наши данные также свидетельствуют о достаточно большой распространенности патологии почек у пациентов, умерших от COVID-19, как по клиническим, так и морфологическим признакам. Так, на момент госпитализации креатинин крови был повышен у 55 пациентов (15%), из них лишь 33 (62%) имели морфологические признаки хронической почечной патологии (чаще всего гипертонического нефроангиосклероза). В оставшихся случаях повышение креатинина, вероятно, было связано с ОПП, дебютировавшего на догоспитальном этапе. И напротив, у большинства пациентов, имевших морфологические признаки предсуществующей почечной патологии, на момент госпитализации функция почек была нормальной.

Частота развития ОПП при COVID-19, по данным различных источников, варьирует в широких пределах. Однако очевидно, что ОПП значительно чаще отмечается у пациентов с тяжелым течением легочного процесса, особенно у погибших от COVID-19. В ретроспективном сравнительном исследовании выживших и умерших ОПП отмечалось у погибших с частотой 18,3%, тогда как у выживших функция почек оставалась стабильной во всех случаях [11]. Hirsch и соавт. описывают ОПП уже у 37% пациентов, госпитализированных с COVID-19. Летальность у этих пациентов составила 35% [19]. В другом исследовании частота ОПП у умерших пациентов достигала 48% [33], что сопоставимо с нашими данными, свидетельствующими о развитии ОПП в 61% случаев. Еще большая частота почечного повреждения была продемонстрирована в морфологическом исследовании – признаки острого повреждения канальцевого эпителия отмечались в той или иной степени практически у всех пациентов с ОПП и у 75% – с нормальной функцией почек, что, по-видимому, находило свое отражение в появлении протеинурии и изменении мочевого осадка, отмечавшихся у большинства пациентов, независимо от динамики СКФ.

При этом в нашем исследовании, как и в работах других авторов, отмечается разнообразие морфологических проявлений почечной патологии, отражающее многофакторный характер поражения почек. Тем не менее, основным механизмом

почечного повреждения, по-видимому, является нарушение перфузии, гипоксия и ишемия, развивающиеся вследствие тяжелого поражения легких, что проявляется картиной острого канальцевого повреждения (ишемический ОКН), венозного застоя и полнокровия клубочков. В пользу этого предположения свидетельствует тот факт, что у всех пациентов с ОПП отмечалась тяжелая дыхательная недостаточность, в том числе требовавшая вентиляционной поддержки в 84% случаев. Подобную закономерность отмечали и другие авторы, в частности Hirsch и соавт. описывает четкую временную зависимость между развитием ОПП и началом ИВА [19]. Более редким вариантом поражения канальцев является дистрофия канальцевого эпителия по типу неизометрической вакуолизации, описанная и в других исследованиях, изучавших характер почечного повреждения у пациентов с COVID-19. При ультраструктурном анализе в эпителиоцитах с подобными изменениями выявлялись вирусные включения, что по мнению авторов может рассматриваться как следствие прямого эпителиотоксического действия вируса [22]. При исследовании же почечной патологии по данным прижизненных биопсий, выполнявшихся с использованием электронной микроскопии, не удалось подтвердить наличие вируса в эпителии проксимальных канальцев [25]. В связи с отсутствием ультраструктурного анализа, уточнить характер данных изменений в нашем исследовании не представляется возможным, однако диффузный характер дистрофии противоречит представлениям о специфической (вирусной) природе описанных изменений.

Редким вариантом почечного поражения при COVID-19 является тромботическая микроангиопатия, ранее описанная у отдельных пациентов [31, 32]. В нашем исследовании частота выявления ТМА как причины ОПП составила 5% (6 пациентов из 119, имевших нарушение функции почек). Трудность прижизненной диагностики этого осложнения обусловлена, в первую очередь, неспецифичностью его клинических проявлений и их распространенностью у пациентов с COVID-19. Так, анемия отмечалась у 92 (42%) пациентов, тромбоцитопения – у 121 (55%), в том числе выраженная (менее $100 \times 10^9/\text{л}$) – у 52 (24%), высокий уровень ЛДГ имел место у 87 пациентов (39%), что могло быть отражением как микроангиопатического гемолиза, так и тяжести легочного процесса. В целом наличие полной триады признаков определялось у 23 пациентов (10%), большинство из которых не имело морфологической картины почечной ТМА. Возможно, в этих случаях основной мишенью тромбообразования являлись другие органы, прежде всего легкие. Действительно, при анализе морфологических изменений ткани легких, многими авторами характерная картина, описанная как микрососудистый обструктивный тромбовоспалительный синдром (MicroCLOTS) [37]. Эта гипотеза подтверждается данными о разви-

тии у ряда пациентов характерной картины микрососудистого тромбоза в легких, представляющую собой изолированный легочный вариант ТМА, спровоцированной прямым действием вируса и последующим воспалением [21, 30, 37].

