

Особенности течения и исходы новой коронавирусной инфекции у реципиентов ренального трансплантата

Р.О. Кантария, Я.Г. Мойсюк, Е.И. Прокопенко, А.Р. Карапатьян✉,
А.А. Аммосов, А.В. Макевнина, А.А. Гайдарова
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

✉ Автор, ответственный за переписку: Артем Ромэнович Карапатьян, младший научный сотрудник, врач-хирург отделения трансплантации почки МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, ark_136@mail.ru

Аннотация

Введение. Пандемия, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, характеризуется значительной заболеваемостью и смертностью. Реципиенты трансплантата почки находятся в группе высокого риска более тяжелого течения коронавирусной инфекции ввиду постоянной иммуносупрессии, высокого индекса коморбидности, нередко пожилого возраста.

Цель исследования. Изучить особенности клинического течения, применяемой терапии и исходов новой коронавирусной инфекции у пациентов после трансплантации почки.

Материал и методы. В ретроспективное исследование включены 69 взрослых реципиентов трансплантата почки, постоянно наблюдавшихся в нашем центре и заболевших COVID-19 в период с апреля 2020 г. по февраль 2021 г. Проведен сравнительный анализ клинической картины, результатов лабораторных и инструментальных исследований, особенностей терапии, а также исходов заболевания новой коронавирусной инфекцией.

Результаты. Наиболее частыми клиническими симптомами были гипертермия (85,5%, n=59), общая слабость (65,2%, n=45) и кашель (52,2%, n=36), другие симптомы встречались существенно реже. В 89,5% случаев (n=60) методом полимеразной цепной реакции обнаружена рибонуклеиновая кислота вируса, в 10,5% случаев (n=7) результаты полимеразной цепной реакции были отрицательными. По данным компьютерной томографии (КТ) при поступлении в стационар объем поражения легочной ткани, соответствующий КТ1, выявлен у 28 пациентов (46,7%), КТ2 – у 24 (40%), а в 8 случаях (13%) поражение соответствовало КТ3. В дальнейшем доля пациентов с поражением легочной ткани более 50% увеличилась до 26,7% (n=16), в 1 случае поражение легких соответствовало КТ4.

Характерными признаками для всех пациентов были наличие анемии и лимфопении различной степени тяжести; гипопропротеинемия, повышение сывороточного креатинина, мочевины; С-реактивного белка, ферритина, прокальцитонина и D-димера, выявленные в лабораторных анализах.

Лечебная тактика включала в себя противовирусную, антибактериальную, антикоагулянтную терапию, кортикостероиды, биологические антицитотоксические препараты. В 95% случаев (n=66) изменялась поддерживающая иммуносупрессивная терапия вплоть до полной отмены определенных компонентов.

Выживаемость пациентов с функционирующим трансплантатом составила 76,8% (n=53), потеря трансплантата произошла в 4,3% случаев (n=3), смертельный исход – в 18,8% (n=13). Причиной смерти был тяжелый респираторный дистресс-синдром с полиорганной дисфункцией, осложнившийся у 8 больных (61,5%) сепсисом и септическим шоком. Проведение инвазивной искусственной вентиляции легких повышало риск смерти в 17,2 раза (p<0,00001), необходимость применения гемодиализа – в 21,5 раза (p<0,0006).

Выводы. Тяжелая лимфопения связана с клиническим ухудшением течения COVID-19. Выявлены предикторы смертельного исхода: бактериальный сепсис, инвазивная искусственная вентиляция легких, необходимость заместительной почечной терапии. Коррекцию иммуносупрессивной терапии необходимо осуществлять персонализированно с учетом тяжести инфекции, возраста, сопутствующих патологий, срока после трансплантации, а также риска отторжения.

