

Почки и COVID-19

Для цитирования: Почки и COVID-19. Интервью с Н.Ф. Фроловой. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 7–10. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200781

Interview

Kidneys and COVID-19

For citation: Kidneys and COVID-19. Interview with N.F. Frolova. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 7–10. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200781



Интервью с кандидатом медицинских наук, врачом-нефрологом высшей квалификационной категории, заместителем главного врача по нефрологической помощи ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы **Надией Фяатовной Фроловой**.

– Надия Фяатовна, пожалуйста, расскажите о нефрологическом центре, в котором Вы работаете. В чем состоит необходимость существования отдельной крупной структуры, оказывающей нефрологическую помощь?

– Нефрологический центр при ГКБ №52 – крупнейший нефрологический центр города, который включает в себя консультативно-диагностическое нефрологическое отделение, несколько стационарных отделений, в том числе отделения патологии трансплантированной почки, отделение классической общей нефрологии, где проводится верификация почечного поражения, инициируется заместительная почечная терапия (ЗПТ), программного гемодиализа, перитонеального диализа, реанимации для пациентов с нефрологической патологией.

Пациенты с почечной патологией – это довольно сложный пул больных, и, хотя нефрология до сих пор многими врачами и в нашей стране, и за рубежом рассматривается как часть общей терапии, далеко не каждый терапевт возьмет на себя смелость лечить нефрологического пациента. В последние примерно 10 лет никакая больница не обходится без консультанта-нефролога, если нет нефрологического отделения. Рост значимости нефрологии связан с новыми возможностями диагностики и терапии, которые появились за последние годы, в том числе в рамках самой нефрологии. Так, раньше больные сахарным диабетом (СД) часто не доживали до терминальной стадии почечной недостаточности (ПН), а если доживали, то сталкивались с нежеланием диализных врачей инициировать процедуру такому больному. Сейчас благодаря современным возможностям терапии СД пациенты с этим заболеванием живут долго, они доживают до своей ПН. У нефрологов же, с другой стороны, появились возможности и навыки, позволяющие проводить программный диализ таким пациентам и готовить их к аллотрансплантации почки (АТП), которая является лучшим методом ЗПТ, особенно у пациентов с СД 1-го типа. Значительно расширился спектр лекарств, помогающих пациентам с заболеваниями сердца – ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, длительность их жизни растет, пациенты также могут дожить до хронической болезни почек (ХБП), даже до ее терминальной стадии. Мы таких больных видим все чаще и чаще, в том числе и пациентов очень пожилых – 85+ лет, которым проводится стентирование коронарных артерий по причине острых состояний, что на фоне существующей ХБП может усугубить течение ПН вплоть до диализзотребной стадии. Нефрологи инициируют ЗПТ, и пациенты продолжают жить. Нефрологи и онкологи научились совместно и эффективно помогать пациентам с онкологиче-

скими заболеваниями. Раньше высокие цифры креатинина в сыворотке, сама по себе причина этого проявления недостаточности функции почек в виде ХБП являлись противопоказанием к химиотерапии у онкологических больных. Сейчас в такой ситуации пациентам проводится заместительная терапия; онкологи имеют возможность лечить этих пациентов химиопрепаратами, бороться с раком, а мы в свою очередь помогаем почкам и пациенту получить эту терапию.

Таким образом, возможности и значимость нефрологии выросли, при этом значительно выросла доступность диализа. Это хорошо видно на примере Москвы. Раньше у нас было только 5 диализных центров при стационарах, и проезд пациентов на процедуру с учетом московского автомобильного трафика и больших расстояний сопровождался значительными сложностями. Теперь почти в каждом районе города работают диализные центры. Более того, пациенты могут выбирать диализный центр, наиболее близкий к их месту жительства, выполняется четкая маршрутизация. С повышением доступности программного диализа растет продолжительность жизни пациентов.