Тромботическая микроангиопатия с вовлечением других органов, в том числе почек, по-видимому, является более редким осложнением COVID-19. При этом, в нашем исследовании у пациентов с морфологической картиной ТМА отмечалось разнообразие клинических проявлений болезни, таких как тяжесть пневмонии, наличие сепсиса и ДВС-синдрома, степень ОПП (Табл. 3), что позволяет предположить мультифакторную природу этого осложнения при COVID-19.

Заключение

Острое повреждение почек является частым осложнением тяжелых форм коронавирусной инфекции, значимым предиктором которого является длительность ИВА. Морфологическим субстратом почечного повреждения в большинстве случаев является острое повреждение канальцевого эпителия. Тромботическая микроангиопатия может быть одной из редких причин поражения почек при COVID-19.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы:

1. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395:565-574.
2. Tan W, Zhao X, Ma X, Wang W, Niu P, Xu W, et al. A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases—Wuhan, China 2019– 2020. *China CDC-Weekly*. 2020;2(4):61-2.
3. Guarner J. Three Emerging Coronaviruses in Two Decades The Story of SARS, MERS, and Now COVID-19. *American Journal of Clinical Pathology*. 2020.
4. Gorbalenya AE. Severe acute respiratory syndrome related coronavirus-The species and its viruses, a statement of the Coronavirus Study Group. *BioRxiv*. 2020.
5. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet*. 2020;395(10223):470-3
6. Leisman D, Deutschman C and Legrand M Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation *Intensive Care Med*. 2020 Apr 28: 1-4. doi: 10.1007/s00134-020-06059-6 [Epub ahead of print]
7. Chang J.C. Acute Respiratory Distress Syndrome as an Organ Phenotype of Vascular Microthrombotic Disease: Based on Hemostatic Theory and Endothelial Molecular Pathogenesis *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* Volume 25: 1-20

8. Sun K, Chen J, Viboud C. Early epidemiological analysis of the coronavirus disease 2019 outbreak based on crowd-sourced data: a population-level observational study. *The Lancet Digital Health*. 2020.
9. Wu C. *et al.* Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994> (2020).
10. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, *et al.* Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The Lancet Oncology*. 2020;21(3):335-7.
11. Yan Deng, Wei Liu, Kui Liu *et al.* Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. *Chinese Medical Journal*, Publish Ahead of Print DOI: 10.1097/CM9.0000000000000824
12. Wang L, Li X, Chen H, Yan S, Li D, Li Y, Gong Z: Coronavirus Disease 19 Infection Does Not Result in Acute Kidney Injury: An Analysis of 116 Hospitalized Patients from Wuhan, China. *Am J Nephrol* 2020;51:343-348. doi: 10.1159/000507471
13. Guan, W.-j. *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032> (2020).
14. Huang, C., Wang, Y., Li, X. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395: 497-506
15. Diao B, Wang C, Wang R, *et al.*: Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. In medRxiv, 2020
16. Cheng Y, Luo R, Wang K *et al.* Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 *Kidney International* (2020) 97, 829-838; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>
17. Panitchote, A., Mehkri, O., Hastings, A. *et al.* Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. *Ann. Intensive Care* 9, 74 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0552-5>
18. Joannidis M, Forni LG, Klein SJ, *et al.* Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):654-672. doi:10.1007/s00134-019-05869-7
19. Hirsch J S, Ng J H, Rosset D W *et al.* Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 *Kidney International*, (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006>.
20. Ronco, C., Reis, T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol* 16, 308-310 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0284-7>
21. Патологическая анатомия covid-19 – атлас под общей редакцией О.В.Зайратьянца, Москва 2020
Patologicheskaja anatomija COVID-19 – atlas pod obshhej redakciej O.V.Zajrat'janca, Moskva 2020
22. Su H, Yang M, Wan C, *et al.* Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China [published online ahead of print, 2020 Apr 9]. *Kidney Int.* 2020;S0085-2538(20)30369-0. doi:10.1016/j.kint.2020.04.003
23. Farkash, E.A., Wilson, A.M., and Jentszen, J.M. Ultrastructural Evidence for Direct Renal Infection with SARS-CoV-2. *J Am Soc Nephrol*. 2020;
24. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-1418. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5
25. Kudose S, Batal I, Santoriello D *et al.* Kidney Biopsy Findings in Patients with COVID-19 Vol. 31, Issue 8 August 2020. doi:<https://doi.org/10.1681/ASN.2020060802>
26. Noris M, Benigni A, Remuzzi G, The case of Complement activation in COVID-19 multiorgan impact *Kidney International* DOI: 10.1016/j.kint.2020.05.013
27. Wilk, C.M. Coronaviruses hijack the complement system. *Nat Rev Immunol* 20, 350 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0314-5>
28. Gao, T. *et al.* Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates lung injury by MASP-2-mediated complement over-activation. Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.03.29.20041962> (2020)
29. Gralinski, L.E., Sheaban, T.P., Morrison, T.E. *et al.* Complement Activation Contributes to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Pathogenesis. *mBio*. 2018; 9
30. Chang JC. Acute Respiratory Distress Syndrome as an Organ Phenotype of Vascular Microthrombotic Disease: Based on Hemostatic Theory and Endothelial Molecular Pathogenesis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019;25:1076029619887437. doi:10.1177/1076029619887437
31. Magro, C., Mulvey, J.J., Berlin, D. *et al.* Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res*. 2020
32. Jhaveri, K. D., Meir, L. R., Flores Chang, B. S., Parikh, R., Wanchoo, R., Barilla-LaBarca, M. L., Bijol, V., & Hajizadeh, N. (2020). Thrombotic microangiopathy in a patient with COVID-19. *Kidney international*, S0085-2538(20)30629-3. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.025>
33. Emami A, Javanmardi F, Pirbonayeh N, Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad EmergMed.* 2020; 8(1): e35.
34. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, *et al.* Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. Published 2016 Jul 6. doi:10.1371/journal.pone.0158765
35. Henry B.M, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *International Urology and Nephrology* <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02451-9>
36. Li X, Wang L, Yan S, Yang F, Xiang L, Zhu J, Shen B, Gong Z, Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: a retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China, *International Journal of Infectious Diseases* (2020), doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.053>
37. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, *et al.* Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Critical Care and Resuscitation: Journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine*. 2020 Apr;22(2):95-97.

