

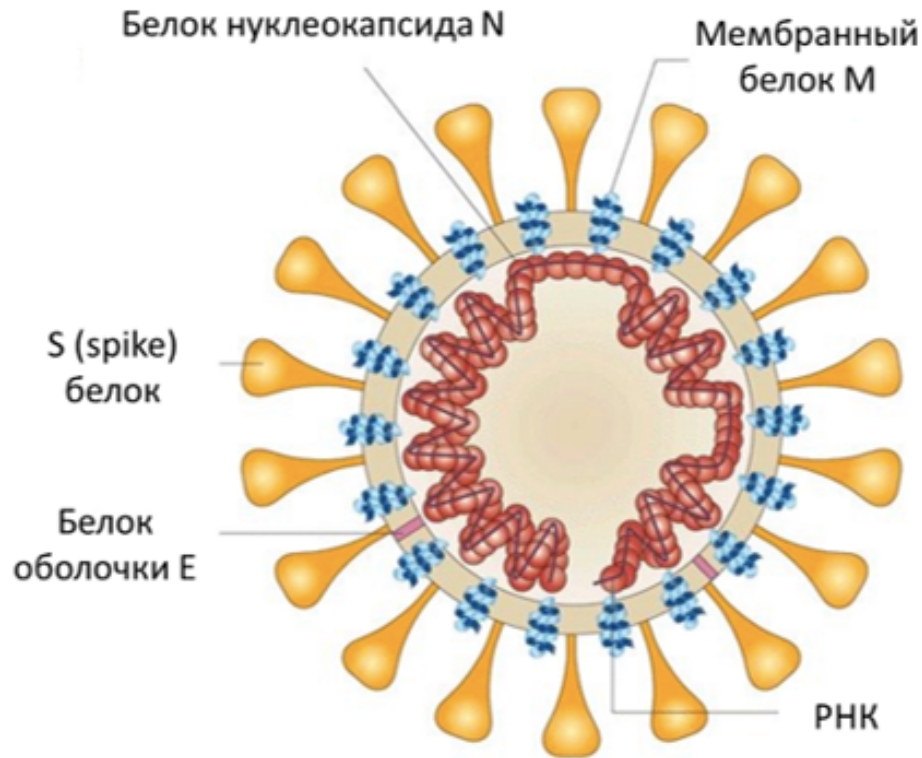


Актуальные
вопросы
гематологии
в эру
пандемии
COVID-19

Коронавирусы

- **Коронавирусы** (*Coronaviridae*) – это семейство РНК-содержащих вирусов (имеют самую крупную несегментированную РНК среди всех вирусов – 20000 нуклеотидов), способных инфицировать человека и некоторых животных
- до 2002 года вызывали нетяжелые заболевания верхних дыхательных путей с крайне редкими летальными исходами (4 типа коронавируса – альфа – 229Е и NL63, бета – ОС43 и НКУ1).

Коронавирусы – схема строения вириона



- Сферические частицы диаметром 120 нм;
- Оболочка вириона содержит булавовидные отростки (S, spike);
(прикрепляется к АПФ2)
- Белки оболочки E;
- Мембранный белок M;
- Нуклеокапсидный белок N;
- Геном +РНК длиной примерно 30000 нт;
- +РНК содержит кэп структуру и полиА последовательность.

Историческая справка

- 2002 - эпидемия атипичной пневмонии, вызванная коронавирусом **SARS-CoV-1**. За период эпидемии в 37 странах зарегистрировано > 8000 случаев, из них 774 со смертельным исходом (летальность – 10%). С 2004 г. новых случаев не зарегистрировано.
- 2012 - коронавирус **MERS-CoV**, возбудитель ближневосточного респираторного синдрома (Middle East respiratory syndrome, MERS). Циркулирует по настоящее время. Зарегистрировано 2519 случаев заболеваний, из них более 866 со смертельным исходом (летальность – 35,5%).
- Декабрь 2019 – коронавирус **SARS-CoV-2**, первоначальный источник инфекции не установлен. Первые случаи заболевания могли быть связаны с посещением рынка морепродуктов в г. Ухань (провинция Хубэй, КНР)
 - 30 января 2020 – ВОЗ – угроза общественному здравоохранению
 - 11 марта 2020 – ВОЗ – пандемия COVID-19

Этиология COVID-19

- SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) – (ранее novel coronavirus 2019 (2019-nCoV)) – новый РНК- β -коронавирус В (антропозооноз); II группа патогенности

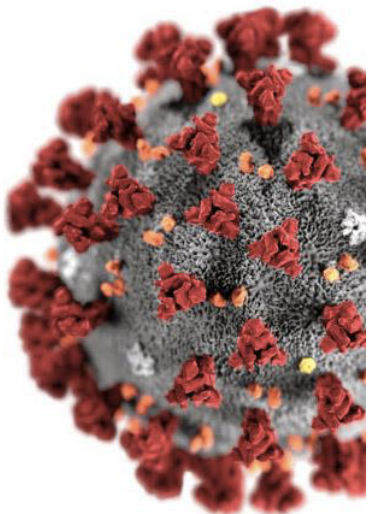
Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020;579:270–273.

- Геном вируса схож:
 - 89% - SARS-подобный коронавирус летучих мышей
 - 82% - человеческий SARS коронавирус 1

Chan JF, Kok KH, Zhu Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. Emerg Microbes Infect. 2020;9:221–236.

Chen J. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV: a quick overview and comparison with other emerging viruses. Microbes Infect. 2020;22:69–71.

Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature. 2020;579:265–269.



Эпидемиологические особенности SARS-CoV-2

- зооноз (SARS-CoV-1 (2002), MERS (2012)) + передача от человека к человеку
- источник инфекции: больной человек, в том числе в инкубационном периоде
- пути передачи: воздушно-капельный (пылевой), контактно-бытовой, фекально-оральный (в течение 2 недель от переболевших при отрицательном носоглоточном тесте)
- факторы передачи: воздух, пищевые продукты и предметы обихода, контаминированные 2019-nCoV, транспортная и внутригоспитальная передача.
- длительность сохранения жизнеспособности вируса при обычных условиях до 3 суток
- входные ворота: эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника
- высокая вирусная нагрузка ВДП
- высокая частота бессимптомного вирусоносительства
- индекс репродукции (R_0): 1,4-3,0
- риск смертности: 0,25-7,2% (~ возраст, СЗ, географическое положение) (у пожилых – до 15%)
- длительность и напряженность иммунитета – нет данных
- иммунитет при инфекциях, вызванных другими представителями семейства коронавирусов, нестойкий, возможно повторное заражение.

Определение случая заболевания COVID-19

Подозрительный (Z03.8)	Вероятный (клинически подтвержденный) (U07.2)	Подтвержденный (U07.1)
<p>Клинические проявления острой респираторной инфекции: температура тела выше 37,5 °C и один или более из следующих признаков:</p>	<p>1) Клинические проявления острой респираторной инфекции (ОРИ).</p>	<p>Положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2</p>
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Кашель — сухой или со скудной мокротой; ✓ Одышка, ощущение заложенности в грудной клетке; ✓ Насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии (SpO₂) ≤ 95%; ✓ Боль в горле, насморк и другие катаральные симптомы, слабость, головная боль, anosmia, диарея. 	<p>2) Клинические проявления ОРИ с характерными изменениями в легких* при однократном отриц. результате лаб. анализа на наличие РНК SARS-CoV-2.</p> <p>3) Клинические проявления ОРИ с характерными изменениями в легких* при невозможности проведения лаб. анализа на наличие РНК SARS-CoV-2.</p>	<p>Другие случаи, требующие обследования:</p> <p>Наличие эпидемиологического анамнеза, вне зависимости от клинических проявлений</p>
<p>Эпидемиологический анамнез:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Возвращение из зарубежной поездки за 14 дней до появления симптомов; ✓ Тесные контакты (< 2м) за последние 14 дней с лицом, находящимся под наблюдением COVID-19, который в последующем заболел; ✓ Тесные контакты за последние 14 дней с лицом, у которого лабораторно подтвержден диагноз COVID-19; ✓ Работа с больными с подтвержденными и подозрительными случаями COVID-19 		
<p>При отсутствии других известных причин, которые объясняют клиническую картину вне зависимости от эпидемиологического анамнеза.</p>		

Клиническая картина

- Инкубационный период = 5 [2-14] дней
- Формы:
 - Легкая
 - Среднетяжелая
 - Тяжелая
 - Крайне тяжелая
- Бессимптомное течение (18%)
- Симптомное течение:
 - Лекарственно-резистентная лихорадка – 77-98%
 - Гриппоподобные симптомы (слабость, миалгия, сухой кашель), диарея
 - Осложнения:
 - Пневмонит без ДН/с ДН
 - ОРДС (на 10 день болезни - 17-29%)
 - Патология ЖКТ, печени, нервной системы
 - Фульминантный миокардит
 - Вторичные инфекции (10%) (сепсис)
 - Септический шок
 - Артериальные (?) и венозные тромбозы (ГВТ-0,025%)
 - Венозные тромбозы/ТЭЛА (5-30% госпитализированных в ОРИТ, могут развиваться даже на фоне терапии НМГ)
 - ДВС-синдром (на 4-14 сутки присоединения инфекции) (71,4%)
 - Полиорганная недостаточность (5%)

Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost 2020 Apr. 9 [Epub ahead of print]. doi: 10.1111/jth.14830.

Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res 2020 Apr 10 [Epub ahead of print]. pii: S0049-3848(20)30120-1. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.

Критерии тяжести COVID-19

Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая	Крайне тяжелая
<ul style="list-style-type: none">• Температура тела $<38^{\circ}\text{C}$, кашель, слабость, боли в горле• Отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения	<ul style="list-style-type: none">• Лихорадка $\geq 38^{\circ}\text{C}$• ЧДД $> 22/\text{мин}$• Одышка при физической нагрузке• Пневмонит (подтвержденный с помощью МСКТ легких)• $\text{SpO}_2 < 95\%$• СРБ $> 10 \text{ мг/л}$	<ul style="list-style-type: none">• ЧДД $> 30/\text{мин}$.• $\text{SpO}_2 \leq 93\%$.• $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300 \text{ мм рт. ст.}$• Прогрессирование изменений в легких $\geq 50\%$ за 24-48 ч по данным рентгенографии и/или МСКТ.• Появление признаков других патологических состояний.• Снижение уровня сознания, агитация.• Нестабильная гемодинамика (САД $< 90 \text{ мм рт. ст.}$ или ДАД $< 60 \text{ мм рт. ст.}$, диурез $< 20 \text{ мл/час}$).• Лактат артериальной крови $> 2 \text{ ммоль/л}$.• qSOFA > 2 балла.	<ul style="list-style-type: none">• ОДН с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляция легких)• Септический шок• Полиорганная недостаточность

Факторы риска тяжелой COVID-19

- Возраст 60+
- Коморбидная патология:
 - заболевания органов дыхания,
 - ССЗ,
 - ожирение,
 - СД
 - злокачественные новообразования (39%), в том числе системы крови

Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol 2020; 21: 335–37.

Yu J, Ouyang W, Chua MLK, Xie C. SARS-CoV-2 transmission in patients with cancer at a tertiary care hospital in Wuhan, China. JAMA Oncol 2020; published online March 25.

DOI:10.1001/jamaoncol.2020.0980.

Malard F, Genthon A, Brissot E. COVID-19 outcomes in patients with hematologic disease

Bone Marrow Transplant. 2020 May 6;1-5. doi: 10.1038/s41409-020-0931-4.

Патогенетическая основа тяжести COVID-19

Активация провоспалительных цитокинов вплоть до развития «цитокинового шторма», промотирующего апоптоз лимфоцитов и атрофию селезенки:

- ИЛ-2,
- ИЛ-6 (↑ синтеза фибриногена печенью),
- ИЛ-7,
- ИЛ-10,
- Г-КСФ,
- интерферон γ -индуцированный протеин -10,
- моноцитарный хемотаксический протеин (MCP)-1,
- макрофагальный воспалительный протеин (MIP)-1A
- ФНО- α (подавление эндогенных антикоагулянтов)

Лабораторная диагностика

1. Общий анализ крови:

- легкая анемия (хронического заболевания и ЖДА) у пациентов с тяжелым COVID-19

• Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>

- абсолютная лимфопения (47-83% больных) с минимальным уровнем к 7 дню и последующим восстановлением при благоприятном прогнозе
- лейкопения (9-25%)
- лейкоцитоз (24-30%) (критерий тяжелого COVID-19)

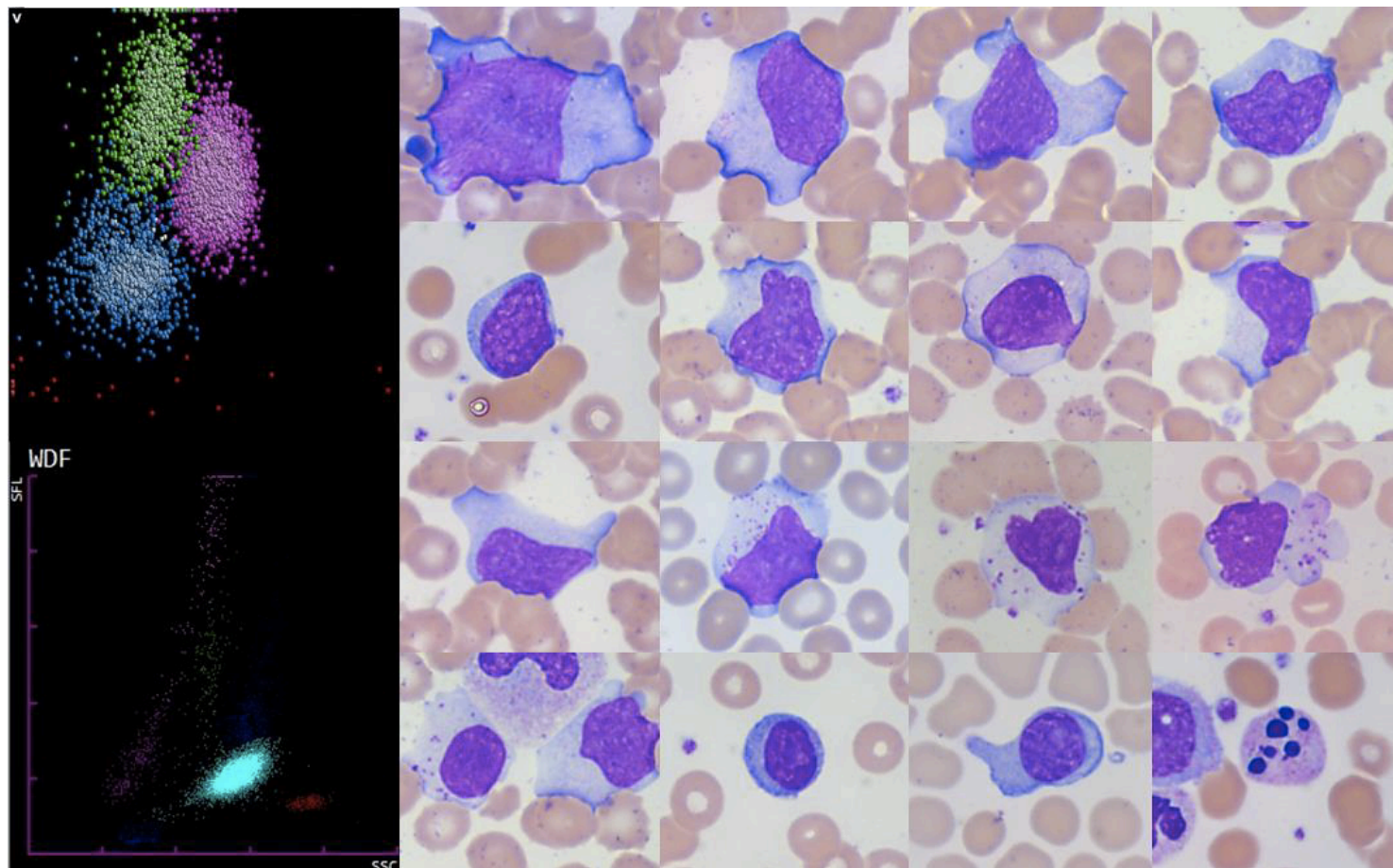
Fan BE, Chong BCL, S.Chan, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection Am J Hematol (2020), 10.1002/ajh.25774