Нужно отметить, что все заболевания, которые протекают с поражением сосудов мелкого и среднего калибра, сопровождаются почечным процессом, рано или поздно трансформирующимся в ХБП. По данным зарубежных источников, в мире каждый 9-й человек страдает ХБП. У нас эта патология, это состояние, к сожалению, у многих пациентов вовремя не выявляется. Почечная патология часто молчалива: только лабораторный контроль может выявить отклонения, которые необходимо правильно отработать и направить пациента к нефрологу. По российским данным, соответствующий диагноз поставлен только 30–40% пациентов, страдающих ХБП. Некоторое время назад под руководством моего руководителя, главного внештатного специалиста-нефролога Департамента здравоохранения г. Москвы О.Н. Котенко, организовано исследование, целью которого было в рамках одного округа Москвы выявить больных с ХБП, уточнить распространенность этого состояния. Проводился биохимический скрининг, уточнялся уровень креатинина у жителей с диабетом, гипертонией, другими хроническими заболеваниями. Оказалось, что большая часть людей просто не знали о том, что у них есть нарушение функций почек.

– Повлияла ли пандемия на работу центра?

– Да, конечно. С марта 2020 г. в связи с пандемией COVID-19 произведена реорганизация нашей работы, нефрологический стационар работал только с пациентами, страдающими ХБП и заболевшими COVID-19. По сути наш стационар стал ковидным госпиталем для нефрологических больных. Определенный возврат к традиционному режиму работы произошел за последние недели, мы снова начали оказывать амбулаторную и стационарную помощь вне зависимости от инфицированности больного новым коронавирусом SARS-CoV-2.

– Расскажите, пожалуйста, как оказывалась помощь пациентам в этот период. Что пришлось изменить, в чем заключались трудности? На что вы опирались, выбирая те или иные опции лечения?

– Так же, как и все, в начале пандемии мы не имели ясной картины того, что собой представляет COVID-19, как протекает заболевание, как его лечить, каковы его последствия. Помимо множества организационных вопросов перед нами стояли 2 глобальные проблемы, которые предстояло решить: первая – маршрутизация и изоляция пациентов, вторая – выработка тактики лечения, поиск и выбор препаратов, подбор их доз.

Наш нефрологический центр оказывает помощь десяткам тысячам пациентам с ХБП, более 3 тыс. пациентам после АТП, более 4 тыс. пациентам, получающим ЗПТ. Необходимо было перестроить работу так, чтобы пациенты не остались без помощи, а также не подвергались дополнительной опасности.

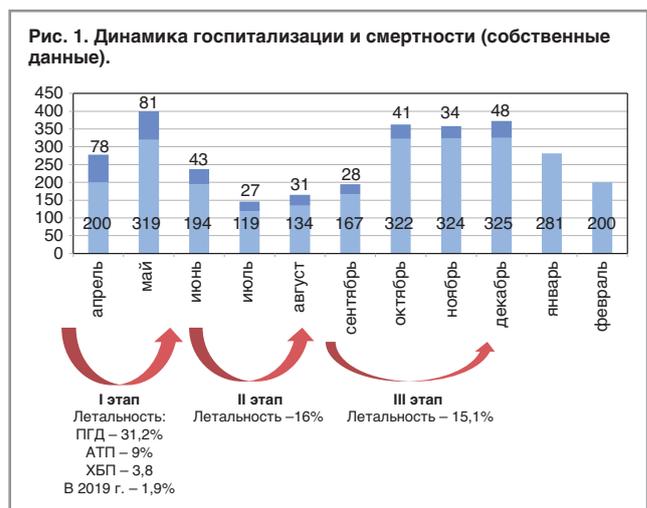
Спустя 1 год после начала пандемии мы делим этот период на 3 этапа. Первый – первые месяцы пандемии, март-май, на который пришлось основные организационные перестройки. В стране был объявлен карантин, жители так или иначе выполняли предписания по изоляции. Мы также начали перестраивать свою работу. Осуществился максимальный перевод на дистанционные консультации порядка 60 тыс. больных, рецепты для амбулаторных пациентов выдавали на более длительный срок, ввели ограничения индукционной терапии, часть пациентов перевели с программного гемодиализа (ПГД) на перитонеальный – для соблюдения изоляции. Крайне болезненным данный период был как для пациентов, которые не могли привычно получить помощь в нашем стационаре, – все 240 пациентов, получающих годами, десятилетиями лечение гемодиализом в нашем центре, за 2 сут были распределены в другие лечебно-профилактические учреждения, чтобы мы могли начать принимать больных, инфицированных SARS-CoV-2, – так и для врачей, которые многие годы лечили нефриты и вдруг должны были превратиться в инфекционистов и работать сутками, терять пациентов, которых знали многие годы и спасли от не менее серьезных системных патологий, а теперь этих людей уносил неизведанный до сегодняшнего момента вирус.

