

Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по вопросам тактики ведения пациентов с коморбидной патологией, инфицированных SARS-Cov-2

Г.П. Арутюнов¹, Е.И. Тарловская², Н.А. Козиолова³, М.В. Болдина², М.М. Батюшин⁴, А.С. Аметов⁵, А.Г. Арутюнов¹, А.С. Белевский¹, Г.Р. Галстян⁶, Н.Ю. Григорьева², Г.А. Джунусбекова⁷, А.М. Есаян⁸, С.В. Мальчикова⁹, Н.П. Митьковская¹⁰, А.М. Мкртумян¹¹, Я.А. Орлова¹², М.М. Петрова¹³, А.П. Ребров¹⁴, Д.Ю. Рузанов¹⁵, В.В. Салухов¹⁶, А.С. Сисакян¹⁷, В.В. Скибицкий¹⁸, А.Б. Сугралиев¹⁹, И.В. Фомин², Ю.Ш. Халимов¹⁶, А.И. Чесникова⁴, И.И. Шапошник²⁰, М.В. Шестакова⁶

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

³ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁷АО «Казахский медицинский университет последилового образования», Алма-Аты, Республика Казахстан;

⁸ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России;

⁹ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия;

¹⁰Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь;

¹¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

¹²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

¹³ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

¹⁴ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;

¹⁵УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Республика Беларусь;

¹⁶ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

¹⁷Ереванский государственный медицинский университет, Ереван, Республика Армения;

¹⁸ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, Россия;

¹⁹НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алма-Аты, Республика Казахстан;

²⁰ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

Аннотация

В соглашении экспертов Евразийской ассоциации терапевтов (ЕАТ) обсуждаются вопросы патогенеза и лечения COVID-19. Представлены современные данные об особенностях поражения сердечно-сосудистой системы, почек, органов дыхания у инфицированных SARS-Cov-2. Подробно обсуждена тактика ведения пациентов, исходно имеющих сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, хроническую обструктивную болезнь легких, бронхиальную астму, хроническую болезнь почек. В статье представлены данные о лекарственном взаимодействии препаратов.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-Cov-2, коагулопатия, интервал QT, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, хроническая болезнь почек.

Для цитирования: Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Козиолова Н.А. и др. *Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по вопросам тактики ведения пациентов с коморбидной патологией, инфицированных SARS-Cov-2. Терапевтический архив.* 2020; 92 (9). DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000703

The agreed experts' position of the Eurasian Association of Therapists on tactics of management of patients with comorbid pathology infected with SARS-Cov-2

G.P. Arutiunov¹, E.I. Tarlovskaya², N.A. Koziova³, M.V. Boldina², M.M. Batiushin⁴, A.S. Ametov⁵, A.G. Arutiunov¹, A.S. Belevskii¹, G.R. Galstian⁶, N.Iu. Grigor'eva², G.A. Dzhunusbekova⁷, A.M. Esayan⁸, S.V. Mal'chikova⁹, N.P. Mit'kovskaya¹⁰, A.M. Mkrtyumyan¹¹, Ia.A. Orlova¹², M.M. Petrova¹³, A.P. Rebrov¹⁴, D.Iu. Ruzanov¹⁵, V.V. Salukhov¹⁶, A.S. Sisakian¹⁷, V.V. Skibitskii¹⁸, A.B. Sugraliev¹⁹, I.V. Fomin², Iu.Sh. Khalimov¹⁶, A.I. Chesnikova⁴, I.I. Shaposhnik²⁰, M.V. Shestakova⁶

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

³Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia;

⁴Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

⁵Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁶Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

⁷Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty, Republic of Kazakhstan;

⁸Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁹Kirov State Medical University, Kirov, Russia;

¹⁰Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

¹¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

¹²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

¹³Voino-Yasenetski Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

¹⁴Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;

¹⁵Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus;

¹⁶Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

¹⁷Yerevan State Medical University, Yerevan, Republic of Armenia;

¹⁸Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

¹⁹Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan;

²⁰South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

The agreement of experts of the Eurasian Association of Therapists (EAT) discusses pathogenesis and treatment of COVID-19. Modern data on the characteristics of cardiovascular, kidney, respiratory damage in SARS-infected CoV-2 are presented. The tactics of managing patients initially having cardiovascular diseases, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, chronic kidney disease are discussed in detail. The article presents data on drug interaction of drugs.

Keywords: COVID-19, SARS-Cov-2, coagulopathy, QT interval, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, chronic kidney disease.

For citation: Arutiunov G.P., Tarlovskaya E.I., Koziolova N.A., et al. The agreed experts' position of the Eurasian Association of Therapists on tactics of management of patients with comorbid pathology infected with SARS-Cov-2. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (9). DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000703

АГ – артериальная гипертензия
 АВ – атриовентрикулярный
 aГПП-1 – агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа
 БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина
 БКК – блокаторы кальциевых каналов
 БА – бронхиальная астма
 ГХЛХ – гидроксихлорохин
 ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор
 ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
 ДИ – доверительный интервал
 ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИВЛ – искусственная вентиляция легких
 ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
 иДПП-4 – ингибиторы дипептил-пептидазы-4
 ИРАС – ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы
 ИС – иммуносупрессия
 иSGLT2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
 КДБА – короткодействующие бронхолитики
 Л/Р – лопинавир и ритонавир
 НМГ – низкомолекулярные гепарины

ОПП – острое повреждение почек
 ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
 ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
 ПОАК – пероральные антикоагулянты
 РКИ – рандомизированное клиническое исследование
 СГКС – системные глюкокортикостероиды
 СД – сахарный диабет
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 СН – сердечная недостаточность
 ССР – сердечно-сосудистый риск
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ХЛХ – хлорохин
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
 ЧДД – частота дыхательных движений
 ЭКГ – электрокардиография, электрокардиограмма
 ЕАТ (Eurasian Association of Therapists) – Евразийская ассоциация терапевтов
 QTc – скорректированная (относительно частоты сердечных сокращений) величина интервала QT
 SpO₂ – сатурация крови кислородом
 UDP-GlcNAc – молекула уридиндифосфат-N-ацетилглюкозамина

Среди инфицированных SARS-Cov-2 особую группу риска составляют коморбидные пациенты. Инфицирование SARS-Cov-2 коморбидных пациентов повышает риски развития декомпенсации фоновых хронических заболеваний, риски летального исхода и тяжелого течения заболевания, требующего наблюдения в реанимационном отделении и переводе на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). С другой стороны, сочетание коронавирусной инфекции с хроническими заболеваниями у конкретного пациента приводит к появлению значимых диагностических проблем, проблем в выборе терапии и маршрутизации пациентов.

Принятие решения врачом по тактике лечения коморбидных пациентов, в том числе и с неотложными состояниями, осложняется дефицитом информации, имеющей высокий уровень доказанности, и наличием противоречивых публикаций.

В сложившейся ситуации, бесспорно, требуется начинать всестороннее обсуждение и анализ результатов исследований практически на уровне появления препринтов и формировать позицию экспертов по конкретным вопросам повседневной практики в помощь практикующему врачу. Представленный документ отражает позицию экспертов Евразийской ассоциации терапевтов (Eurasian Association of Therapists – EAT), основанную на имеющихся к настоящему моменту данных, и не является окончательным документом, так как будет обновляться по мере получения новых результатов.

Влияние коморбидной патологии на течение COVID-19

Два крупных метаанализа и ряд ретроспективных исследований позволяют сформировать представление о роли коморбидности в возникновении и особенностях течения COVID-19.

В метаанализе J. Yang [1] проанализированы 46 248 пациентов, включенных в 8 клинических исследований, и установлено, что наличие у пациента артериальной гипертензии (АГ), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ишемической болезни сердца (ИБС) повышало риски развития тяжелого течения болезни в 2,36, 2,46 и 3,42 раза соответственно.

В метаанализ В. Wang и соавт. включено 6 клинических исследований, выполненных как в КНР, так и в европейских странах [2]. Проанализированы риски инфицирования SARS-Cov-2 в зависимости от коморбидности у 1558 пациентов. Самый высокий риск развития COVID-19 у пациентов, страдающих ХОБЛ (относительный риск – ОР 5,97, $p < 0,001$) и цереброваскулярными болезнями (ОР 3,89, $p = 0,002$). ИБС, АГ, сахарный диабет (СД) также повышали риск развития болезни (ОР 2,93, $p < 0,001$, ОР 2,29, $p < 0,001$ и ОР 2,47, $p < 0,001$ соответственно).

Ретроспективный анализ G. Wei-jie и соавт. [3] выполнен в 31 провинции материкового Китая, в анализ включены

1590 пациентов (575 госпитализированных). Изучалось течение COVID-19, в частности частота развития комбинированной точки: госпитализация в отделение реанимации, и/или перевод на ИВЛ, и/или летальный исход. Частота воз-

Сведения об авторах:

Арутюнов Григорий Павлович – чл.-кор. РАН, д.м.н., зав. каф. внутренних болезней и общей физиотерапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-6645-2515

Козилова Наталья Андреевна – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера». ORCID: 0000-0001-7003-5186

Болдина Марина Викторовна – к.м.н., рук. Городского пульмонологического консультативного центра г. Нижнего Новгорода, ассистент каф. терапии и кардиологии ФГБОУ ВО ПИМУ. ORCID: 0000-0002-1794-0707

Батюшин Михаил Михайлович – д.м.н., проф. каф. внутренних болезней №2, зав. нефрологическим отд-нием ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID: 0000-0002-2733-4524

Аметов Александр Сергеевич – д.м.н., проф., зав. каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-7936-7619

Арутюнов Александр Григорьевич – д.м.н., доц., проф. каф. внутренних болезней и общей физиотерапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-1180-3549

Белевский Андрей Станиславович – д.м.н., проф. каф. пульмонологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-6050-724X

Галстян Гагик Радикович – д.м.н., проф., и.о. зам. дир. Института диабета, зав. отд-нием диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-6581-4521

Григорьева Наталья Юрьевна – д.м.н., доц., зав. каф. факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО ПИМУ. ORCID: 0000-0001-6795-7884

Джунусбекова Гульнара Алдешовна – д.м.н., проф., зав. каф. кардиологии КМУПО. ORCID: 0000-0001-7452-5625

Есаян Ашот Мовсесович – д.м.н., проф., зав. каф. нефрологии и диализа ФПО ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-7202-3151

Мальчикова Светлана Владимировна – д.м.н., доц., проф. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО КГМУ. ORCID: 0000-0002-2209-9457

Митковская Наталья Павловна – д.м.н., проф., зав. каф. кардиологии и внутренних болезней БГМУ. ORCID: 0000-0002-9088-721X

Мкртчян Ашот Мусаселович – д.м.н., проф., зав. каф. эндокринологии и диабетологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0003-1316-5245

