doi: 10.37321/nefrology.2022.30-31-04

УДК: 61-616.002

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЗАМІСНОЇ НИРКОВОЇ ТЕРАПІЇ COVID-АСОЦІЙОВАНИХ НЕФРОПАТІЙ

АЛЕКСЄЄВА В.В.

КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу»
Київ, Україна

Резюме

Вступ. Ураження нирок є одним із проявів коронавірусної хвороби. Формування дисфункції нирок у пацієнтів із COVID-19 становить 15-29%.

Мета. Дослідити та узагальнити відомості про сучасні підходи до замісної ниркової терапії COVID-асоційованих нефропатій.

Матеріали та методи. Бібліографічний – проведено теоретичний аналіз та здійснено узагальнення даних літератури, проаналізовано фактичний вміст. В роботі використані методики – опис, аналіз, реферування.

Результати та їх обговорення. Серед можливих механізмів формування COVID-асоційованої нефропатії виділяють зневоднення, ішемію, пряму цитопатичну дію вірусу через вплив на рецептори АПФ2, накопичення прозапальних циркулюючих імунних комплексів – так званий цитокіновий шторм – та токсична дія препаратів. Диференціація дисфункції нирок у хворих на коронавірусну хворобу на первинну і вторинну дає можливість підвести теоретичне підґрунтя розробки рекомендацій щодо корекції та профілактики даного ускладнення. Корекція дисфункції нирок залежить від її типу: первинна чи вторинна. Ефективним способом корекції первинної дисфункції є усунення та профілактика цитокінового шторму; вторинної – замісна ниркова терапія.

Висновки. Клініцистам варто розцінювати дисфункцію нирок як предикт-фактор несприятливого перебігу захворювання. При первинній дисфункції ефективним є швидке зниження проявів запалення на початковій стадії захворювання та профілактика додаткового пошкодження нефрону. При вторинній дисфункції ключову роль відіграє замісна ниркова терапія.

Ключові слова: COVID-19, COVID-асоційована нефропатія, цитокіновий шторм, замісна ниркова терапія.

Вступ. Коронавірусна хвороба, яка викликається новим корона вірусом та більше відома як COVID-19, спричинила світову пандемію, що підтверджено класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров’я 28 лютого 2020 року [1], та стала найбільшим навантаженням на системи охорони здоров’я всіх країн світу у XXI столітті.

Збудник захворювання, вірус COVID-19 – SARS-CoV-2 (скорочено від англ. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) – це одноланцюговий РНК-вмісний штам виду SARSr-CoV роду бетакоронавірусів [2], який у більшості випадків уражає верхні та нижні дихальні шляхи та може призводити до важкої дихальної недостатності, яка обумовлена дифузним альвеолярним пошкодженням [3]. Разом з тим, спостерігається ураження інших систем: нервової, травної, видільної, а також формування поліорганної недостатності [4].

Формування дисфункції нирок у пацієнтів із COVID-19 за ранніми даними становило 3-9% [5]. Однак на тепер єдиної точки зору на частоту гострого пошкодження нирок (ГПН) при цій патології немає [6,7], оскільки дані літератури різноманітні, показники коливаються від 0,5 до 80% [8]. Вважається, що цей показник в середньому становить 15-29% [9]. Інформація про частоту ураження нирок у хворих на COVID-19 на тепер наведена лише у вигляді звітності на основі серій випадків та ретроспективних досліджень [10]. Статистичних даних про частоту ураження нирок в даній категорії пацієнтів в Україні не наведено. Слід зазначити, що важливо вивчати не тільки питання частоти дисфункції нирок у хворих COVID-19, а і оцінити значимість системного запалення в його розвитку, зв’язок зі ступенем ураження легень та винайти нові ефективні підходи до лікування.

Від початку важливу роль в цих процесах відводять системному запаленню та так званому цитокіновому шторму. На сьогодні відкрите до обговорення питання – «шторм» це чи «бриз», що було озвучене Mervin Singer (London, United Kingdom) в березні 2020 р. у доповіді “COVID-19: is there really a cytokine storm... Or more of a breeze?", в Брюсселі в рамках конференції ISICEM-2020 [11], та залишилось без відповіді.

Слід зауважити, що різноманітні варіанти антицитокінової терапії досі міцно тримаються в схемах лікування, хоча в практичній діяльності блокування деяких цитокінів (IL-1,IL-6) не завжди супроводжується очікуваним ефектом.

Ще одним напрямком в блокуванні цитокінового шторму є екстракорпоральна гемокорекція та її варіації, яка забезпечує механічне видалення цитокінів з крові пацієнта. Ця методика активно вивчається, впроваджується в практику, має перші позитивні результати, але, все ж таки, потребує визначення чітких критеріїв її застосування, а саме «кому», «коли» та «яким методом».

Мета: дослідити та узагальнити відомості про сучасні підходи до замісної ниркової терапії COVID-асоційованих нефропатій.