Изоляция в профилактике COVID-19 – ведущая мера, при этом пациенты, нуждающиеся в ЗПТ и наиболее подверженные инфицированию коронавирусной инфекцией, не могут соблюдать режим изоляции, они вынуждены ездить на диализ 3 раза в неделю, т.е. контактировать с достаточно большим количеством персонала и с довольно большим числом больных.

К настоящему моменту мы только больше убедились в том, что строгая маршрутизация абсолютно необходима [разделение пациентов, изоляция контактных пациентов без симптомов, COVID(+) и реконвалесцентов].

На конец марта – апрель пришлось наплыв диализных больных с подозрением на COVID или подтвержденной инфекцией. При этом «0» каких-либо клинических рекомендаций, «0» каких-либо данных в международной литературе, на которые можно опереться в работе. Это был очень тяжелый период с максимальной за весь этот год летальностью среди наших пациентов (рис. 1).

В этот первый период – середина марта, апрель – мы не понимали, как лечить наших пациентов. Клинические рекомендации, результаты каких-либо исследований, посвященные терапии пациентов с ХБП и COVID, отсутствовали. Основная причина этого заключается в том, что пациенты с ХБП, особенно ЗБ стадией и выше, полностью исключаются из каких-либо клинических исследований, даже исследований тех препаратов, которые мы применяем в обычной практике, например гидроксихлорохина. В инструкциях по применению биологических препаратов указывается, что они либо не исследованы у пациентов с ХБП выше 3-й стадии, либо пишется,



что они противопоказаны этим пациентам. При этом мы знаем, что моноклональные антитела, например тоцилизумаб, купируют страшное повреждающее действие инфекции SARS-CoV-2 – цитокиновый шторм, основной фактор тяжелого легочного повреждения. Противовирусные препараты, которые начали применять против новой коронавирусной инфекции, не на 100% имеют доказанное действие против коронавируса, при этом в значительной мере выводятся почками, например фапираваир. Гидроксихлорохин имел сомнительную репутацию в плане терапии COVID-19.

Отдельная категория пациентов – больные после АТП – на первых этапах госпитализировались нечасто. Половина из них – пациенты, которые только получили трансплантацию почки и встретились с вирусом. Инфицирование было возможно непосредственно в стационаре сразу после операции либо при посещении врача с целью коррекции терапии иммуносупрессантами. Сам факт заболевания COVID-19 у таких пациентов был чреват фатальными последствиями.

Таким образом, в марте-апреле мы получали огромное число больных с неопределенной терапией, и первый опыт у нас был, конечно, чрезвычайно тяжелым и, в общем-то, плачевным.

