

# COVID-19 в практике врача-нефролога

*Несмотря на то что ранний почечный прогноз при COVID-19 благоприятный, почечные осложнения ассоциированы с более высокой смертностью. Рассмотрению клинико-патогенетических особенностей ведения больных с нефротическим синдромом, ANCA-ассоциированными гломерулонефритами, гипокплементарным уртикарным васкулитом при COVID-19 было посвящено заседание, состоявшееся 4 июня 2021 г. в рамках I Московского объединенного съезда нефрологов.*

Для того чтобы продемонстрировать оптимальную тактику лечения COVID-19 у больных с нефротическим синдромом, врач-нефролог отделения нефрологии № 2 ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» (ГКБ № 52) Василий Васильевич МАЙОРОВ представил два клинических случая из своей практики.

В первом клиническом случае у пациентки в возрасте 75 лет при поступлении 26 октября 2020 г. в больницу был установлен нефротический синдром с назначением консервативной диуретической терапии вследствие имевшейся у нее анасарки, а спустя пять дней при исследовании мазка из зева и носа методом ПЦР был выявлен положительный тест на COVID-19. В связи с диагностированной коронавирусной инфекцией пациентка была переведена на дальнейшее лечение во второе нефрологическое отделение ГКБ № 52. По данным компьютерной томографии (КТ) легких, у больной был выявлен двусторонний гидроторакс, ателектатические участки уплотнения легочной ткани с фиброзными изменениями. При осмотре обращали на себя внимание массивные отеки ног, рук, живота, груди. Согласно результатам ультразвукового исследования (УЗИ), размеры почек соответствовали норме, паренхима сохранена. Лабораторно определялась картина развернутого нефротического синдрома (протеинурия более 8 г/л, альбумин – 17,4 г/л), сохранная азотовыделительная функция почек (креатинин – 105 мкмоль/л), повышение С-реактивного белка (СРБ) до 28,8 мг/л. При повторном исследовании методом ПЦР-мазков из зева и носа вновь получен положительный результат. Исследования на выявление системных заболеваний дали отрицательные результаты, исключена моно-

клональная секреция. В результате онкопоиска данных за неопластический процесс не получено.

При поступлении у пациентки имела место легкая форма ковид-пневмонии (соответствовала КТ1), сатурация кислорода в крови составляла 96%, отмечалось умеренное повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ферритина (до 672), а также температуры до 38,7 °С. Больной была инициирована терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), которая не дала должного эффекта. Была выполнена пассивная иммунизация путем трансфузии одной дозы COVREC-плазмы, для коррекции вторичного иммунодефицита – трансфузия 15 г иммуноглобулина, а также дополнительно введено 400 мг тоцилизумаба. С учетом того что попытки консервативной диуретической терапии оказались неэффективны, было принято решение об инициации процедуры раздельной ультрафильтрации. Несмотря на проводимую терапию, у пациентки отмечалось прогрессирование дыхательной недостаточности, что потребовало инфузионной поддержки со скоростью газопотока кислорода до 10 л/мин. Выявлено прогрессирование повреждения легких (КТ 2–3). С целью купирования активности нефротического синдрома была инициирована патогенетическая терапия кортикостероидами 30 мг/сут, в условиях отделения реанимации пациентке был проведен терапевтический плазмообмен с объемом плазмозамещения до 2 л с последующим введением 400 мг тоцилизумаба и 10 г IgE для коррекции вторичного иммунодефицита.

Суммарно было проведено шесть сеансов раздельной ультрафильтрации. На фоне проводимой терапии через

две недели отмечено появление самостоятельного диуреза, регресс дыхательной недостаточности. Через 2,5 недели ПЦР-тест на COVID-19 показал отрицательный результат, по данным контрольной КТ появилась положительная динамика в виде регресса объема поражения легких.

После окончания карантина пациентке в нефрологическом отделении была выполнена пункционная биопсия почки. При морфологическом исследовании получена интактная почечная ткань, что, с учетом клинической картины, позволило диагностировать болезнь минимальных изменений. В дальнейшем на фоне приема циклоспорина начато снижение дозы преднизолона до полной отмены. В настоящий момент у данной пациентки сохраняется полная ремиссия нефротического синдрома.