Матеріали та методи. Бібліографічний – проведено теоретичний аналіз та здійснено узагальнення даних літератури, проаналізовано фактичний вміст. В роботі використані методики – опис, аналіз, реферування.

Результати та їх обговорення. Прояви дисфункції нирок при COVID-19 варіюють за ступенем поширення. Так, зростання показнику креатиніну спостерігається у 15% хворих, сечовини – 14-27%. Найчастіше фіксується поява протеїнурії – до 63% випадків. Гематурія виникає у 26%. Серед усіх хворих у 5% випадків формується гостре пошкодження нирок (ГПН) [12], а частота дисфункції нирок у пацієнтів, госпіталізованих в відділення інтенсивної терапії, є значно вищою.

Прояви дисфункції в більшості випадків не виходять за рамки 1 стадії та при ефективному лікуванні поступово регресують, але наявність будь-якого із вказаних проявів збільшує вірогідність летального наслідку. Найбільша кореляція доведена для вираженої протеїнурії, гематурії та гострого пошкодження нирок 3 стадії, при яких ймовірність смерті пацієнтів зростає до 9-20 разів.

Таким чином, клініцистам важливо звертати увагу на лабораторні прояви залучення нирок та контролювати ці показники як предикт-фактори тяжкого перебігу COVID-19. Не слід забувати про можливість повторних проявів дисфункції нирок у разі несприятливого перебігу захворювання, зокрема швидкого та суттєвого підвищення рівню креатиніну, що є критерієм прояву та стадійності гострого пошкодження нирок.

Серед можливих механізмів формування COVID-асоційованої нефропатії виділяють зневоднення, ішемію, пряму цитопатичну дію вірусу через вплив на рецептори АПФ2 (ангіотензинперетворюючого ферменту II), накопичення прозапальних циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) – так званий цитокіновий шторм – та токсична дія препаратів (найчастіше – з групи НПЗЗ). Наявність попередніх серйозних захворювань – артеріальної гіпертензії та цукрового діабету – підвищує ризик формування COVID-асоційованої нефропатії [13].

Попередні дослідження визначають цитокіновий шторм як основну причину розвитку нефропатії та синдрому поліорганної недостатності при COVID-19. В літературі опубліковані дані, що свідчать про те, що високі концентрації вірусної рибонуклеїнової кислоти (РНК) призводять до активації сигнального шляху інтерферону (ІФН) -1, JAK-STAT і, отже, до зростання продукції запальних цитокінів, що викликають пошкодження тканин організму, в тому числі нирок [14]. Неконтрольована продукція цитокінів веде до формування цитокінового шторму [15], який може викликати виражену ендотеліальну дисфункцію, дисеміноване внутрішньосудинне згортання з розвитком множинної органної дисфункції [16].

Відомо, що у пацієнтів з SARS-CoV-2 експресія цитокінів, наприклад ІФН-γ, інтерлейкіну ІЛ-6, ІЛ-10, гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора і моноцитарно-хемотаксичного білка підвищена в порівнянні зі здоровими особами [17]. При цьому в нирках розвивається запальна інфільтрація інтерстицію переважно лімфоцитами, плазматичними клітинами з невеликим числом еозинофілів [18]. Активовані лімфоцити мігрують в тканини нирок, виділяють цитотоксичні частки (перфорин, гранулізин) для нейтралізації інфікованих клітин нирок, що також супроводжується вивільненням запальних цитокінів і в кінцевому підсумку призводить до ще більшого неконтрольованого місцевого запалення і пошкодження тканин з наростанням гострої дисфункції нирок [19].

Факт прямого вірусного пошкодження нирок на сьогодні теж отримав своє підтвердження. Вірусемія SARS-CoV-2 асоційована з проникненням в клітини нирок шляхом зв'язування з рецепторами ACE2 через субодиницю S1 [20]. При цьому сприйнятливість до вірусної інвазії зумовлена високою щільністю ACE2-рецепторів в тканинах нирок. Саме з реакцією на проникнення вірусу, на думку авторів, пов'язана первинна дисфункція нирок [21, 22]*.

Виходячи з цих даних, можна виділити дві хвилі формування дисфункції нирок: першу, що характерна для раннього етапу захворювання, та другу, що проявляється в пізні терміни у пацієнтів із вкрай важким перебігом коронавірусної хвороби та поліорганною недостатністю.

Диференціація дисфункції нирок у таких хворих на первинну і вторинну, дає можливість підвести теоретичне підґрунтя необхідності максимального та швидкого зниження проявів запалення на початковій стадії захворювання та профілактики додаткового пошкодження нефрону.

Крім того, подібний підхід дає можливість конкретизувати програму інтенсивної терапії в тій її частині, яка спрямовується на попередження і лікування ГПН.