Yun H, Sun Z, Wu J, et al. Laboratory Data Analysis of Novel Coronavirus (COVID-19) Screening in 2510 Patients. Clin Chim Acta. 2020 Apr 18;507:94-97. DOI: [10.1016/j.cca.2020.04.018](https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.018)

- **полиморфные атипичные лимфоциты (5-10%) (сходны с EBV и CMV-инфекцией):**
 - (крупные (15-30мкм), в некоторых случаях с 1 или более нуклеолами и базофильной гранулированной цитоплазмой, напоминают бласты)
 - плазматические клетки
 - апоптозные клетки

Gérard D, Henry S, Thomas B. SARS-CoV-2: A New Aetiology for Atypical Lymphocytes Br J Haematol. 2020 Apr 20. DOI: [10.1111/bjh.16730](https://doi.org/10.1111/bjh.16730)

Атипичные лимфоциты



Скатерограмма DxH800 (Beckman Coulter, вверху слева) и XN10 (Sysmex, внизу слева). Атипичные лимфоциты: базофильная или гранулярная цитоплазма (справа) и апоптотные клетки (внизу справа) (May-Grünwald Giemsa x 100)

Лабораторная диагностика

1. Общий анализ крови:

- эозинопения (66% больных), вне зависимости от тяжести COVID-19

- *Yun H, Sun Z, Wu J, et al. Laboratory Data Analysis of Novel Coronavirus (COVID-19) Screening in 2510 Patients. Clin Chim Acta. 2020 Apr 18;507:94-97. DOI: [10.1016/j.cca.2020.04.018](https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.018)*

- *Lippi G, Henry BM. Eosinophil count in severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). QJM. 2020 Apr 21;hcaa137.*

- тромбоцитопения потребления I ($>100 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$)(47-95% больных)

- ?предиктор тяжелой COVID-19 (OR=5,1, 95%ДИ [1,8; 14,6])

- тромбоцитопения III - предиктор смерти

- *Thachil J, Tang N, Gando S et al. ISTH Interim Guidance on Recognition and Management of Coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost 2020; 18(5):1023-1026. doi.org/10.1111/jth.14810*

- *Lee SG, Fralick M, Sholzberg M. Coagulopathy associated with COVID-19 CMAJ 2020. doi: 10.1503/cmaj.200685; early-released May 1, 2020*

Лабораторная диагностика

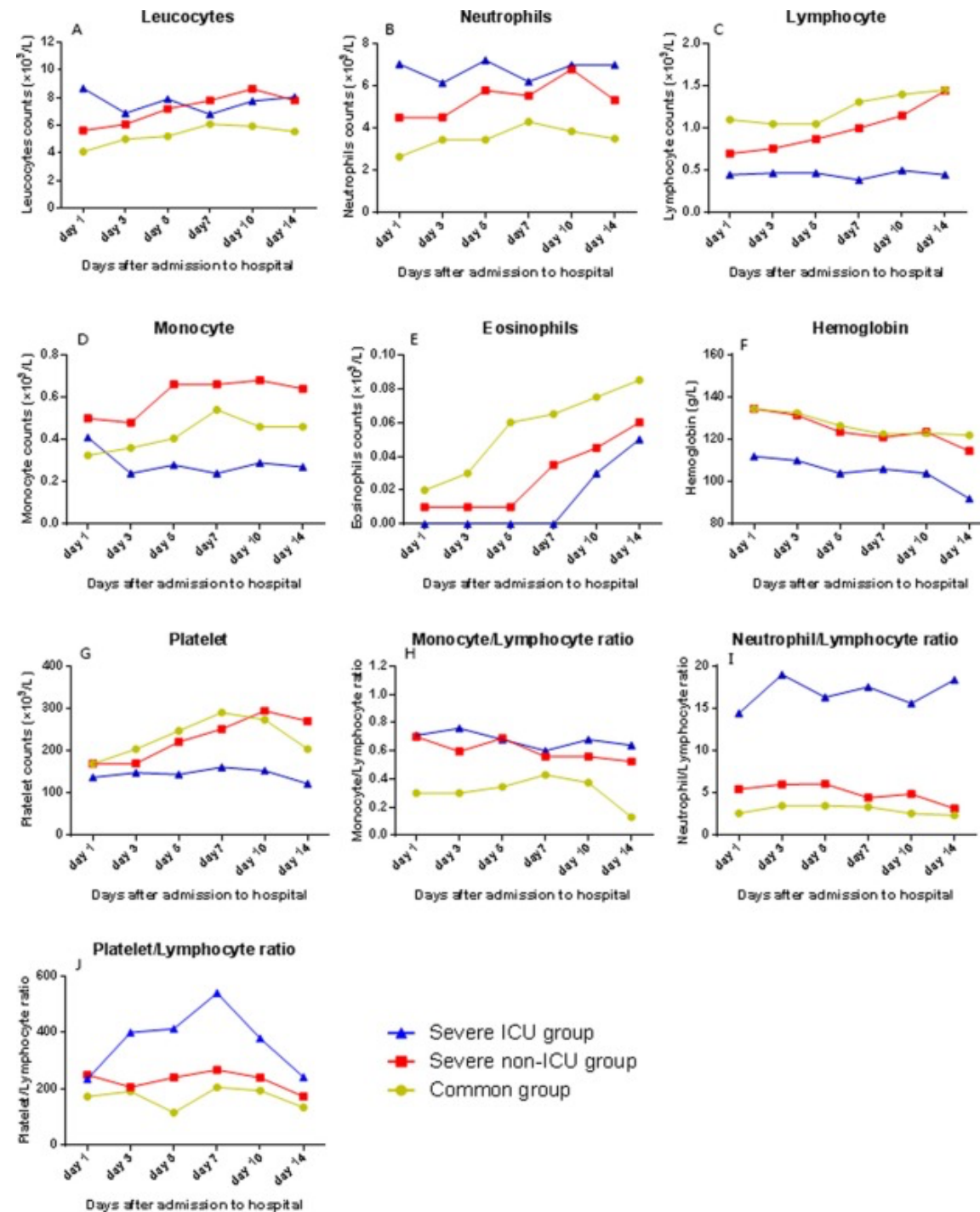
1. Общий анализ крови :

- ↑ нейтрофилы/лимфоциты (маркер негативного прогноза)
- ↑ тромбоциты/лимфоциты (риск цитокинового «шторма»)

Qu R, Ling Y, Zhang YH, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. J Med

Virol. 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25767>.

Динамика показателей периферической крови у пациентов тяжелой COVID-19, находящихся и не находящихся в ПИТ



Лабораторная диагностика

2. Иммунофенотипирование:

- ↓CD3+, ↓CD8+ и ↓CD19+ – маркер негативного прогноза, риска цитокинового шторма и плохого ответа на терапию

Лабораторная диагностика

3. Биохимический анализ крови:

- ↑ АлАт и ↑ АсАТ (37% больных)
- ↑ СРБ (56-60,7% больных)
- ↑ ЛДГ (41% больных)
- ↑ ИЛ-6 (52% больных)

Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395(10223):507-513.

- ↑ лактат
- ↑ прокальцитонин ($>0,5$ нг/мл) (5,5% больных, ОР тяжелой инфекции = 4,76; 95% ДИ: 2,74-8,29, $I^2 = 34\%$)

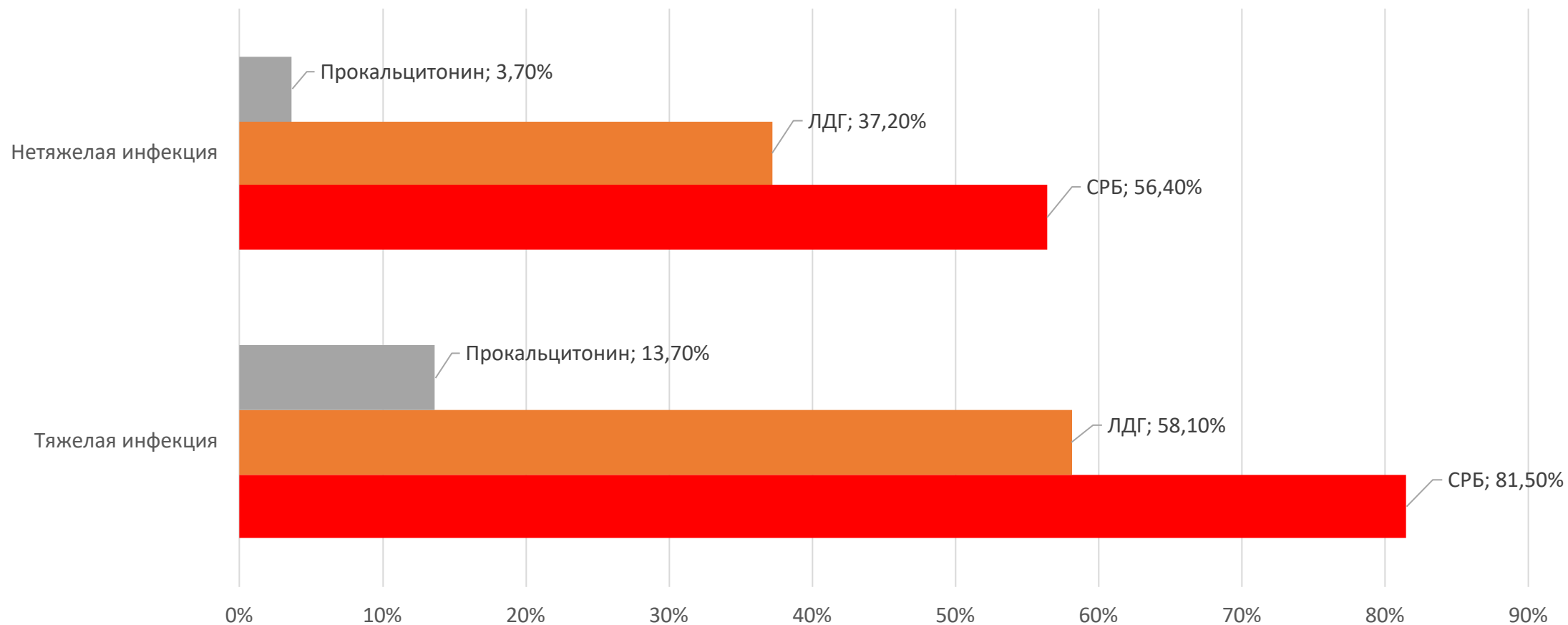
Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. Clin Chim Acta. 2020;505:190-191.

- ↑ ферритин (>300 нг/мл) (риск легочной тромботической микроангиопатии и ОРДС, ОР = 3,53, 95% ДИ: 1,52-8,16, $P = 0,003$)

Wu C, Chen X, Cai Y, 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. 2020. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.

- ↑ SAA-белок

Повышение СРБ, ЛДГ и прокальцитонина – маркеры развития тяжелой COVID-19



Лабораторная диагностика

4. Коагулограмма:

Протромботическая COVID-19 ассоциированная коагулопатия (усиление синтеза тромбина) (20-55% госпитализированных больных) с ↑ риском венозных тромбоэмболий, генез которой может быть связан как с действием вируса, так и следствием провоспалительной активации

Lee SG, Fralick M, Sholzberg M. Coagulopathy associated with COVID-19 CMAJ 2020. doi: 10.1503/cmaj.200685;

Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. JAMA 2020 Apr. 22 doi: 10.1001/jama.2020.6775.

- ↑ Д-димеров (в 2 и более раза выше ≥ 500 нг/л) (46,4% больных: 43% с нетяжелым COVID-19 vs 57% с тяжелым)

Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020;18(4):844-847

Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>

- предиктор негативного прогноза при поступлении (риск развития ОРДС, ТЭ осложнений)
- предиктор смертности больных с COVID-19-пневмонитом

Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020;18(4):844-847

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. Lancet 2020;395:1054-62.