Дата получения статьи: 05.08.2020

Дата принятия к печати: 20.09.2020

Submitted: 05.08.2020

Accepted: 20.09.2020



Профессор Алексей Юрьевич Николаев

4 октября 2020 г. на 73 году жизни скоропостижно скончался профессор кафедры нефрологии и гемодиализа РМАНПО МЗ РФ Алексей Юрьевич Николаев.

По окончании 1-го Московского Медицинского института и клинической ординатуры в Институте кардиологии им. А.Л. Мясникова А.Ю. Николаев поступил в аспирантуру на кафедру, возглавляемую основоположником российской нефрологической школы академиком Е.М. Тареевым. Вся профессиональная деятельность А.Ю. Николаева была посвящена лечению нефрологических больных и научной работе. Результатом этой деятельности явились кандидатская и докторская диссертации А.Ю. Николаева, посвященные актуальным проблемам нефрологии. В 1996 г. А.Ю. Николаеву было присвоено звание профессора.

Наряду с научной работой, А.Ю. Николаев активно участвовал в преподавании нефрологии студентам 1-го Московского Медицинского института. Педагогический талант А.Ю. Николаева особенно ярко проявился после перехода в 2001 г. в РМАПО МЗ РФ, где его слушателями стали врачи нефрологи, повышающие свою квалификацию.

А.Ю. Николаевым было опубликовано более 200 статей, 3 монографии, несколько методических рекомендаций.

Алексей Юрьевич являл пример широчайшей эрудиции и профессионального мастерства, в нефрологическом сообществе он был признанным экспертом в области лечения острого повреждения почек, лекарственных и токсических нефропатий, хронической болезни почек и во многих других областях.

Коллегам, своим ученикам и пациентам он запомнился как человек благородный, отзывчивый, обаятельный, наделенный чувством юмора. Нам всем будет его не хватать, не только как выдающегося специалиста-нефролога, но и как товарища и друга.



Кафедра нефрологии ФПДО Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова приглашает на учебу!

Обучение проводится на базе Московского городского нефрологического центра при ГКБ № 52. Практические занятия проводятся в отделениях нефрологии, гемодиализа, перитонеального диализа, патологии трансплантированной почки, нефрологической реанимации, специализированной нефрологической поликлиники и включают клинические разборы больных со всем спектром нефрологической патологии.

Учебно-производственный план кафедры нефрологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова на 2020 год

№ п/п	Наименование цикла	Контингент слушателей	Дата проведения	Продолжительность обучения
1	Гломерулонефриты: актуальные вопросы диагностики и лечения (повышение квалификации в рамках НМО, 36 баллов)	нефрологи, терапевты, педиатры, урологи, врачи лечебного профиля ЛПУ	с 14.09.2020 по 19.09.2020	0,25 мес.
2	Нефрология (профессиональная переподготовка)	анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	с 14.09.2020 по 19.12.2020	3,5 мес.
3	Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия (повышение квалификации)	нефрологи, анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	с 21.09.2020 по 31.10.2020	1,5 мес.
4	Ключевые вопросы диагностики и лечения болезней почек (повышение квалификации)	анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	с 21.09.2020 по 03.10.2020	0,5 мес.
5	Костно-минеральные нарушения при хронической болезни почек (повышение квалификации в рамках НМО, 36 баллов)	нефрологи, терапевты, педиатры, урологи, врачи лечебного профиля ЛПУ, эндокринологи	с 19.10.2020 по 24.10.2020	0,25 мес.
6	Ключевые вопросы диагностики и лечения болезней почек (повышение квалификации)	нефрологи, анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	с 16.11.2020 по 28.11.2020	0,5 мес.