Орлова Яна Артуровна – д.м.н., проф., зав. каф. терапии фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-00028160-5612

Петрова Марина Михайловна – д.м.н., проф., зав. каф. поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО ФГБОУ ВО «КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID: 0000-0002-8493-0058

Ребров Андрей Петрович – д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского». ORCID: 0000-00023463-7734

Рузанов Дмитрий Юрьевич – к.м.н., доц. каф. пульмонологии и фтизиатрии ГомГМУ. ORCID 0000-0001-5291-4937

Салухов Владимир Владимирович – д.м.н., проф., нач. 1-й каф. терапии усовершенствования врачей ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0003-1851-0941

Сисакян Амаяк Сосевич – д.м.н., проф., зав. каф. кардиологии фак-та общей медицины ЕрГМУ. ORCID: 0000-0003-2986-0525

Скибицкий Виталий Викентьевич – д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО КГМУ. ORCID: 0000-0002-4855-418X

Сугралиев Ахметжан Беалиевич – к.м.н., доц., зав. каф. внутренних болезней №1 НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова». ORCID: 0000-0002-8255-4159

Фомин Игорь Владимирович – д.м.н., доц., зав. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ПИМУ. ORCID: 0000-0003-0258-5279

Халимов Юрий Шавкатович – д.м.н., проф., нач. каф. военно-полевой терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-7755-7275

Чесникова Анна Ивановна – д.м.н., проф., проф. каф. внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID: 0000-0002-9323-592X

Шапошник Игорь Иосифович – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ЮГМУ. ORCID: 0000-0002-7731-7730

Шестакова Марина Владимировна – акад. РАН, д.м.н., проф., зам. дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», дир. Института диабета. ORCID: 0000-0002-5057-127X

никновения комбинированной конечной точки сравнивалась в группах больных с коморбидными заболеваниями и без них и в группах с 1, 2 и более заболеваниями. У 25,1% больных было 1 хроническое заболевание, у 8,2% – 2 и более хронических заболеваний. Самый высокий риск развития комбинированной конечной точки зафиксирован у больных онкологическими заболеваниями (ОР 3,50, 95% доверительный интервал – ДИ 1,60–7,64), наличие ХОБЛ увеличивало риск более чем в 2 раза (ОР 2,681, 95% ДИ 1,424–5,048), СД и АГ увеличивали риск примерно одинаково – в 1,5 раза (ОР 1,59, 95% ДИ 1,03–2,45 и ОР 1,58, 95% ДИ 1,07–2,32 соответственно). Чем больше исходно у пациента хронических заболеваний, тем выше риск развития комбинированной конечной точки. Так при 1 хроническом заболевании риск возрастал в 1,79 раза (ОР 1,79, 95% ДИ 1,16–2,77), а при 2 заболеваниях – в 2,59 раза (ОР 2,59, 95% ДИ 1,61–4,17).

Анализ коморбидности у пациентов в США выполнен в 50 штатах – у 122 653 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 [4]. В ходе анализа отмечено, что как минимум 1 хроническое заболевание выявлено у 37,6% от общего числа пациентов, включенных в исследование, среди госпитализированных в отделения реанимации 1 хроническое заболевание и более – у 78%, госпитализированных в обычное отделение – у 71%, не потребовавших госпитализации и оставленных под наблюдением дома – у 27%. Самые частые сопутствующие заболевания – СД, ХОБЛ, ИБС.

Анализ госпитализированных пациентов в 14 штатах США [5] позволил отметить, что количество госпитализаций достоверно увеличивается в старших возрастных группах. Так в возрастной группе 18–49 лет число госпитализированных составило 2,5 на 10⁵ населения, в группе 50–64 года – 7,4, а в группе старше 65 лет – 13,8. Число пациентов, имевших 1 хроническое заболевание и более, составило в возрастной группе старше 65 лет 94,4%, а в возрастной группе 50–64 года – 86,4%. Самое частое коморбидное заболевание – АГ, которая встречалась в 72,6% случаев, и ИБС – отмечена в 50,8%. Третье по частоте встречаемости среди коморбидных состояний – ожирение, зарегистрированное в 41% случаев.

Объединяя результаты 2 метаанализов и 3 ретроспективных исследований, можно утверждать, что коморбидный пациент является одним из самых часто встречаемых фенотипов среди пациентов с COVID-19. Этот фенотип должен рассматриваться как фактор негативного прогноза. Наиболее значимый вклад в развитие негативного прогноза вносят онкологические заболевания, ИБС, АГ, СД, ХОБЛ и хроническая болезнь почек (ХБП) [6–13]. Увеличение количества коморбидных заболеваний у пациента в любой возрастной группе приводит к росту смертности, госпитализаций в отделения реанимации и потребности в проведении ИВЛ.

Тактика ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на фоне коронавирусной инфекции

Особенностью пандемии COVID-19 является превалирование тяжелого течения заболевания в старших возрастных группах [13], где распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) крайне высока. У больных с ССЗ коро-

Контактная информация:

Тарловская Екатерина Иосифовна – д.м.н., проф., зав. каф. терапии и кардиологии ФГБОУ ВО ПИМУ. Тел.: +7(987)088-76-28; e-mail: etarlovskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9659-7010

навирусная инфекция протекает тяжелее, чем у других пациентов, происходит дестабилизация имеющихся ССЗ, развивается острое поражение сердца, реализуются кардиотоксические эффекты противовирусных препаратов [14].

Острое поражение сердечно-сосудистой системы определяется по повышению уровней тропонина и креатинфосфокиназы [15–17]. Потенциальными механизмами острого повреждения сердца и дестабилизации существующих ССЗ при коронавирусной инфекции считаются: вирусный и невирусный миокардит, «цитокиновый шторм», коагулопатия с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС), повышенная активность симпатoadренальной системы, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и тяжелая гипоксия [18]. По данным В. Li и соавт. [17], острое повреждение сердца имеет место у 11,5% пациентов с COVID-19, а по данным S. Shi и соавт. [15] – у 19,7%.

В группе пациентов с острым повреждением сердца во время госпитализации чаще развивались жизнеугрожающие аритмии, ОРДС, острое почечное повреждение, электролитный дисбаланс, нарушения системы гемостаза [15, 16]. У пациентов с острым повреждением сердца наблюдались более высокие уровни Na-уретического пептида, МВ-фракции креатинфосфокиназы, миоглобина, аспартатаминотрансферазы, прокальцитонина, С-реактивного белка, креатинина, ниже уровень альбумина и хуже показатели газообмена. Уровень летальности у пациентов с признаками острого повреждения сердца выше в сравнении с другими пациентами: 59,6% vs 8,9%, $p < 0,001$ [16] и 51,2% vs 4,5% [15].

Терапевт должен знать, что уровень тропонина является важным прогностическим фактором, который надо определять исходно и мониторировать в ходе лечения пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции, а также при появлении или усугублении жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы [19–21].

При лечении пациентов с COVID-19 и ССЗ терапевт должен учитывать кардиотоксические эффекты противовирусных препаратов и межлекарственное взаимодействие. Согласно данным Ливерпульской группы по межлекарственному взаимодействию [22] лопинавир и особенно ритонавир являются ингибиторами цитохрома СYP3A, а также белков-транспортеров лекарств, таких как Р-гликопротеин (Р-gp), breast cancer resistance protein (BCRP), белка-транспортера OATP1B1.

Лопинавир и ритонавир (Л/Р) могут повышать концентрации препаратов, которые метаболизируются СYP3A и транспортируются этими белками-переносчиками.

Наряду с этим Л/Р повышают активность цитохромов СYP2C9 и СYP2C19 и процесса глюкуронирования. Это приводит к снижению концентраций препаратов, метаболизируемых данными системами, и уменьшению их терапевтических эффектов.

Л/Р влияют на проводящую систему сердца, замедляя атриовентрикулярное (АВ) проведение, что проявляется удлинением интервала *PR* на ЭКГ. Этот эффект может быть клинически значим у пациентов, получающих лекарственные препараты с аналогичным эффектом (верапамил), а также у пациентов с исходным нарушением АВ-проводимости.

Хлорохин (ХЛХ) и гидроксихлорохин (ГХЛХ) – умеренные ингибиторы СYP2D6 и Р-gp, в связи с чем требуется осторожность при их совместном приеме с лекарственными препаратами с узким терапевтическим диапазоном, метаболизируемыми или транспортируемыми этими системами [22].

ХЛХ и ГХЛХ могут способствовать удлинению интервала *QT* на ЭКГ у некоторых пациентов, особенно если есть

Таблица 1. Оценка риска пролонгации *QTc*, связанной с препаратами

Факторы риска	Баллы
Возраст ≥ 68 лет	1
Женский пол	1
Петлевой диуретик	1
$K^+ \leq 3,5$ мэкв/л	2
Исходный $QTc \geq 450$ мс	2
Острый инфаркт миокарда	2
<i>QTc</i> -пролонгирующие препараты	3
По 3 балла за каждый препарат	
Сепсис	3
СННФВ	3

Примечание. СННФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, *QTc* – скорректированный *QT*.

одновременный прием препарата, удлиняющего *QT*, или прием препарата, способствующего повышению концентрации ХЛХ или ГХЛХ [22]. Следствием удлинения интервала может быть возникновение желудочковой тахикардии «пируэт» с трансформацией в фибрилляцию желудочков. Для того, чтобы оценить риск удлинения интервала *QT* у пациента, терапевт должен использовать шкалу риска J. Tisdale (табл. 1) [23].

Если итог баллов, определенный по этой шкале, составляет 6, риск считается низким, если 7–10 – риск умеренный, если 11 баллов и больше – риск высокий.

Эксперты ЕАТ считают рекомендации Минздрава России по ведению пациентов, получающих ХЛХ и ГХЛХ, исчерпывающими [19]. Для контроля кардиотоксичности ХЛХ и ГХЛХ врач-терапевт должен осуществлять мониторинг *QT* у пациентов с повышенным риском: мужчины >55 лет; женщины >65 лет; лица любого возраста, имеющие ССЗ. ЭКГ назначается перед началом лечения, контроль – 1 раз в 5 дней. Продолжительность интервала *QT* скорректированного (QTc) оценивается по формуле Bazett, он не должен превышать 480 мс. При достижении порогового значения по рекомендации врача-кардиолога индивидуально назначаются β -адреноблокаторы – β -АБ (биспролол, карведилол, небиволол, метопролол). При появлении жалоб на аритмию, сердцебиение, боли и дискомфорт в области сердца, эпизоды слабости и головокружения, синкопальные состояния назначается внеочередная ЭКГ.