Важливо зазначити, що у випадку первинної дисфункції нирок в лікувальній тактиці акцент повинен робитися на зниженні вираженості цитокінового шторму не лише з допомогою антицитокінової терапії, але і шляхом механічного видалення біологічно активних речовин (цитокінів, продуктів активації комплементу та ін.), які грають ключову роль в патогенезі поліорганної дисфункції при важкому перебігу коронавірусної інфекції [23].

На сьогодні активно вивчаються питання кореляції рівня цитокінів із розповсюдженістю процесу в легенях, впливу гемофільтрації із сорбцією на їх рівень, впливу рівня ураження легень на ефективність сорбційної терапії, зміни рівня цитокінів на прогноз захворювання.

На основі перших отриманих результатів показано, що більш поширеному процесу в легенях (навіть при КТ-3, не кажучи вже про КТ-4) відповідали менші значення рівня прозапальних цитокінів: для змін в межах КТ-2 були характерні більш високі показники концентрації IL-6 і IL-18 в крові, порівняно із такими при КТ-3 та КТ-4. Виразність ступеня зниження концентрації цитокінів під впливом сорбційної терапії також залежить від тяжкості легеневого пошкодження, зменшуючись у міру поширення процесу. Ймовірно, що у таких хворих цитокіновий шторм уже зіграв свою згубну роль щодо легень та почав виснажуватися. Тому і рівні цитокінів, і вплив на них сорбції менш помітні. Знижений рівень прозапальних інтерлейкінів в даному випадку можна також пояснити наростаючим «імунопаралічем» внаслідок посилення дії протизапальних цитокінів (IL-10, IL-11, IL-13 та ін.), які пригнічують продукцію моноцитами/макрофагами і лейкоцитами прозапальних IL-6 і IL-18 [15]. Більше видалення медіаторів системної запальної відповіді при застосуванні гемофільтрації з сорбційними мембранами у пацієнтів з об'ємом ураження легень КТ-3, на відміну від пацієнтів з КТ-4, так само асоційоване з кращою виживаністю в даній когорті пацієнтів і пов'язане зі зниженням згубного впливу «цитокінового шторму» на ранньому етапі захворювання [24].

Цитокіновий шторм проявляється високим вмістом в плазмі крові прозапальних цитокінів: IL-1b, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, FGF, G-CSF, GM-CSF, IFN-g, IP-10, MCP-1, MIP-1A, MIP1-B, PDGF, TNF-a та VEGF. Відомо, що гемофільтрація сама по собі має імуномоделюючу дію за рахунок конвекції для видалення через гемофільтри молекул середніх розмірів із молекулярною масою до 35 кДа. Більшість інтерлейкінів (у тому числі і тих, які відповідають за формування цитокінового шторму) належать до молекул середніх розмірів. Однак діапазон молекулярної маси цитокінів більш широкий – від 6 кДа до 70 кДа. У зв'язку з цим, ізольована гемофільтрація не забезпечує повноцінного імуномоделюючого ефекту, і для підвищення її ефективності рекомендують використовувати комбіновані методики екстракорпоральної гемокорекції, зокрема, поєднання гемофільтрації і сорбції [25].

Патофізіологічні особливості перебігу інфекції COVID-19 свідчать на користь використання мембран з високим або середнім рівнем зрізу для збільшення виведення цитокінів [26].

Попередні дослідження свідчать, що використання високоадсорбтивної мембрани oXiris дозволяє досягнути високої якості гемофільтрації із сорбцією прозапальних цитокінів. Емпіричний підхід ґрунтувався на тому, що додаткова сорбція дозволяє видалити також і ліпополісахариди. Так, у статті L. Rizo Topete 2021 року, описано випадок-контроль використання гемофільтрації із фільтром oXiris у хворого на COVID-19 із поліорганною недостатністю. На тлі лікування спостерігалось значне зниженням рівня цитокінів та ендотоксинів завдяки гемофільтрації та високій здатності фільтру адсорбувати ендотоксини та цитокіни [27].

Результати рандомізованого контрольованого дослідження Broman et al., в якому порівнювали oXiris зі стандартною мембраною у хворих на сепсис з ГРВІ, показали зниження рівня ендотоксинів приблизно у третини пацієнтів, а також нижчу кількість молекул TNF-альфа, IL-6, гамма INF порівняно зі стандартом. Результати виявилися статистично достовірними для ранніх періодів захворювання [28].

Крім того, дози симпатоміметиків, які застосовувалися для стабілізації гемодинаміки, зменшились при застосуванні фільтра oXiris, що в свою чергу вказує на поліпшення поліорганної функції.

Вторинна дисфункція нирок, з найбільшою вірогідністю, пов'язана з додатковим їх пошкодженням при прогресуванні дихальної недостатності, гіпоперфузії, ендотоксикозі, прогресуванні PAMP (pathogen associated molecular patterns – загальні молекули, які характерні для цілих груп патогенних мікроорганізмів і життєво важливі для їх виживання) та DAMP (damage-associated molecular patterns – молекули, які утворюються при пошкодженні власних клітин) – індукованого пошкодження, впливу інших факторів, які діють на вже скомпрометовані коронавірусною хворобою нирки і головним завданням стає заміщення втрачених нирками функцій.

