**COVID-19 при ТКМ. Что нам известно?**

«Мне не стыдно признаться, что я не знаю того, чего не знаю.»

*Цицерон*

**Определения.**

SARS-CoV-2 – это вирус

COVID-19 – это заболевание

**Вирус.**

* SARS-CoV-2 – вирус, передавшийся человеку от животных – зооноз
* Коронавирусы – это РНК-содержащие вирусы
* Существует много различных коронавирусов; три из них распространены в человеческой популяции и способны вызывать респираторные заболевания
* За последние 15 лет человечество дважды сталкивалось с коронавирусами - SARS-CoV-1 и MERS-CoV
* SARS-CoV-2 генетически схож с SARS-CoV-1
* Вирус SARS-CoV-2 можно обнаружить в:
* Ткани дыхательных путей
* Фекалии
* Цельная кровь
* Сыворотка крови
* Слюна
* Моча
* Слёзная жидкость
* Вирус передаётся воздушно-капельным путём через вдыхание мелких капель, распылённых в воздухе в процессе кашля или чихания. Капли с вирусом могут попадать на поверхности и предметы, а затем инфицировать прикоснувшегося к ним человека через последующие прикосновения к глазам, носу или рту.
* Другие пути передачи не были доказаны, хотя во внешней среде вирус может сохранять жизнеспособность до 72 часов (van Doremalen et al; NEJM 2020)
* Главный вопрос – насколько заразен человек в бессимптомной ранней фазе заболевания?
* Существуют данные о молекулярной эволюции вируса. Приведёт ли это в дальнейшем к более тяжёлому течению заболевания, остаётся неясным.

**Заболевание.**

* Заболевание называется COVID-19
* Впервые болезнь появилась в городе Ухань (провинция Хубэй, КНР) в конце декабря 2019 года и быстро распространилась в Китае, а затем в близлежащих странах – Южной Корее, Японии и Сингапуре.
* В конце февраля заболевание было задокументировано на севере Италии, где распространилось очень быстро
* В настоящий момент заболевание носит характер пандемии. Основные очаги – Корея, Европа, США (ситуация в Китае на данный момент полностью взята под контроль)
* Заболевание может протекать по-разному: от бессимптомного течения до фатального ОРДС
* Вероятность тяжёлого течения болезни увеличивают сопутствующие хронические заболевания, в т.ч. заболевания сердечно-сосудистой системы, лёгких и онкозаболевания
* Беременность не является дополнительным фактором риска
* Инкубационный период (ИП) – в среднем от 2 до 14 дней (медиана – 5 дней), однако зарегистрированы отдельные случаи как с меньшим, так и с большим ИП (Lauer et al, Ann Intern Med 2020).
* С распространением вируса становится всё сложнее определить точное время заражения
* Наиболее частые клинические проявления: лихорадка (88%), сухой кашель (68%), усталость и утомляемость (38%), продуктивный кашель (33%), диспноэ (19%), боль в горле (14%), головная боль (14%), миалгия или артралгия (15%)
* Редкие, но возможные клинические проявления: диарея (4%), рвота (5%)
* У 80% заболевших заболевание протекает в лёгкой форме, у 14% - в тяжёлой форме, у 6% развиваются критические осложнения

**КАКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ ИМЕЕТ ДЛЯ РЕЦИПИЕНТОВ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ?**

Основные риски:

* Риск того, что алло-ТГСК будет отложена: либо заболеет реципиент, либо станет недоступным донор
* Риск развития тяжёлого заболевания, аналогичный таковому при ОРВИ или гриппе
* Риск того, что донор станет недоступен уже после начала кондиционирования

**РЕЦИПИЕНТЫ.**

* В Европе зарегистрировано 15 случаев COVID-19 у больных после ТГСК (Испания – 5, Франция – 2, Бельгия – 2, Италия – 3, Швеция – 2, Греция – 1)
* Медиана возраста – 59 лет; 12 алло и 3 ауто
* У 10 больных развилось поражение верхних дыхательных путей, у 5 – нижних дыхательных путей
* К нынешнему моменту из 15 больных умер 1 человек