Эксперты ЕАТ считают, что более опасной является комбинация ГХЛХ + азитромицин. По данным С. Jennifer и соавт. [24], добавление азитромицина к ГХЛХ может повышать риск возникновения тяжелых аритмий (ОР 1,22 [1,02–1,45]) и сердечно-сосудистой смерти (ОР 2,19 [1,22–3,94]), возможно, из-за синергетического воздействия препаратов на продолжительность интервала *QT*. При назначении комбинации ГХЛХ + азитромицин терапевт должен учитывать следующие противопоказания [25]:

- Врожденный синдром удлинения интервала *QT*.
- Для стационарных больных: базовый $QTc > 500$ мс (или >530 – 550 мс, если $QRS > 120$ мс) или риск по Tisdale ≥ 11 + неспособность контролировать с помощью последовательных ЭКГ или телеметрии.
- Для амбулаторных больных: базовый $QTc > 480$ мс (или >510 – 530 мс, если $QRS > 120$ мс) или риск по Tisdale ≥ 11 .

При наблюдении за пациентом, получающим ГХЛХ + азитромицин, терапевт должен:

- осуществлять мониторинг и оптимизацию уровня К⁺ ежедневно;
- зарегистрировать ЭКГ через 2–3 ч после 2-й дозы ГХЛХ и далее регистрировать ЭКГ ежедневно;
- при увеличении QTc на >60 мс или абсолютного QTc >500 мс (или >530–550 мс, если QRS >120 мс) прекратить прием азитромицина (если используется) и/или уменьшить дозу ГХЛХ и повторять ЭКГ ежедневно;
- если QTc остается увеличенным >60 мс и/или QTc >500 мс (или >530–550 мс, если QRS >120 мс), переоценить риск/пользу проводимой терапии, рассмотреть возможность консультации с кардиологом и возможность прекращения приема ГХЛХ.

Пациенты, инфицированные COVID-19, должны продолжить лечение, назначенное по поводу ССЗ. Особенности лечения кардиологических пациентов с коронавирусной терапией во многом будут зависеть от лекарственного взаимодействия противовирусных препаратов с кардиологическими лекарственными средствами (табл. 2).

Терапевт должен:

- Отменить препарат, запрещенный из-за лекарственного взаимодействия для совместного использования с противовирусными препаратами, и заменить его на препарат этой же группы, который не имеет противопоказаний по лекарственному взаимодействию.
- Если пациент принимает препарат из группы «Нежелательно», терапевт должен либо заменить его на препарат этой же группы, который не имеет противопоказаний по лекарственному взаимодействию, либо, при невозможности замены, контролировать параметры эффективности и безопасности данного препарата и быть готовым изменить назначенную дозу.
- Если пациент относится к группе высокого риска лекарственного взаимодействия (возраст ≥ 65 лет, ХБП $\geq$ III стадии, тяжелое течение COVID-19) и препарат имеет узкий терапевтический диапазон (например, дигоксин и варфарин) – не рекомендуется применять лекарственное средство из группы «Нежелательно» во время приема противовирусных препаратов.

При обсуждении особенностей лечения пациентов с ССЗ основные дискуссии касались ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), так как отдельные доклинические исследования показали, что ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (ИРАС) могут повышать экспрессию АПФ-2, что вызывало беспокойство относительно их безопасности у пациентов с COVID-19 [26], так как вирус использует АПФ-2 как рецептор для проникновения в клетку. Эти опасения не подтвердились в экспериментальных исследованиях [27, 28].

В клиническом исследовании, включившем 539 пациентов с вирусной пневмонией (риновирус/энтеровирус – 37,5%, грипп А – 33% и респираторно-синцитиальный вирус – 10%), показано, что продолжение приема ИАПФ во время госпитализации пациентов с COVID-19 снижает риск развития летального исхода и перевода на ИВЛ (отношение шансов 0,25, 95% ДИ 0,09–0,64) [29]. В исследовании, анализировавшем тяжесть течения COVID-19 в зависимости от варианта исходной терапии [30], 511 пациентов разделены на 6 групп в зависимости от терапии: ИАПФ, БРА, диуретики, β -АБ, блокаторы кальциевых каналов (БМК) или отсутствие лечения. Показано, что среди пациентов с COVID-19 с сопутствующей АГ риск тяжелого течения COVID-19 значительно снижен у больных, принимавших БРА до госпитализации, по сравнению с теми, кто не получал терапии (ОР 0,343,

$p=0,025$). У пациентов, которые до госпитализации принимали ИАПФ, β -АБ и тиазиды, не найдено отличий в тяжести течения COVID-19 по сравнению с нелечившимися. В настоящее время проводятся клинические исследования для проверки безопасности и эффективности модуляторов РАС, включая рекомбинантный человеческий АПФ-2 и лозартан при COVID-19 [26].

Эксперты ЕАТ поддерживают рекомендации кардиологического сообщества и рекомендуют продолжение приема ИАПФ и БРА пациентам, которым назначены эти препараты по поводу сердечной недостаточности (СН), АГ или ИБС. Не рекомендуется рутинно добавлять или отменять назначенные ИРАС. В ситуации, когда у пациента с ССЗ диагностирован COVID-19, решение о продолжении лечения должно носить строго индивидуальный характер и основываться на клинической картине и гемодинамических показателях [19, 31, 32].

Прием БМК и β -АБ пациентами с COVID-19 возможен с учетом лекарственного взаимодействия с противовирусными препаратами (см. табл. 2). К сожалению, все β -АБ и БМК относятся к препаратам с потенциальным лекарственным взаимодействием, особенно с Л/Р, которое может потребовать снижения доз препаратов и делает необходимым тщательный мониторинг параметров эффективности и безопасности лекарственных средств (артериальное давление, частота сердечных сокращений, интервалы PR и QT на ЭКГ) [22]. С учетом высокой вероятности лекарственного взаимодействия с противовирусными препаратами рекомендуется начинать терапию со сниженной дозы БМК и, только убедившись в хорошей переносимости, возможно повысить дозу до терапевтической.

Терапевт должен учитывать, что прием β -АБ пациентами с COVID-19 возможен при отсутствии признаков бронхиальной обструкции. Для приема рекомендуются селективные блокаторы β_1 -адренорецепторов. С учетом высокой вероятности лекарственного взаимодействия с противовирусными препаратами рекомендуется начинать терапию со сниженной дозы β -АБ и, только убедившись в хорошей переносимости, возможно повысить дозу до терапевтической [33].

В настоящее время лечение пациентов с СН на фоне COVID-19 может проводиться по общим правилам, пока нет дополнительной информации по этой проблеме. Вместе с тем необходимо учитывать, что концентрация валсартана и сакубитрила может значимо повышаться у пациентов, получающих Л/Р. Эта ситуация может потребовать снижения доз и тщательного мониторинга гемодинамических параметров [22]. Эксперты ЕАТ рекомендуют на время приема Л/Р заменить препарат сакубитрил/валсартан на ИАПФ, после отмены противовирусной терапии – возобновить прием препарата сакубитрил/валсартан.

Статины оказывают множественные иммуномодулирующие эффекты и могут способствовать повышению врожденного противовирусного иммунного ответа [21, 34].

В клиническом исследовании, включившем 539 пациентов с вирусной пневмонией (риновирус/энтеровирус – 37,5%, грипп А – 33% и респираторно-синцитиальный вирус – 10%), продолжение приема статинов во время пребывания в стационаре значимо снижало риск смертности и перевода на ИВЛ (отношение шансов 0,26, 95% ДИ 0,08–0,81) [29]. В связи с изложенным терапевт должен рекомендовать пациентам продолжать прием статинов, если они уже назначены, с учетом лекарственного взаимодействия. При отсутствии противопоказаний, а также для тех, у кого есть показания для приема статинов, терапевт должен назначить

Таблица 2. Лекарственные препараты для лечения ССЗ, которые запрещено или нежелательно принимать совместно с противовирусными препаратами (адаптировано: The Liverpool Drug Interaction Group) [22]

Препарат	Л/Р	ХЛХ	ГХЛХ
<i>БРА</i>			
Валсартан	Нежелательно (↑)	Разрешен	Разрешен
Кандесартан	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Ирбесартан	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Лозартан	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Телмисартан	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Олмесартан	Разрешен	Разрешен	Разрешен
<i>ИАПФ</i>			
Каптоприл	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Эналаприл	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Фозиноприл	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Периндоприл	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Лизиноприл	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Рамиприл	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Трандолаприл	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Квинаприл	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Беназеприл	Разрешен	Разрешен	Разрешен
<i>БКК</i>			
Амлодипин	Нежелательно (↑♥)	Разрешен	Разрешен
Дилтиазем	Нежелательно (↑♥)	Разрешен	Разрешен
Фелодипин	Нежелательно (↑♥)	Разрешен	Разрешен
Никардипин	Нежелательно (↑♥)	Разрешен	Разрешен
Нифедипин	Нежелательно (↑♥)	Разрешен	Разрешен
Нисолдипин	Нежелательно (↑♥)	Разрешен	Разрешен
Нитрендипин	Нежелательно (↑♥)	Разрешен	Разрешен
Верапамил	Нежелательно (↑♥)	Разрешен	Разрешен
Лерканидипин	Запрещен (↑)	Разрешен	Разрешен
Лацидипин	Нежелательно (↑♥)	Разрешен	Разрешен
<i>β-АБ</i>			
Бисопролол	Нежелательно (↑♥)	Разрешен	Разрешен
Карведилол	Нежелательно (↓↑♥)	Разрешен	Разрешен
Метопролол	Нежелательно (↑♥)	Нежелательно	Нежелательно
Небиволол	Нежелательно (↑♥)	Нежелательно	Нежелательно
Пропранолол	Нежелательно (↑♥)	Нежелательно	Нежелательно
<i>Диуретики</i>			
Индапамид	Нежелательно (↑)	Разрешен	Разрешен
Эплеренон	Запрещен (↑)	Разрешен	Разрешен
Хлорталидон	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Гидрохлоротиазид	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Фуросемид	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Торасемид	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Спинолактон	Разрешен	Разрешен	Разрешен
<i>Антиангинальные препараты</i>			
Изосорбида динитрат	Нежелательно (↑)	Разрешен	Разрешен
Ивабрадин	Запрещен (↑)	Нежелательно (♥)	Нежелательно (♥)
Ранолазин	Запрещен (↑)	Нежелательно (♥)	Нежелательно (♥)
<i>α-АБ</i>			
Доксазозин	Нежелательно (↑)	Разрешен	Разрешен
Празозин	Нежелательно (↑)	Разрешен	Разрешен
Теразозин	Нежелательно (↑)	Разрешен	Разрешен

Таблица 2. Лекарственные препараты для лечения ССЗ, которые запрещено или нежелательно принимать совместно с противовирусными препаратами (адаптировано: The Liverpool Drug Interaction Group) [22] (Окончание)