Ключевые слова: COVID-19, трансплантация почки, иммуносупрессия, исходы, выживаемость

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Кантария Р.О., Мойсюк Я.Г., Прокопенко Е.И., Карапатьян А.Р., Аммосов А.А., Макевнина А.В. и др. Особенности течения и исходы новой коронавирусной инфекции у реципиентов ренального трансплантата. *Трансплантология*. 2021;13(4):339–355. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-4-339-355>

Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in kidney transplant recipients

R.O. Kantariya, Ya.G. Moysyuk, E.I. Prokopenko, A.R. Karapityan[✉],
A.A. Ammosov, A.V. Makevnina, A.A. Gaydarova

Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy,
61/2 Schepkin St., Moscow 129110 Russia

[✉]Corresponding author: Artem R. Karapityan, Junior Researcher, Surgeon of the Department of Kidney Transplantation, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, ark_136@mail.ru

Abstract

Introduction. The pandemic caused by the SARS-CoV-2 coronavirus is characterized by significant morbidity and mortality. Kidney transplant recipients are at high risk of a more severe course of coronavirus infection due to ongoing immunosuppression, a high comorbidity index, and elder age.

Aim. To investigate the features of the clinical course, the treatment applied and also the outcomes of the new coronavirus infection in patients after kidney transplantation.

Material and methods. The retrospective study included 69 adult kidney transplant recipients continuously followed-up by our transplant nephrology service and who fell ill with COVID-19 from April 2020 till February 2021. The comparison study of the clinical pattern, laboratory and instrumental test results, treatment features and outcomes was made.

Results. The most common clinical symptoms were hyperthermia (85.5%, n= 59), weakness (65.2%, n=45) and cough (52.2%, n=36), other symptoms were significantly less common. In 89.5% of cases (n=60), the virus ribonucleic acid was detected at least once by polymerase chain reaction; in 10.5% of cases (n=7), the polymerase chain reaction results were negative. According to CT, the extent of lung tissue lesion was identified as CT1 stage in 28 patients (46.7%), CT2 stage in 24 (40%); and only in 8 (13%) patients the lesion was assessed as CT3. Later on the number of patients with more than 50% lung damage increased to 16 (26.7%) and in 1 case the severity of lung tissue damage was consistent with CT4.

Typical features for all patients were anemia and lymphopenia of varying severity, hypoproteinemia, increased serum creatinine and urea, C-reactive protein, ferritin, procalcitonin and D-dimer in the laboratory test results. The treatment included antiviral, antibacterial, anticoagulant therapy, corticosteroids, biological anti-cytokine drugs. In 95% of cases (n=66), the maintenance immunosuppressive therapy was changed up to complete withdrawal of the certain components. The patient survival rate with a functioning graft was 76.8% (n=53), the graft loss was observed in 4.3% of cases (n=3), and the lethal outcome was reported in 18.8% (n=13). The cause of death was a severe respiratory distress syndrome with multiple organ dysfunction complicated by sepsis and septic shock in 8 patients (61.5%). Invasive ventilation and hemodialysis were associated with 17.2 (p<0.00001) and 21.5 (p<0.0006) times higher risk of death, respectively.

Conclusions. Severe lymphopenia is associated with a clinical worsening of the COVID-19 course. Predictors of fatal outcome were identified as follows: bacterial sepsis, invasive ventilation, the need for renal replacement therapy (p<0.00001). Immunosuppression adjustment should be personalized considering the severity of infection, age, comorbidities, post-transplant timeframe, and the risk of rejection.

Keywords: COVID-19, kidney transplant, immunosuppression, outcomes, survival

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING The study was performed without external funding

For citation: Kantariya RO, Moysyuk YaG, Prokopenko EI, Karapityan AR, Ammosov AA, Makevnina AV, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in kidney transplant recipients. *Transplantology. The Russian Journal of Transplantation*. 2021;13(4):339–355. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-4-339-355>

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ДИ – доверительный интервал
ЗПТ – заместительная почечная терапия
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИКН – ингибиторы кальциневрина
ИЛ-6 – интерлейкин-6
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
МНО – международное нормативное отношение
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
ОПП – острое почечное повреждение

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ПТСД – посттрансплантационный сахарный диабет
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РДС – респираторный дистресс-синдром
РНК – рибонуклеиновая кислота
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТП – трансплантация почки
ХБП – хроническая болезнь почек
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ОР – отношение шансов

Введение

Пандемия коронавирусного заболевания 2019 года (COVID-19), вызванная коронавирусом SARS-CoV-2 с высоким уровнем заболеваемости и смертности стала серьезным испытанием для всего мира и причиной дефицита медицинских ресурсов во многих странах. С момента появления первых случаев заболевания в китайской провинции Ухань в декабре 2019 г. болезнь распространилась по всему миру. 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о глобальной пандемии.