По заявкам кафедра организует **выездные циклы** в лечебных учреждениях городов России, тематика, сроки и продолжительность которых планируются по согласованию с приглашающей стороной.

Кафедра проводит **первичную специализацию по нефрологии** в рамках:

- 1) обучения в ординатуре в течение 2 лет (после окончания интернатуры по терапии или при наличии стажа работы по терапии не менее 1 года;
- 2) цикла профессиональной переподготовки продолжительностью 3,5 месяца, (после окончания интернатуры или ординатуры по терапии, педиатрии, хирургии, анестезиологии-реаниматологии, урологии).

Обучение врачей ЛПУ системы Министерства здравоохранения и социального развития бесплатное.

По окончании циклов выдаются документы государственного образца.

Заявки на обучение (включая выездные циклы) принимаются по адресу:

123182, Москва, ул. Пехотная, 3. Городская клиническая больница № 52.

Кафедра нефрологии ФПДО МГМСУ

Контактный телефон: +7 (985) 66-400-28 **E-mail:** kafedra.nefrolog@yandex.ru

Информация для авторов

Журнал "Нефрология и диализ" адресован клиницистам-практикам и специалистам-исследователям в области нефрологии. В журнале публикуются обзоры и лекции по широкому кругу вопросов нефрологии и диализа, оригинальные статьи, краткие сообщения и заметки из практики, а также информация о планирующихся и состоявшихся конференциях, симпозиумах и съездах. Все рукописи рецензируются не менее, чем двумя экспертами-специалистами. Принятые к публикации статьи публикуются бесплатно. По результатам рецензирования и последующего рассмотрения редколлегией авторам направляется мотивированное заключение.

Редакция оставляет за собой право редактирования рукописей.

Рукописи принимаются к рассмотрению только при условии их оформления по следующим правилам, сформулированными в соответствии с требованиями международной базы научных изданий SCOPUS.

1. Журнал по желанию авторов публикует рукописи на русском или на английском языке. Название, список авторов и их адреса, подробный реферат, список ключевых слов, названия таблиц и рисунков, подписи к ним и список цитируемых источников должны быть представлены и на русском, и на английском языке.
2. На первой странице указываются название статьи на русском и английском языках, фамилии авторов на русском и английском языках с инициалами (инициалы должны стоять перед фамилиями), названия и адреса учреждений всех авторов (на русском и английском языках), а также телефон и адрес электронной почты контактного лица.

Пример оформления первой страницы рукописи

Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью методами перитонеального диализа и трансплантации почки в Российской Федерации в 1998-2011 г.

(Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть вторая)

Б.Т. Бикбов^{1,2,3}, Н.А. Томилина^{1,2,3}

¹ Отделение нефрологических проблем трансплантации почки ФБГУ "ФНЦ Трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123182 Москва, Щукинская ул., д. 1, Москва, Россия

² Кафедра нефрологии ФПДО ФБГУ ФГОУ "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова", 127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия

³ ГБУЗ "ТКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы", Московский городской нефрологический центр, 123182 Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, Москва, Россия

Адрес для переписки: Борис Тахирович Бикбов, e-mail: boris.bikbov@gmail.com

Renal replacement therapy for ESRD patients with CAPD and kidney transplantation in Russian Federation, 1998-2011

Report of Russian RRT Registry. Part 2

B.T. Bikbov^{1,2,3}, N.A. Tomilina^{1,2,3}

¹ Department of Nephrology Issues of Transplanted Kidney, Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, 1 Shchukinskaya Str. 123182, Moscow, Russian Federation

² Chair of Nephrology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 Delegatskaya Str., bld. 1, Moscow, Russian Federation

³ Moscow City Nephrology Center, Moscow City Hospital 52, 2/3 Pekhotnaya Str, 123182 Moscow, Russian Federation

Corresponding author: Dr. Boris Bikbov, e-mail: boris.bikbov@gmail.com

3. Виды публикаций:

- обзоры и лекции – не более 40 машинописных страниц (включая таблицы, рисунки и подписи к ним);
- оригинальные работы – до 25 машинописных страниц;
- краткие сообщения и письма в редакцию – 3-5 машинописных страниц;
- наблюдения из практики – до 10 машинописных страниц.

4. Рукопись должна содержать:

- краткий реферат (на русском и английском языках) объемом от 250 до 350 слов, разделенный на рубрики. Для оригинальных работ: цели работы, методы, результаты и основные выводы; рубрикация обзоров и случаев из практики – на усмотрение авторов;
- список ключевых слов (на русском и английском языках);
- введение, отражающее состояние вопроса и задачи исследования;
- материалы и методы, результаты и их обсуждение;
- выводы или заключение;
- список литературы с полным названием цитируемых работ;
- таблицы;
- подписи под рисунками.