Препарат	Л/Р	ХЛХ	ГХЛХ
<i>Гиполипидемические препараты</i>			
Симвастатин	Запрещен (↑)	Разрешен	Разрешен
Ловастатин	Запрещен (↑)	Разрешен	Разрешен
Аторвастатин	Нежелательно (↑490%)	Разрешен	Разрешен
Розувастатин	Нежелательно (↑108%)	Разрешен	Разрешен
Эволокумаб	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Эзетимиб	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Питавастатин	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Правастатин	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Фенофибрат	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Гемфиброзил	Разрешен	Разрешен	Разрешен
<i>Антиаритмические препараты</i>			
Амиодарон	Запрещен (↑♥)	Запрещен (↑♥)	Запрещен (↑♥)
Бепридил	Запрещен (↑♥)	Запрещен (↑♥)	Запрещен (↑♥)
Дизопирамид	Запрещен (↑♥)	Нежелательно (♥)	Нежелательно (♥)
Дофетилид	Запрещен (↑♥)	Нежелательно (♥)	Нежелательно (♥)
Флекаинид	Запрещен (↑♥)	Запрещен (↑♥)	Запрещен (↑♥)
Лидокаин	Нежелательно (↑)	Разрешен	Разрешен
Мексилетин	Нежелательно (↑)	Запрещен (↑♥)	Запрещен (↑♥)
Пропафенон	Нежелательно (↑)	Нежелательно (♥)	Нежелательно (♥)
Хинидин	Нежелательно (↑)	Нежелательно (♥)	Нежелательно (♥)
<i>Антикоагулянты</i>			
Апиксабан	Запрещен (↑♥)	Разрешен	Разрешен
Ривароксабан	Запрещен (↑♥)	Разрешен	Разрешен
Эдоксабан	Нежелательно (↑)	Нежелательно (↑)	Нежелательно (↑)
Дабигатран	Нежелательно (↓)	Нежелательно (↑)	Нежелательно (↑)
Варфарин	Нежелательно (↓)	Разрешен	Разрешен
Дальтепарин	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Эноксапарин	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Фондапаринукс	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Гепарин	Разрешен	Разрешен	Разрешен
<i>Антиагреганты</i>			
Клопидогрел	Запрещен (↓)	Разрешен	Разрешен
Тикагрелор	Запрещен (↑)	Разрешен	Разрешен
Аспирин	Разрешен	Разрешен	Разрешен
Прасугрел	Разрешен	Разрешен	Разрешен
<i>Другие препараты</i>			
Дигоксин	Нежелательно (↑♥)	Нежелательно (↑)	Нежелательно (↑)
Сакубитрил	Нежелательно (↑♥)	Разрешен	Разрешен
Стрептокиназа	Разрешен	Разрешен	Разрешен

Примечание. Запрещен – препараты не должны использоваться совместно; нежелательно – потенциальное взаимодействие, которое может потребовать регулировки доз или тщательный мониторинг; ↑↓ – потенциальное повышение или снижение эффекта препарата; ♥ – один или оба препарата могут вызвать удлинение интервалов *PR* и/или *QT* на ЭКГ.

аторвастатин 40 мг или розувастатин 20 мг пациентам с невысоким риском лекарственного взаимодействия. Если пациент относится к группе высокого риска лекарственного взаимодействия (возраст ≥65 лет, ХБП≥III стадии, тяжелое течение COVID-19), рекомендуется назначить питавастатин 2 мг (или правастатин 80 мг, если питавастатин отсутствует) [21, 35, 36].

Почти 20% пациентов с COVID-19 имеют нарушения системы гемостаза. У пациентов в тяжелом состоянии нарушения коагуляции могут трансформироваться в ДВС-

синдром. У таких больных часто обнаруживается тромбоцитопения, повышен риск как кровотечений, так и тромбозов. Описано возникновение тромбоэмболии легочной артерии и тромбоза глубоких вен у пациентов с COVID-19 [37, 38]. Международное общество специалистов по тромбозу и гемостазу рекомендует терапевтам включать в схему терапии профилактическую дозу низкомолекулярных гепаринов (НМГ) у всех пациентов (включая некротически больных), которые требуют госпитализации в связи с инфекцией COVID-19, в отсутствие противопоказаний

(активное кровотечение и количество тромбоцитов менее $25 \times 10^9/\text{л}$) [39]. В Российских рекомендациях по диагностике и лечению COVID-19 указано, что пациенты с тяжелым течением COVID-19 имеют высокий риск развития ДВС-синдрома и венозной тромбоэмболии. Терапевтам рекомендовано включать в схемы терапии НМГ. Критерии назначения НМГ – совокупные изменения в общем анализе крови (понижение тромбоцитов) и коагулограмме (повышение Д-димера, удлинение протромбинового времени) или риск развития коагулопатии, который стратифицирован по шкале сепсисиндуцированной коагулопатии [19].

Терапевт должен пациентам, исходно получающим пероральные антикоагулянты (ПОАК) и госпитализированным по поводу COVID-19, заменить ПОАК на введение лечебных доз НМГ в связи со значимым лекарственным взаимодействием с противовирусными препаратами (см. табл. 2) [39].

Пациенты с ИБС могут продолжать прием ацетилсалициловой кислоты (аспирина). При необходимости назначения ингибитора P2Y₁₂ препаратом выбора является прасугрел, концентрация которого не меняется при совместном приеме с противовирусными препаратами (см. табл. 2).

Терапевт должен:

- знать, что уровень тропонина является важным прогностическим фактором, который надо определять исходно и мониторировать в ходе лечения пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции;
- осуществлять мониторинг интервала QT для контроля кардиотоксичности ХЛХ и ГХЛХ у пациентов с повышенным риском: мужчины старше 55 лет; женщины старше 65 лет; лица любого возраста, имеющие в анамнезе ССЗ. ЭКГ назначается перед началом лечения, контроль осуществляется 1 раз в 5 дней. Если пациент принимает комбинацию ГХЛХ + азитромицин, врач должен регистрировать ЭКГ и определять уровень К ежедневно.
- отменить препарат, запрещенный из-за лекарственного взаимодействия для совместного использования с противовирусными препаратами, и заменить его на препарат этой же группы, который не имеет противопоказаний по лекарственному взаимодействию;
- продолжить лечение ИАПФ или БРА тех пациентов с COVID-19, которым назначены эти препараты по соответствующим показаниям (хроническая СН – ХСН, АГ или ИБС). Не рекомендуется добавлять дополнительно или отменять назначенные ИРАС;
- учитывать, что прием β-АБ пациентами с COVID-19 возможен при отсутствии признаков бронхальной обструкции. Для приема рекомендуются селективные блокаторы β₁-адренорецепторов. С учетом высокой вероятности лекарственного взаимодействия β-АБ с противовирусными препаратами рекомендуется начинать терапию со сниженной дозы и, только убедившись в хорошей переносимости, возможно повысить дозу до терапевтической;
- учитывать высокую вероятность лекарственного взаимодействия БКК с противовирусными препаратами (повышение концентраций БКК), в связи с чем начинать терапию со сниженной дозы БКК и, только убедившись в хорошей переносимости, возможно повысить дозу до терапевтической;
- учитывать, что концентрация валсартана и сакубитрила может значимо повышаться у пациентов, получающих Л/Р. Эта ситуация может потребовать сниже-

ния доз и тщательного мониторинга гемодинамических параметров. Эксперты ЕАТ рекомендуют на время приема Л/Р заменить препарат сакубитрил/валсартан на ИАПФ, после отмены противовирусной терапии – возобновить прием препарата сакубитрил/валсартан;

- рекомендовать пациентам продолжать прием статинов, если они уже назначены с учетом лекарственного взаимодействия (см. табл. 2). При отсутствии противопоказаний, а также для тех, у кого есть показания для приема статинов, терапевт должен назначить аторвастатин 40 мг или розувастатин 20 мг пациентам с невысоким риском лекарственного взаимодействия. Если пациент относится к группе высокого риска лекарственного взаимодействия (возраст ≥ 65 лет, ХБП $\geq$ III стадии, тяжелое течение COVID-19), рекомендуется назначить питевастатин 2 мг (или правастатин 80 мг, если питевастатин отсутствует);
- включать в схему терапии профилактическую дозу НМГ у всех пациентов (и у некритически больных), которые требуют госпитализации в связи с инфекцией COVID-19, в отсутствие противопоказаний (активное кровотечение и количество тромбоцитов менее $25 \times 10^9/\text{л}$);
- заменить ПОАК пациентам, исходно их получающим и госпитализированным по поводу COVID-19, на введение лечебных доз НМГ в связи со значимым лекарственным взаимодействием с противовирусными препаратами (см. табл. 2);
- продолжить прием аспирина для пациентов с ИБС. При необходимости назначения ингибитора P2Y₁₂ препаратом выбора является прасугрел, концентрация которого не меняется при совместном приеме с противовирусными препаратами (см. табл. 2). Врач должен проводить антитромбоцитарную терапию под строгим контролем с учетом риска возможных кровотечений.

Тактика ведения пациентов с СД на фоне коронавирусной инфекции

Структура смертности при СД

Известно, что ССЗ в структуре смертности больных СД составляют 65–70%: 40% – ИБС, 15% – другие формы ССЗ, в том числе ХСН, 10% – инсульт [40, 41].

Прошлые вирусные пандемии (2002 и 2012 гг.) позволили выявить связь СД с ростом заболеваемости и смертности от инфекционных заболеваний. СД стал независимым фактором риска осложнений и смерти во время эпидемии, связанной с вирусом SARS-CoV-1 [42]. Наличие СД в 3 раза увеличивало риск госпитализаций в целом и в 4 раза – риск госпитализаций в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) во время эпидемии гриппа H1N1 в 2009 г. [43]. Во время эпидемии, связанной с вирусом MERS-CoV в 2012 г., СД встречался у 50% зараженных лиц и стал причиной тяжелых и критических форм вирусной инфекции в 15,7% случаев [44, 45]. Смертность у таких больных составляла 50%.

Частота тяжелых форм COVID-19 и смертность у больных СД

Последние суммированные данные указывают на то, что риск заболеть коронавирусной инфекцией COVID-19 у больных СД не превышает риска для общей популяции [46]. Но большинство имеющихся данных подтверждает, что наличие СД взаимосвязано с высокой частотой тяжелых и критических состояний у больных с коронавирусной инфек-

цией COVID-19, требующих госпитализаций в ОРИТ, – от 14 до 78% [47–52]. Риск развития ОРДС при СД у больных COVID-19 возрастает в 2,34 раза [51].

Риск умереть во время госпитализации, связанной с коронавирусной инфекцией, у больных СД, по данным разных исследователей, увеличен со 1,58 до 2,85 раза [46, 51, 53]. В отчете Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний отмечено, что частота фатальных исходов в целом среди 44 672 больных с COVID-19 составила 2,3%, однако при СД этот показатель равен 7,3% [54].