Во втором клиническом случае мужчина в возрасте 46 лет 1 декабря 2020 г. был госпитализирован в нефрологическое отделение. При его обследовании была получена картина развернутого нефротического синдрома с протеинурией более 5 г/л, гиперхолестеринемией, нормальной азотовыделительной функцией почек, гипоальбуминемией 16 г/л. Пациенту 10 декабря 2020 г. была выполнена пункционная биопсия почки, морфологически верифицирован фокально-сегментарный гломерулосклероз, начата патогенетическая терапия в объеме 60 мг преднизолона внутрь. Через 2,5 недели после госпитализации у пациента ПЦР-методом был получен положительный тест на COVID-19, а при мультиспиральной КТ определена двусторонняя пневмония второй степени тяжести, в связи с чем он был переведен в нефрологическое отделение № 2 ГКБ № 52.



## I Московский объединенный съезд нефрологов

Пациенту было проведено комплексное обследование. По данным УЗИ: почки нормального размера, с сохранной паренхимой с обеих сторон. Лабораторно: протеинурия – более 8 г/л, с минимальным мочевым осадком, креатинин – 102 мкмоль/л, повышение СРБ до 99 мг/л, наличие гипоальбуминемии с гипопротеинемией. Серологические исследования позволили исключить системные заболевания. Имелся выраженный иммунодефицит со снижением общего IgG до 373 мг/дл, наличие коронавирусной инфекции было вновь подтверждено положительным результатом мазка из носа и зева методом ПЦР. У пациента при поступлении сохранялись выраженные периферические отеки и дыхательная недостаточность – сатурация составляла 92%.

Терапия ГИБП эффекта не продемонстрировала: у пациента имели место лихорадка, прогрессирующее повышение ЛДГ и очень высокий уровень ферритина (до 1638). Резкое нарастание дыхательной недостаточности потребовало проведения инсуффляции кислорода со скоростью 15 л/мин и перевода в отделение реанимации, где с целью предупреждения развития тромботической микроангиопатии была осуществлена линейная инфузия гепарина, введено 128 мг олокизумаба. При контрольной КТ выявлено прогрессирование легочного повреждения до четвертой степени тяжести. В связи с прогрессированием дыхательной недостаточности пациент был переведен на высокопоточную оксигенацию, в рамках патогенетической терапии был проведен сеанс терапевтического плазмообмена с плазмозамещением до 2 л с последующим введением тоцилизумаба 400 мг, выполнено пульсовое введение циклофосфана 100 мг/с № 4.

На фоне проводимой терапии дыхательная недостаточность стала регрессировать, отмечалось нарастание уровня общего белка и альбумина в крови. После стабилизации состояния пациент был переведен в нефрологическое отделение № 2. После появления адекватного самостоятельного диуреза с целью усиления патогенетической терапии в схему лечения был добав-

лен циклоспорин. ПЦР-анализ мазков на COVID-19 из зева и носа показал отрицательный результат.

После выписки пациент продолжил постепенное снижение дозы преднизолона на фоне приема циклоспорина. В апреле 2021 г. он был госпитализирован в неврологическое отделение № 2 ГКБ № 52 для коррекции патогенетической терапии. При обследовании: суточная протеинурия – 2,67 г/л, альбумин – 27 г/л, общий белок – 59,6 г/л, креатинин – 132 мкмоль/л. Наличие у пациента высоких показателей артериального давления трактовалось как нефротоксичность ингибиторов кальциневрина, в связи с чем циклоспорин был отменен и выполнено введение 500 мг ритуксимаба № 2 с интервалом в две недели. В результате терапии протеинурия составила менее 1 г/сут, что свидетельствовало о ремиссии нефротического синдрома.

Об особенностях лечения больных ANCA-ассоциированными васкулитами с поражением почек при COVID-19 рассказал в своем выступлении заведующий отделением нефрологии № 2 ГКБ № 52 Сергей Сергеевич УСАТЮК. Как известно, ANCA-ассоциированный васкулит представляет собой тяжелое системное аутоиммунное заболевание, которое характеризуется некротизирующим воспалением сосудов среднего и малого калибра. В 80–90% случаев заболевание протекает с быстро прогрессирующим гломерулонефритом. В последнее время в патогенезе ANCA-ассоциированного васкулита все большее значение придается активации альтернативного пути комплемента.