5. Иллюстративный материал:

- публикация цветных иллюстраций возможна только по согласованию с редакцией и лишь в тех случаях, когда данные не могут быть представлены в черно-белом варианте без ущерба для понимания;
- фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими;
- морфологические картинки должны быть снабжены подробным описанием отдельных морфологических элементов, необходимо указать также метод окраски и увеличение;
- на отдельной странице прилагаются подрисуночные подписи с указанием номера каждого рисунка на русском и английском языке;
- каждый рисунок должен иметь название, комментарий и расшифровку всех сокращений **на русском и английском языке**;
- таблицы должны быть озаглавлены **на русском и английском языке**, содержать четко обозначенные графы, удобные для чтения;
- ссылки на рисунки и таблицы указываются в тексте в соответствующих местах; на полях или в тексте рукописи отмечается предпочтительное место их расположения.

6. Библиографические ссылки в тексте статьи обозначаются номерами в квадратных скобках в соответствии с порядком их появления в тексте статьи, таблицах или рисунках. **Список цитируемых источников составляется в порядке их упоминания** в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008 "Библиографическая ссылка". Для работ, переведенных с русского на английский или с английского на русский, следует указать выходные данные и оригинала, и перевода на обоих языках (см. пример 1). Ссылки на интернет ресурсы даются в виде постраничных сносок и не включаются в список литературы.

Авторы должны выверить список литературы по базам данных "PubMed" (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) и РИНЦ (<http://elibrary.ru>). Ответственность за правильность ссылок и, следовательно, возможность их корректного автоматического распознавания базами данных учёта цитирования, лежит на авторах.

В списке литературы следует указать:

- для книг – фамилию и инициалы автора (авторов), полное название работы, место и год издания, издательство, номера первой и последней страниц раздела либо (при цитировании монографии в целом) общее количество страниц;
- для журнальных статей (включая электронные) – фамилия и инициалы не более чем трех первых авторов с последующей пометкой et al., полное название статьи, название журнала, год издания, том, номер, номера первой и последней страниц, DOI (если имеется);
- для диссертаций и авторефератов – фамилия и инициалы автора, докторская или кандидатская, полное название работы, год и место издания.
- для русскоязычных изданий ссылки необходимо продублировать в латинской транслитерации, для чего рекомендуется воспользоваться бесплатным он-лайн сервисом в интернете <http://translit.ru>, выбрав при этом опцию BSI (British). В случае, если российское издание переводится на английский язык или публикует краткие названия и рефераты статей на английском языке, следует продублировать русскоязычную ссылку ссылкой на английский перевод (см. ниже пункт 3).

Примеры оформления списка литературы

1. *Захарова Е.В.* Прогнозирование исходов системной красной волчанки и системных васкулитов с экстра-ренальными и почечными проявлениями. Дисс. на соискание уч. степени. канд. мед. наук. 2005. М. 165 с.
Zakharova E.V. Prognozirovanie iskhodov sistemnoi krasnoi volchanki i sistemnykh vaskulitov s ekstrakrenal'nymi i pochechnymi proyavleniyami. Diss. na soiskanie uch. stepeni. kand. med. nauk. 2005. M. 165 s.
2. Нефрология: Учебное пособие для послевузовского образования. Под ред. Е.М. Шиловой. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. 683 с.
Nefrologiya: Uchebnoe posobie dlya poslevuzovskogo obrazovaniya. Pod red. E.M. Shilova. M.: GEOTARMEDIA, 2007. 683 s.
3. *Томилина Н.А., Бирюкова Л.С., Фролова Н.Ф. и соавт.* Клинико-морфологическая характеристика и прогноз разных гистоморфологических вариантов быстро прогрессирующего гломерулонефрита, ассоциированного с АНЦА-васкулитом. Нефрология и диализ. 2017; 19(4): 438-448. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4-466-477
Tomilina N.A., Biryukova L.S., Frolova N.D. et al. Clinical and morphological characteristics and forecast for different histomorphological variant of rapidly progressive glomerulonephritis (ANCA-associated vasculitis). 2017; 19(4): 438-448. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4-466-477
4. *Alsaad K.O., Herzenberg A.M.* Distinguishing diabetic nephropathy from other causes of glomerulosclerosis: an update. J. Clin. Pathol. 2007; 60(1): 18–26. DOI: 10.1136/jcp.2005.035592
5. *Novick A.C.* Alternative bypass techniques in renal revascularization. In: Renal Vascular Disease. Novick A.C., Scobille J., Hamilton G. eds. W.B. Sanders. London. 1995. P. 497–509.
6. *Wagner M., Ashby D.R., Kurtz C. et al.* Hcpidin-25 in diabetic chronic kidney disease is predictive for mortality and progression to end stage renal disease. PLoS One. 2015. 10(4): e0123072. DOI: 10.1371/journal.pone.0123072
7. Статья представляется в редакцию по электронной почте nephro-dial@yandex.ru в виде файла формата *.doc, *.docx или *.rtf (через полтора интервала шрифтом 12-го кегля Times New Roman). Рисунки представляются в виде отдельных файлов в формате *.tif или *.jpg с разрешением 600 dpi. Каждая таблица и рисунок должны находиться в отдельном файле; номера рисунков и таблиц должны присутствовать в названии файла.