**Реципиенты – диагностика:**

* Диагностика должна проводиться согласно национальным рекомендациям
* Пациенты с какими-либо клиническими проявлениями, находящиеся в зоне высокого риска заражения SARS-CoV-2, должны быть протестированы на вирус
* Мазки из носа предпочтительнее мазков из зева. Важно понимать, что тест на SARS-CoV-2 может быть ложноотрицательным и должен быть повторён в случае наличия пневмонии или других тяжёлых симптомов. Необходимо также проводить тесты на другие респираторные инфекции, такие как грипп, респираторно-синцитиальный вирус человека (желательно методом мультиплексной ПЦР). Пациентам с положительным тестом на SARS-CoV-2 при наличии симптомов поражения нижних дыхательных путей необходимо выполнить рентгенологические исследования грудной клетки
* Рутинное выполнение ФБС с БАЛ пациентам с положительным тестом на SARS-CoV-2 (если только не подозревается ко-инфекция) не рекомендуется в связи с высоким риском заражения медицинского персонала
* Реципиенты ГСК должны максимально ограничить контакты с внешним миром и тщательно соблюдать правила личной гигиены, подразумевающие, в частности, мытьё рук и использование спиртосодержащих антисептиков. Пациенты после трансплантации СКК должны воздержаться от любых необязательных поездок.

**Кандидаты на ТГСК.**

* Перед началом кондиционирования всех больных рекомендуется протестировать на SARS-CoV 2 вне зависимости от наличия симптомов
* Рекомендуется отложить выполнение любых процедур, связанных с трансплантацией КМ (мобилизация и сбор СКК, эксфузия КМ, кондиционирование) в случае контакта реципиента с человеком с доказанной COVID-19 инфекцией на срок от 14 до 21 дня с момента контакта. Контактировавшему больному следует проводить обязательный ПЦР-мониторинг на COVID-19.
* Пациентам с доказанной COVID-19 инфекцией следует по возможности отложить выполнение ТКМ минимум на 30 дней
* Рекомендуется отложить выполнение любых процедур, связанных с трансплантацией КМ (мобилизация и сбор СКК, эксфузия КМ, кондиционирование), в случае если пациент посещал эпидемиологически неблагоприятные районы или контактировал с лицом, посещавшим таковые, на срок от 14 до 21 дня с момента посещения/контакта

**Доноры.**

SARS-CoV-1 и 2 и MERS-CoV были обнаружены в крови, однако случаев передачи вируса от донора к реципиенту посредством гемотрансфузии или трансфузии стволовых клеток крови к настоящему моменту не задокументировано. EBMT поддерживает рекомендации, выпущенные WMDA.

В случае подтверждения у потенциального донора COVID-19 донор подлежит отводу от донации. Точных данных о том, как долго такой человек не может быть донором, не существует, однако в настоящее время оптимальным считается срок минимум 3 месяца.

Донация должна быть отложена минимум на 28 дней, если:

1. Потенциальный донор контактировал с человеком с подтверждённой COVID-19 инфекцией. В этом случае донор подлежит тщательному мониторингу на наличие COVID-19, а донация возможна только если а) пациент нуждается в экстренной трансплантации б) у донора нет никаких симптомов COVID-19 в) нет альтернативных доноров
2. Потенциальный донор вернулся из эпидемиологически неблагоприятного по COVID-19 района
3. Потенциальный донор контактировал с человеком, вернувшимся из эпидемиологически неблагоприятного по COVID-19 района

В указанные 28 дней донор должен максимально ограничить контакты с внешним миром, тщательно соблюдать правила личной гигиены (см. рекомендации ВОЗ).

Учитывая возможные организационные проблемы и риски, настоятельно рекомендуется начинать кондиционирование только в случае наличия заготовленных клеток.