Попередні дослідження дозволили виокремити ознаки та групу ризику пацієнтів, що свідчать на користь формування потенційно тяжкого пошкодження нирок:

- розвиток ознак ураження на 5-14 день від початку захворювання;
- середній вік пацієнтів – 55-70 років;
- чоловіча стать. Не зважаючи на те, що нефропатія розвивається з однаковою частотою у чоловіків та жінок, у чоловіків частіше спостерігається тяжкий перебіг нефропатії;
- ступінь вираженості гострого пошкодження нирок (ГПН) має пряму кореляцію із тяжкістю перебігу вірусної пневмонії

Ефективність окремих підходів до лікування COVID-асоційованих нефропатій можна оцінити на основі окремих обсерваційних досліджень. Рандомізовані контрольовані дослідження у пацієнтів з COVID-19 все ще обмежені невеликими розмірами вибірки. Більше того, в опублікованій літературі є лише обмежені дані щодо конкретних стратегій лікування ГПН у пацієнтів, інфікованих COVID-19.

Так, для пацієнтів із COVID-асоційованими нефропатіями, які не потребують нирковозамісної терапії, рекомендоване ведення у відповідності до консервативної рідинної стратегії (conservative fluid strategy) з використанням кристалоїдів, а не колоїдів [29].

Підходи до лікування гострого пошкодження нирок на фоні COVID-19 відповідають загальноприйнятим рекомендаціям, а саме [30]:

1. Відміна нефротоксичних лікарських засобів.
2. Підтримання еуволемії та ефективного перфузійного тиску.
3. Моніторинг показників гемодинаміки.
4. Контроль креатиніну крові та погодинного діурезу.
5. Контроль глікемії (для профілактики розвитку ГПН рекомендовано підтримувати рівень глюкози крові на рівні 6,1-8,3 ммоль/л).
6. Розглянути альтернативну можливість досліджень рентген-контрастним, інвазійним методам.
7. Забезпечення надходження енергії 20-30 ккал/кг/добу.
8. Пацієнтам з ГПН без гіперкатаболізму і які не потребують замісної ниркової терапії (ЗНТ), необхідно забезпечити надходження 0,8-1,0 г/кг/добу білку, 1,0-1,5 г/кг/добу білку – пацієнтам з ГПН на ЗНТ, та до 1,7 г/кг/д білку – пацієнтам, які отримують тривалу ЗНТ або мають ознаки гіперкатаболізму, слід віддавати перевагу ентеральному харчуванню.
9. Дозування лікарських засобів пацієнтам з ГПН повинно враховувати швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) та метод ЗНТ, якщо вона застосовується.
10. Контроль і корекція життєво небезпечних ускладнень дисфункції нирок (гіпергідратації, порушень електролітного балансу і кислотно-лужного стану, уремічної інтоксикації).
11. Використовувати діуретики для лікування ГПН тільки за наявності перенавантаження об'ємом та за умови їх ефективності.

Варто зазначити, що до 10% пацієнтів із ГПН на фоні COVID-19 потребують замісної ниркової терапії (ЗНТ). Застосування нирковозамісної терапії у випадку важкої поліорганної недостатності, за даними літератури, далеко не завжди дають позитивний результат. Приєднання ГПН підвищує ризик внутрішньолікарняної смертності від COVID-19 у 10 разів. Смертність при ГПН 3 стадії становить 90,9% [31].

Показання до ЗНТ у хворих на COVID-19 не відрізняються від загальних, розроблених для пацієнтів без COVID-19 [32]. Вирішальним значенням є своєчасність і обґрунтованість початку екстракорпоральних процедур. Максимального ефекту можна досягти, якщо екстракорпоральне лікування виконується в ранні терміни появи клінічної та лабораторної маніфестації синдрому «цитокінового шторму» і синдрому поліорганної недостатності [33].

Ключовими підходами до ЗНТ є:

1. Початок ЗНТ терміново у разі розвитку порушень рідинної, електролітної та кислотно-лужної рівноваги, які загрожують життю.
2. Рішення про початок ЗНТ повинно прийматись, в першу чергу, на основі аналізу конкретної клінічної ситуації, що включає, але не обмежується аналізом рідинного, електролітного та метаболічного статусу пацієнта та можливості впливу ЗНТ на наявні порушення. Порогові значення креатиніну та/або сечовини не мають першочергового значення.
3. Абсолютними показаннями для початку ЗНТ є:
   – концентрація сечовини в сироватці крові ≥36,0 ммоль/л,
   – декомпенсований метаболічний ацидоз,
   – гіперволемія, не чутлива до діуретиків, особливо при загрозі набряку легень, головного мозку,
   – діурез <200мл/12 годин або анурія,
   – уремічні ускладнення: енцефалопатія, перикардит,
   – гіпермагніємія ≥4,0 ммоль/л та/або анурія/відсутність глибоких сухожильних рефлексів,
   – екзогенні отруєння (елімінація діалізованої отрути),
   – важке або швидко прогресуюче ГПН (III стадія) [34].