Подробная информация для авторов размещена на сайте журнала:
<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/contentView&id=11>.

For authors

MANUSCRIPT PREPARATION

'Nephrology and Dialysis' opened for publication of manuscripts both in Russian and in English. Title, list of the authors, author's affiliation and address, abstract and key words should be provided in Russian and in English anyway. Russian non-speaking authors are welcome to apply to the Editorial office for help in translating Title and Abstract of their manuscript into Russian.

The first page of the manuscript should contain the following information in Russian and in English: the title of the paper, names of the authors, their affiliation and street address(es). Besides the name of the corresponding author and his/her address, phone number(s) and e-mail should be provided. An example of the title page information is as follows.

Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью методами перитонеального диализа и трансплантации почки в Российской Федерации в 1998-2011 г.
(Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть вторая)

Б.Т. Бикбов^{1,2,3}, Н.А. Томилина^{1,2,3}

¹ Отделение нефрологических проблем трансплантации почки ФБГУ "ФНЦ Трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123182 Москва, Шукшинская ул., д. 1, Москва, Россия

² Кафедра нефрологии ФПДО ФГБУ ФГОУ "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова", 127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия

³ ГБУЗ "ТКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы", Московский городской нефрологический центр, 123182 Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, Москва, Россия

Адрес для переписки: Борис Тахирович Бикбов, e-mail: boris.bikbov@gmail.com

Renal replacement therapy for ESRD patients with CAPD and kidney transplantation
in Russian Federation, 1998-2011

Report of Russian RRT Registry. Part 2

B.T. Bikbov^{1,2,3}, N.A. Tomilina^{1,2,3}

¹ Department of Nephrology Issues of Transplanted Kidney, Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantation and Artificial Organs, 1 Shchukinskaya Str. 123182, Moscow, Russian Federation

² Chair of Nephrology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 Delegatskaya Str., bld. 1, Moscow, Russian Federation

³ Moscow City Nephrology Center, Moscow City Hospital 52, 2/3 Pekhotnaya Str, 123182 Moscow, Russian Federation

Corresponding author: Dr. Boris Bikbov, e-mail: boris.bikbov@gmail.com

TYPES OF PUBLICATIONS

Reviews of up to 40 pages including Tables, Figures, Figure Legends and References;

Original articles of up to 25 pages;

Short communications and Letters to Editor of up to 5 pages;

Case reports of up to 10 pages.

MANUSCRIPT SHOULD CONTAIN

ABSTRACT (in Russian and in English) of 250-350 words with separated paragraphs: 'Background', 'Methods', 'Results', 'Discussion', and 'Conclusions'.

List of up to 6 KEY WORDS (in Russian and in English)

FIGURES

Figures should be numbered as they appear in the text.

Color figures could be accepted only upon approval by the Editorial office and if the data could not be presented in black and white or in gray scale without loss of data presentation quality.

Photographs should be contrast; plots and graphs should be clear and sharp.

Pathology pictures should be supplied with descriptions of morphological elements; the method of staining and magnification should be specified.

Detailed legends for all figures should be provided in Russian and English as a separate file(es); each Figure should have a heading, abbreviations should be expanded and all necessary comments should be provided.

TABLES

Tables should be numbered as they appear in the text.

Each Table should have a heading in Russian and English describing its contents; lines and columns should be clearly explained and easy readable; footnotes to tables should be indicated by superscript characters.

Preferable placements for each Figure and Table should be indicated in the text or in the left margin of the manuscript.

REFERENCES

References should be numbered (in square brackets) according to their appearance in the manuscript including Figures and Tables (Vancouver style).

The list of References in order as the References appear in the text. The authors are responsible for correctness of references. The authors are advised to check the references with PubMed and the Russian index of scientific citation. For articles originally published in Russian and then translated into English, information of publications and the translation should be provided. The correct spelling of English titles of the Russian journals should be checked with the publisher's Web sites. The information is given in the following order.

Books: family name and initials of all authors (or the first three authors followed by et al.), title of the paper, publishing house and city, total number of pages.

Journal articles: family name and initials of first three authors. Do not list more than 3 authors per reference. Should there be 4 or more, please include only the first 3 followed by "et al.", title of the paper, title of the journal, year, volume, issue, first and last pages, DOI, if available.