Модель распространения и прогрессирования COVID-19 отличается от моделей ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV, 2012) и тяжелого респираторного синдрома (SARS-CoV, 2002–2003 гг.). Рибонуклеиновая кислота (РНК) – зависимость РНК полимеразы SARS-CoV-2 подтверждена мутациями, позволяющим вирусу уклоняться от иммунного ответа и адаптироваться к человеческому организму, чего не наблюдалось при MERS-CoV [1].

В целом опубликованные крупные серии наблюдений подтверждают высокий уровень летальности у госпитализированных с COVID-19 больных. Так, клинические исходы были оценены у 5700 госпитализированных пациентов [2]. Авторы сообщили о смерти 21% реципиентов, при этом 12,2% пациентов получали инвазивную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), а 3,2% – заместительную почечную терапию (ЗПТ). Летальность среди нуждающихся в ИВЛ составила 88,1%. В другой когорте из 1150 пациентов, поступивших с COVID-19, 22% были в критическом состоянии, 39% пациентов умерли, 79% пациентов получали ИВЛ и 31% нуждался в проведении ЗПТ [3]. С неблагоприятным исходом были связаны пожилой возраст, хронические заболевания сердца и легких, а также высокие уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6) и D-димера. Безусловно, наиболее высокая летальность, достигающая 40–50%, отмечена у пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии [4, 5].

Реципиенты ренального трансплантата, как и других солидных органов, находятся в группе высокого риска тяжелого течения коронавирусного заболевания. Очевидно, для данной категории пациентов риск ассоциирован с постоянной иммуносупрессивной терапией, высоким индексом коморбидности, нередко пожилым возрастом, наличием сопутствующих хронических воспалительных заболеваний. Опубликованы данные,

свидетельствующие о высоком уровне ранней летальности у реципиентов ренального трансплантата, существенно превышающие таковой в общей популяции [6, 7]. Очевидно, иммунодефицитный статус, приводящий к нарушению иммунологического ответа на вирусные патогены [8], а также наличие комплекса сопутствующих заболеваний ухудшают прогноз COVID-19 у пациентов с трансплантированными органами [4, 5]. В многоцентровом исследовании TANGO [9] уровень ранней летальности составил 32% среди госпитализированных реципиентов почечного трансплантата с COVID-19, аналогично данным одноцентровых отчетов, в которых указанный показатель варьировал от 24 до 30% [4, 6, 7, 10, 11]. В исследовании было выявлено несколько факторов риска смерти, связанной с COVID-19: пожилой возраст, гипертоническая болезнь, сахарный диабет (СД) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [7, 8, 12]. В крупнейшем исследовании Open SAFELY у реципиентов солидных органов летальность от COVID-19 также была ассоциирована с пожилым возрастом, артериальной гипертензией, СД и ССЗ [5–7].

Клиническая изменчивость проявлений COVID-19 является особенностью пациентов после трансплантации почки (ТП), что затрудняет клиническое ведение, в частности, ограничивает возможности своевременного назначения противомикробной терапии, коррекции иммуносупрессии. Зачастую результаты раннего тестирования на РНК SARS-CoV-2 у заболевших могут быть отрицательными, и только впоследствии становятся положительными [1].