Важливими позанирковими показаннями до початку ЗНТ є такі стани як важкий сепсис, гострий респіраторний дистрес-синдром, синдром поліорганної недостатності. Саме ранній початок

ЗНТ та використання сучасних можливостей ЗНТ дають можливість отримати позитивний результат лікування ГПН та покращувати прогноз перебігу COVID-19 в цілому.

При виборі конкретної методики ЗНТ необхідно враховувати особливості конкретної клінічної ситуації, досвід персоналу в застосуванні методів ЗНТ та їх доступність. У пацієнтів з ГПН рекомендовано використовувати діалізатори з біосумісною мембраною для тривалої ЗНТ. Перевага тривалим методам ЗНТ надається при нестабільній гемодинаміці.

Найчастіше призначається тривалий вено-венозний гемодіаліз, тривала вено-венозна гемофільтрація. Варто наголосити, що, оскільки практично немає порівняльних даних, рекомендовано режим та тривалість ЗНТ встановлювати на основі доступності апаратури та індивідуальних потреб хворого [35, 36]. Для пацієнтів з олігурією, ведення яких способом консервативної рідинної стратегії не призвело до покращення стану, рекомендований ранній перехід на лікування гемодіалізом [37]. За відсутності протипоказань пацієнти з COVID-19 повинні отримувати антикоагулянт під час ЗНТ. Ця рекомендація ґрунтується на зростаючій частоті тромботичних ускладнень у критично хворих пацієнтів, інфікованих COVID-19 [38].

Ефективність гемофільтрації із сорбцією за допомогою oXiris підтверджується і результатами, отриманими Petar Ugurov та співдослідниками. Відповідно до отриманих даних, виживаність тяжких хворих із поліорганною недостатністю, викликаною COVID-19, є статистично достовірно вищою при використанні екстракорпоральних методів із сорбцією [39].

Ретроспективний аналіз, проведений Hongtao Zhang та співавторами, продемонстрував, що проведення гемофільтрації із сорбцією за допомогою oXiris при ГПН, спричиненій COVID-19, призводить до достовірного зниження показника летальності [40].

Таким чином, за наявності у пацієнтів гострого пошкодження нирок, перевагу має призначення гемодіалізу із сорбцією, оскільки така методика дозволяє покращити прогноз лікування та знизити рівень летальності у тяжких випадках. На сьогоднішній день це єдина система, яка дозволяє ефективно лікувати пацієнтів з гострим пошкодженням нирок та сепсисом на фоні коронавірусної інфекції. Особливості мембрани oXiris, а саме покриття гепарином, яке зменшує тромбогенність мембрани, спеціальна обробка мембрани, яка адсорбує ендотоксини та цитокіни по всій товщині мембрани, забезпечуючи, тим самим, постійну підтримку функції нирок, надали змогу проводити ЗНТ пацієнтам з ГПН на фоні COVID-19 тривало та з використанням оптимальних доз антикоагулянтів.

Використання перитонеального діалізу (ПД) також можна розглядати для випадків, коли немає доступних апаратів для гемодіалізу [41]. Пацієнти з гострим пошкодженням нирок, які лікуються методом ПД, мають однакові показники смертності від усіх причин, відновлення функції нирок та інфекційних ускладнень, порівняно з пацієнтами, які отримували інші методи лікування [42]. ПД вимагає відносно менше обладнання, інфраструктури та ресурсів, порівняно з іншими формами ЗНТ. Однак ця процедура може призводити до підвищення внутрішньочеревного тиску, внаслідок чого порушується механіка дихання, що теоретично може посилювати дихальну недостатність, особливо серед пацієнтів, яким проводиться механічна вентиляція [43].

Ще одним видом ЗНТ є трансплантація нирки. Варто акцентувати увагу на тому, що реципієнти трансплантатів нирки знаходяться в групі високого ризику швидкої прогресії COVID-19 до критичного стану, з огляду на тривалу імуносупресію, а також наявність супутніх патологій. Таких пацієнтів слід розглядати як окрему групу, оскільки клінічна картина COVID-19 значно відрізняється від типової і часто перебігає безсимптомно, їх варто оцінювати як «умовно COVID-позитивних» і проводити скринінгові тестування на наявність вірусу.

Важливі результати були отримані співробітниками Медичного центру Монтефіоре, Нью-Йорк (Montefiore Medical Center). Були досліджені 36 пацієнтів з підтвердженим COVID-19, що надійшли в період з 16 березня по 1 квітня 2020 року, яким виконувалась трансплантація нирки. Перебіг пост-трансплантаційного періоду порівнювали із таким серед пацієнтів без супутнього COVID-19. Відповідно до отриманих результатів, у реципієнтів трансплантатів нирки із COVID-19 достовірно частіше спостерігалося підвищення температури в якості початкового симптому, рівень CD3, CD4, CD8 клітин при надходженні у них був вищим, а клінічне поліпшення відбувалося повільніше, ніж у популяції без COVID-19. Результати дослідження також показали, що рівень смертності реципієнтів ниркового трансплантата з COVID-19 дуже високий – 28% протягом трьох тижнів з моменту початку лікування, порівняно із групою контролю, для якої цей показник становив від 10% [44].