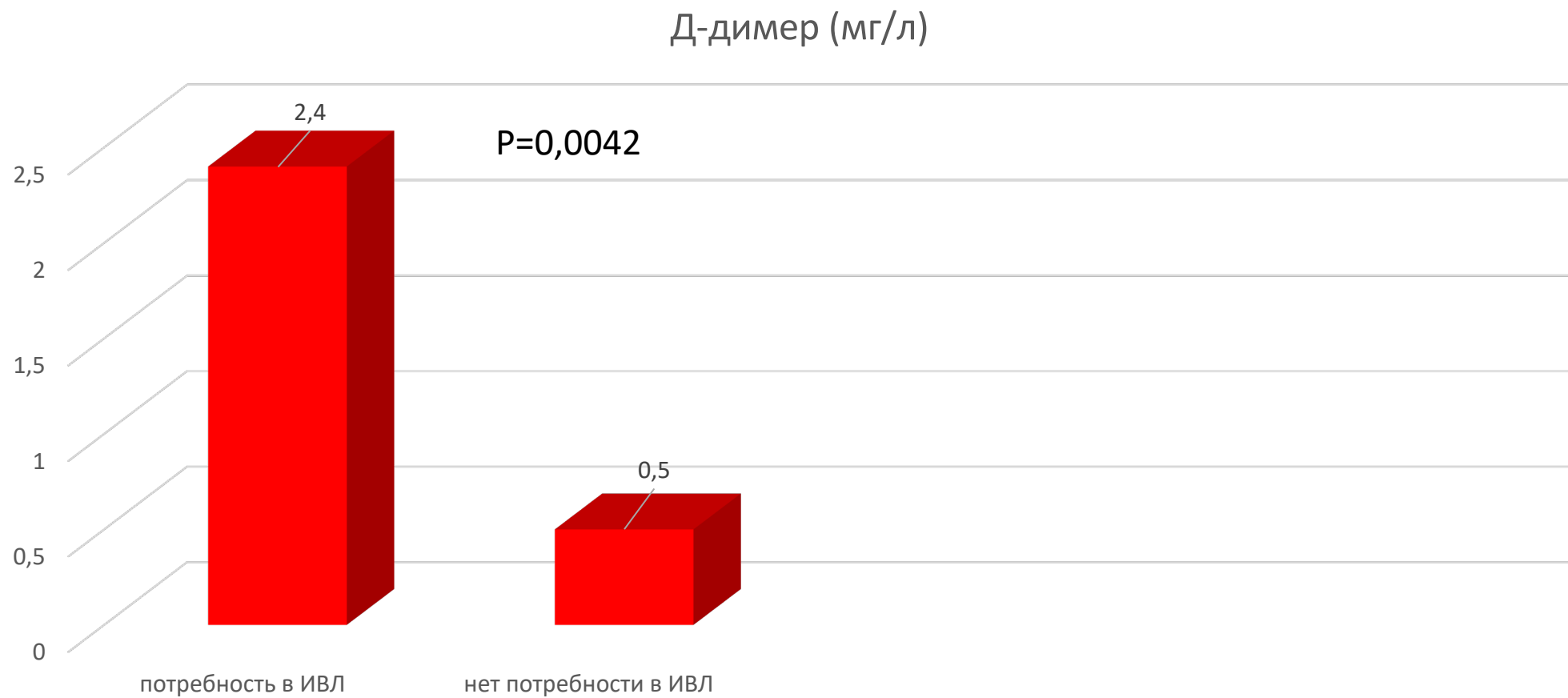
- **повышение уровня Д-димеров в 3-4 раза от ВГН, даже при отсутствии других проявлений тяжелого COVID-19, может быть основанием для госпитализации**

Thachil J, Tang N, Gando S et al. ISTH Interim Guidance on Recognition and Management of Coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost 2020; 18(5):1023-1026. doi.org/10.1111/jth.14810

Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARSCoV-2 infection. Clin Chem Lab Med (CCLM). Mar 2020;

doi.org/10.1515/cclm-2020-0188

Повышение Д-димеров на момент госпитализации – независимый предиктор негативного прогноза



Лабораторная диагностика

4. Коагулограмма:

- ↑ ПДФ
- умеренное ↑ протромбинового времени (+ 1-3 с >14,5 с) (13,6 с с нетяжелым COVID-19 vs 15,5 с - с тяжелым)

Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020;18(4):844-847

Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>

- предиктор негативного прогноза при поступлении

Thachil J, Tang N, Gando S et al. ISTH Interim Guidance on Recognition and Management of Coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost 2020; 18(5):1023-1026. doi.org/10.1111/jth.14810

- ↓ фибриногена (<2 г/л) (снижение <1 г/л – маркер смертельного исхода)

Lee SG, Fralick M, Sholzberg M. Coagulopathy associated with COVID-19 CMAJ 2020. doi: 10.1503/cmaj.200685; early-released May 1, 2020

- ↓ АТIII

ДВС-синдром на фоне COVID-19

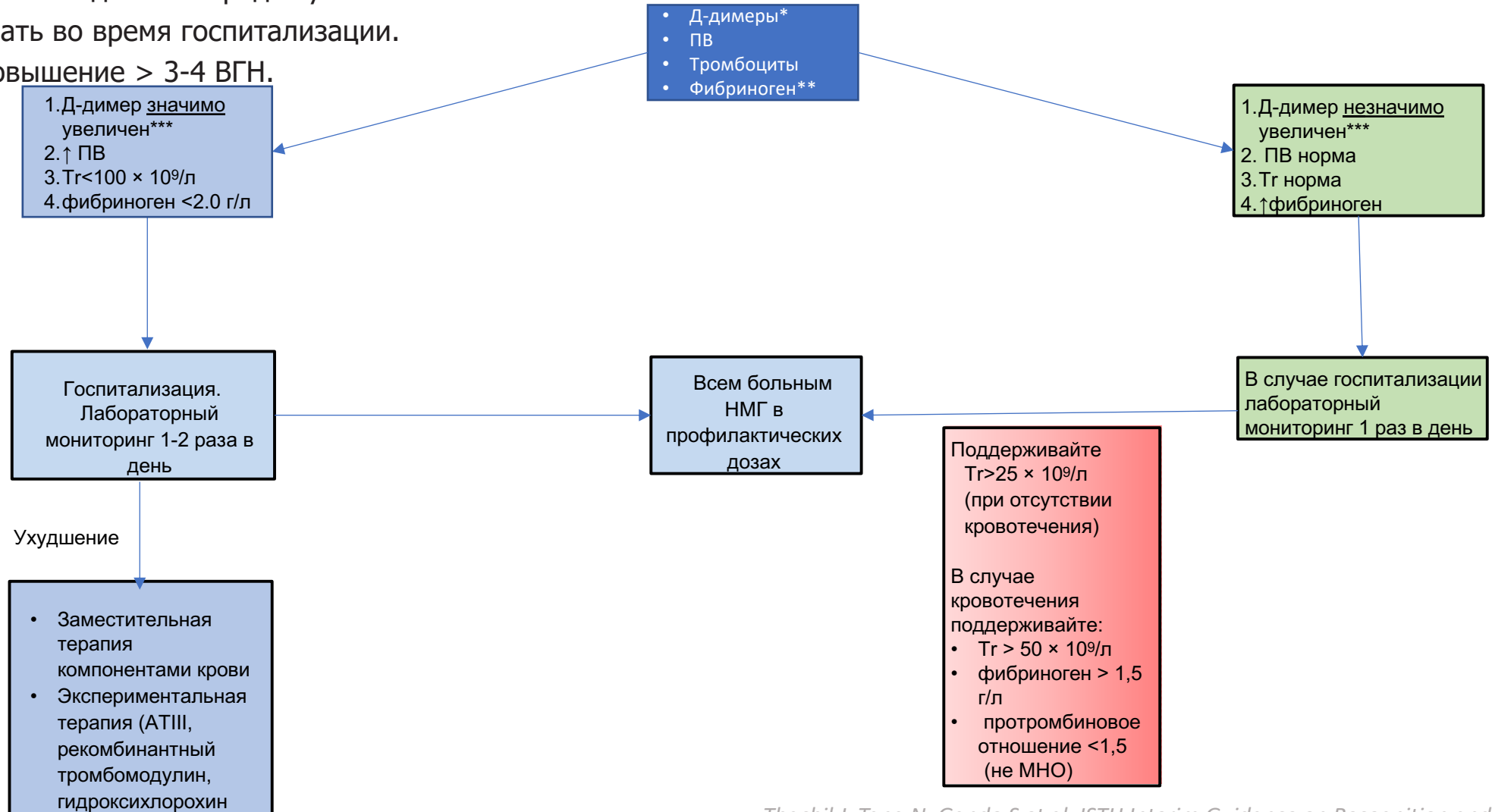
Параметры	ДВС на фоне COVID-19	Острый (декомпенсированный) ДВС (коагулопатия потребления)	Хронический (компенсированный) ДВС
Tr	N/↓	↓	Вариабельно
ПВ	N/↑	↑	N
АЧТВ	N/↑	↑	N
ТВ	N/↑	↑	N/ слегка ↑
Фибриноген	↑	↓	N/↑
VIII фактор плазмы/ vW	↑	↓	N
ПДФ	↑	↑	↑
Д-димеры	↑↑	↑	↑

Алгоритм ведения коагулопатии при COVID-19

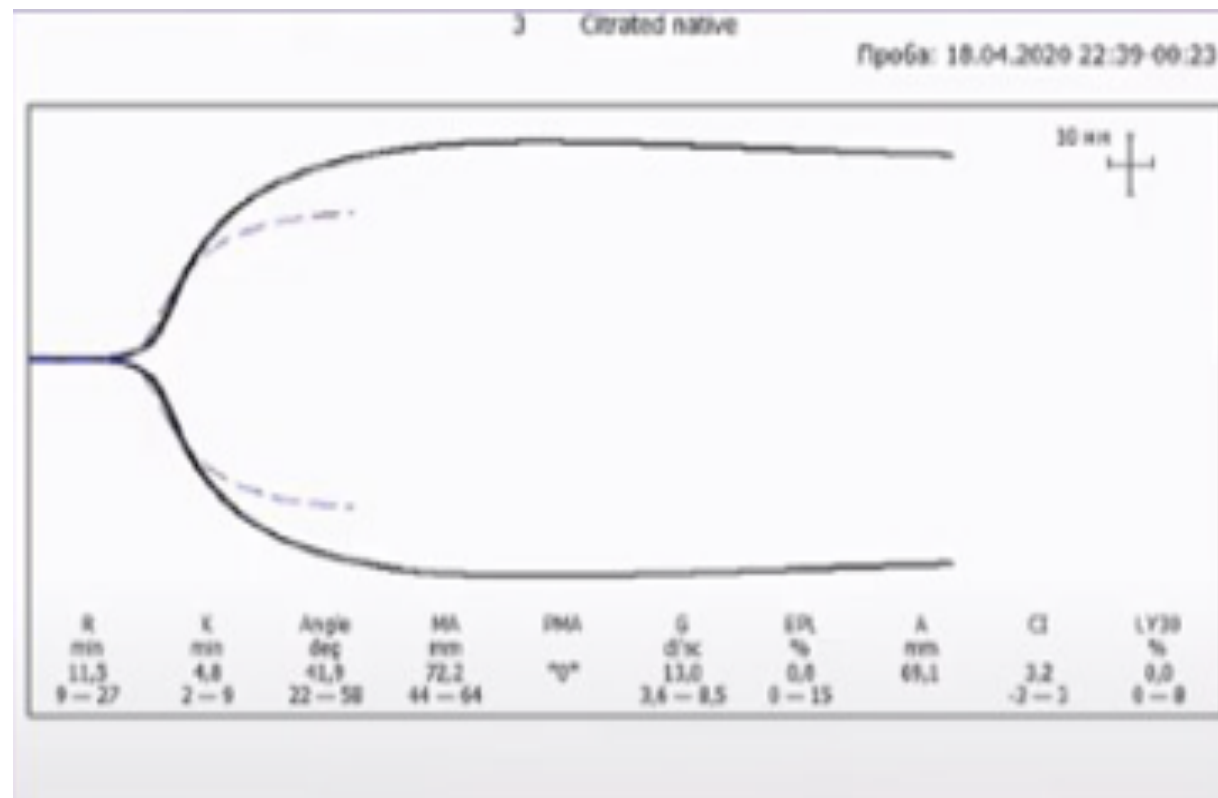
* Лабораторные тесты даны в порядке убывания значимости.

** Мониторировать во время госпитализации.

*** Значимое повышение > 3-4 ВГН.



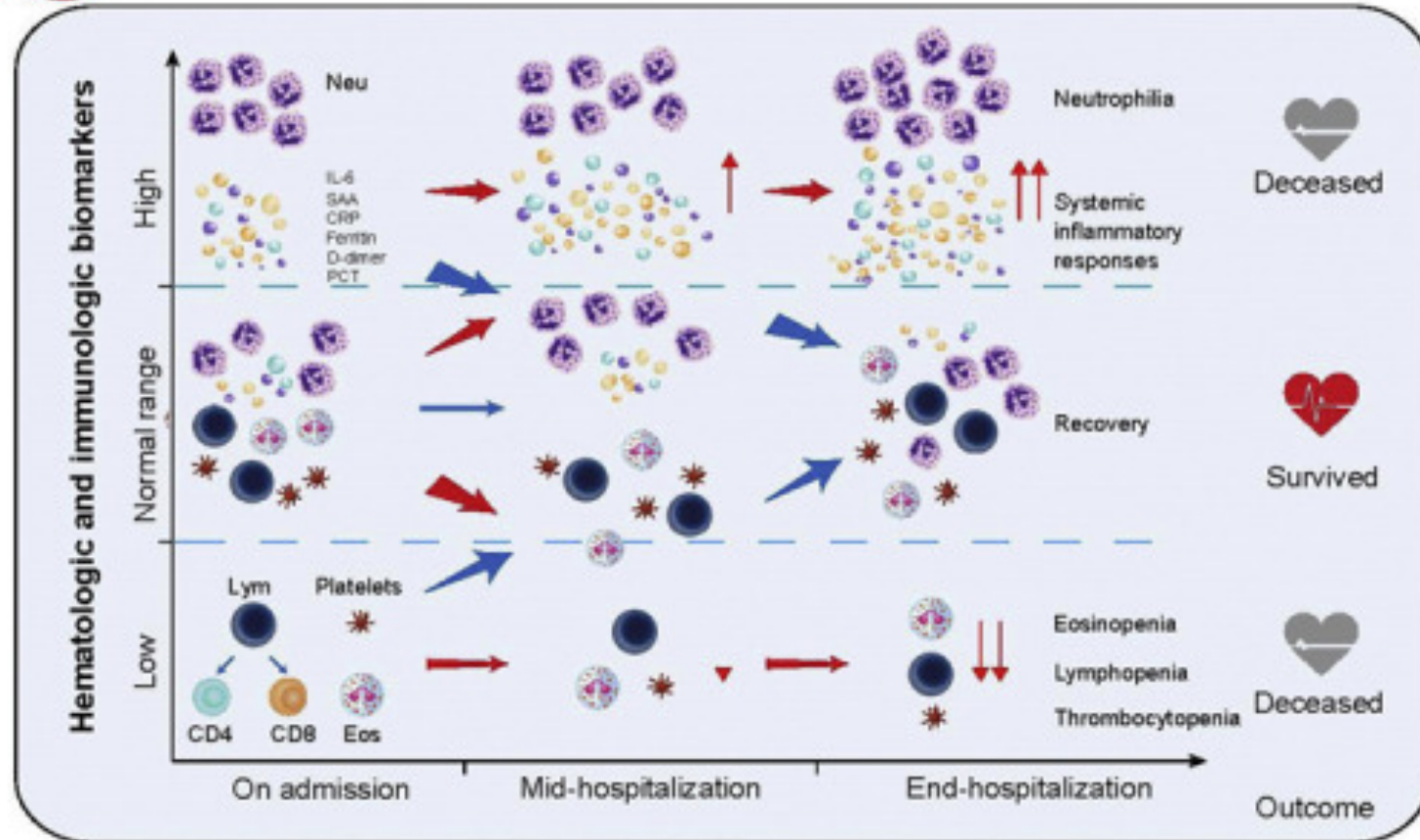
ТЭГ при COVID-19



Динамика гематологических и иммунологических показателей на фоне COVID-19



Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients



CRP, C-reactive protein; Eos, eosinophils; Lym, lymphocytes; Neu, neutrophils; PCT, procalcitonin; SAA, amyloid A protein; ↑, increase; ↑↑, persist increase; ↓, decrease; ↓↓, persist decrease (arrows are compared to on admission).