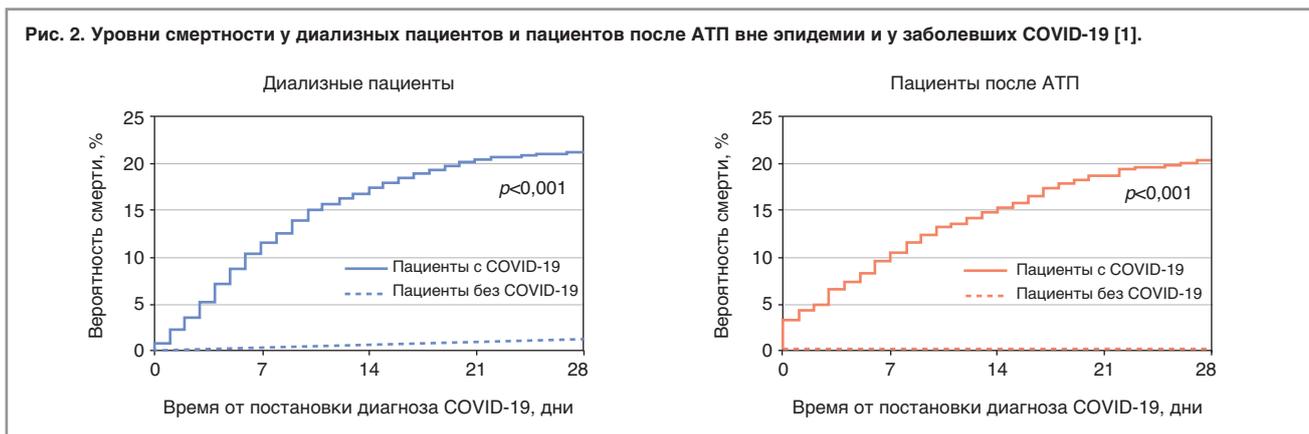
Принято комиссионное решение о применении того или иного препарата off label, начинали крошечными шажками. Прежде всего нас интересовали препараты для биологической терапии, в частности тоцилизумаб. Однако данный препарат помимо того, что не исследован у пациентов с ХБП, еще является индуктором системы цитохрома P450. Для нас это было важно, поскольку у пациентов после АТП проводится иммуносупрессия препаратами (такролимус, эверолимус, циклоспорин), метаболизм которых зависит от системы цитохрома P450. Ее индукторы, к сожалению, фатально рушат концентрацию этих препаратов в крови, способствуя отторжению трансплантированного органа.

Летом, на втором условном этапе, число поступающих к нам пациентов начало снижаться параллельно со снижением общей заболеваемости в Москве – это был исход первой волны эпидемии. По мере того, как мы учились лечить больных, начала снижаться летальность среди наших пациентов. Со второй волной (третий этап) число госпитализированных больных вновь начало расти, однако наши вновь обретенные знания и навыки, более активное применение биологической терапии, повышение доз препаратов моноклональных антител, некоторые другие новые методики, госпитализация нефрологических пациентов с рано выявленным поражением легких способствовали снижению доли летальных исходов (см. рис. 1).

– Есть ли данные о том, как сказывается COVID-19 на смертности пациентов с ХБП?

– Да, у нас есть собственные данные и данные из других стран. Недавно прошла большая конференция Российского

Рис. 2. Уровни смертности у диализных пациентов и пациентов после АТП вне эпидемии и у заболевших COVID-19 [1].



диализного общества, посвященная Дню почки, выступали довольно известные иностранные нефрологи. В целом уровень смертности среди пациентов с COVID-19, получающих гемодиализ, – около 20,0%; риск смерти при сравнении с контрольной группой пациентов, получающих гемодиализ без COVID-19, возрастает в 21 раз.

Примерно тот же уровень смертности у пациентов с COVID-19, перенесших АТП, – около 20%, однако риск смертности при сравнении с контрольной группой возрастает почти в 93 раза. Это связано с тем, что уровень смертности у пациентов, перенесших АТП и без COVID-19, очень невысок – около 0,2% (рис. 2).

Также известно, что ХБП связана с увеличением частоты госпитализаций пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, а уровень смертности в этом случае в 14–16 раз выше, чем у населения в целом [1, 2].

Есть данные и о частоте летальных исходов при COVID-19 у больных, получающих лечение гемодиализом, в разных странах. Так, наиболее высокие уровни смертности зарегистрированы в Италии (38,7%), Ирландии (31,5%), наиболее низкие – в Швеции (23%), Бельгии (20%) и Франции (15,9%) [3]. Мы видим, что сочетание ХБП, программного гемодиализа, АТП с COVID-19 – проблема во всем мире, не только у нас. Это говорит о крайне высокой актуальности COVID-19 у пациентов нефрологического профиля.

– Чем объясняется более тяжелое течение COVID-19 у пациентов с патологией почек?