Наявність супутнього захворювання (ХХН або поєднання із іншими супутніми станами) має негативний вплив на перебіг COVID-19. Хворі на ХХН мають більш тяжкий перебіг COVID-19, що характеризується як мінімум одним із наведеного: необхідність госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, проведення штучної вентиляції легень або летальний випадок.

Найбільш тяжкою стадією ХХН є стадія 5Д, при якій необхідне замісне лікування діалізом.

Попередній досвід ведення хворих на COVID-19 із супутньою ХХН-5Д дозволило виділити основні особливості клінічної картини. Це менша вираженість лімфопенії; менша динаміка росту рівня прозапальних цитокінів та відносно спокійний перебіг COVID-19.

Незважаючи на умовно легкий перебіг вірусного захворювання, смертність у цій групі пацієнтів є дуже високою – близько 20%. Для порівняння, смертність серед хворих на ХХН 5Д без COVID-19 складає близько 5%. При цьому переважними причинами летального наслідку у хворих на ХХН 5Д із COVID-19 були серцево-судинні і цереброваскулярні порушення, а також гіперкаліємія, а не дихальна недостатність, як це можна було очікувати, враховуючи типовий перебіг COVID-19. Таким чином, приєднання коронавірусної інфекції у цій групі пацієнтів призводив до швидкої негативної динаміки інших соматичних станів.

Відповідно до рекомендацій МОЗ, розроблених з урахуванням міжнародних рекомендацій, пацієнтам із ХХН 5Д та COVID-19 показано не менше трьох діалізних сесій на тиждень. Таким чином збільшується частота та кількість соціальних контактів цих хворих, що створює сприятливі умови для поширення COVID-19. Як результат, зростає ризик зараження медичного персоналу та інших хворих. Дані, опубліковані різними авторами, що вивчали вплив ХХН на рівень смертності при COVID-19, вказують на зростання цього показника від 1,5 до 9 разів. Мета-аналіз підтвердив, що рівень летальності серед хворих із супутньою ХХН є вищим за середньостатистичний.

Вперше в Україні для лікування пацієнтів з коронавірусною інфекцією та пошкодженням нирок фахівцями КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу» була застосована інноваційна система PRISMAFLEX. Цей апарат дозволяє проводити різноманітні види терапії і являється багатофункціональною платформою, що дозволяє налаштовувати режими лікування з урахуванням конкретних потреб пацієнта. Для проведення лікування застосовувався сет oXiris – єдина система 3-в-1 для CRRT-лікування сепсису та очищення крові за рахунок цілеспрямованого видалення цитокінів, ендотоксинів, рідини та уремічних токсинів.

Висновки. Одним із проявів коронавірусної хвороби є формування дисфункції нирок. Клініцистам варто розцінювати дисфункцію нирок як предикт-фактор несприятливого перебігу захворювання. Корекція дисфункції нирок залежить від її типу: первинна чи вторинна. При первинній дисфункції ефективним є швидке зниження проявів запалення на початковій стадії захворювання та профілактика додаткового пошкодження нефрону. При вторинній дисфункції ключову роль відіграє замісна ниркова терапія.

Перспективи. Диференціація дисфункції нирок у хворих на коронавірусну хворобу на первинну і вторинну дає можливість підвести теоретичне підґрунтя розробки рекомендацій щодо корекції та профілактики даного ускладнення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. Acta Bio-Med. 2020 Mar 19;91(1):157–60
2. Guan, Wei-jie, et al. "Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China." New England journal of medicine 382.18 (2020): 1708-1720.
3. Wang C., Horby P. W., Hayden F. G. et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern // Lancet. – 2020. – Vol. 395 (10223). – P. 470-473. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: Lancet. 2020 Jan 29; PMID: 31986257; PMCID: PMC7135038.
4. Valizadeh, Rohollah, et al. "Coronavirus-nephropathy; renal involvement in COVID-19." J Renal Inj Prev 9.2 (2020): e18.
5. Mubarak, Muhammed, and Hamid Nasri. "COVID-19 nephropathy; an emerging condition caused by novel coronavirus infection." Journal of Nephropathology 9.3 (2020).
6. Naicker, Saraladevi, et al. "The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys." Kidney International 97.5 (2020): 824-828.
7. Ronco, Claudio, Thiago Reis, and Silvia De Rosa. "Coronavirus epidemic and extracorporeal therapies in intensive care: si vis pacem para bellum." Blood purification 49.3 (2020): 255-258.
8. Abdalbary, Mohamed, and Hussein Sheashaa. "Acute kidney injury in patients with coronavirus disease 2019–how much do we know?." Journal of The Egyptian Society of Nephrology and Transplantation 20.4 (2020): 204.
9. Naicker, Saraladevi, et al. "The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys." Kidney International 97.5 (2020): 824-828.
10. Batlle, Daniel, et al. "Acute kidney injury in COVID-19: emerging evidence of a distinct pathophysiology." Journal of the American Society of Nephrology (2020).
11. https://www.isicem.org/16/programme/Video_PresTop.asp?PresId=27400
12. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. Nat Rev Nephrol 2020; 16:308–310.
13. Valizadeh, Rohollah, et al. "Coronavirus-nephropathy; renal involvement in COVID-19." J Renal Inj Prev 9.2 (2020): e18.