Theses, dissertations, or thesis synopses: family name and initials of the author, type of the thesis, title, year and city. Russian-language titles need to be accompanied by a Romanized (transliterated) title. For the purposes of transliteration the free on-line services <http://translit.ru> with the option BSI ("British Standard Institution") is recommended. If an English translation of a Russian publication is available, or if a Russian-language article has an English title and abstract, it is sufficient to provide only the English title in the references without a transliterated Russian-language title (see example 3 below).

Examples:

1. *Захарова Е.В.* Прогнозирование исходов системной красной волчанки и системных васкулитов с экстраренальными и почечными проявлениями. Дисс. на соискание уч. степени. канд. мед. наук. 2005. М. 165 с.

Zakharova E.V. Prognozirovanie iskhodov sistemnoi krasnoi volchanki i sistemnykh vaskulitov s ekstrakrenal'nymi i pochechnymi proyavleniyami. Diss. na soiskanie uch. stepeni. kand. med. nauk. 2005. M. 165 s.

2. Нефрология: Учебное пособие для послевузовского образования. Под ред. Е.М. Шиловой. М.: ГЭО-ТАР-МЕДИА, 2007. 683 с.

Nefrologiya: Uchebnoe posobie dlya poslevuzovskogo obrazovaniya. Pod red. E.M. Shilova. M.: GEO-TARMEDIA, 2007. 683 s.

3. *Томилина Н.А., Бирюкова А.С., Фролова Н.Ф. и соавт.* Клинико-морфологическая характеристика и прогноз разных гистоморфологических вариантов быстро прогрессирующего гломерулонефрита, ассоциированного с АНЦА-васкулитом. Нефрология и диализ. 2017; 19(4): 438-448. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4-466-477

Tomilina N.A., Biryukova L.S., Frolova N.D. et al. Clinical and morphological characteristics and forecast for different histomorphological variant of rapidly progressive glomerulonephritis (ANCA-associated vasculitis). 2017; 19(4): 438-448. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4-466-477

4. *Alsaad K.O., Herzenberg A.M.* Distinguishing diabetic nephropathy from other causes of glomerulosclerosis: an update. J. Clin. Pathol. 2007; 60(1): 18–26. DOI: 10.1136/jcp.2005.035592

5. *Novick A.C.* Alternative bypass techniques in renal revascularization. In: Renal Vascular Disease. Novick A.C., Scobille J., Hamilton G. eds. W.B. Sanders. London. 1995. P. 497–509.

6. *Wagner M., Ashby D.R., Kurtz C. et al.* Hepcidin-25 in diabetic chronic kidney disease is predictive for mortality and progression to end stage renal disease. PLoS One. 2015. 10(4): e0123072. DOI: 10.1371/journal.pone.0123072

The manuscript should be sent via e-mail: nephro-dial@yandex.ru as a single file in the format *.doc, *.docx or *.rtf (spacing of one and a half lines, font Times New Roman, 12 points). Tables should be included to main text of the manuscript on separate pages after the main text and the Reference list or sent as separate files for each table. Figures should be sent as separate files in the format *.tif or *.jpg with 600 dpi resolution. Name of the first author and the numbers of the Figure or table should present in the file name.

Detailed information for authors can be found on the Journal Web page:
<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/contentView&id=11>.



International Society of Nephrology

Advancing kidney health worldwide. Together.

В 2020 году ISN исполняется 60 лет.

Российское Диализное Общество
аффилировано к ISN более 10 лет.

Члены РДО входят в региональную команду (RB ISN) по регионы "Новые Независимые Государства и Россия". В работе ISN участвуют представители Армении, Азербайджана, Беларуси, Грузии, Казахстана, Киргизии, России, Таджикистана, Туркмении, Украины и Узбекистана.

Состав региональной команды по ННГ&России:

Со-председатели

Абдузаппар Гаипов (Казахстан)
Елена Захарова (Россия)

Члены команды

Элгун Хазиев (Азербайджан)	Кайрат Кабулбаев (Казахстан)
Барат Юсубов (Азербайджан)	Динара Липова (Киргизстан)
Ашот Саркисян (Армения)	Айпери Асанбек-кызы (Киргизстан)
Алех Калачик (Беларусь)	Антон Андрусов (Россия)
Кирилл Комиссаров (Беларусь)	Ольга Воробьева (Россия)
Стефан Клаус (Бельгия)	Лариса Приходина (Россия)
Фергюс Каски (Великобритания)	Ахтамхон Содиков (Таджикистан)
Тинатин Давитава (Грузия)	Захиджон Маткаримов (Узбекистан)
Нора Сарипшвили (Грузия)	Олена Карпенко (Украина)
Ирма Чохонелидзе (Грузия)	Елена Лобода (Украина)

Советник

Норбер Лемер (Бельгия)

РДО организует работу ключевых программ ISN на территории Российской Федерации, наиболее эффективно работают программы CME (программа постоянного медицинского образования), EAP (программа нефрологических посольств) и SRC (программа центров-побратимов).