Вирусологические исследования

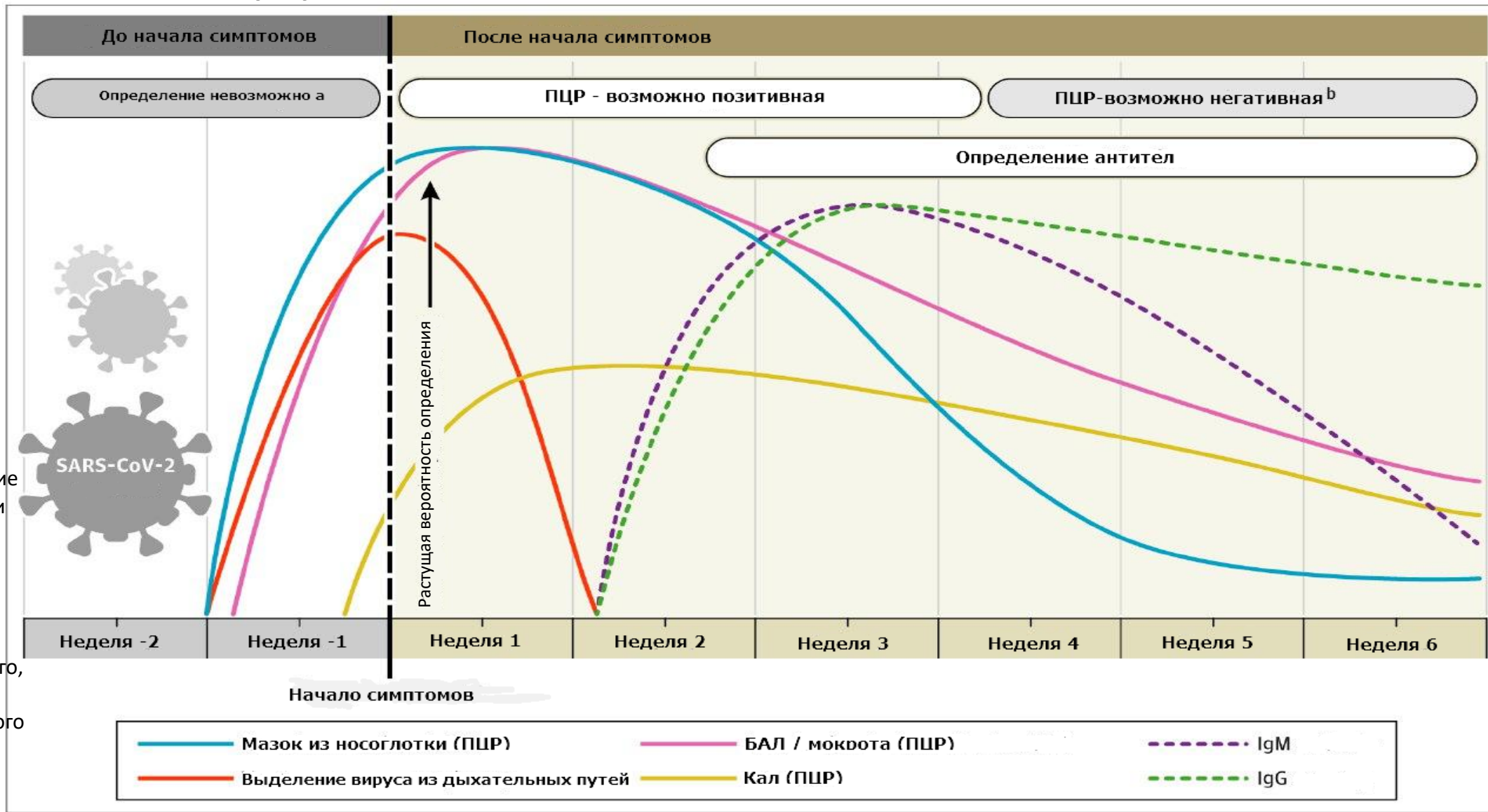
Методы выявления SARS-CoV-2:

1. ОТ-ПЦР:

- мокрота, БАЛ (максимальная частота выявления).
Но! риски воздушного распространения, показаны только при подозрении на бактериальную ко-инфекцию
- **мазок из носо- и ротоглотки** – выделение из носоглотки до 20 дней (8-37 дней) у симптомных и асимптомных пациентов)
- возможно выявление в крови, моче, слюне, кале, сперме?
- риск кросс-контаминации между образцами на всех этапах диагностики (ложно-положительные результаты)
- риск ложно-отрицательных результатов (неправильный забор, низкая чувствительность тест-систем)

2. Серологические тесты (IgM, IgG) (ELISA)

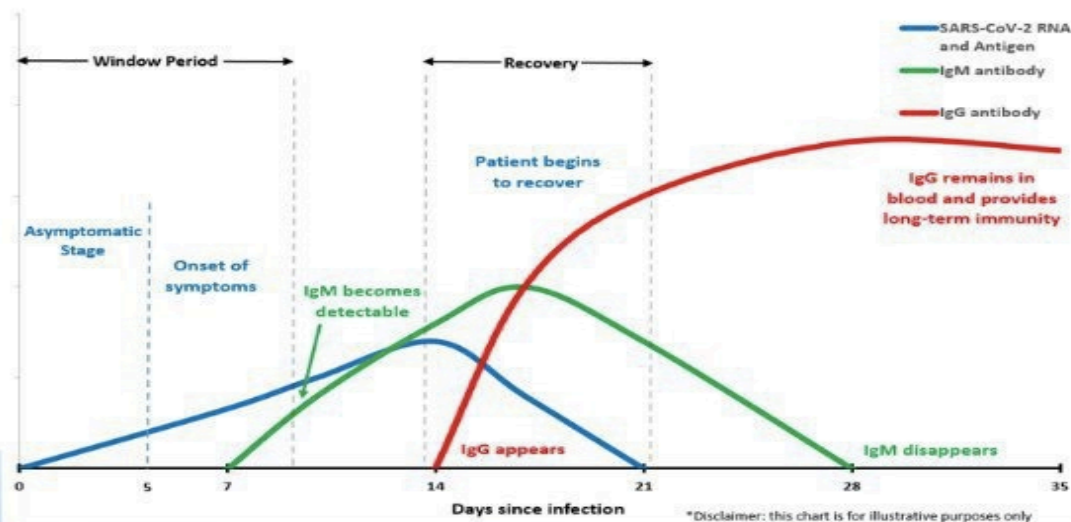
Вирусологические исследования



Вирусологические исследования

COVID-19 Экспресс-тест

- Экспресс-тест COVID-19 должен использоваться, начиная с 3 дней появления СИМПТОМОВ



Test results				
PCR	IgM	IgG		
+	-	-		Период «серонегативного окна»
+	+	-		Ранняя стадия инфекции
+	+	+		Острый период
+	-	+		Поздняя стадия инфекции
-	+	-		Ранняя стадия инфекции. Возможно ложноотрицательный результат ПЦР
-	-	+		Инфекция в прошлом
-	+	+		Стадия выздоровления. Возможно ложноотрицательный результат ПЦР

РЕШЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО КОМИТЕТА ПО COVID-19 ОТ 12.05.2020 Г.

Результаты	Интерпретация	Противоэпидемические действия
IgM: < 1,0 IgG: < 10,0	Отрицательный результат (отсутствие контакта с вирусом SARS-CoV-2 или отсутствие антител в диагностически значимом количестве)	Соблюдение общих правил по профилактике инфицирования
IgM: \geq 1,0 IgG: любое значение	Стадия иммунологического ответа на вирус SARS-CoV-2	Самоизоляция на 2 недели (с учетом особенностей клинического процесса - до 3 недель)
IgM: < 1,0 IgG: \geq 10,0	Наличие иммунологической памяти на контакт с вирусом SARS-CoV-2	Самоизоляция 2 недели, если нет информации о ранее перенесенной новой коронавирусной инфекции

МСКТ легких

- Одно и двухсторонние очаги в легких по типу «матового стекла» к 10 дню заболевания

Оценка вероятности наличия вирусной пневмонии, обусловленной COVID-19 по КТ-паттернам



КТ ПАТТЕРН

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

ОСНОВНЫЕ ПРИЗНАКИ

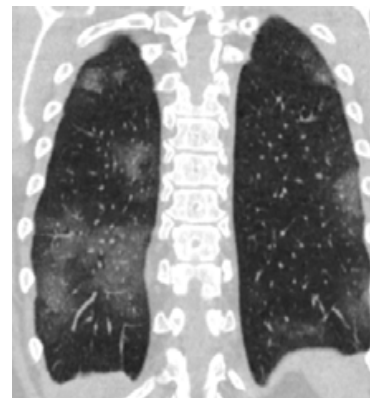
ДОП. ПРИЗНАКИ*

ВЫСОКАЯ ВЕРОЯТНОСТЬ

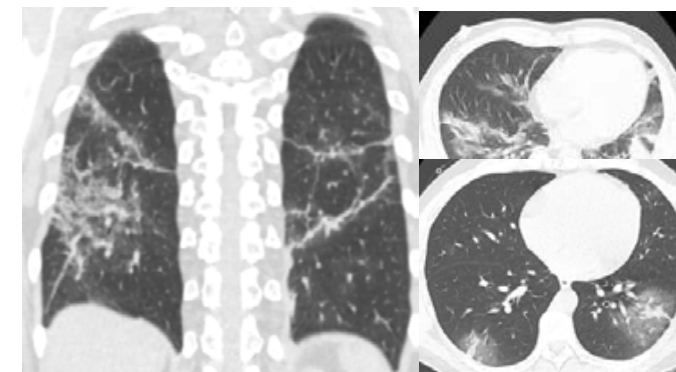


Расположение преимущественно нижнедолевое, периферическое, периваскулярное, мультилобулярный двусторонний* характер поражения

Критерии
диагностики

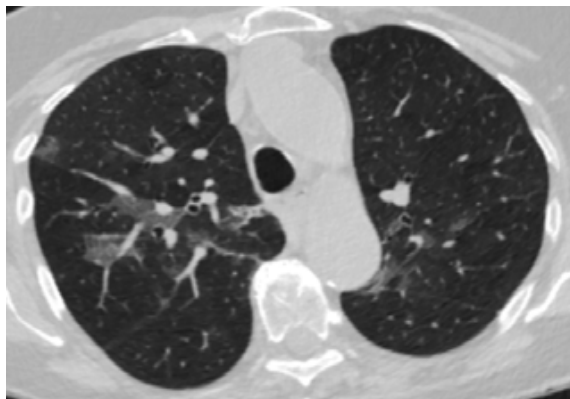


Многочисленные уплотнения по типу «матового стекла» преимущественно округлой формы, различной протяженности



Утолщение междолькового интерстиция по типу «булыжной мостовой» (“crazy-paving” sign), участки консолидации, симптом воздушной бронхограммы

СРЕДНЯЯ ВЕРОЯТНОСТЬ



Расположение преимущественно диффузное, перибронхиальное, односторонний характер поражения по типу «матового» стекла

Критерии
диагностики



Диффузные уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» различной формы и протяженности с/без консолидацией (-ии)
medradiology.moscow



Критерии диагностики: Перилобулярные уплотнения, обратное «halo»

* Описаны единичные случаи одностороннего поражения

Оценка вероятности наличия вирусной пневмонии, обусловленной COVID-19 по КТ-паттернам



КТ ПАТТЕРН

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

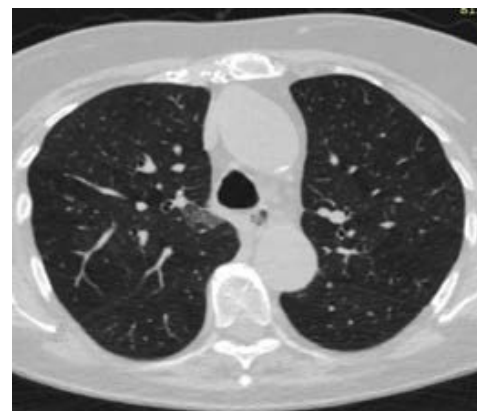
ОСНОВНЫЕ ПРИЗНАКИ

ДОП. ПРИЗНАКИ*

**НИЗКАЯ
ВЕРОЯТНОСТЬ**



Преимущественно односторонняя локализация



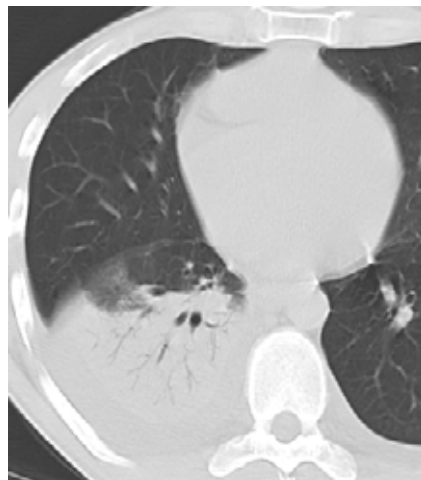
Единичные малые уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» не округлой формы и не периферической локализации



Наличие участков инфильтрации по типу консолидации без участков уплотнения по типу «матового стекла», лобарных инфильтратов

*Критерии
диагностики*

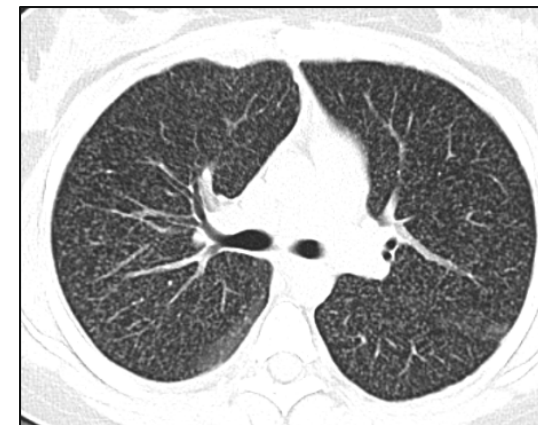
**НЕХАРАКТЕРНЫЕ
ПРИЗНАКИ**



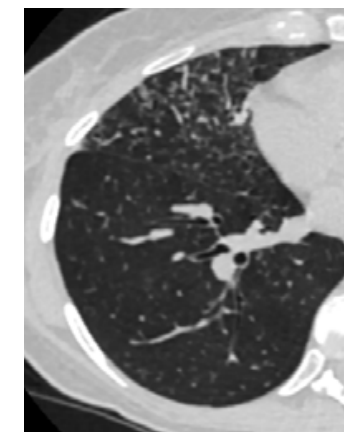
Лобарный инфильтрат



Кавитация



Очаговая диссеминация



Симптом «дерево в почках»

medradiology.moscow
* Плевральный выпот, лимфаденопатия, пневмосклероз/пневмофиброз