14. Favalli E. G., Ingegnoli F., De Lucia O. et al. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! // Autoimmun. Rev. – 2020. – P. 102523. doi.org/10.1016/j.autrev.2020. 102523.https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997220300781?via%3Dihub
15. Carcillo J. A., Shakoory B. (2019) Cytokine storm and sepsis-induced multiple organ dysfunction syndrome. In: Cron R., Behrens E. (eds) Cytokine Storm Syndrome. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-22094-5_27
16. Arunachalam P. S., Wimmers F., Mok C. K. P. et al. Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans // Science. – 2020. – № 369 (6508). – P. 1210-1220. doi: 10.1126/science.abc6261. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32788292; PMCID: PMC7665312. https://science.sciencemag.org/content/369/6508/1210.
17. ***Wright F. L., Vogler T. O., Moore E. E. et al.*** Fibrinolysis shutdown correlation with thromboembolic events in severe COVID-19 Infection // J. Am. Coll. Surg. – 2020. – Vol. 231, № 2. – P. 193-203.e1. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7227511/
18. Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A. M. et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis // Crit. Care Resusc. – 2020. – Vol. 22, № 2. – P. 95-97. Epub ahead of print. PMID: 32294809. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32294809/
19. Yasuda K., Nakanishi K., Tsutsui H. Interleukin-18 in Health and Disease // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20, № 3. – P. 649. Published 2019 Feb 2. doi:10.3390/ijms20030649.https://www.ncbi.nlm.nih. gov/pmc/articles/PMC6387150/
20. Wright F. L., Vogler T. O., Moore E. E. et al. Fibrinolysis shutdown correlation with thromboembolic events in severe COVID-19 Infection // J. Am. Coll. Surg. – 2020. – Vol. 231, № 2. – P. 193-203.e1. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7227511/
21. Ferrara J. L., Abhyankar S., Gilliland D. G. Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1 // Transplant. Proc. – 1993. – Vol. 25 (1 Pt 2). – P. 1216-1217. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8442093/
22. Stenken J. A., Poschenrieder A. J. Bioanalytical chemistry of cytokines – a review // Anal. Chim. Acta. – 2015. – № 853. – P. 95-115. doi:10.1016/j. aca.2014.10.009. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4717841/
23. Shimizu M. Clinical features of cytokine storm syndrome. In: Cron R., Behrens E. editors. Cytokine Storm Syndrome. Cham: Springer. – 2019. – P. 31–42. doi: 10.1007/978-3-030-22094-5_3
24. Polushin Yu.S., Akmalova R.V., Sokolov D.V., Bovkun I.V., Shlyk I.V., Parshin E.V., Gavrilova E.G., Lapin S.V., Tkachenko O.Yu. Changes in the levels of some cytokines when using blood purification in COVID-19 patients. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation, 2021, Vol. 18, no. 2, P. 31-39. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-31-39
25. Villa, Gianluca, et al. "Blood purification therapy with a hemodiafilter featuring enhanced adsorptive properties for cytokine removal in patients presenting COVID-19: a pilot study." Critical Care 24.1 (2020): 1-13.
26. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. Nat Rev Nephrol 2020; 16:308–310.
27. Rizo Topete MD, L. et al. "POS-049 SUCCESSFUL MULTI ORGAN SUPPORT THERAPY (MOST) IN COVID-19 PNEUMONIA: A CASE REPORT." Kidney International Reports vol. 6,4 (2021): S22. doi:10.1016/j.ekir.2021.03.055.
28. Broman M, Hansson F, Vincent JL, Bodelsson M. Endotoxin and cytokine reducing properties of the oXiris membrane in patients with septic shock: a randomized crossover double-blind study. PlosONE. 2019; https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220444
29. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med 2020; 46:854–887.
30. https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf
31. Nadim M.K., Forni L.G., Mehta R.L. et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. Nat. Rev. Nephrol., 2020, vol. 16, no. 12, pp. 747-764. doi: 10.1038/s41581-020-00356-5. Epub 2020 Oct 15. Erratum in: Nat. Rev. Nephrol., 2020 Nov 2; PMID: 33060844; PMCID: PMC7561246.
32. Abdalbary, Mohamed, and Hussein Sheashaa. "Acute kidney injury in patients with coronavirus disease 2019–how much do we know?." Journal of The Egyptian Society of Nephrology and Transplantation 20.4 (2020): 204.
33. Ronco, Claudio, Thiago Reis, and Silvia De Rosa. "Coronavirus epidemic and extracorporeal therapies in intensive care: si vis pacem para bellum." Blood purification 49.3 (2020): 255-258.