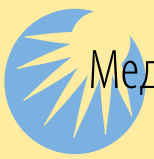
Принимая во внимание значение активации альтернативного пути комплемента в развитии ANCA-ассоциированного васкулита и роль активации комплемента в повреждении легких при COVID-19, специалистами отделения с целью одновременного воздействия на воспалительный процесс как в почках, так и в легких был использован терапевтический подход, предусматривающий применение при васкулите на фоне COVID-19 моноклональных антител C5 (экулизумаб). Наряду с этим в схему лечения были включены ингибиторы рецепторов к интерлейкину-6 (тоцилизумаб), иг-

рающему ключевую роль в цитокиновом шторме. Всего были пролечены 49 больных ANCA-ассоциированным васкулитом, из них 28 пациентов – с микроскопическим полиангиитом, 20 пациентов с гранулематозным полиангиитом, один пациент – с негативным малоиммунным гломерулонефритом. Дебют ANCA-ассоциированного васкулита был у 19 пациентов, 30 пациентов находились на поддерживающей иммуносупрессивной терапии. Продолжительность COVID-19 до момента госпитализации составляла 5–12 дней, средний койко-день – 24 дня.

Помимо биологической терапии пациенты получали сеансы плазмообмена, низкомолекулярные гепарины, защищенные аминопенициллины для предотвращения развития менингококковой инфекции. Всего было зарегистрировано семь летальных исходов: скончались три пациента с дебютом васкулита и четыре пациента, находившихся на поддерживающей терапии. 26 пациентам требовалась заместительная почечная терапия, 23 пациента в ней не нуждались. Важно, что у шести пациентов с дебютом заболевания и почечной недостаточностью удалось стабилизировать функцию почек и прекратить лечение гемодиализом.

Возможность успешного применения терапии блокатором терминального каскада комплемента (моноклональное антитело C5) и ингибитором рецептора ИЛ-6 на фоне общепринятых алгоритмов лечения С.С. Усатюк продемонстрировал и на клиническом примере 78-летнего пациента с дебютом тяжелого гранулематоза с полиангиитом и коронавирусной инфекцией.

В завершение выступления он подчеркнул, что лечение пациентов с активным ANCA-ассоциированным васкулитом на фоне COVID-19 представляет значительные трудности в связи с ограниченной возможностью использовать общепринятую патогенетическую иммуносупрессивную терапию из-за угрозы увеличения риска фатальных инфекционных осложнений, а также из-за отсутствия адекватного антительного ответа при применении у пациентов с васкулитом анти-В-кле-



## I Московский объединенный съезд нефрологов

точной терапии. Теоретически одним из подходов к лечению в такой ситуации может быть блокада терминального каскада комплемента, что позволяет воздействовать на ключевое звено патогенеза ANCA-ассоциированного васкулита. Другим подходом к лечению респираторного синдрома признается использование моноклонального антитела к рецептору ИЛ-6, который не противопоказан для применения в индукцию с целью купирования активности ANCA-ассоциированного васкулита.

Ирина Леонидовна СЫСОЕВА, врач-нефролог отделения нефрологии № 2 ГКБ № 52, познакомила участников заседания с клиническим случаем гипокомплементарного уртикарного васкулита. Пациент, 1984 г.р., с нефротическим синдромом в анамнезе в мае 2017 г. был госпитализирован в нефрологическое отделение № 2 ГКБ № 52 с жалобами на выраженную слабость, головные боли, нарушение зрения и боли в области левого глаза. При осмотре пациента обращали на себя внимание трофические изменения кожи голени, симметричная гиперпигментация кожи голени после трофических язв и высыпания на коже туловища и конечностей по типу крапивницы.

Пациент был комплексно обследован. Диагноз: гипокомплементарный уртикарный васкулит, уртикарная сыпь, конъюнктивит, синовит коленных суставов, фокальный пролиферативный гломерулонефрит с сопутствующим иммунокомплексным интерстициальным нефритом. Данный диагноз был поставлен на основании двух больших критериев в виде хронической уртикарной экзантемы, гипокомплементемии и пяти малых критериев в виде лейкоцитокластического васкулита, артралгии, поражения глаз, гломерулонефрита и наличия анти-S1q-антител.