Влияние вируса SARS-CoV-2 на углеводный обмен

Изменения углеводного обмена при коронавирусной инфекции выявлены еще при эпидемии, связанной с SARS-CoV-1, они проявлялись гипергликемией даже у людей без СД в анамнезе за счет экспрессии рецепторов АПФ-2 в островках β -клеток поджелудочной железы [55]. Исследователи показали, что персистирующая гипергликемия наблюдалась еще в течение 3 лет после перенесенной SARS-инфекции.

Дополнительными механизмами развития или прогрессирования гипергликемии у больных СД, которые выявлены при COVID-19, могут быть следующие:

1. Увеличение образования глюкозы для реализации иммунного ответа организма на внедрение вируса SARS-CoV-2 – «цитокинового шторма». Для образования провоспалительных цитокинов и их активации требуются повышение активности фактора транскрипции генов провоспалительных цитокинов – интерферонрегулирующего фактора 5 и его связывание с молекулой уридиндифосфат-N-ацетилглюкозамина (UDP-GlcNAc). UDP-GlcNAc образуется гексозаминовым путем при метаболизме глюкозы. По типу обратной связи для поддержания «цитокинового шторма» организм будет вырабатывать все больше и больше глюкозы с целью образования молекул UDP-GlcNAc при ее расщеплении, которые активирует дальнейший каскад иммунных реакций [49].
2. Увеличение образования глюкозы за счет повреждения белками вируса SARS-CoV-2 дезоксигемоглобина – гликированного гемоглобина [9, 56].

Цели в тактике ведения больных СД и коронавирусной инфекцией COVID-19

Дальнейший опыт работы с больными СД и COVID-19 независимо от географической зоны показал, что основными целями в тактике ведения таких больных следует считать профилактику:

- 1) развития диабетического кетоацидоза;
- 2) сердечно-сосудистых и почечных осложнений;
- 3) гипогликемий и хороший гликемический контроль [57].
- 4) дегидратации;
- 5) вторичной бактериальной инфекции [58].

Принципы ведения больных СД 2-го типа и коронавирусной инфекцией COVID-19

Гликемический контроль

Для реализации поставленных целей одним из основных принципов ведения больных СД и COVID-19 является хороший гликемический контроль, как и при других инфекциях [59].

Целевые уровни глюкозы крови при СД и COVID-19 зависят от степени тяжести больного, его возраста, коморбидной патологии, наличия осложнений. Обобщая большой опыт ведения таких больных, китайские исследователи в марте 2020 г. рекомендовали придерживаться более строгого гликемического контроля при легком течении корона-

вирусной инфекции и менее интенсивного – при тяжелых и очень тяжелых формах [60]:

1. При легком течении коронавирусной инфекции у молодых больных с коротким анамнезом СД при отсутствии гипогликемий, без сопутствующих заболеваний рекомендуется строгий контроль гликемии с достижением целевого уровня глюкозы плазмы натощак в диапазоне 4,4–6,1 ммоль/л, постпрандиальной глюкозы плазмы – 6,1–7,8 ммоль/л.
2. При легком течении у пожилых больных СД с большой длительностью заболевания, наличием гипогликемий в анамнезе, микро- и макрососудистых осложнений рекомендуется целевой уровень глюкозы плазмы натощак составляет 6,1–7,8 ммоль/л, постпрандиальной глюкозы плазмы – 7,8–10,0 ммоль/л, при необходимости с использованием подкожного введения короткого инсулина.
3. При тяжелом течении рекомендуется целевой уровень глюкозы плазмы без связи с приемом пищи поддерживать в диапазоне 7,8–10 ммоль/л, уровень глюкозы плазмы натощак – 6,1–7,8 ммоль/л, уровень постпрандиальной глюкозы – 7,8–10,0 ммоль/л.
4. У больных, находящихся в критическом состоянии, рекомендуется поддерживать уровень глюкозы плазмы без связи с приемом пищи 7,8–11,1 ммоль/л, уровень глюкозы плазмы натощак – в диапазоне 7,8–10,0 ммоль/л, уровень постпрандиальной глюкозы – 7,8–13,9 ммоль/л с применением внутривенного введения короткого инсулина.

Имеется метаанализ 57 рандомизированных клинических исследований (РКИ), в котором показано, что интенсивный контроль гликемии у больных СД, находящихся в критическом состоянии, обеспечивает снижение общей смертности на 11%, частоты вторичных инфекций – на 35%, сепсиса – на 20%, снижение продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии – на 30% [61]. При этом риск гипогликемий увеличен более чем в 5 раз. Данных об использовании интенсивного контроля гликемии у больных СД с тяжелыми и очень тяжелыми формами COVID-19 не представлено.

Позиция экспертов ЕАТ: целевые уровни глюкозы плазмы натощак, постпрандиальной глюкозы и глюкозы, определяемой независимо от времени измерения, следует поддерживать у больных СД и COVID-19 в соответствии с тяжестью течения инфекции, возрастом больного, длительностью СД, наличием и структурой ССЗ и микроваскулярных осложнений, риском гипогликемий. При легких формах у молодых больных без сопутствующих заболеваний и осложнений СД, при отсутствии эпизодов гипогликемии рекомендуется интенсивный контроль, при тяжелых формах и у больных, находящихся в критическом состоянии, у лиц пожилого возраста, при наличии ССЗ и коморбидных состояний, при наличии эпизодов гипогликемии – менее строгий.

Мониторинг глюкозы и динамическая оценка

Согласно рекомендациям по ведению больных COVID-19 и эндокринными заболеваниями в период пандемии, контроль глюкозы следует осуществлять при среднетяжелом течении каждые 4 ч, при тяжелом – каждые 2 ч; контроль кетонов крови и мочи, кислотно-основного состояния, гематокрита – при среднетяжелом течении 1 раз в сутки, при тяжелом – 2 раза в сутки и чаще (по ситуации) [62]. Особое внимание авторы рекомендуют обращать на признаки гемоконцентрации (нарастание гематокрита) как показателя, отражающего необходимость коррекции объема регидратации. Объем регидратации, в том числе самостоятельного приема жидкости больным, при наличии ССЗ обсуждается с кардиологом.

Условия перевода больного СД 2-го типа на инсулинотерапию

Эксперты ЕАТ выделяют 2 основных условия:

1. Пациентов, находящихся на ИВЛ и/или при невозможности самостоятельного приема пищи, необходимо перевести на внутривенное введение растворов инсулина короткого действия (лучше инфузоматом, в случае его отсутствия – с помощью систем для внутривенного введения) и глюкозы [62].
2. Согласно консенсусу Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской диабетологической ассоциации, инсулинотерапию, как предпочтительный метод коррекции углеводного обмена у госпитализированных больных, следует применить только при стойкой гипергликемии более 10 ммоль/л независимо от времени ее определения, в том числе с возможным подкожным введением инсулина в зависимости от состояния больного [63].

Выбор сахароснижающих препаратов у больных СД и высоким сердечно-сосудистым риском на фоне коронавирусной инфекции COVID-19

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

Известно, что ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иSGLT2) улучшают прогноз больных СД 2-го типа как с ССЗ, так и с множественными факторами сердечно-сосудистого риска (ССР), снижая риск смертельных исходов, сердечно-сосудистых и почечных событий, при риске гипогликемий, сопоставимом с плацебо [64]. Но ряд экспертов не рекомендуют использовать эту группу препаратов при COVID-19 из-за риска дегидратации и кетоацидоза. Однако модельный анализ клинических данных показал: осмотический диурез при использовании иSGLT2 сохраняется не более 5 дней независимо от скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что исключает риск дегидратации при длительном приеме препаратов данной группы [65]. Сравнительный анализ рандомизированных и наблюдательных исследований М. Fralick и соавт. показал, что при приеме иSGLT2 риск диабетического кетоацидоза увеличивается более чем в 2 раза по сравнению с приемом ингибиторов дипептил-пептидазы-4 (иДПП-4) [66]. Однако субанализ последнего большого РКИ DECLARE (The Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) продемонстрировал, что при приеме дапаглифлозина даже у пожилых больных СД 2-го типа старше 75 лет, в том числе с ССЗ, не увеличивается риск развития кетоацидоза, частота гипогликемий сопоставима с плацебо [67]. Принимая во внимание лекарственные взаимодействия данной группы препаратов, только канаглифлозин может снизить эффективность препарата Калетра, содержащего противовирусные препараты Л/Р и применяемого при COVID-19 [22].

Позиция экспертов ЕАТ: при хорошем гликемическом контроле у больных СД 2-го типа с множественными факторами ССР и ССЗ, в том числе ХСН, с нетяжелым течением COVID-19, на амбулаторном этапе ($t < 38,0^{\circ}\text{C}$, частота дыхательных движений – ЧДД $< 20/\text{мин}$, сатурация крови кислородом – $\text{SpO}_2 > 95\%$, дыхание свободное), прием дапаглифлозина и эмпаглифлозина не прерывать, обеспечив ежедневный контроль массы тела, диуреза больного и кетонов в моче. Вновь назначать иSGLT2 больным СД 2-го типа в период пандемии COVID-19 не следует. Пациенты с тяжелым течением COVID-19, получавшие дапаглифлозин и эмпаглифлозин, требуют перевода на инсулин согласно приведенным выше критериям.

Агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа

Согласно данным РКИ агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа (аГПП-1) снижают риск сердечно-сосудистых событий и смерти, обладают ренопротективными свойствами у больных СД 2-го типа и ССЗ или множественными факторами риска [68]. Но в отношении риска возникновения госпитализаций, связанных с ХСН, данная группа препаратов обладает нейтральным эффектом [69].

Экспериментальные исследования показывают, что лираглутид, аГПП-1, увеличивает экспрессию АПФ-2 в легких при СД 1-го типа, вызывая гипертрофию правого желудочка [70]. Клинические данные, подтверждающие взаимодействие лираглутида с другими препаратами, экспрессирующими рецепторы АПФ-2, отсутствуют. Учитывая спектр побочных эффектов аГПП-1, данный класс препаратов может усилить гастроинтестинальные симптомы, такие как тошнота, рвота, потеря аппетита, боли и дискомфорт в животе, которые также встречаются и при COVID-19 [71]. Кроме этого, лираглутид и дулаглутид за счет лекарственного взаимодействия могут снижать эффективность противовирусного препарата атазанавира, который в ряде исследований применялся при COVID-19 [22]. Не имея дополнительных доказательств риска или пользы аГПП-1, Американский колледж кардиологии, Американская ассоциация сердца и Американское общество гипертонии рекомендовали продолжать лечение препаратами данной группы [72].