Классификация по степени выявленных изменений*



СТЕПЕНЬ ИЗМЕНЕНИЙ	<u>ОСНОВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИИ</u>
КТ-0 Нулевая	Норма и отсутствие КТ-признаков вирусной пневмонии на фоне типичной клинической картины и релевантного эпидемиологического анамнеза**
КТ-1 Легкая	Зоны уплотнения по типу «матового стекла» Вовлечение паренхимы легкого =<25% Либо отсутствие КТ-признаков на фоне типичной клинической картины и релевантного эпидемиологического анамнеза*
КТ-2 Средне-тяжелая	Зоны уплотнения по типу «матового стекла» Вовлечение паренхимы легкого 25–50%
КТ-3 Тяжелая	Зоны уплотнения по типу «матового стекла» Зоны консолидации Вовлечение паренхимы легкого 50–75% Увеличение объема поражения 50% за 24–48 часов на фоне дыхательных нарушений, если исследования выполняются в динамике
КТ-4 Критическая	Диффузное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями Гидроторакс (двусторонний, преобладает слева) Вовлечение паренхимы легкого >=75%



ВАЖНО ПОНИМАТЬ:

** Данная классификация используется только для средней и высокой степени вероятности КТ-картины вирусной пневмонии COVID-19*

*** На результатах компьютерной томографии рентгенологические признаки воспалительных поражений могут отсутствовать у 18% пациентов с легким течением болезни, а также – на ранних сроках заболевания*

**** Процент поражения оценивается отдельно по каждому легкому. Степень изменений оценивается по легкому с наибольшим поражением (вне зависимости от наличия постоперационных изменений)*

Классификация по степени выявленных изменений*



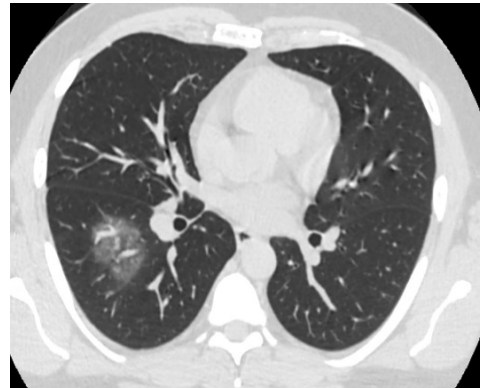
	Матовое стекло	Консолидация	Остальные дополнительные признаки	Вовлечение паренхимы легкого %
КТ 0	нет	нет	нет	нет
КТ 1	есть	Нет, единичные малого размера	Единичные зоны малого размера ретикулярных изменений	До 25%
КТ 2	есть	Есть единичные	Единичные зоны малого размера ретикулярных изменений, может быть обратное «halo»	До 50%
КТ 3	есть	Есть, возможно массивные	Зоны ретикулярных изменений, может быть обратное «halo», может быть симптом воздушной бронхограммы минимальный гидроторакс не связанный с пневмоний	50 -75%
КТ 4	есть	Есть , преобладают массивные	Зоны ретикулярных изменений, может быть обратное «halo» , симптом воздушной бронхограммы гидроторакс преимущественно слева	>=75%

Классификация по степени выявленных изменений (примеры)



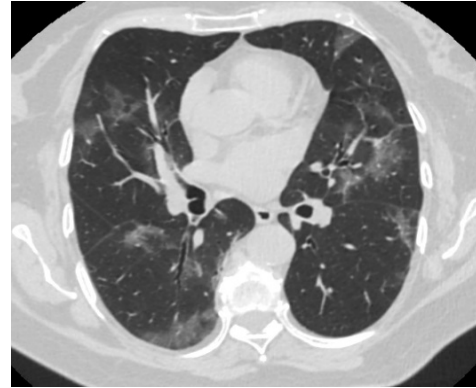
КТ-0
Нулевая

Норма и отсутствие
КТ-признаков
вирусной пневмонии



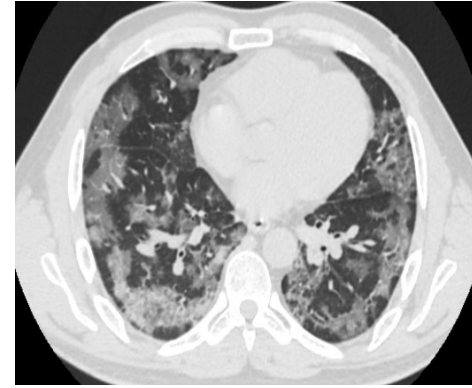
КТ-1
Легкая

Зоны уплотнения по
типу «матового стекла»
Вовлечение паренхимы
легкого $\leq 25\%$



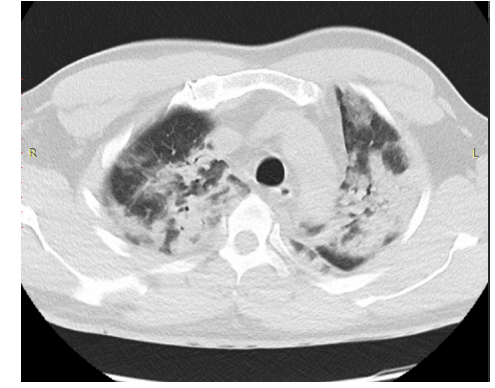
КТ-2
Средне-тяжелая

Зоны уплотнения по
типу «матового стекла»
Вовлечение паренхимы
легкого 25–50%



КТ-3
Тяжелая

Зоны уплотнения
по типу «матового
стекла»
Зоны
консолидации
Вовлечение
паренхимы
легкого 50–75%



КТ-4
Критическая

Диффузное
уплотнение легочной
ткани по типу
«матового стекла» и
консолидации в
сочетании с
ретикулярными
изменениями
Вовлечение
паренхимы легкого
 $\geq 75\%$



СТЕПЕНЬ ИЗМЕНЕНИЙ	<u>ОСНОВНЫЕ</u> ПРОЯВЛЕНИЯ ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИИ
РГ-0 Нулевая	Нет изменений. При наличии клинической картины, рекомендуется выполнение КТ
РГ-1 Легкая	Малоинтенсивные уплотнения легочной ткани округлой формы и различной протяженности (чаще мультилобарное периферическое или базальное расположение). Вовлечение паренхимы легкого $\leq 25\%$.
РГ-2 Средне-тяжелая	Неоднородные уплотнения легочной ткани округлой формы и различной протяженности (чаще мультилобарное периферическое или базальное расположение). Вовлечение паренхимы легкого 25-50%.
РГ-3 Тяжелая	Сливные уплотнения паренхимы по типу консолидации. Уплотнение легочной ткани альвеолярного типа. Вовлечение паренхимы легкого 50-75%.
РГ-4 Критическая	Сливные уплотнения паренхимы по типу консолидации. Уплотнение легочной ткани альвеолярного типа. Диффузное альвеолярное повреждение легких (симптом «белых легких»). Плевральный выпот. Вовлечение паренхимы легкого $\geq 75\%$.

Агент	Данные предшествующих КИ	Идентификатор ClinicalTrials.gov / другие источники
Ремдесевир (FDA, госпитализированные больные с тяжелой COVID-19)	Эбола, MERS	NCT04280705
		NCT04302766
		NCT04292899
		NCT04292730
		NCT04252664
		NCT04257656
Фавипиравир	Эбола	NCT04310228 (Япония)
		NCT04303299
Лопинавир/ ритонавир [141-144]	SARS-CoV, MERS	NCT04261907
		NCT04276688
		NCT04307693
Хлорохин [145,146]	SARS-CoV	NCT04307693
		NCT04315896
Интерферон- альфа -2b[147,148]	MERS	NCT04293887
Камостат мезилат	SARS-CoV	Одобен в Японии, не исследовался на людях
Нитазоксанид [149]	Коронавирус	
Внутривенный иммуноглобулин, полученный от больных COVID-19	N/A	NCT04264858
		NCT04261426
Мезенхимальные стволовые клетки	N/A	NCT04288102
		NCT04293692
		NCT04273646
Карримицин	N/A	NCT04286503
Бевацизумаб	Острое легочное повреждение, острый РДСВ	NCT04275414
		NCT04305106
Тоцилизумаб	N/A	NCT04317092
		NCT04310228
		Рекомендации Chinese National Health Commission [42]
Рекомбинантный человеческий АПФ 2	N/A	NCT04287686

Плазма реконвалесцента COVID-19

- Пассивная иммунотерапия (IgG к SARS-CoV-2 –связывание и нейтрализация вируса с последующей элиминацией)
- 2020- одобрение FDA
- **Показание:** тяжелая COVID-19 у госпитализированных больных в критическом состоянии (дополнительная терапия тяжелой пневмонии, ОРДС, быстро прогрессирующее течение с высокой вирусной нагрузкой)
- Рассматривается как экспериментальный тип терапии (одобрение ЛЭК, информированное согласие донора, информированное согласие пациента, приказ главного врача ЛПУ, маркировка как экспериментального препарата)

WHO Blood Regulators Network (2017) Position Paper on Use of Convalescent Plasma, Serum or Immune Globulin Concentrates as an Element in Response to an Emerging Virus
https://www.who.int/bloodproducts/brn/2017_BRN_PositionPaper_ConvalescentPlasma.pdf?ua=1

Tanne J.H. Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. *BMJ*. 2020;368 doi: 10.1136/bmj.m1256. m1256.

Langhi DM, De Santis GS, Bordin JO COVID-19 Convalescent Plasma Transfusion. Hematol Transfus Cell Ther. 2020 Apr 17. doi: 10.1016/j.htct.2020.04.003.

Технология забора и введения плазмы реконвалесцента COVID-19

- Доноры плазмы:
 - пациенты (18-60 лет), перенесшие COVID-19 (не ранее 14 дней без симптомов COVID-19 и не позднее 28 дня клинического выздоровления) (IgG SARS-CoV-2 >1:1000 (связывание) и >1:40 (нейтрализация) (ELISA), и негативные на РНК SARS-CoV-2 в момент донорства крови);
 - Дважды отрицательный результат теста с нуклеиновыми кислотами (NAT) SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки с интервалом ≥ 24 ч;
 - мужчины и **никогда небеременевшие** женщины (профилактика трансфузионного острого повреждения легких (TRALI) (\downarrow антител к HLA или другим гранулоцитарным антигенам).
 - допускается повторная донация ≥ 7 дней (при аферезе) или ≥ 8 недель (при сепарации цельной крови)
- Получение 200-600 мл плазмы путем **афереза** (предпочтительнее)/сепарации (без антикоагулянта) с обязательным использованием Pathogen Reduction Technology и ее замораживание при температуре $\geq -20^{\circ}\text{C}$ и ее отдельное хранение
- Обязательное отдельное хранение аликвоты крови/сыворотки/плазмы донора при температуре -80°C
- В/в трансфузия 200 мл плазмы, с последующим введением по 200 мл плазмы 2 реконвалесцентов, совместимой по ABO, в день ее забора (ранняя - <10 дней болезни и поздняя - > 10 дней)
- Средняя суточная доза – 8-10 мл/кг/сут в/в (№ 3-7)
- Риск трансфузионных реакций и осложнений (TRALI в течение 6 ч после введения), объемной перегрузки
- Обязательное отдельное хранение аликвоты крови/сыворотки/плазмы реципиента (перед и после введения плазмы реконвалесцента) при температуре -80°C

Tanne J.H. Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. BMJ. 2020;368 doi: 10.1136/bmj.m1256. m1256.

Langhi DM, De Santis GS, Bordin JO COVID-19 Convalescent Plasma Transfusion. Hematol Transfus Cell Ther. 2020 Apr 17. doi: 10.1016/j.htct.2020.04.003.

Epstein J, Burnouf T. Points to Consider in the Preparation and Transfusion of COVID-19 Convalescent Plasma. Vox Sang. 2020 Apr 22. doi: 10.1111/vox.12939.

Результаты трансфузии плазмы реконвалесцентов COVID-19

3 исследования (19 человек)

5 больных в критическом состоянии (3 мужчин, 35-65 лет) (в/в введение на 10-22 сутки госпитализации по поводу COVID-19):

- нормализация температуры тела в течение 3 дней (80%)
- $\uparrow PaO_2/FiO_2$ в течение 12 дней
- ликвидация ОРДС в течение 12 дней (80%)
- негативность по РНК SARS-CoV-2 к 12 дню
- нарастание титра связывающих и нейтрализующих IgG SARS-CoV-2 к 7 дню
- выписка из стационара к 55 дню (60%) при стабильное состоянии оставшихся в стационаре 40%.