Наиболее частыми клиническими проявлениями COVID-19, отмеченными у пациентов после ТП, были респираторный синдром, лихорадка, усталость и отсутствие вкусовых ощущений при еде. Тяжесть заболевания варьировала от легких форм до госпитализации и смерти. Так, в многоцентровом когортном исследовании в Испании изучены факторы риска смерти и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у 104 реципиентов трансплантата почки, госпитализированных в период с 4 марта по 17 апреля 2020 года. У 47 пациентов развился ОРДС. С развитием ОРДС было связано ожирение (отношение шансов – OR 2,63; $p=0,04$). Летальность была выше у пожилых пациентов в сравнении с молодыми (средний возраст выживших – 55 лет, погибших – 70,8 года, $p<0,001$) и у пациентов с ранее существовавшей болезнью легких (OR 2,89, $p=0,009$). Более высокий исходный уровень лактатдегидрогена-

зы – ЛДГ (257 против 358 МЕ/мл, $p=0,001$) при поступлении и ОРДС явились предикторами летальности [13].

Пандемия COVID-19 подтолкнула к решению приостановить большинство программ трансплантации органов, особенно в Европе, как из-за нехватки медицинских ресурсов, так и из-за опасений инфицирования реципиентов в раннем послеоперационном периоде [14].

Крупный популяционный отчет OpenSAFELY показал, что когортой с самым высоким риском госпитальной смерти из-за COVID-19 были реципиенты ренального трансплантата в раннем периоде после трансплантации. Так, в 12 испанских центрах трансплантации в период с 17 марта по 18 апреля 2020 года наблюдались 502 реципиента почечного трансплантата с COVID-19, у 24 из них произведена ТП менее чем за 60 дней до того, как им был поставлен диагноз COVID-19. Уровень летальности от COVID-19 у реципиентов, заболевших в течение первых 60 дней после ТП, составил 45,8%, что заметно выше соответствующего показателя вне пандемии COVID-19. По сравнению с выжившими умершие пациенты были старше и инфицирование произошло в раннем посттрансплантационном периоде; больные чаще нуждались в ИВЛ и реже лечились высокими дозами стероидов. Очевидно, реципиенты подвергаются высокому риску заражения вирусной инфекции тяжелого течения при инфицировании в раннем послеоперационном периоде из-за максимальной интенсивности иммуносупрессивной терапии, применяющейся именно в это время [15].

До сих пор не ясно, является ли иммуносупрессивное лечение у реципиентов солидных органов независимым фактором риска летальности, ассоциированной с COVID-19. Тем не менее, общепринятым подходом является редукция поддерживающей иммуносупрессивной терапии у пациентов с COVID-19, при этом степень снижения иммуносупрессии зависит от тяжести течения вирусного заболевания. Был представлен опыт крупного Центра трансплантации в Швеции по ведению реципиентов солидных органов с COVID-19. В исследование включены 53 пациента с трансплантированными органами: 31 – с трансплантированной почкой, 8 – печенью, 5 – сердцем, 5 – легкими, 3 – печенью и почкой, 1 – почки после сердца. COVID-19 был диагностирован у пациентов в период с 21 февраля 2020 г. по 22 июня 2020 г. Легкое течение заболевания наблюдалось у 55% реципиентов, среднетяжелое – у 13%, тяжелое – у 19%, крайне тяже-

лое – у 13%. В интенсивной терапии нуждались 8 пациентов. Госпитализированы 37 пациентов (70%), из которых 13 в начальной стадии заболевания лечились амбулаторно. Антиметаболиты и ингибиторы кальциневрина (ИКН) были отменены (или доза препаратов была снижена) у 2/3 реципиентов, получали низкомолекулярный гепарин 73% больных, противовирусные препараты не получал никто. Пять госпитализированных больных (13,5%) умерли, и это, по-видимому, один из наиболее низких показателей летальности у пациентов после трансплантации органов. Общая выживаемость в когорте составила 90,5%, эпизодов отторжения не было. Основными лечебными мероприятиями при COVID-19 после трансплантации органов в вышеуказанной работе были редукция иммуносупрессии и применение антикоагулянтных препаратов [16].

В отечественной литературе опыт лечения больных-реципиентов почки COVID-19 представлен в немногочисленных публикациях [17–19].

Целью нашего исследования было изучить особенности клинического течения новой коронавирусной инфекции у пациентов после трансплантации почки в собственной серии наблюдений.