Позиция экспертов ЕАТ: при хорошем гликемическом контроле у больных СД 2-го типа с множественными факторами ССР и ССЗ, с нетяжелым течением COVID-19, на амбулаторном этапе ($t < 38,0^{\circ}\text{C}$, ЧДД $< 20/\text{мин}$, $\text{SpO}_2 > 95\%$, дыхание свободное), прием аГПП-1 не прерывать, обеспечив ежедневный контроль гастроинтестинальных симптомов. Вновь назначать аГПП-1 больным СД 2-го типа в период пандемии с наличием гастроинтестинальных симптомов COVID-19 не следует. Пациенты с тяжелым течением COVID-19, получавшие аГПП-1, требуют перевода на инсулин согласно приведенным выше критериям.

Метформин

По данным метаанализа наблюдательных и РКИ применение метформина у больных с ХСН, отличающихся самым неблагоприятным прогнозом в плане риска смертельных исходов и госпитализаций, привело к статистически значимому снижению риска общей смертности на 20%, госпитализаций – на 7% [73]. Ряд экспертов не рекомендуют применять метформин при COVID-19 из-за риска развития лактацидоза [74]. Однако большой Кокрейновский анализ 347 наблюдательных исследований показал, что риск фатального и нефатального лактацидоза при приеме метформина не выше, чем при использовании других сахароснижающих препаратов: 4,3 случая против 5,4 случая на 100 тыс. пациенто-лет [75]. Метформин не связан с экспрессией рецепторов АПФ-2 в организме человека. Лекарственных взаимодействий метформина с противовирусными и препаратами 5-аминоинолинового ряда не зарегистрировано [22].

Позиция экспертов ЕАТ: при хорошем гликемическом контроле у больных СД 2-го типа с ССЗ, в том числе ХСН, с нетяжелым течением COVID-19, на амбулаторном этапе ($t < 38,0^{\circ}\text{C}$, ЧДД $< 20/\text{мин}$, $\text{SpO}_2 > 95\%$, дыхание свободное), прием метформина не прерывать, обеспечив ежедневный контроль гастроинтестинальных симптомов. Вновь назначать метформин больным СД 2-го типа в период пандемии COVID-19 не следует. Пациенты с тяжелым течением COVID-19, получавшие метформин, требуют перевода на инсулин согласно приведенным выше критериям. Вновь на-

значать метформин больным СД 2-го типа в период пандемии с наличием гастроинтестинальных симптомов COVID-19 не следует.

Ингибиторы дипептидил-пептидазы-4

Препараты из группы иДПП-4, такие как ситаглиптин, алоглиптин, линаглиптин, за исключением саксаглиптина, проявляют кардиоваскулярную безопасность, в том числе не увеличивают риск госпитализаций, связанных с ХСН, в РКИ и метаанализах РКИ с включением больных СД 2-го типа высокого ССР [76, 77].

Применение иДПП-4 при COVID-19 имеет особое значение. Известно, что ДПП-4 экспрессируется различными тканями, в том числе иммунными клетками [78]. Помимо разрушения циркулирующего ГПП-1 ДПП-4 активирует Т-клетки через NF- κ B-зависимый путь и активацию CD86 Т-клеток, тем самым способствуя воспалению. Таким образом, ингибирование DPP4 у больных COVID-19 вызывает обеспокоенность в связи с возможным увеличением риска вторичной бактериальной инфекции. Есть данные о том, что иДПП-4 взаимосвязаны с увеличением риска инфекции нижних дыхательных путей, но не пневмонии [79]. Кроме того, DPP4 действует как функциональный рецептор для вируса MERS-CoV. В экспериментальном исследовании экспрессия ДПП-4 приводит к увеличению длительности тяжелых форм заболевания, связанных с MERS-CoV. При инфекции, связанной с SARS-CoV-2, роль иДПП-4 дискуссионна, возможно, подавление активности ДПП-4 может помочь нейтрализовать острые легочные проявления за счет подавления цитокинопосредованного воспаления [80]. Оценка лекарственных взаимодействий показала, что концентрации линаглиптина и ситаглиптина могут незначительно повышаться на фоне приема препарата Калетра. Саксаглиптин нежелателен для приема совместно с препаратом Калетра в связи с выраженным лекарственным взаимодействием и повышением концентрации саксаглиптина [22].

Позиция экспертов ЕАТ: у больных СД с высоким ССР с нетяжелым течением COVID-19, на амбулаторном этапе ($t < 38,0^\circ\text{C}$, ЧДД $< 20/\text{мин}$, $\text{SpO}_2 > 95\%$, дыхание свободное), прием линаглиптина и ситаглиптина не прерывать. Решение о назначении вновь линаглиптина и ситаглиптина больному СД 2-го типа с нетяжелым течением в период пандемии COVID-19 остается на усмотрение лечащего врача. Пациенты с тяжелым течением COVID-19, получавшие линаглиптин и ситаглиптин, требуют перевода на инсулин согласно приведенным выше критериям.

Влияние препаратов, используемых для лечения COVID-19, на углеводный обмен у больных СД 2-го типа

Препарат 5-аминоинолинового ряда ГХЛХ рекомендуется для лечения больных COVID-19 [81]. Данная группа препаратов обладает собственным гипогликемическим эффектом [82]. Известно, что препарат ГХЛХ внутриклеточно повышает pH, подавляет ферментативную деградацию инсулина, что приводит к рециркуляции значительной доли инсулина в активной форме. Демонстрируя свойства иммуномодулятора, ГХЛХ также уменьшает провоспалительные цитокины, в частности фактор некроза опухоли α и интерлейкин-6, тем самым уменьшая резистентность к инсулину.

Позиция экспертов ЕАТ: при использовании ГХЛХ в лечении больных СД 2-го типа и COVID-19 при среднетяжелых и тяжелых формах следует мониторировать глюкозу крови каждые 2–4 ч при необходимости с коррекцией гипогликемической терапии или инсулинотерапии.

COVID-19 и бронхообструктивные заболевания легких (бронхиальная астма и ХОБЛ)

COVID-19 является высокоинфекционным вирусным заболеванием, главным образом поражающим респираторную систему, в связи с чем можно предположить, что пациенты с бронхиальной астмой (БА) и ХОБЛ, у которых развивается COVID-19, имеют высокий риск тяжелых обострений заболевания и тяжелого течения COVID-19. К тому же пациенты с БА и ХОБЛ получают ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), что может повышать риск развития пневмоний. В рекомендациях по ведению пациентов с COVID-19 высказано опасение относительно терапии ИГКС и системными глюкокортикостероидами (СГКС), так как есть данные, что они могут увеличивать репликацию вируса и должны назначаться строго по показаниям (ОРДС, септический шок) [21].

В первых публикациях высказывалось предположение, что БА и ХОБЛ могут увеличить риск тяжелого течения COVID-19. Однако в настоящее время нет данных, свидетельствующих о том, что эта группа пациентов имеет больший риск инфицирования и худший прогноз [83–85]. Данные метаанализа, в котором проанализированы 46 248 пациентов с COVID-19, включенных в 8 исследований, позволили уточнить, что число пациентов с ХОБЛ и БА составило всего $2 \pm 0,95\%$ [86].

У курильщиков в 1,4 раза выше риск развития тяжелого течения COVID-19 (ОР 1,4, 95% ДИ 0,98–2,00) и в 2,4 раза выше риск госпитализации в ОРИТ с целью проведения ИВЛ и/или летального исхода по сравнению с некурящими пациентами (ОР 2,4, 95% ДИ 1,43–4,04) [87].

5 апреля 2020 г. опубликована обновленная редакция Глобальной инициативы по БА (GINA 2020), в которую добавлен раздел по ведению пациентов с астмой во время коронавирусной инфекции [88].

В период эпидемии COVID-19 при ведении пациентов с БА, не инфицированных SARS-CoV-2, врачу-терапевту нужно знать:

- Пациент с БА должен продолжать базисную терапию в полном объеме (как в виде монотерапии ИГКС, так и в сочетании с длительно действующими бронхолитиками).
- Прекращение приема ИГКС часто приводит к ухудшению течения астмы.
- Пациентам с тяжелой БА, получающим иммунобиологическую терапию, необходимо продолжать введение следующих препаратов: омализумаб, бенрализумаб, дупилумаб, реслизумаб, меполизумаб.
- Не следует прерывать прием системных кортикостероидов пациентам с тяжелой астмой, которым назначена данная терапия.
- При отсутствии контроля БА и необходимости увеличения объема базисной терапии – рассмотреть возможность подключения антилейкотриенового препарата (монтелукаст 10 мг/сут) для улучшения контроля и уменьшения риска обострений БА (в том числе вирусиндуцированных), что даст возможность не увеличивать дозу ИГКС.
- Из-за увеличения риска распространения вирусной инфекции по возможности следует избегать применения небулайзерной терапии.
- При тяжелом обострении БА предпочтительный способ доставки – дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ) со спейсером.

Таблица 3. Лекарственные препараты, используемые у пациентов с ХОБЛ и БА, которые запрещено или нежелательно принимать с этиотропной терапией COVID-19 (адаптировано: The Liverpool Drug Interaction Group) [22]

МНН лекарственного препарата	Этиотропная терапия		
	Л/Р	ХЛХ	ГХЛХ
<i>ИГКС</i>			
Будесонид	Запрещен (↑)	Разрешено	Разрешено
Флутиказон	Запрещен (↑)	Разрешено	Разрешено
Мометазон	Запрещен (↑)	Разрешено	Разрешено
Циклесонид	Нежелательно (↑)	Разрешено	Разрешено
Беклометазон	Разрешено	Разрешено	Разрешено
<i>СГКС</i>			
Дексаметазон	Нежелательно (↑, ×)	Разрешено	Разрешено
Метил-преднизолон	Нежелательно (↑)	Разрешено	Разрешено
Преднизолон	Нежелательно (↑)	Разрешено	Разрешено
Гидрокортизон (таблетки)	Нежелательно (↑)	Разрешено	Разрешено
<i>Бронходилататоры</i>			
Аминофиллин	Нежелательно (↓)	Разрешено	Разрешено
Теофиллин	Нежелательно (↓)	Разрешено	Разрешено
Сальметерол	Нежелательно (↑)	Разрешено	Разрешено
Формотерол	Разрешено	Разрешено	Разрешено
Аклидиния бромид	Разрешено	Разрешено	Разрешено
Гликопиррония бромид	Разрешено	Разрешено	Разрешено
Индакатерол	Разрешено	Разрешено	Разрешено
Ипратропия бромид	Разрешено	Разрешено	Разрешено
Олодатерол	Разрешено	Разрешено	Разрешено
Сальбутамол	Разрешено	Разрешено	Разрешено
Тиотропия бромид	Разрешено	Разрешено	Разрешено
Умеклидиния бромид	Разрешено	Разрешено	Разрешено
Вилантерол	Разрешено	Разрешено	Разрешено
<i>Антилейкотриеновые препараты</i>			
Монтелукаст	Разрешено	Разрешено	Разрешено

Примечание. Запрещен – препараты не должны использоваться совместно; нежелательно – потенциальное взаимодействие, которое может потребовать изменение доз или тщательный мониторинг параметров эффективности и безопасности препарата; ↑↓ – потенциальное повышение или снижение эффекта препарата; × – снижение эффекта препарата для лечения COVID-19.