Особенности терапии гематологических проявлений COVID-19

- Лечение COVID-19 по разрабатываемым протоколам
- Госпитальная профилактика венозных тромбозов при отсутствии осложнений всем больным
 - Противопоказания:
 - активное кровотечение
 - $Tr < 25 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$
 - Контроль функции почек
 - ↑ПВ и ↑АЧТВ не являются противопоказаниями
 - Эноксапарин 40-60 мг/сут (↓ смертности у больных с повышением Д-димеров в 6 раз)
- Избегать неоправданного назначения компонентов крови с целью коррекции лабораторных изменений при отсутствии активного геморрагического синдрома (кровотечения)

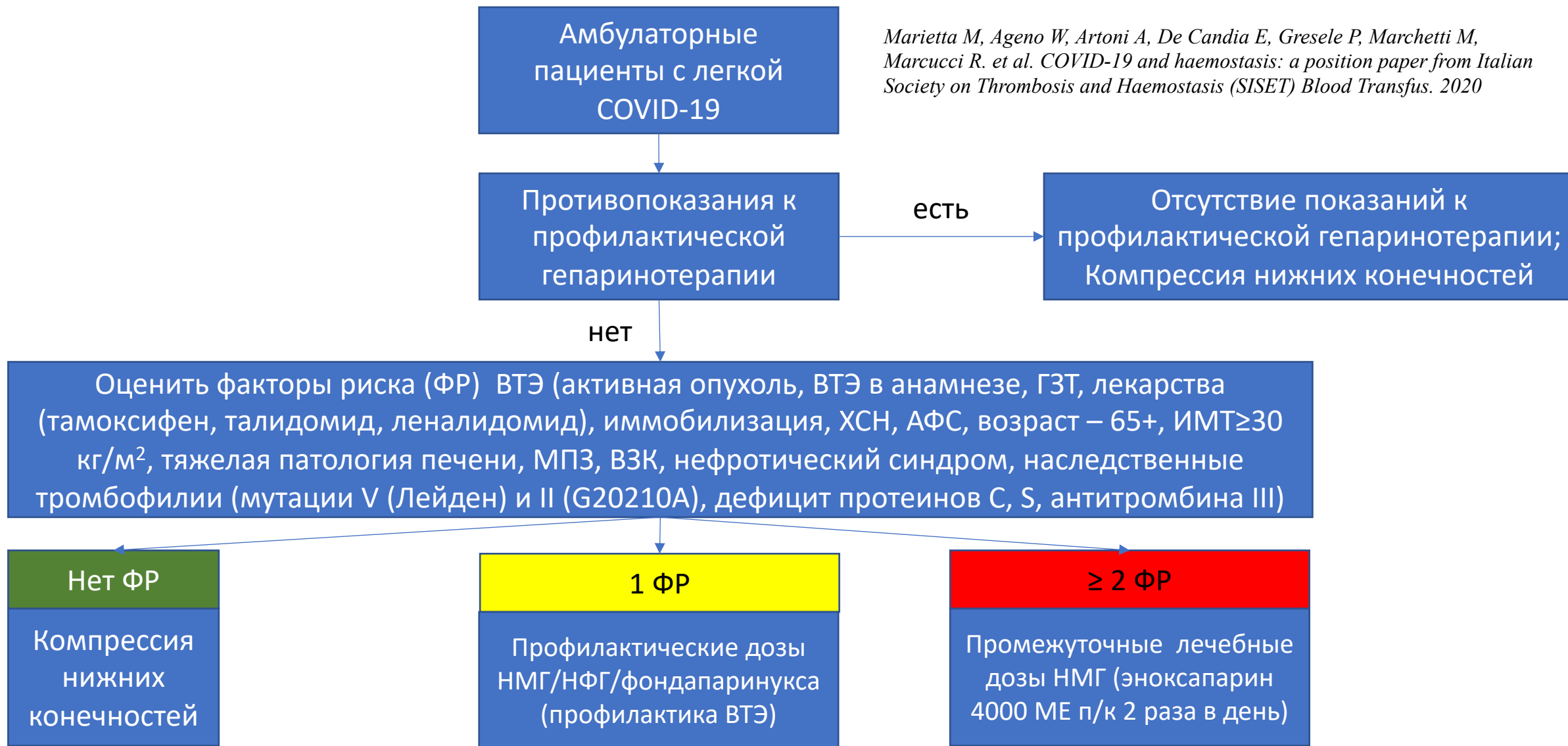
Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy.

J Thromb Haemost 2020 Mar. 27 doi: 10.1111/jth.14817.

Профилактика венозной тромбозэмболии у амбулаторных пациентов с легкой COVID-19

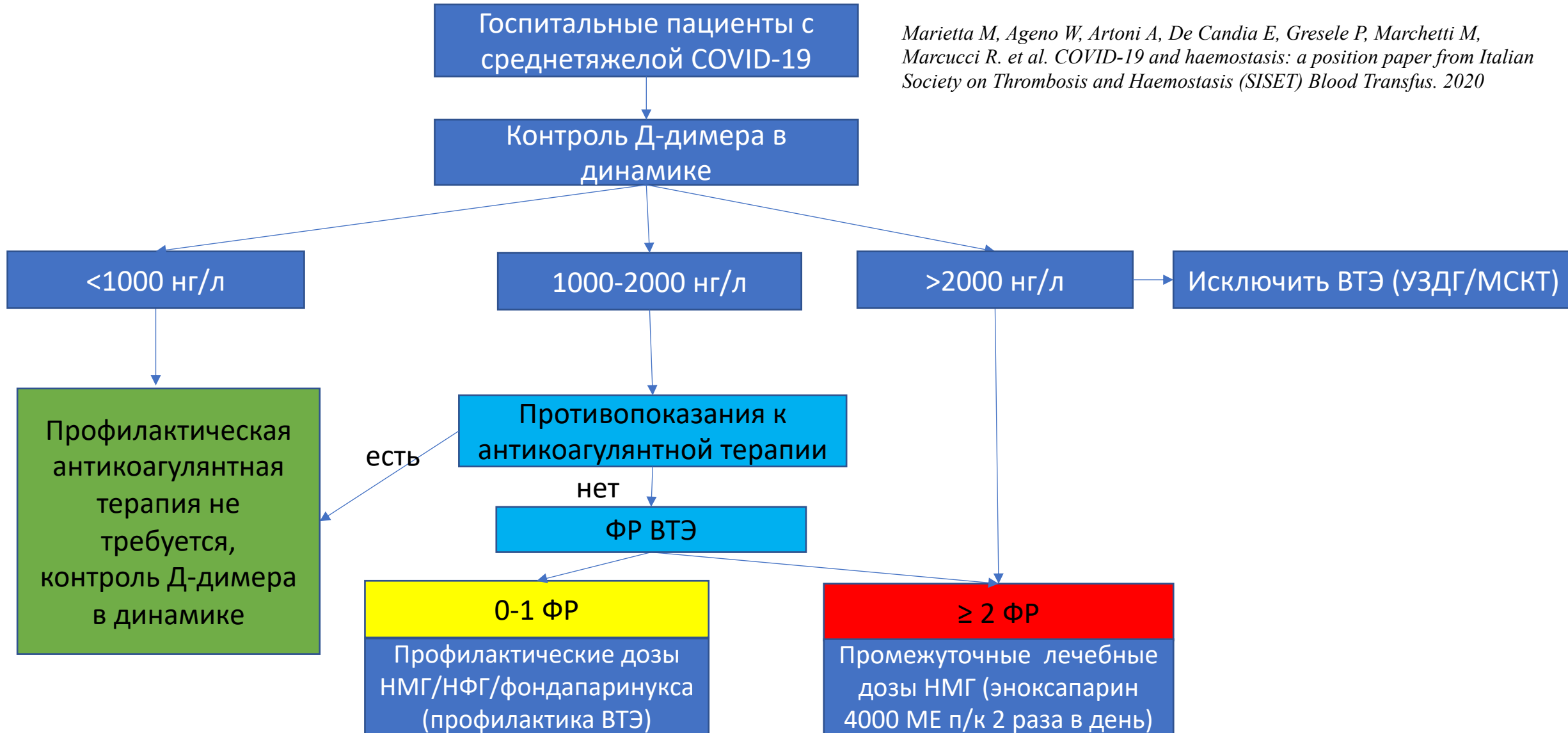
(Italian Society on Thrombosis and Hemostasis, 2020)

Marietta M, Ageno W, Artoni A, De Candia E, Gresele P, Marchetti M, Marcucci R. et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST) Blood Transfus. 2020



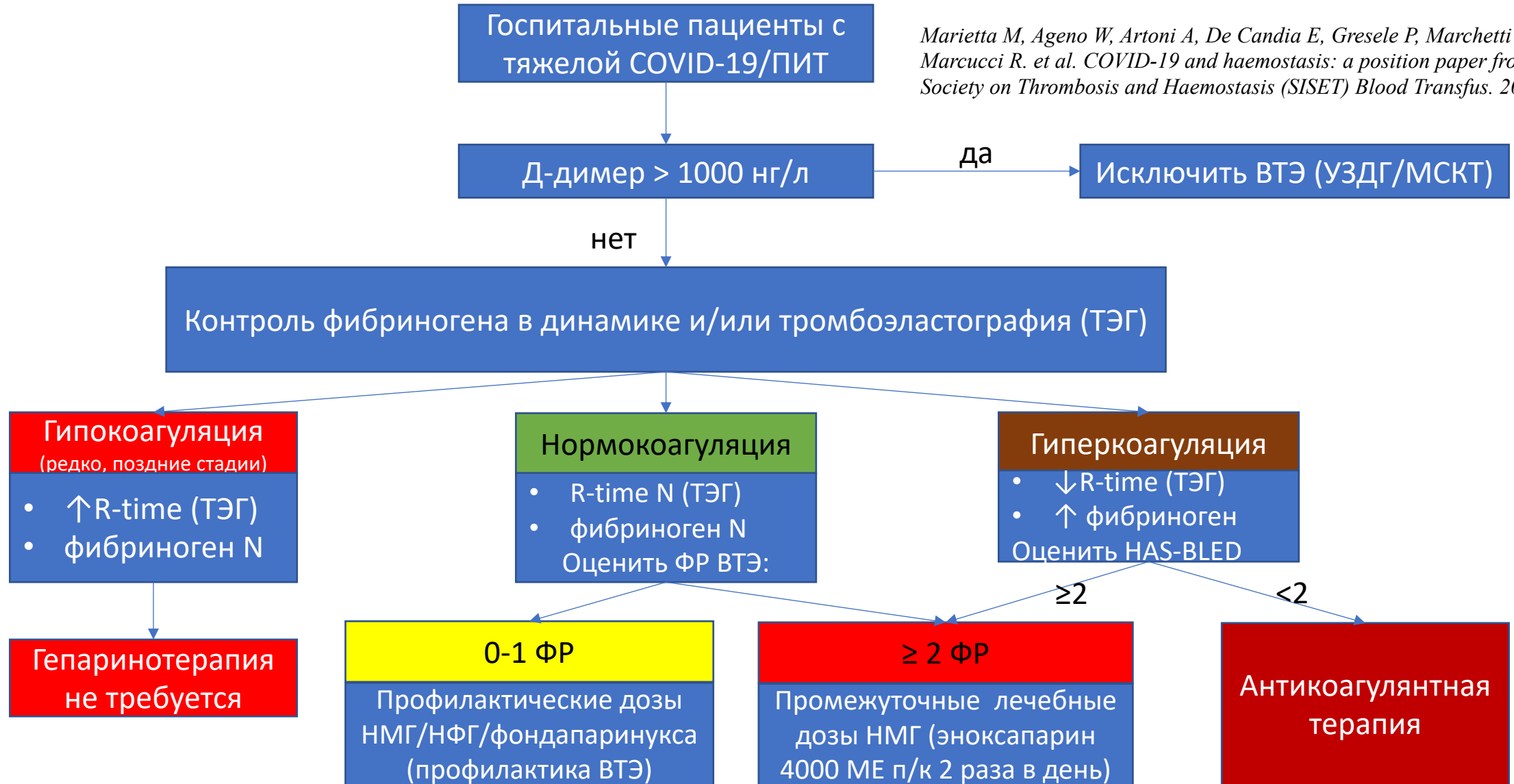
Профилактика венозной тромбозной эмболии у госпитализированных пациентов с средне-тяжелой COVID-19 (Italian Society on Thrombosis and Hemostasis, 2020)

Marietta M, Ageno W, Artoni A, De Candia E, Gresele P, Marchetti M, Marcucci R. et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISHT) Blood Transfus. 2020



Профилактика венозной тромбоземболии у госпитализированных пациентов с тяжелой COVID-19/ ПИТ (Italian Society on Thrombosis and Hemostasis, 2020)

Marietta M, Ageno W, Artoni A, De Candia E, Gresele P, Marchetti M, Marcucci R. et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET) Blood Transfus. 2020



Особенности терапии антикоагулянтами пациентов с COVID-19

- Терапевтические дозы НФГ/НМГ используются только в случае подтвержденного ТГВ или при переключении с оральных антикоагулянтов
- Обязательный контроль активированного Ха фактора (ХБП)
- Назначается на весь период госпитализации и +7-14 дней после выписки
- Оральные антикоагулянты могут взаимодействовать с противовирусными препаратами(!!!)

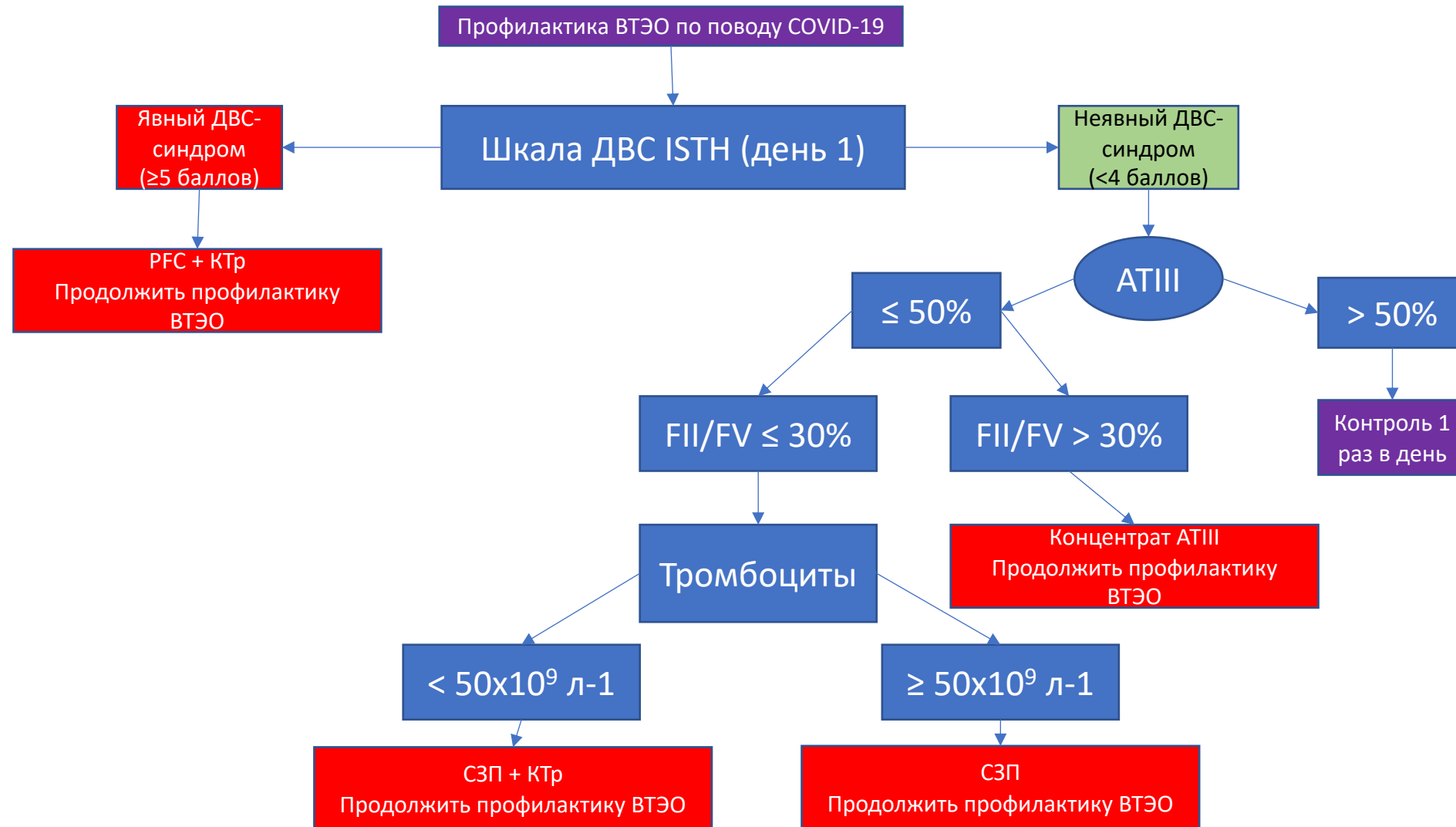
Преимущество профилактической терапии НМГ/НФГ у пациентов с COVID-19