Материал и методы

Клиническая характеристика пациентов

В ретроспективное исследование были включены 69 пациентов с трансплантированной почкой, постоянно наблюдавшихся в МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, и заболевших COVID-19 в апреле 2020–феврале 2021 г. В исследуемой группе было 36 мужчин (52,2%) и 33 женщины (47,6%). Причиной развития хронической болезни почек (ХБП) 5-й стадии был хронический гломерулонефрит – у 33 пациентов (47,8%), диабетическая нефропатия – у 10 (14,5%), поликистоз почек – у 9 (13,0%), аномалии развития мочевой системы – у 4 (5,8%), подагрическая нефропатия – у 3 (4,3%), гипертонический нефросклероз – у 2 (2,9%), хронический пиелонефрит – у 2 (2,9%), хронический тубулоинтерстициальный нефрит – у 2 (2,9%), ишемическая болезнь почек – у 1 (1,4%), гломерулонефрит в рамках системного васкулита – у 1 (1,4%), синдром Альпорта – у 1 (1,4%), амилоидоз почек – у 1 пациента (1,4%).

Характеристика включенных в исследование больных представлена в табл. 1. Все сопутствующие заболевания и осложнения, указанные в данной таблице, были диагностированы у больных до развития COVID-19. Медиана возраста

пациентов в момент появления клинических симптомов коронавирусной инфекции составила 55,2 [43,3; 61,6] года, а срока наблюдения после ТП – 69,4 [23,5; 107,2] месяца. Абсолютное большинство реципиентов получало трехкомпонентную иммуносупрессию на основе такролимуса или циклоспорина в сочетании с микофенолатами и пероральными кортикостероидами. Излеченное острое отторжение в анамнезе было у 18,8%, хроническое отторжение – у 4,3% реципиентов. Значительная часть больных, помимо заболевания почек приведшего к терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН), имела в различных сочетаниях и другие заболевания/состояния, способные отягощать течение коронавирусной инфекции: артериальная гипертензия, посттрансплантационный СД, сердечно-сосудистые и онкологические осложнения. В послеоперационном периоде (до развития новой коронавирусной инфекции) 42% реципиентов перенесли различные вирусные инфекции: активную цитомегаловирусную инфекцию, вирусные гепатиты, инфекцию, вызванную вирусом Эпштейна–Барр. У 27,5% больных к моменту инфицирования SARS-CoV-2 имела место хроническая дисфункция трансплантата. Для оценки сосуществования у пациента двух и более заболеваний, связанных между собой единым патогенетическим механизмом или совпадающих по времени, был использован индекс коморбидности Charlson [20]. Медиана индекса коморбидности во всей когорте пациентов составила 4 [3;6] балла.

Лечение по поводу COVID-19 получали в стационаре 60 реципиентов (85,5%), амбулаторно – 9 (14,5%).

Клинические данные, результаты лабораторных и инструментальных исследований для обработки и анализа были получены из медицинской информационной системы «Эверест» МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, а также из выписок из историй болезни и амбулаторных карт пациентов, постоянно наблюдавшихся после трансплантации в нашем институте, но получавших лечение по поводу COVID-19 в других лечебных учреждениях.

Методы диагностики COVID-19

Диагноз новой коронавирусной инфекции подтверждали путем выявления РНК SARS-CoV-2 в мазках из рото- и носоглотки с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией в режиме реального времени и/или компьютерно-томографической картины легких,

типичной для вирусной пневмонии. При отрицательных результатах ПЦР дополнительным аргументом в пользу диагноза COVID-19 было обнаружение антител к SARS-CoV-2 класса IgM и роста в динамике титра антител IgG.