– Причин этому много. За год наблюдения за новой коронавирусной инфекцией выявлено порядка 12 механизмов, которые могут приводить к повреждению почек, поэтому, к сожалению, даже исходно здоровые люди во время этой инфекции могут демонстрировать развитие постковидной ПН, острой или хронической. Если имела место какая-то предшествующая нефропатия, даже ранее не диагностированная, никак себя не проявляющая, на фоне активации системы комплемента и цитокинового шторма вследствие прямого действия вирусов на гломерулярный и тубулоинтерстициальный аппарат почек или других причин она может себя проявить, даже развиваться в серьезную проблему.

Выделены факторы, определяющие высокую предрасположенность гемодиализных больных к инфицированию SARS-CoV-2, они же способствуют более тяжелому течению коронавирусной инфекции. Это более старший возраст, коморбидность, имеющиеся нарушения нутриционного статуса, иммунодефицит вследствие гранулоцитарной и лимфоцитарной дисфункции, сосредоточение пациентов и персонала в замкнутом пространстве и отсутствие возможности обеспечения социальной дистанции в центрах диализа.

Факторами риска фатального исхода оказались возраст старше 65 лет, 3–4-я степень поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, высокий индекс коморбидности, применение искусственной вентиляции легких, высокий уровень С-реактивного

белка, лейкоцитоз или лейкопения, лимфоцитопения, гипоальбуминемия, высокий уровень D-димера и активности лактатдегидрогеназы, а также гипергликемия.

Независимыми предикторами летального исхода являются возраст, КТ-3–4 и применение искусственной вентиляции легких.

Есть и некие предположения, основанные на экспериментальных работах. В одном из экспериментов мышам с билатеральной нефрэктомией вводились рекомбинантные цитокины и через 1 ч оценивалась их концентрация в сыворотке крови. Отмечено сохранение значимо высокой концентрации цитокинов. Можно провести аналогию с нашими пациентами: нефрологические пациенты с COVID-19 на фоне патологического продуцирования цитокинов продолжительно сохраняют высокую концентрацию цитокинов в сыворотке крови, что усугубляет тяжесть цитокинового шторма. В другой работе среднее значение спонтанной секреции интерлейкина (ИЛ)-6 мононуклеарными клетками периферической крови значимо выше у пациентов на гемодиализе при сравнении с контрольной группой пациентов. Это также говорит о том, что цитокиновый шторм у пациентов, находящихся на гемодиализе, и вообще у нефрологических пациентов протекает достаточно тяжело и пролонгированно, имея несколько всплесков. Этот отягощающий фактор необходимо учитывать при определении тактики ведения этих пациентов.

– Каковы в настоящее время подходы к терапии COVID-19 у пациентов с ХБП?

– До последней версии временных клинических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» официальной информации по ведению нефрологических пациентов не было. Однако в 10-й версии рекомендаций появился раздел «Пациенты с хронической болезнью почек», в котором коротко излагаются в том числе особенности лечения COVID-19 у пациентов с терминальной стадией ХПН. Этот раздел не очень большой, но тем не менее мы постарались внести в него самое важное. К важному, в частности, относится информация о том, что наши пациенты с высоким уровнем С-реактивного белка и высокой лихорадкой даже при минимальных поражениях легких (КТ-1) нуждаются в упреждающей, в первые 3 сут после госпитализации, терапии моноклональными антителами – блокаторами рецепторов ИЛ-6. Для достижения купирования явлений цитокинового шторма возможно использование блокаторов рецепторов ИЛ-6 последовательно с блокаторами ИЛ; это разумное сочетание биологической терапии, направленное на разные сегменты патогенеза. Применение моноклональных антител не ухудшает функцию почек.

Мы не можем настаивать на применении биологических препаратов, но, по нашему опыту, у тяжелых нефрологических пациентов (ХБП 3-й стадии и выше, диализные и посттрансплантационные больные) этот вид терапии точно не ухудшал функцию почек, а являлся жизнеспасующим.

Большое значение имеет контроль системы гемостаза, поскольку у наших пациентов высоки риски тромботической гиперкоагуляции. Для терапии гиперкоагуляции у пациентов нефрологического профиля применяются высокие дозы гепарина – желателен нефракционированный гепарин или далтепарин натрия в виду особенностей их элиминации.