Острое повреждение почек (ОПП) встречается при инфекции COVID-19 в 0,5–7%, а в случае госпитализации больных – в 2,9–9%, в группе больных, проходящих лечение в условиях ОРИТ, – в 18,3–29%. При этом потребность в остром гемодиализе возникает примерно в 5% случаев инфекции COVID-19 в условиях ОРИТ [93–96]. ОПП является проявлением тяжелого течения инфекции COVID-19 и его развитие определяет менее благоприятный прогноз в отношении госпитальной летальности [97].

Врачу-терапевту необходимо знать, что на период ОПП и последующей острой болезни почек, т.е. до 90 дней от дебюта ОПП, производят мониторинг почечной функции:

- с помощью определения уровня креатинина крови;
- частота определения – по потребности, но не реже 1 раза в 2 нед;
- расчет СКФ не производится;
- в период ОПП необходимо выполнять общий анализ мочи и анализ мочи по Нечипоренко.

Специфической терапии не требуется, важно обращать внимание на возможность рецидива ОПП в этот период.

Основным лечебным воздействием является лечение коморбидных заболеваний: контроль артериального давления, гликемии, урикемии, липидемии, своевременное лечение инфекций мочевых путей.

Особую опасность представляет развитие инфекции COVID-19 у больных с ХБП, получающих диализное лечение. Это объясняется тем, что среди диализных больных много пациентов хрупких (fragility), практически все пациенты имеют коморбидные заболевания и относятся к старшим возрастным группам. У этих пациентов высокий риск развития тяжелого течения инфекционных заболеваний, а в случае их инфицирования COVID-19 не представляется возможным приостановить диализную терапию на время изоляции или лечения больного в инфекционном стационаре. По данным Y. Ma и соавт. [98], при появлении больного, инфицированного COVID-19, в диализном центре инфицированность SARS-Cov-2 у других пациентов центра составила 16% (37 из 230), а среди медработников центра – 12,1% (4 из 33), умерли 7 из 37 заболевших. В случае появления больного с инфекцией COVID-19 в диализном центре следует руковод-

Таблица 4. Препараты для медикаментозного лечения COVID-19: потенциальное повреждение почек и коррекция дозы у пациентов с ХБП (адаптировано авторами)

	Клинические исследования по COVID-19	Дозировка с учетом СКФ	Побочные эффекты со стороны почек
<i>Ингибиторы ВИЧ-протеазы</i>			
Л/Р	Фаза IV/III	Доза подбирается в соответствии со стандартными рекомендациями вне зависимости от СКФ. Препарат следует назначать в обычной дозировке, независимо от графика ГД	Обратимое ОПП
<i>Семейство аминокислотин</i>			
ХЛХ	Фаза IV	Доза подбирается в соответствии со стандартными рекомендациями вне зависимости от СКФ. Препарат следует вводить после сеанса в дни ГД	Почечный липидоз мимикрирует болезни Фабри
ГХЛХ	Фаза III		Почечный липидоз мимикрирует болезни Фабри, ложная протеинурия
<i>Антибиотики</i>			
Азитромицин	Фаза II	При СКФ > 10 мл/мин коррекция дозы не требуется	ОПП, дизурия
Амоксициллин/клавуланат		При СКФ 10–30 мл/мин – 250–500 мг + 125 мг 2 раза в сутки, при СКФ < 10 мл/мин – 250–500 мг + 125 мг 1 раз в сутки, ГД – 500 мг + 125 мг 1 раз в сутки + 1 таблетка во время сеанса	ОТИН, кристаллурия, гематурия
Ампициллин/сульбактам		При СКФ > 30 мл/мин 1,5–3 г каждые 6–8 ч, 15–29 мл/мин – 1,5–3 г каждые 12 ч, 5–14 мл/мин – 1,5–3 г каждые 24 ч	ОТИН, цилиндрурия
Левифлоксацин		При СКФ < 20 мл/мин – первая доза 500 мг, далее по 125 мг/сут	ОПП вследствие ОТИН
Линезолид		Коррекция дозы не требуется, в дни ГД после сеанса	ОПП, полиурия

Примечание. ГД – гемодиализ, ОТИН – острый тубулоинтерстициальный нефрит, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

ствоваться нормативными документами Минздрава России и Роспотребнадзора, в том числе методическими рекомендациями Профильной комиссии по нефрологии экспертного совета Минздрава России, размещенными на сайте Ассоциации нефрологов [99]. Данные рекомендации в большей степени касаются врачей-нефрологов, но с учетом рекомендаций врачу-терапевту нужно знать:

- Больной с ХБП, инфицированный COVID-19, нуждающийся в гемодиализе, должен продолжать диализное лечение, несмотря на инфекцию.
- Необходимо информировать врача-нефролога диализного центра о подозрении или наличии инфекции у диализного больного до его прибытия на очередной сеанс гемодиализа.
- Необходимо предоставить больному и себе индивидуальные средства защиты (маска, обработка рук раствором антисептика и т.д.) и проинформировать руководителя о наличии больного с подозрением на инфекцию COVID-19.
- Необходимо изолировать больного до момента принятия последующих решений.

В целом при ведении больных с ХБП врачу-терапевту важно знать, что при ХБП для контроля почечной функции необходимо:

- использовать расчет СКФ по формуле СКД-ЕРІ с помощью нефрологической линейки или калькулятора не реже 1 раза в месяц;
- производить мониторинг общего анализа мочи, общего анализа крови, биохимического анализа крови с определением уровней калия, кальция, фосфата, ферритина, трансферрина, альбумина, холестерина, мочевой кислоты.

Важным подходом к ведению коморбидных пациентов являются знание особенностей элиминации препаратов почками и оценка безопасности терапии больных с инфекцией COVID-19, в том числе с точки зрения возможного лекарственного поражения почек. В табл. 4 представлены данные о подборе дозы препарата с учетом СКФ и возможных побочных эффектов со стороны почек [100].

Врачу-терапевту нужно знать:

- Больной с ХБП, инфицированный COVID-19, нуждающийся в гемодиализе, должен продолжать диализное лечение, несмотря на инфекцию.
- При ведении больных с ХБП для контроля почечной функции необходимо использовать расчет СКФ по формуле СКД-ЕРІ с помощью нефрологической линейки или калькулятора не реже 1 раза в месяц, а также производить

мониторинг общего анализа мочи, общего анализа крови, биохимического анализа крови с определением уровней калия, кальция, фосфата, ферритина, трансферрина, альбумина, холестерина, мочевой кислоты.

- При ведении больных с ОПП необходимо знать, что на период ОПП и последующей острой болезни почек мониторинг почечной функции производят с помощью определения уровня креатинина крови с частотой определения по потребности, но не реже 1 раза в 2 нед, при этом расчет СКФ не производится.

Пациенты с трансплантацией почки относятся к категории высокого риска ввиду постоянной иммуносупрессии (ИС), а также коморбидности (ХБП, АГ, ССЗ, нередко – СД), что существенно влияет на исходы коронавирусной инфекции.

Особую сложность представляют ИС-терапия на фоне вирусной инфекции и лекарственное взаимодействие с противовирусными препаратами. Коррекцию ИС-терапии должен осуществлять нефролог, наблюдающий за данным пациентом [101], но врачу-терапевту нужно знать:

- Бессимптомные пациенты с неизвестным статусом по COVID-19 продолжают принимать ИС-препараты в прежней дозировке.

- При умеренной активности коронавирусной инфекции (умеренная симптоматика со стороны верхних дыхательных путей/желудочно-кишечного тракта, температура тела <38°C, без признаков пневмонии) – прекратить прием микофенолата мофетила/микофеноловой кислоты, азатиоприна, продолжать терапию ингибиторами кальциневрина и стероидами. Рассмотреть необходимость госпитализации в стационар для дальнейшего лечения под контролем врача-инфекциониста и нефролога, так как ситуация может резко ухудшиться. Лекарственное взаимодействие:

- ХЛХ и ГХЛХ назначаются в течение только 5 дней и практически не влияют на концентрацию ингибиторов кальциневрина (циклоsporин А, такролимус) и ингибиторов mTOR (эверолимус, сиролимус).
- Пациенты, начинающие прием противовирусных препаратов (лопинавир + ритонавир), должны прекратить прием ингибиторов кальциневрина и ингибиторов mTOR.
- Повышается риск отторжения органа, однако в данном случае приоритет – спасение жизни пациента.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020 Mar 12. pii: S1201-9712(20)30136-3. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017
2. Wang B, Li R, Hufng Y, et al. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020 Apr 8;12. doi: 10.18632/aging.103000
3. Wei-jie Guan, Wen-hua Liang, Yi Zhao, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J*. 2020. doi: 10.1183/13993003.00547-2020
4. Chow N, et al. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 – United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020 Apr 3;69:382. doi: 10.15585/mmwr.mm6913e2
5. Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 – COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. ePub: 8 April 2020. doi: 10.15585/mmwr.mm6915e3
6. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) – China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020;2(8):10. doi: 10.46234/ccdcw2020.032
7. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) United States, February 12–March 16, 2020. *CDC Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69. doi: 10.15585/mmwr.mm6912e2
8. Report sulle caratteristiche dei pazienti deceduti positivi a COVID-19 in Italia Il presente report è basato sui dati aggiornati al 20 Marzo 2020. Istituto Superiore di Sanita, 2020. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-decessi-italia>
9. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *J Am Med Assoc*. 2020 Mar 23. doi: 10.1001/jama.2020.4683
10. Covid-19. Situation au 15 mars 2020 à minuit. Santé publique France, 2020. 18.03.2020. <https://www.caducee.net/actualite-medicale/14761/covid-19-le-point-de-situation-epidemiologique-sur-le-coronavirus-sars-cov-2.html>
11. Ki M. Epidemiologic characteristics of early cases with 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) disease in Korea. *Epidemiol Health*. 2020;42:e2020007. doi: 10.4178/epih.e2020007
12. Barns rolle i spredning av SARS-CoV-2 (Covid-19) – en hurtigoversikt. Hurtigoppsummering. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2020. 23.03.2020. <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2020/barns-rolle-i-spredning--av-sars-cov-2-covid-19-rapport-2020-v2.pdf>
13. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease Control and prevention. *J Am Med Assoc*. 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648
14. Palmieri L, Andrianou X, Bella A, et al. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy Report based on available data on March 20th, 2020. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_20_marzo_eng.pdf
15. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020 March 25. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950
16. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 March 27. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017
17. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020 Mar 11. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
18. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol*. 2020 March 27. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286
19. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV). Временные методические рекомендации. Минздрав России. Версия V. 08.04.2020 [Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (2019-nCoV). The provisional guidelines. Ministry of Health of Russia. Version V. 08.04.2020 (In Russ.)]. https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachments/000/049/951/original/09042020_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_v5.pdf
20. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г. П и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3801 [Shlyakhto EV, Konradi A O, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3801 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801
21. Massachusetts General Hospital COVID-19. Treatment Guidance Version 1.36, 4/5/2020 5:00PM. The General Hospital Corporation. All Rights Reserved. <https://medach.pro/post/2322>