**Профилактика.**

1. Гигиена рук (мытьё рук с мылом, использование спиртсодержащих антисептиков)
2. Правильные кашель и чихание (кашлять и чихать следует в бумажный носовой платок; после использования платок следует выбросить, а руки вымыть с мылом. Если бумажного платка нет, рекомендуется прикрывать рот локтём, а не ладонью, т.к. в противном случае вы можете стать переносчиком инфекции)
3. Социальная изоляция
4. Использование индивидуальных средств защиты
5. Обработка поверхностей и предметов моющими средствами и антисептиками

**Лечение.**

**Инфекция верхних дыхательных путей:**

* Необходимо выполнить визуализацию грудной клетки с целью оценки состояния нижних дыхательных путей (предпочтительно выполнение КТ исследования)
* Если на КТ ОГК нет признаков поражения лёгочной ткани + у пациента нет никаких симптомов, проводить терапию коронавирусной инфекции не рекомендуется
* Если на КТ ОГК нет признаков поражения лёгочной ткани + есть катаральные явления, пациента следует включить в клиническое исследование. Если симптомы прогрессируют, необходимо начать лечение специфическим агентами.

**Инфекция нижних дыхательных путей (ИНДП)**

Определения:

*Доказанная ИНДП:* Обнаружение SARS-CoV-2 методом ПЦР в жидкости БАЛ + характерные изменения на КТ ОГК

*Возможная ИНДП:* Характерные изменения на КТ ОГК, либо симптомы поражения нижних дыхательных путей (гипоксия, выраженный кашель, одышка) + обнаружениеSARS-CoV-2 методом ПЦР в мазке из зева или носа

SARS-CoV-2 ассоциированная ИНДП может осложняться тяжёлым воспалением лёгких и развитием острого респираторного дистресс-синдром (ОРДС), а также присоединением бактериальной, либо вирусной инфекции. В случае ко-инфекции необходимо соответствующее лечение.

Ремдесивир:

1. Механизм действия – нуклеотидный аналог, ингибирует РНК-зависимую РНК полимеразу
2. Эффективность доказана *in vitro* и в мышиных моделях MERS-CoVand, *in vitro* SARS-CoV-2
3. Клинические испытания – в процессе
4. Информация - <https://rdvcu.gilead.com/>
5. Критерии включения: Госпитализация, обнаружение SARS-CoV-2 методом ПЦР, ИВЛ
6. Критерии исключения: Полиорганная недостаточность, потребность в вазопрессорной поддержке, уровень АЛТ > 5 норм, клиренс креатинина <30 мл/мин, гемодиализ или непрерывная вено-венозная гемофильтрация, использование экспериментальных антивирусных агентов против COVID-19
7. Побочные эффекты: транзиторное повышение трансаминаз, гипотензия
8. Взаимодействие с ЛП: рекомендуется избегать совместного применения с ацетоминофеном/парацетамолом

Лопинавир/Ритонавир

1. Механизм действия – ингибитор протеаз
2. Эффективность: Раннее назначение с рибавирином ассоциировано с увеличением выживаемости и снижением потребности в глюкокортикостероидах. Также снижаются риск развития ОРДС, риск летального исхода; отмечается снижение вирусной нагрузки, более быстрое восстановление уровня лимфоцитов, реже развиваются нозокомиальные инфекции
3. Клинические испытания – в процессе
4. Побочные эффекты: Умеренные диарея и тошнота, нарушение функции печени
5. Взаимодействие с ЛП: амиодарон, циклоспорин, такролимус, фенитоин, рифампицин, вориконазол, симвастатин и другие; точную информацию необходимо уточнять у специалистов
6. Рандомизированное исследование с лопинавиром/ритонавиром в качестве монотерапии у пациентов с ИНДП не прошло первую фазу. Использование лопинавира/ритонавира не оказывает влияния на выделение вируса вирусоносителем; несколько снижает количество смертельных случаев.