Даты подачи заявок в ISN на программы SRC, Fellowship и Clinical Research – с 1 января по 1 мая и с 1 мая по 1 октября каждого текущего года.

Даты подачи заявок на CME и EAP – в течение всего года, но не позже чем за 3 месяца до предстоящего мероприятия.

Подать заявки можно на сайте ISN по ссылке <http://www.theisn.org>.

Всемирный Конгресс Нефрологов, запланированный на 26-30 марта 2020 года в Абу Даби был отменен в связи с пандемией COVID-19, принятые абстракты опубликованы в журнале Kidney International Reports Volume 5, Issue 3, Supplement. С постерами и некоторыми образовательными материалами можно ознакомиться на сайте ISN.

Также на сайте ISN на специальной вкладке можно ознакомиться с материалами, посвященными COVID-19 и заболеваниям почек, часть из них доступна на русском языке.

Всемирный конгресс нефрологов WCN 2021, который должен был состояться в Монреале 15-18 апреля 2021 года будет проводиться в режиме он-лайн.

Российское Диализное Общество приглашает всех членов РДО активно участвовать в программах ISN.

Если вам нужна помощь по вопросам оформления заявок на участие в программах ISN, обращайтесь по адресу rosdialysis@mail.ru к координатору программ CME и EAP Захаровой Е.В.

Председатель РДО
Е.В. Захарова

Программы ISN:

- CME
- EAP
- SRC
- Fellowship
- Clinical Research



Российское Диализное Общество аффилировано к ERA-EDTA более 10 лет, и к ЕКНА (European Kidney health Alliance) в течение последних 3 лет.

Множество конференций РДО проходили при поддержке и под эгидой ERA-EDTA, а в марте 2018 года силами Регистра ERA-EDTA при участии РДО был проведен курс СМЕ по Эпидемиологии (Introductory Course on Epidemiology).

Представители РДО неоднократно принимали участие в форумах ЕКНА <http://web.era-edta.org/ekha>.

Данные Общероссийского регистра заместительной почечной терапии РДО подаются в Регистр ERA-EDTA с 2016 года:

<https://era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2016.pdf>

и публикуются в отчете Регистра ERA EDTA:

<https://era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AR2016%20Summary%20paper.pdf>

По инициативе и силами РДО были переведены на русский язык и опубликованы в журнале Нефрология и Диализ рекомендации ERBP (European Renal Best Practice) по ведению гипонатриемии, синдрома длительного сдавления, ведению пожилых пациентов с ХБП и сосудистому доступу:

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=1987>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/issueView&journalId=72>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/issueView&journalId=74>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=2177>

Члены РДО принимают участие в работе ERA-EDTA с молодыми нефрологами (YNP и YNP Advisory Program):

<http://web.era-edta.org/ynp-national-representatives>

<http://web.era-edta.org/era-edta-ynp-advisory-program>

Узнать все новости ERA-EDTA, стать членом ERA-EDTA и принять участие в работе программ и конгрессов можно по ссылке: <http://web.era-edta.org/>.

57 конгресс ERA-EDTA прошел 6-9 июня 2020 года полностью в виртуальном режиме. С материалами Конгресса можно ознакомиться на сайте ERA-EDTA.

58 Конгресс ERA-EDTA пройдет 5-8 июня 2021 года в Берлине.



KDIGO – Международная независимая организация, занимающаяся разработкой и внедрением основанных на доказательствах рекомендаций по наиболее актуальным вопросам диагностики и лечения заболеваний почек.

Для выполнения этой задачи KDIGO проводит конференции по противоречиям, комплектует доказательную базу, и создает и публикует рекомендации, разрабатываемые рабочими группами, в которые входят ведущие специалисты в той или иной области.

Российское Диализное общество активно сотрудничает с KDIGO (Kidney Disease | Improving Global Outcomes) с 2010 года.

За это время по инициативе и силами РДО были переведены на русский язык и опубликованы в журнале Нефрология и Диализ многие рекомендации KDIGO.

<http://www.nephro.ru/index.php?r=site/contentView&id=7>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=1986>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=112>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=62>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=30>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=1936>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=2143>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=2197>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=2206>

Полный список и тексты Рекомендаций KDIGO можно найти по ссылке <https://kdigo.org/guidelines/>, там же можно ознакомиться с имеющимися переводами Рекомендаций на русский язык.

Вебинары, проводимые KDIGO совместно с ISN по различной тематике доступны:

на сайте KDIGO <https://kdigo.org/conferences/glomerular-diseases/>

на Youtube канале KDIGO https://www.youtube.com/channel/UCm7zHM_wBaPbQxRDJwyvqMg

С новостями KDIGO можно ознакомиться по ссылке <https://kdigo.org/category/news/>, на этой странице можно подписаться на рассылку Новостей KDIGO.