- ↓ смертность при тяжелой инфекции на 28 сутки

Обзор международных рекомендаций по коррекции COVID-19 ассоциированной коагулопатии

Рекомендации	Дата	Госпитализированные пациенты										Амбулаторные пациенты		
		Оценка риска	Профилактические дозы НМГ	Повышенные дозы НМГ	Лечебные дозы НМГ	Противопоказания к НМГ по уровню ТТ	Механическая профилактика	Продленная профилактика	Диагностика ВТЭО	Лечебные дозы НМГ при подозрении на ВТЭО	Замена ОАК на НМГ	Оценка риска	Фармакопрофилактика	
1	20.03	-	Всем	-	-	<25x10 ⁹ л ⁻¹	-	-	-	-	-	-	-	-
2	25.03	+	При высоком риске ВТЭО (иммобилизация, тяжелое течение)	Не рекомендуются	Не рекомендуются	<30x10 ⁹ л ⁻¹	Противопоказания к НМГ или в комбинации у иммобилизованных пациентов	-	-	-	-	Все ОАК	-	-
3	11.04	+	Всем	ИМТ ≥ 30 кг/м ² ; тяжелое течение (ОРИТ) с П Д-димера	Тяжелое течение (ОРИТ) с П Д-димера	-	-	-	-	-	Нет данных для ОАК	-	-	
4	15.04	Caprini, Padua, IMPROVE	Повышенный риск ВТЭО	Не рекомендуются	Не рекомендуются	-	Противопоказания к НМГ	НМГ или ОАК до 45 дней при повышенном риске ВТЭ и низком риске кровотечения	Рутинный скрининг (в том числе по Д-димеру) не рекомендуется	-	Замена варфарина на НОАК, ОАК на НМГ при взаимодействии и тяжелом течении (ОРИТ, ДВС)	+	Допустима при индивидуально высоком риске и низком риске кровотечения	
5	17.04	Caprini	Caprini <В или ИМТ < 35 кг/м ² , но Д-димер < 3 ВГН	Caprini >В или ИМТ ≥ 35 кг/м ² , но Д-димер < 3 ВГН	Д-димер > 3 ВГН	<30x10 ⁹ л ⁻¹	Противопоказания к НМГ	НМГ / ОАК Caprini >В или ИМТ ≥ 35 кг/м ² - проф. Дозы до 6 недель, Д-димер > 3 ВГН - лечебные дозы до 6 недель	УЗДГ при клинической подозрении	-	Все ОАК	-	-	
6	23.04	Padua	Всем	-	Д-димер > 2000 (при поступлении) и/или > 2000-4000 при недоступности инструментальной диагностики	-	-	-	Либеральная при увеличении Д-димера > 2000	Допустимы при невозможности верификации	-	-	-	
7	04.05	+	При стандартном риске ВТЭО	При высоком риске ВТЭО	Верифицированное или подозреваемое ВТЭО	<30x10 ⁹ л ⁻¹	-	При высоком риске ВТЭО и низком риске кровотечения НМГ или ОАК на 4 недели	Либеральная	Допустимы при невозможности верификации	Варфарин (НОАК при взаимодействии)	-	-	
8	12.05	-	В соответствии с риском ВТЭО	Не поддерживается вне РКИ	Не поддерживается вне РКИ	-	-	При высоком риске ВТЭО и низком риске кровотечения	Рутинно не рекомендуется. Рассматривается при индивидуальном высоком риске ВТЭО и низком риске кровотечения	Однозначного мнения по УЗДГ-скринингу нет, диагностика по клинической картине	Допустимы при невозможности верификации	Варфарин на НОАК (если возможно), предпочтение НМГ/НОГ при тяжелых формах в стационаре	-	Не рекомендуется
9	18.05	-	Всем	В рамках РКИ	В рамках РКИ	-	Противопоказания к НМГ, комбинация рутинно не рекомендуется	ОАК/АСК в течение 35-42 дней при повышенном риске ВТЭО	-	-	Замена варфарина на НОАК, ОАК на НМГ при взаимодействии и в ОРИТ	-	-	

COVID-19 – ассоциированная коагулопатия



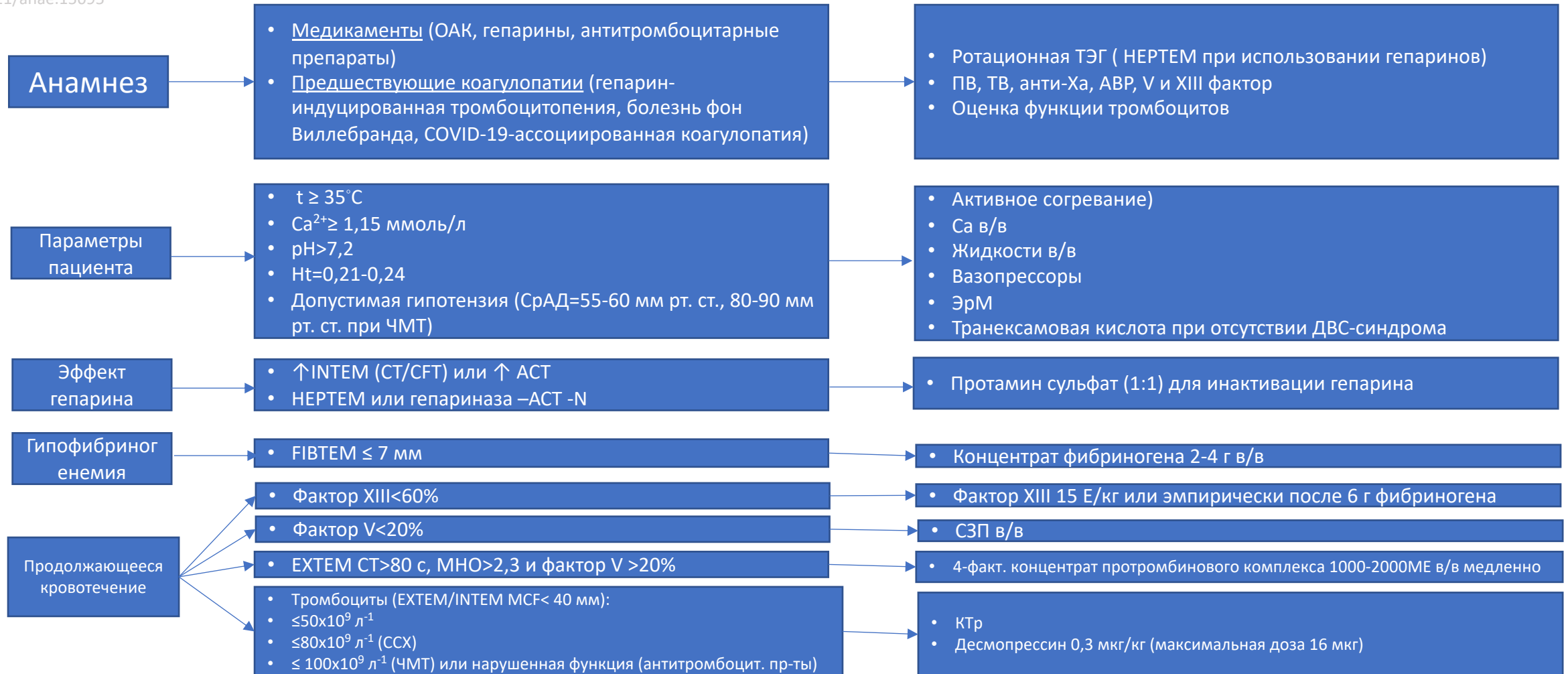
Адаптированный алгоритм терапии кровотечения с кровопотерей >50% или ДВС-синдрома

(Institute of Anaesthesiology, University Hospital Zurich, Switzerland)

Baron DM, Franchini M, Goobie SM, et al. Patient Blood Management During the COVID-19 Pandemic: A Narrative Review. Anaesthesia 2020; doi:10.1111/anae.15095

Диагностика

Мероприятия



ЭКМО

- Скорость прогрессирования ОДН у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией/ОРДС → необходимость заблаговременного контакта с центром ЭКМО, активно проводящим данную процедуру (>24 больных в год).

Потенциальные показания	Противопоказания
<ul style="list-style-type: none">• индекс Мюррея >3 и/или• $PaO_2/FiO_2 < 150$ при PEEP ≥ 10 см H_2O в течение 6 ч• $SpO_2/FiO_2 < 200$ (при невозможности измерения PaO_2)	<ul style="list-style-type: none">• Тяжелые сопутствующие заболевания с ожидаемой продолжительностью жизни пациента не более 5 лет• Полиорганная недостаточность или SOFA >15 баллов• Немедикаментозная кома (вследствие инсульта)• Техническая невозможность венозного или артериального доступа• Индекс массы тела > 40кг/м²
<ul style="list-style-type: none">• Давление плато ≥ 5 см H_2O несмотря на снижение PEEP до 5 см H_2O и снижение Vt до минимального значения (4 мл/кг) и $pH \geq 7,15$	

Гематологические осложнения вено-венозного ЭКМО

- Коагулопатия с геморрагическим синдромом (2%)
- Постгеморрагическая анемия
- Тромбозы (реже)



Рестриктивная заместительная терапия компонентами крови:

1. ЭрМ (целевой уровень Hb=70-80 г/л при отсутствии активного кровотечения, при сохраняющейся гипоксемии, шоке – 90-100 г/л)
2. ТрМ
3. СЗП (целевой уровень АЧТВ=40-60 с)

Организационные особенности амбулаторной помощи пациентам гематологического профиля в период пандемии COVID-19

- Ограничение нерационального посещения стационара и поликлиники
- Использование потенциала телемедицины для консультирования больных
- Выписка препарата(ов) на 2-3 месяца
- Приоритет госпитализации в домашних условиях
- Снижение частоты введения препаратов
- Перевод с парентерального на пероральный прием препарата

Особенности ЖДА

Социально-экономические и медицинские ограничения:

- ↓ потребления фруктов и овощей (витамины С и Вс)
- ↓ потребления молочных продуктов (витамин D)
- ↓ потребления рыбы и мяса (Fe, витамины В6, В12)
- ↓ солнца и мышечная атрофия (самоизоляция)
- Увеличение частоты ЖДА, в особенности у пожилых
- Особенности диагностики ЖДА:
 - ↑ ферритина на фоне острой фазы воспаления/виремии вследствие COVID-19 снижает его изолированную диагностическую ценность в диагностике абсолютного железодефицита (<30 нг/мл при отсутствии COVID-19) (не учитывается при СРБ>4 мг/л)
 - насыщение трансферрина < 20% (при ферритине <100 нг/мл)
- Стандартная плановая терапия оральными препаратами железа через день
- Терапия парентеральными препаратами железа пациентов после экстренных онкологических операций
- Ургентная терапия препаратами железа 1000 мг в/в в сочетании с эритропоэтином (эпоэтин- α) 40000 МЕ п/к за 1-2 дня до операции на фоне витамина В₁₂ 1000 мкг п/к и фолиевой кислоты 5 мг РО (перед экстренными кардиологическими/травматологическими операциями)

Spahn DR, Schoenrath F, Spahn GH, et al. Effect of ultra-short-term treatment of patients with iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery: a prospective randomised trial. Lancet 2019; 393: 2201–12.

Baron DM, Franchini M, Goobie SM, et al. Patient Blood Management During the COVID-19 Pandemic: A Narrative Review. Anaesthesia 2020; doi:10.1111/anae.15095

Особенности лечения анемии у пациентов с тяжелой COVID-19 в условиях ОРИТ

- Цель: поддержание уровня гемоглобина, достаточного для поддержания адекватной оксигенации
- Минимизация ятрогенной кровопотери при частых лабораторных исследованиях пациентов в критическом состоянии (сепсис, ОРДС)
- Ургентная терапия парентеральными препаратами железа 1000 мг в/в в сочетании с эритропоэтином (эпоэтин α) 40000 МЕ п/к на фоне витамина B₁₂ 1000 мкг п/к и фолиевой кислоты 5 мг внутрь
- Приоритет парентеральных препаратов железа над пероральными (снижение всасывания железа, обусловленное повышенной экспрессией гепсидина в условиях воспаления)
- Терапия эритропоэтином снижает смертность у пациентов в критическом состоянии, но ↑ риск тромбозов у пациентов с COVID-19, что требует индивидуализации назначения перед каждым введением, а также сопутствующей терапии НМГ
- Крайне осторожный индивидуализированный подход к трансфузии ЭрМ у пациентов с ОРДС и пневмонитом (риск посттрансфузионного острого легочного повреждения и легочной гипертензии) с контролем SaO₂ перед и после введения

Особенности ведения и лечения наследственных апластических и гемолитических анемий в условиях COVID-19

UK National Haemoglobinopathy Panel (NHP):



Причины потенциальной уязвимости пациентов с наследственными анемиями

- Функциональная аспления (максимально выражена при гомозиготной серповидно-клеточной анемии) (*повышение риска бактериальных и вирусных инфекций*)
- Спленэктомия (*повышение риска инфекций*)
- Терапия хелаторами железа хронической посттрансфузионной перегрузки железом (ферритин > 1000 мкг/л) на фоне трансфузий эритроцитов (>20 доз или >100 мл/кг):
 - дефезирикс (Джадену) (*риск ОПП на фоне инфекций*)
 - десферриоксамин (дефероксамин = Десфераль) (*риск инфекций, ассоциированных с Yersinia и Klebsiella*)
 - деферипрон (Феррипрокс)* (*риск обратимого агранулоцитоза -1-2% (в первые 6 месяцев терапии, риск нейтропении)*)
- Терапия ГКС анемии Даймонда-Блекфена (*иммуносупрессия*)

Причины смерти больных с наследственными анемиями

- Фульминантные бактериальные инфекции (серповидно-клеточная анемия (HbSS-генотип))
- Вазооклюзивные кризы (серповидно-клеточная анемия):
 - Инсульт
 - Инфаркты легких (острый грудной синдром)
 - ОКС
 - Инфаркты печени, селезенки, мезентериальный тромбоз

Ba Roy N, Telfer P, Eleftheriou P, et al. Protecting Vulnerable Patients With Inherited Anaemias From Unnecessary Death During the COVID-19 Pandemic. Br J Haematol. 2020 Apr 24. doi: 10.1111/bjh.16687.

Taher AT, Bou-Fakhredin R, Kreidieh F., et al. Care of patients with hemoglobin disorders during the COVID -19 pandemic: An overview of recommendations. Am J Hematol. 2020 May 11. doi: 10.1002/ajh.25857.