22. The Liverpool Drug Interaction Group. <https://www.covid19-druginteractions.org/>
23. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can Pharm J (Ott)*. 2016 May;149(3):139-52. doi: 10.1177/1715163516641136
24. Lane JCE, Weaver J, et al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. doi: 10.1101/2020.04.08.20054551
25. Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19 Mar 29, 2020. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>
26. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. March 30 2020. doi: 10.1056/NEJMSr2005760
27. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11(8):875-9. doi: 10.1038 / nm1267
28. Mitchel L. Zoler Evidence Suggests Possible RAS-Blocker Benefit in Patients With COVID-19 Medscape Medical News. April 17 2020. https://www.medscape.com/viewarticle/928902?src=soc_fb_share
29. Henry C, Zaizafoun M, Stock E, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2018;31(4):419-23. doi: 10.1080/08998280.2018.1499293
30. Liu Y, Huang F, Xu J, et al. Anti-hypertensive Angiotensin II receptor blockers associated to mitigation of disease severity in elderly COVID-19 patients. medRxiv preprint. doi: 10.1101/2020.03.20.20039586
31. 18.03.2020 HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19 – American College of Cardiology. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>
32. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers 13 Mar 2020. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
33. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? March 11, 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8
34. Fedson DS. Treating influenza with statins and other immunomodulatory agents. *Antiviral Res* 2013;99:417-35. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.06.018
35. Zheng Y, Ma Y, Zhang J, et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5
36. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front Med*. 2020 Apr 2. doi: 10.1007/s11684-020-0767-8
37. Danzi G, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J*. 2020;ehaa254. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254
38. Jecko Thachil, Ning Tang, Satoshi Gando et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.14810>
39. Hunt B, Retter A, McClintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. 25th March 2020. <https://thrombosisuk.org/downloads/T&H%20and%20COVID.pdf>
40. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) Fact sheet No 317. Internet. 2015 Jan. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
41. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:1720-32. doi: 10.1056/NEJMoal504347
42. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med* 2006;23(6):623e8. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x
43. Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum TN. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1491e3. doi: 10.2337/dc09-2215
44. Al-Tawfiq JA, Hinedi K, Ghandour J, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: a case control study of hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2014;59:160e5. doi: 10.1093/cid/ciu226.
45. Alraddadi BM, Watson JT, Almarashi A, et al. Risk factors for primary Middle East respiratory syndrome coronavirus illness in humans. Saudi Arabia 2014. *Emerg Infect Dis* 2016;22:49e55. doi: 10.3201/eid2201.151340
46. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest*. 2020 Mar 28. doi: 10.1007/s40618-020-01236-2
47. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 d United States, February 12 – March 28, 2020. CDC COVID-19 response team. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6913e2.htm>
48. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497e506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
49. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus infected pneumonia in wuhan, China. *J Am Med Assoc*. 2020;323(11):1061e9. doi: 10.1001/jama.2020.1585
50. Zhang JJ, Dong X, Cao YY et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARSCoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020 Feb 19. doi: 10.1111/all.14238
51. 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 March 13. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
52. Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 – COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(15):458-64. doi: 10.15585/mmwr.mm6915e3
53. 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. March 2020;9. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
54. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *J Am Med Assoc*. 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648
55. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010;47(3):193e9. doi: 10.1007/s00592-009-0109-4
56. Liu W, Li H. COVID-19: Attacks the I-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv*. Preprint. 2020. doi: 10.26434/chemrxiv.11938173.v7
57. Pal R, Bhadada SK. Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic? *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;108146. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108146
58. Knapp S. Diabetes and infection: is there a link? – A minireview clinical section/mini-review. *Gerontology*. 2013;59:99-104. doi: 10.1159/000345107
59. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of diabetes in the 2009 influenza A (H1N1) and the Middle East respiratory syndrome coronavirus: a systematic review and meta-analysis. *J Public Health Res*. 2016;5(3):733. doi: 10.4081/jphr.2016.733
60. Ma WX, Ran XW. The Management of Blood Glucose Should be Emphasized in the Treatment of COVID-19. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020;51(2):146-50. doi: 10.12182/20200360606
61. Yao RQ, Ren C, Wu GS, et al. Is intensive glucose control bad for critically ill patients? A systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Sci*. 2020;16(9):1658-75. doi: 10.7150/ijbs.43447
62. Available from: <http://www.almazovcentre.ru/?p=62944>
63. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009;32:1119-31. doi: 10.4158/EP09102.RA
64. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393(10166):31-9. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X

65. Hallow KM, Greasley PJ, Helmlinger G, et al. Evaluation of renal and cardiovascular protection mechanisms of SGLT2 inhibitors: model-based analysis of clinical data. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018;315(5):F1295-F1306. doi: 10.1152/ajprenal.00202.2018
66. Fralick M, Schneeweiss S, Paterno E. Risk of Diabetic Ketoacidosis after Initiation of an SGLT2 Inhibitor. *N Engl J Med*. 2017;376(23):2300-02. doi: 10.1056/NEJMc1701990
67. Cahn A, Mosenzon O, Wiviott SD, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in the Elderly: Analysis From the DECLARE-TIMI 58 Study. *Diabetes Care*. 2020;43(2):468-75. doi: 10.2337/dc19-1476
68. Bethel MA, Patel RA, Merrill P, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(2):105-13. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30412-6
69. Nassif ME, Kosiborod M. A Review of Cardiovascular Outcomes Trials of Glucose-Lowering Therapies and Their Effects on Heart Failure Outcomes. *Am J Cardiol*. 2019;124(Suppl. 1):S12-S19. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.10.025
70. Román-Pérez M, Outeirino-Iglesias V, Moya CM, et al. Activation of the GLP-1 receptor by liraglutide increases ACE2 expression, reversing right ventricle hypertrophy, and improving the production of SP-A and SP-B in the lungs of type 1 diabetes rats. *Endocrinology*. 2015;156(10):3559e69. doi: 10.1210/en.2014-1685
71. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827
72. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 Pandemic, Corona Viruses, and Diabetes Mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020 Mar 31. doi: 10.1152/ajpendo.00124.2020
73. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):395-402. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000162
74. Available from: <https://webinar-endo.ru/archive/08042020koronavirusnaya-infekciya-covid-19-i-saharnyy-diabet-cto-izvestno-na-segodnyashniy>
75. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(4):CD002967. doi: 10.1002/14651858.CD002967.pub4
76. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):853-72. doi: 10.1002/ejhf.1170
77. Verma S, Goldenberg R, Bhatt D, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open*. 2017;5(1):E152-E177. doi: 10.9778/cmajo.20160058
78. Iacobellis G. COVID-19 and Diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108125. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108125
79. Gorricho J, Garjon J, Alonso A, et al. Use of oral antidiabetic agents and risk of community-acquired pneumonia: a nested case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(9):2034e44. doi: 10.1111/bcp.13288
80. Alraddadi BM, Watson JT, Almarashi A, et al. Risk factors for primary Middle East respiratory syndrome coronavirus illness in humans. *Saudi Arabia*. 2014. *Emerg Infect Dis* 2016;22:49e55. doi: 10.3201/eid2201.151340
81. Zhou D, Dai S-M, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2020 Mar 25. <https://academic.oup.com/jac/advance-article/doi/10.1093/jac/dkaa114/5810487>
82. Brufsky A. Hyperglycemia, Hydroxychloroquine, and the COVID-19 Epidemic. *J Med Virol*. 2020 Apr 15. doi: 10.1002/jmv.2588
83. Jin-Jin Zhang, Xiang Dong, Yi-Yuan Cao, et al. Clinical Characteristics of 140 Patients Infected With SARS-CoV-2 in Wuhan, China. 2020 Feb 19. doi: 10.1111/all.14238
84. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al., for the China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
85. Xiaochen Li, Shuyun Xu, Muqing Yu, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 in patients in Wuhan. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020 Apr 9. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006
86. Yang Jing, Ya Zheng, Xi Gou, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020 Mar 12. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017
87. Vardava CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence *Tob Induc Dis*. 2020;18:20. doi: 10.18332/tid/119324
88. Global initiative for asthma (GINA) 2020. <https://ginasthma.org/gina-reports/>
89. Global initiative on chronic obstructive pulmonary disease (GOLD) 2020. <https://goldcopd.org/gold-covid-19-guidance/>
90. Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, et al. The Novel Coronavirus 2019 Epidemic and Kidneys. *Kidney Int*. 2020. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.001
91. Pan X-W, Xu D, Zhang H, et al. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med*. 2020. 17.04.2020. doi: 10.1007/s00134-020-06026-1
92. Yao X, Li T, He Z, et al. Histopathological study on multiple sites of puncture of the remains of 3 cases of novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Chin J Pathol*. 2020;49. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193
93. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical Features of Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
94. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;201585. doi: 10.1001/jama.2020.1585
95. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical Course and Outcomes of Critically Ill Patients With SARS-CoV-2 Pneumonia in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective, Observational Study. *Lancet Respir Med*. 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
96. Deng Y, Liu W, Liu K, et al. Clinical Characteristics of Fatal and Recovered Cases of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: A Retrospective Study. *Chin Med J (Engl)*. 2020. doi: 10.1097/CM9.0000000000000824
97. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney Disease Is Associated With In-Hospital Death of Patients With COVID-19. *Kidney Int*. 2020;S0085-2538(20):30255-6. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005
98. Ma Y, Diao B, Lv X, et al. 2019 novel coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: report from one HD center in Wuhan, China. *Blood Purif*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.24.20027201
99. Информация по коронавирусной инфекции COVID-19. Ассоциация Нephрологов. 17.04.2020 [Information on COVID-19 coronavirus infection. Association of Nephrologists. 17.04.2020 (In Russ.)]. <http://www.rusnephrology.org/professional/>
100. Izzedine H, Jhaveri KD, Perazella MA. COVID-19 therapeutic options for patients with kidney disease. *Kidney Int*. 2020. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.015
101. Available from: <https://www.era-edta.org/en/covid-19-newsand-information/#toggle-id-23>

Поступила 21.04.2020