Также важен взвешенный подход к назначению антибактериальной терапии. Она не является профилактикой бактериальных инфекций, и ее необдуманное назначение может вызывать целый ряд осложнений, которые усугубляют тяжесть состояния пациента с коронавирусной инфекцией.

В связи с отсутствием противовирусного препарата прямого действия на SARS-CoV-2 в качестве противовирусной терапии мы применяли иммунизированную плазму переболевших, в том числе применяя ее в процедуре терапевтического плазмафереза, и противовирусный препарат ремдесивир (у пациентов с терминальной ХПН). Противовирусный препарат ремдесивир стал доступен в конце декабря. Данный препарат по официальным рекомендациям производителя не показан у больных с ПН и ХБП более чем 3-й стадии в связи с повреждающим действием его субстанции растворителя на канальцы почек. Однако мы нашли данные из Индии и Китая о том, что у больных с терминальной стадией ПН, получающих лечение программным диализом, ремдесивир улучшал течение инфекции SARS-CoV-2; его введение необходимо производить за 4–5 ч до диализа для того, чтобы вывести компонент, являющийся токсичным для почек. Мы получили неплохие результаты применения данного препарата.

– **Надия Фяатовна, расскажите немного о пациентах после трансплантации. Проводятся ли АТП в настоящее время?**

– Сейчас идет некоторый рост заболеваемости у наших пациентов после трансплантации почки, исходно они инфицировались чрезвычайно редко. Ведение их довольно сложное, мы должны откорректировать серьезно базовую иммуносупрессию, с которой они живут годами, и очень аккуратно применять препараты биологической терапии. Нам надо как-то пройти между COVID-19 и супрессией, которую они получают по поводу своего аллотрансплантата, между развитием бактериальных и иных осложнений на фоне биологической терапии.

К сожалению, инфицируются довольно много пациентов раннего срока после пересадки, так как пересадки почек

продолжаются, их темпы практически не снизились по сравнению с доковидным периодом. С одной стороны, конечно, опасно заболеть COVID-19 в раннем периоде после трансплантации, поскольку пациенты вынуждены регулярно приезжать на консультации для коррекции базовой терапии. Но тем не менее опасность заражения коронавирусом на программном диализе значительно выше. Наша задача минимизировать их поездки в диализные центры, выполнить пересадку и изолировать этих пациентов.

– **Каково Ваше отношение к вакцинации против COVID-19?**

– По нашему мнению, это единственная возможность минимизировать заболеваемость среди диализных больных, избежать у них третьей волны инфекции. Пациенты этой группы не могут как-то изолироваться от окружающего мира, они должны 3 раза в неделю приезжать на жизнеподдерживающую процедуру. Единственная возможность снизить риск их инфицирования – вакцинация. У нас еще нет данных о том, как влияет вакцинация на функцию почек больных гломерулонефритом, но мы потихоньку начали рекомендовать им вакцинацию, перестали говорить об однозначном противопоказании к ней. Однако ухудшить функцию почек диализным пациентам мы не можем, поэтому, наверное, вакцинация – это единственный выход для них. И в своем диализном центре мы довольно активно пропагандируем вакцинацию, пациенты прислушиваются и добровольно вакцинируются. Вероятно, через год мы будем иметь пул этих больных, будут проанализированы результаты, а на данный момент вакцинация видится единственным выходом. Пока мы не фиксировали негативных последствий вакцинации, в том числе у пациентов после трансплантации почек.

– **Надия Фяатовна, благодарим за интервью.**

Литература/References

1. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe Received 25 June 2020; revised 1 September 2020; accepted 3 September 2020; published online 15 September 2020. DOI: 10.1016/j.kint.2020.09.006
2. Cai R, Zhang J, Zhu Y, et al. Mortality in chronic kidney disease patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2021 Jan 3; p. 1–7. DOI: 10.1007/s11255-020-02740-3
3. ERA-EDTA (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association). 2020.



Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2021



OMNIDOCTOR.RU