Пациенту была проведена патогенетическая терапия в виде пульсового введения метилпреднизолона в дозе 1000 мг № 3, приема преднизолона 12 таб/сут в течение двух месяцев с последующим снижением дозы до 3 таб/сут, а также введения циклофосфана суммарно 5400 мг. Через год

терапии: гемоглобин – 131 г/л, СРБ – 4,8 мг/л, креатинин – 121 мкмоль/л, протеинурия – до 2,8 г/сут, гематурия полностью регрессировала. В дальнейшем пациент получал поддерживающую терапию преднизолоном 5 мг/сут и азатиоприном 100 мг/сут, а с ноября 2018 г. – еще и микофенолата мофетилем с последующим снижением дозы преднизолона до одной таблетки в сутки. Однако на фоне длительного приема микофенолата мофетила была отмечена тенденция к лейкопении, в связи с чем препарат был отменен. В декабре 2019 г. произошел рецидив заболевания в виде появления высыпаний, выраженных болей в суставах и пациент был госпитализирован в стационар. Лабораторно: креатинин – 183 мкмоль/л, СРБ – 14,5 мг/л, АНФ-блот – отрицателен, снижен уровень С3-компонента комплемента до 57 мг/дл, имел место высокий титр антител к С1q. С целью купирования активности основного заболевания было выполнено усиление патогенетической терапии в объеме пульсового введения метилпреднизолона 500 мг и 1000 мг ритуксимаба с дальнейшим назначением 24 мг метилпреднизолона внутрь. В январе и октябре 2020 г. пациенту был повторно введен ритуксимаб 1000 мг внутривенно. В настоящий момент пациент принимает две таблетки преднизолона в сутки. Уровень креатинина – до 120 мкмоль/л, отмечается минимальный мочевого синдром: протеинурия – до 0,8 г/сут, эритроциты – до 10 клеток в мкр/л. Терапия метилпреднизолоном в поддерживающей дозе с дальнейшим контролем В-лимфоцитов будет продолжена с возможным последующим введением ритуксимаба.

Эффективности применения терапевтического плазмообмена в комплексном патогенетическом лечении пациентов с коронавирусной инфекцией был посвящен доклад врача-нефролога отделения интенсивной терапии № 2 ГКБ № 52 Карины Эдуардовны ЛОСС. Согласно статистике, несмотря на массовую вакцинацию населения, сохраняется рост заболеваемости новой коронавирусной инфекцией и связанный с этим высокий уровень госпитализации

пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания. На фоне массового использования генно-инженерной биологической терапии тяжесть и прогрессирование легочного процесса продолжают оставаться фатальными, особенно у пациентов с нарушением функции почек, так как у этой группы больных наблюдается более продолжительное сохранение высокой концентрации цитокинов в сыворотке крови.

Установлено, что ранняя инициация сеансов плазмообмена с целью ослабления цитокинового синдрома позволяет затормозить прогрессирование легочного процесса. Показаниями к проведению высокообъемного плазмообмена при лечении пациентов с COVID-19 являются прежде всего отсутствие эффекта от проводимой биологической терапии (третьи-четвертые сутки течения болезни), а также состояние после цитокинового шторма с развитием ТМА-подобного синдрома (пятые – седьмые сутки). Представленный К.Э. Лосс анализ результатов лечения пациентов с COVID-19 в отделении интенсивной терапии с помощью высокообъемного плазмообмена в сочетании с ГИБП показал преимущество данной терапевтической опции перед стандартной биологической терапией за счет сокращения продолжительности госпитализации и значимого повышения выживаемости больных. «Эта процедура обладает множественными эффектами и позволяет быстро удалять патогенные цитокины, ослабляя развитие цитокинового синдрома, и останавливать прогрессирование легочного повреждения, что способствует улучшению выживаемости и сокращению продолжительности госпитализации», – пояснила докладчик. Терапевтический плазмообмен внесен в клинический протокол лечения больных COVID-19, находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы (под редакцией А.И. Хрипуна) и при указании кода процедуры (49034) в соответствии со стандартами медицинской помощи оплачивается вне медико-экономического стандарта лечения коронавирусной инфекции COVID-19. 🌐