Особенности ведения больных с наследственными анемиями в условиях пандемии COVID-19

- Обязательная вакцинация (грипп, пневмококк) – профилактика развития осложнений и смертности
- Противопоказано применение хлорохина /гидроксихлорохина у больных с глюкозо-6-ФДГ гемолитической анемией!!! (риск гемолитического криза)
- Прекращение терапии хелаторами железа у симптомных больных (на фоне повышения температуры!!!) (**Исключение – развитие или прогрессирование СН и аритмий – профилактика дальнейшей перегрузки сердца железом**)
- Обязательное исключение нейтропении и бактериального сепсиса у всех лихорадящих больных с наследственными анемиями!!! Раннее назначение АБ!!!
- Обязательный контроль функции почек у больных, получающих хелаторную терапию деферазироксом
- Госпитализация:
 - вазоокклюзивный (болево́й) синдром, требующий парентеральной анальгетической терапии,
 - лихорадка ($\geq 38^\circ\text{C}$) или подозрение на сепсис
 - $\text{SaO}_2 \leq 94\%$
 - ЧДД > 20 в 1 минуту
 - нейтропения
- В случае отсутствия дефицита ЭрМ воздержаться от рутинного использования или увеличения дозы гидроксимочевины у больных с серповидно-клеточной анемией, а при его наличии – продолжить низкодозовую терапию гидроксимочевинной.
- Тоцилизумаб 8 мг/кг в/в №1 (COVID-19 пневмонит в сочетании с вазоокклюзивным синдромом) (серповидно-клеточная анемия)
- Минимальные дозы ГКС с целью коррекции надпочечниковой недостаточности у больных с талассемией
- По возможности отложить трансфузию эритроцитов в течение 14 дней после перенесенной COVID-19
- Продолжить прием ранее применявшихся вокселотора* и кризанлизумаба* (серповидно-клеточная анемия) / люспатерцепта* (талассемия), в противном случае – воздержаться от их инициального назначения
- Перенос трансплантации костного мозга на более благоприятное в эпидемическом смысле время

Ba Roy N, Telfer P, Eleftheriou P, et al. Protecting Vulnerable Patients With Inherited Anaemias From Unnecessary Death During the COVID-19 Pandemic. Br J Haematol. 2020 Apr 24. doi: 10.1111/bjh.16687.

Dexter D, Simons D, Kiyaga C, et al. Mitigating the effect of the COVID-19 pandemic on sickle cell disease services in African countries. Lancet Haematol. 2020 Apr 23 doi: [10.1016/S2352-3026\(20\)30122-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30122-8) [Epub ahead of print]

Онкогематологические заболевания как потенциальный фактор риска COVID-19

Факторы:

- ↓ гуморального иммунитета
- ↓ клеточного иммунитета

Особенности терапии множественной миеломы

- Кандидаты на ауто-ТГСК – ↑ до 6 курсов (вместо обычных 3-4) индукции ремиссии (например, RVD) с целью отсрочки процедуры ауто-ТГСК.
 - стандартный цитогенетический риск – дополнительные курсы индукции ремиссии, отложить процедуру трансплантации до первого рецидива
 - высокий цитогенетический риск (del17p): стандартное предтрансплантационное кондиционирование высокими дозами мелфалана с последующим проведением ауто-ТГСК (при возможности)
 - тестирование на SARS-CoV-2 перед трансплантацией
- Уменьшение дозы ГКС (в особенности, у пожилых больных), при возможности исключить ГКС из схем консолидации ремиссии у пациентов в полной ремиссии
- С целью минимизации обращения в ЛПУ, по возможности:
 - заменить парентеральные препараты на пероральные (бортезомиб (Велкейд) → иксазомиб (Нинларо))
 - карфилзомиб (Кипролис)- переход с введения 2 раза в неделю на 1 раз в неделю
 - даратумумаб (Дарзалекс) – при очень хорошем частичном ответе после введения 16 мг/кг 1 раз в неделю (8 недель) перейти на поддерживающее введение 1 раз в 4 недели (вместо стандартного 1 раз в 2 недели)
- Бисфосфонаты: перевод с препаратов для парентерального введения на пероральные, или временная приостановка их назначения

Донорство в эпоху пандемии COVID-19

38 центров (охват 60 млн. чел., 1,5% - доноры) – 03.02.2019-08.02.2020 гг.

- ↓ числа доноров цельной крови на 67%, максимально выраженное в группе лиц 18-25 лет – 72,7% (карантинные мероприятия, логистические проблемы, боязнь инфекции (81,2%), ↓ мигрантов-доноров)
- ↓ эффективного уровня набора доноров с использованием мессенджеров на 60%
- дефицит компонентов крови (↓ заготовки ЭрМассы на 65% при прежнем уровне потребления)
- 4% ЭрМ и 2,8% СЗП использовались в терапии COVID-19 пациентов



*Advancing Transfusion and
Cellular Therapies Worldwide*

Профилактические мероприятия в отношении доноров цельной крови (American Association of Blood Banks (AABB))

- 4-недельная отсрочка в заборе крови у доноров из пораженных территорий
- 4-недельная отсрочка в заборе крови у доноров, контактировавших с пациентами с подозрением или подтверждением COVID-19
- Отвод от забора крови у лиц с лихорадкой и респираторными симптомами, подозрительными в отношении COVID-19, в течение последних 4 недель
- Измерение температуры тела перед забором крови у донора
- Постдонорское информирование службы крови при появлении симптомов, подозрительных на COVID-19 (лихорадка, кашель), в течение 14 дней после забора крови

Профилактические мероприятия в отношении доноров цельной крови (Centro Nazionale Sangue (CNS), Italia)

- Усиление системы наблюдения за лицами, контактировавшими с больными с подтвержденным COVID-19
- Отложить забор крови у доноров, вернувшихся из пораженных территорий в течение последних 14 дней; доноров, подвергнувшихся возможному риску инфицирования после контакта с больными с подтвержденным COVID-19; доноров, переболевших подтвержденным или вероятным COVID-19
- Постдонорское информирование службы крови при появлении симптомов, подозрительных на COVID-19 (лихорадка, кашель) или в случае подтверждения данного диагноза, в течение 14 дней после процедуры донорства
- Предонационное измерение температуры тела у донора вне помещения, где осуществляется забор крови. Температура $+37,5^{\circ}\text{C}$ и выше является показанием к временному отводу от процедуры донорства.
- Требование к сотрудникам службы крови тщательно придерживаться мер безопасности, направленных на нераспространение респираторных инфекций, включая COVID-19

Профилактика заражения в период забора крови

- Транспортная логистика по доставке доноров в центры крови
- Создание графика забора крови у доноров с целью профилактики скученности и соблюдения социального дистанцирования
- Обеспечение СИЗ доноров и персонала
- УФ-облучение помещения перед и после забора крови
- Динамическая дезинфекция воздуха
- Соблюдение дистанции 1,5 м и более между донорами
- Педантичное соблюдение требований личной гигиены

Безопасность трансфузии компонентов крови

- Отсутствие доказательств возможного трансмиссивного риска передачи SARS-CoV-2 в ходе трансфузии компонентов крови
- Но! Тестирование РНК SARS-CoV-2 (ПЦР) в режиме реального времени выявило 4 позитивных образца, взятых у асимптомных доноров в Ухань в январе 2020 г.
- Тестирование РНК SARS-CoV-2 (ПЦР) донорской крови и компонентов крови (ЭрМ)
- Патоген-редуктивные технологии уменьшения риска трансфузионной передачи патогена при производстве СЗП и КТр:
 - **Mirasol Pathogen Reduction Technology (PRT) System** (легкое ультрафиолетовое облучение в сочетании с рибофлавином (500 мкмоль/л в 35 мл физ. раствора) → необратимое повреждение РНК/ДНК вирусов (MERS-CoV, SARS-CoV-2), бактерий, паразитов, лейкоцитов крови донора, при сохранении приемлемого уровня качества эритроцитов, тромбоцитов и белков плазмы)

Предупреждение дефицита компонентов крови

- Своевременный вызов доноров
- Плановое создание запасов компонентов крови
- Создание базы данных доноров компонентов крови
- Аутогемотрансфузии при экстренных хирургических вмешательствах
- Отсрочка плановых хирургических вмешательств
- Временное снижение пороговых значений Hb до 60-70 г/л

Факторы риска COVID-19 в условиях ТГСК

Вирус SARS-CoV-2

Реципиент

- Возраст
- Прогрессия онкогематологического заболевания
- Сопутствующие заболевания
- Иммунокомпрометированный статус
- Реакция «трансплантат против хозяина»
- Ко-инфекции

Донор

- Неполная совместимость по HLA

Терапия

- Интенсивность режима кондиционирования
- Степень иммуносупрессии
- Серотерапия

Рекомендации ASTCT и EBMT (2020) для реципиентов алло- и ауто-ГСКТ в условиях пандемии COVID-19

	Низкий риск онкогематологического заболевания	Высокий риск онкогематологического заболевания	Рекомендации
			Избегать контакта с больными COVID-19
			Воздерживаться от поездок
			Гигиенические мероприятия
Подтвержденный COVID-19	Отложить ауто- ГСКТ на 3 месяца/алло-ГСКТ до асимптомности больного и негативности 2 ПЦР-тестов с интервалом 1 неделя	Отложить до клинико-лабораторного выздоровления (негативность 2 ПЦР-тестов с интервалом 1 неделя)	
Контакт с COVID-19	Отложить ГСКТ минимум на 14 дней, оптимально-на 21 день	Время отсрочки ГСКТ оценить по клинической ситуации	
	Скрининг на РНК SARS-CoV-2 (ПЦР)		ASTCT: предварительный скрининг всех реципиентов и перед поступлением на трансплантацию и через 2 дня после кондиционирования
Симптомы респираторных инфекций	Отложить ГСКТ. ПЦР-диагностика панели респираторных инфекций + скрининг на РНК SARS-CoV-2 (ПЦР) МСКТ органов грудной клетки при инфекции нижних дыхательных путей		При обнаружении РНК SARS-CoV-2 отложить ГСКТ

Рекомендации ASTCT и EBMT (2020) для доноров алло-ГСКТ в условиях пандемии COVID-19

	Низкий риск онкогематологического заболевания	Высокий риск онкогематологического заболевания	Рекомендации
			Избегать контакта с больными COVID-19
			Воздерживаться от поездок
			Гигиенические мероприятия
Подтвержденный COVID-19	Отвод от донорства	Отвод от донорства	Неясно в отношении донорства в будущем
Контакт с COVID-19	Отложить ГСКТ минимум на 28 дней,	Скрининг на РНК SARS-CoV-2 (ПЦР)	Отложить донорство при позитивности РНК SARS-CoV-2
	Мониторировать на РНК SARS-CoV-2 (ПЦР)		
Симптомы респираторных инфекций	ПЦР-диагностика панели респираторных инфекций + при сохранении симптомов скрининг на РНК SARS-CoV-2 (ПЦР) МСКТ органов грудной клетки при инфекции нижних дыхательных путей		При обнаружении РНК SARS-CoV-2 отложить ГСКТ

Рекомендации ASTCT и EBMT (2020) в отношении продукта ГСК в условиях пандемии COVID-19

	Низкий риск онкогематологического заболевания	Высокий риск онкогематологического заболевания	Рекомендации
	Не забирать	Забрать и заморозить, если возможно	Получить и заморозить перед началом кондиционирования

Ауто-ГСК-трансплантация

- Наличие абсолютной лимфопении ухудшает прогноз у реципиентов ГСК и увеличивает смертность от респираторных вирусов

Полезные ссылки

Тема	Организация	Вебсайт
Системы банков крови и ее компонентов, плазма реконвалесцента COVID-19	American Association of Blood Banks (AABB)	http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Pages/AABB-Coronavirus-Resources.aspx
	AABB COVIDPlasma.org	https://covidplasma.org
	American Red Cross (ARC)	https://www.redcross.org/get-help/how-to-prepare-for-emergencies/types-of-emergencies/coronavirus-safety.html
	ARC COVID-19 Convalescent Plasma Program	https://www.redcrossblood.org/donate-blood/dlp/plasma-donations-from-recovered-covid-19-patients.html
Эпидемиологические организации	Centers for Disease Prevention and Control (CDC)	https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/index.html
	CDC Emerging Infectious Diseases (EID)	https://wwwnc.cdc.gov/eid/
	CDC Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)	https://www.cdc.gov/mmwr/index.html
	Children's Hospital Association (CHA)	https://www.childrenshospitals.org/COVID19?utm_source=constant_contact&utm_medium=email&utm_campaign=covid19&utm_term=covid_webpage&utm_content=031220
	European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)	https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china
	World Health Organization (WHO)	https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019

Полезные ссылки

Тема	Организация	Вебсайт
Правительственные организации США и Европы	Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS)	https://www.cms.gov/outreach-education/partner-resources/coronavirus-covid-19-partner-toolkit
	European Medicines Agency (EMA)	https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19
	National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	https://www.nccn.org/covid-19/
	National Institutes of Health (NIH)	https://www.nih.gov/health-information/coronavirus
	NIH US National Library of Medicine ClinicalTrials.gov	https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19
	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/coronaviruses
	US Food and Drug Administration (FDA)	https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/coronavirus-disease-2019-covid-19
	US government (USA Gov)	https://www.usa.gov/coronavirus

Полезные ссылки

Тема	Организация	Вебсайт
Американские и европейские организации, занимающиеся инфекционной патологией	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)	https://www.escmid.org/research_projects/emerging_infections_task_force/eitafout_break_news/
	Infectious Diseases Society of America (IDSA)	https://www.idsociety.org/covid19
	Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS)	http://www.pids.org/resources/covid-19.html
Трансплантология и клеточная терапия	American Society for Transplantation and Cell Therapy (ASTCT)	https://www.astct.org/communities/public-home?CommunityKey=d3949d84-3440-45f4-8142-90ea05adb0e5
	European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)	https://www.ebmt.org/covid-19-and-bmt
	National Marrow Donor Program (NMDP)	https://network.bethematchclinical.org/news/nmdp/be-the-match-response-to-covid-19/
	World Marrow Donor Association (WMDA)	https://share.wmda.info/display/DMSR/Coronavirus+-+COVID-19#/
	Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR)	https://www.cibmtr.org/Covid19/Pages/default.aspx
	EBMT Registry	https://www.ebmt.org/ebmt-patient-registry
	EBMT Infectious Diseases Working Party Prospective Survey	https://www.ebmt.org/ebmt/news/prospective-survey-impact-covid-19-stem-cell-transplant-recipients-and-patients-treated
	Federation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT)	http://www.factwebsite.org/News.aspx#news-id2014
	International Society Cell and Gene Therapy (ISCT)	https://isctglobal.org/news/
	Joint Accreditation Committee ISCT Europe & EBMT (JACIE)	https://www.ebmt.org/jacie-accreditation