Хлорохин/гидроксихлорохин

1. Механизм действия – Ингибитор гема-полимеразы; увеличивает нарушает процессы гликозилирования клеточных рецепторов к SARS-CoV, тем самым препятствуя проникновению вируса в клетку
2. Эффективноть: Ингибирует SARS-CoV-2 *in vitro* (Wang et al. Cell Res 2020), гидроксихлорохин – более действенно; эффект получен в мышиных моделях при MERS-CoV, но не при SARS-CoV. В Китае зарегистрировано 100 успешных случаев применения при COVID-19 (Reviews: Cortegianiet al; J CritCare: 2020; Gao et al; BiosciTrends 2020)
3. Клинические испытания – в процессе
4. Побочные эффекты: Умеренные тошнота и диарея; миелосупрессия; почечная дисфункция; печёночная дисфункция; ретинопатия при длительном использовании (более 5 лет)
5. Взаимодействие с ЛП: с осторожностью – совместно с другими препаратами, удлиняющими интервал QT

Фавипиравир

1. Механизм действия – ингибитор РНК полимеразы
2. Препарат разработан для лечения гриппа, однако применялся для лечения лихорадки Эбола, лихорадки Ласса и других тяжёлых инфекционных заболеваний
3. Эффективность: Протестирован в Китае и Японии. Имеющиеся данные свидетельствуют о снижении продолжительности периода вирусовыделения (с 11 до 4 дней) и возможном улучшении у пациента с ИНДП (Review: Dong et al; Drug DiscovTher2020)
4. Клинические испытания – в процессе
5. Побочные эффекты: ограничены

Рибавирин

1. Механизм действия – синтетический аналог нуклеозидов
2. Применяется при лечении гепатита С; также – при лечении респираторно-синцитиального вируса (off-label)
3. Эффективность: Нет точных данных. В некоторых обзорах описано применение рибавирина в комбинированной терапии
4. Клинические испытания – в процессе; исследуется применение рибавирина в комбинации с IFN-бета и лопинавиром/ритонавиром
5. Побочные эффекты: гемолиз

Тоцилизумаб

Тоцилизумаб является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6). ИЛ-6 является многофункциональным цитокином, вырабатываемым различными типами клеток, и участвует в паракринной регуляции, системных физиологических и патологических процессах, таких как стимуляция секреции Ig, активация Т-клеток, стимуляция выработки белков острой фазы в печени и стимуляция гемопоэза. Тоцилизумаб используется при лечении синдрома выброса цитокинов после CAR-T клеточной терапии. В Китае в ходе открытого исследования у 20 пациентов с доказанной COVID-19 ассоциированной пневмонией при использовании тоцилизумаба снижалась потребность в кислороде, нормализовывался уровень СРБ, количество лейкоцитов восстанавливалось до нормальных знаений; 19 из 20 пациентов выздоровели и были выписаны. В Китае тоцилизумаб был одобрен для лечения тяжёлых случаев COVID-19. Побочные эффекты включают: нарушение функции печени, повышенный риск тяжёлых инфекций, протекающих без повышения температуры.

Рутинное использование не рекомендуется. Использование тоцилизумаба допустимо только в крайне тяжёлых случаях заболевания. Необходимы дальнейшие исследования эффективности и токсичности тоцилизумаба при лечении COVID-19.

Глюкокортикостероиды (ГКС)

Использование ГКС при COVID-19 ассоциировано с высоким риском перевода в ОРИТ и высокой летальностью.

Использование высоких доз ГКС (пульс-терапия) в критических случаях по сравнению со стандартными дозами ГКС ассоциировано с более низкой летальностью и меньшей продолжительностью госпитализации, сниженной потребностью в кислороде и лучшей рентгенологической динамикой.

В одном из исследований было показано, что позднее начало терапии ГКС увеличивает риск летального исхода в ОРИТ. В другом исследовании была выведена корелляция между использованием метилпреднизолона у пациентов с ОРДС и меньшим риском летального исхода. Тем не менее, рутинное использование ГКС не рекомендуется в связи с риском развития вторичных инфекций у иммунокомпрометированных пациентов, недостатком имеющихся данных об оптимальном времени назначения и дозировании ГКС.

Другое

Ингибиторы JAK-1 и JAK-2

Мезенхимальные стволовые клетки при ОРДС (Lenget al; Liang et al)

Иммуноглобулины

Умифеновир