34. Колесник М., Степанова Н., Красюк Е., Ліксунова Л., Семенюк Р., Костиненко Т., 2021. УДК: 616.61-008.6-036.11-084-07-08 Профілактика, діагностика та лікування гострого пошкодження нирок: Адаптовані клінічні рекомендації Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки
35. Abdalbary, Mohamed, and Hussein Sheashaa. "Acute kidney injury in patients with coronavirus disease 2019–how much do we know?." Journal of The Egyptian Society of Nephrology and Transplantation 20.4 (2020): 204.
36. Wang AY, Bellomo R. Renal replacement therapy in the ICU: intermittent hemodialysis, sustained low-efficiency dialysis or continuous renal replacement therapy? Curr Opin Crit Care 2018; 24:437–442.
37. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020; 395:507–513.
38. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. Thromb Res 2020; 191:148–150.
39. Ugurov, Petar, et al. "Early initiation of extracorporeal blood purification using the AN69ST (oXiris®) hemofilter as a treatment modality for COVID-19 patients: a single-centre case series." Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery (2021).
40. Zhang, Hongtao, et al. "The absorbing filter Oxiris in severe coronavirus disease 2019 patients: A case series." Artificial Organs 44.12 (2020): 1296-1302.
41. El Shamy O, Sharma S, Winston J, Uribarri J. Peritoneal dialysis during the coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic: acute inpatient and maintenance outpatient experiences. Kidney Med 2020.
42. Chionh CY, Soni SS, Finkelstein FO, Ronco C, Cruz DN. Use of peritoneal dialysis in AKI: a systematic review. Clin J Am Soc Nephrol 2013; 8:1649–1660.
43. Almeida CP, Ponce D, de Marchi AC, Balbi AL. Effect of peritoneal dialysis on respiratory mechanics in acute kidney injury patients. Perit Dial Int 2014; 34:544–549.
44. Akalin, Enver, et al. "Covid-19 and kidney transplantation." New England Journal of Medicine 382.25 (2020): 2475-2477.

SUMMARY

MODERN APPROACHES TO KIDNEY REPLACEMENT THERAPY OF COVID-ASSOCIATED NEPHROPATHIES

Aleksieieva V.
KNP "Kyiv City Center of Nephrology and Dialysis"
Kyiv, Ukraine

Introduction. Kidney damage is one of the manifestations of coronavirus disease. Frequency of renal dysfunction in patients with COVID-19 is 15-29%.

Goal. To investigate and summarize information on current approaches to renal replacement therapy of COVID-associated nephropathy.

Materials and methods. Bibliographic – a theoretical analysis is carried out and a generalization of literature data is carried out, the actual content is analyzed.

Results and discussion. Possible mechanisms of COVID-associated nephropathy include dehydration, ischemia, direct cytopathic action of the virus due to exposure to ACE2 receptors, accumulation of proinflammatory circulating immune complexes – the so-called cytokine storm – and toxic effects of medications. Differentiation of renal dysfunction in patients with coronavirus disease into primary and secondary gives an opportunity to provide a theoretical basis for the development of recommendations for the management and prevention of this complication. Correction of renal dysfunction depends on its type: primary or secondary. Elimination and prevention of cytokine storm is an effective way of primary kidney dysfunction management; renal replacement therapy should be used in the case of secondary dysfunction.

Conclusions. Clinicians should consider renal dysfunction as a predictor of the adverse course of the disease. In primary dysfunction, rapid reduction of inflammatory manifestations at the initial stage of the disease and prevention of additional nephron damage are effective. In secondary dysfunction, renal replacement therapy should be used.

Key words: COVID-19, COVID-associated nephropathy, cytokine storm, renal replacement therapy.

АВТОРСЬКА ДОВІДКА

Алексєєва Вікторія В'ячеславівна

КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу», к.м.н., завідувач відділення еферентних (екстракорпоральних) методів лікування
Адреса: вулиця Петра Запорожця, 26, Київ, 02125
Тел. моб.: +380933665810; 044 540-96-04
E-mail: viktoria0051@gmail.com

Aleksieieva Viktoriia

Kyiv City Center of Nephrology and Dialysis, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Efferent (Extra corporeal) Treatment Methods
Address: 26 Petro Zaporozhets Street, Kyiv, 02125
Tel.: +380933665810; 044 540-96-04
E-mail: viktoria0051@gmail.com

Отримано / Received 22.02.2022
Рецензовано / Revised 07.03.2022
Прийнято до друку /Accepted 04.04.2022