Таблица 1. Характеристика реципиентов ренального трансплантата с COVID-19

Table 1. Characteristics of renal transplant recipients with COVID-19

Показатель	Значение
Возраст на момент ТП, лет	48,1 [38,4;55,1]
Возраст на момент появления симптомов COVID-19, лет	55,2 [43,3;61,6]
Срок после ТП на момент появления симптомов COVID-19, мес	69,4 [23,5;107,2]
Пациенты с повторной трансплантацией, n (%)	9 (13)
Пациенты с немедленной функцией трансплантата, n (%)	53 (76,8)
Иммуносупрессия: такролимус циклоспорин А без ИКН, n (%)	57 (82,6) 11 (15,9) 1 (1,4)
Острое отторжение трансплантата в анамнезе, n (%)	13 (18,8)
Хроническое отторжение трансплантата, n (%)	3 (4,3)
Урологические осложнения после ТП, n (%)	7 (10,1)
Артериальная гипертензия, n (%)	49 (71)
Вирусные осложнения после ТП (до развития COVID-19), n (%)	29 (42)
Посттрансплантационный сахарный диабет (ПТСД), всего на инсулине, n (%)	22 (31,9) 6 (27,3)
Всего пациентов с сахарным диабетом (ПТСД и сахарный диабет как причина ХПН), n (%)	32 (46,4)
Сердечно-сосудистые осложнения после ТП, n (%)	14 (20,3)
Онкологические осложнения после ТП, n (%)	5 (7,2)
Дисфункция трансплантата (креатинин сывороточный >150 мкмоль/л) на момент появления симптомов COVID-19, n (%)	19 (27,5)
Индекс коморбидности, баллы	4 [3;6]

Лечение проводилось в соответствии с действующими на момент заболевания клиническими рекомендациями Минздрава РФ.

Методы статистической обработки

Статистический анализ проводили с помощью пакета статистических программ BioStat 7.3. Полученные данные оценены с помощью методов описательной статистики. Для оценки клинико-лабораторных показателей рассчитывали медиану и межквартильный интервал, включающий 25-й и 75-й процентиля. Статистическую значимость различий в двух группах оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Для выявления независимых предикторов неблагоприятного исхода был применен регрессионный логистический анализ. Все различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Срок от появления клинических симптомов до госпитализации пациентов составил 7 [4;10] суток, минимум – в день клинической манифестации, максимум – на 39-е сутки (позднее обращение пациента за медицинской помощью).

Среди пациентов с трансплантированной почкой, заболевших COVID-19, только у 27,5% был в анамнезе подтвержденный контакт с лицами, инфицированными SARS-CoV-2. Наиболее частыми клиническими симптомами новой коронавирусной инфекции у больных с почечным аллотрансплантатом были гипертермия, общая слабость в дебюте заболевания, кашель и одышка, но встречались также, хотя и существенно реже, аносмия, боль в груди, рвота и/или диарея (табл. 2).

При поступлении в стационар у всех отмечались признаки поражения легочной ткани различной степени выраженности, но большая часть пациентов имела объем поражения легочной ткани до 50% – КТ1 и КТ2, и только у 13% в момент госпитализации поражение соответствовало КТ3. В процессе дальнейшего наблюдения, несмотря на проводимое лечение, стало больше пациентов с КТ3, и появился пациент с КТ4 (табл. 3).

Медиана количества положительных мазков у пациента составила 1 с минимум 0 и максимумом 3. Результаты ПЦР были недоступны у 2 больных, у 60 из 67 пациентов (89,5%) хотя бы в одном мазке обнаружена РНК вируса, у 7 боль-

ных (10,5%) результаты ПЦР во всех мазках были отрицательными.

Таблица 2. Эпидемиологические данные и ранние клинические симптомы у реципиентов ренального трансплантата с инфекцией SARS-CoV-2

Table 2. Epidemiological data and early clinical symptoms in renal transplant recipients with SARS-CoV-2 infection

Факторы риска и симптомы	Число пациентов (n=69)
Подтвержденный контакт с источником SARS-CoV-2, n (%)	19 (27,5)
Гипертермия в дебюте заболевания, n (%)	59 (85,5)
Общая слабость в дебюте заболевания, n (%)	45 (65,2)
Кашель, n (%)	36 (52,2)
Одышка, n (%)	19 (27,5)
Боль в груди, n (%)	5 (7,2)
Аносмия, n (%)	10 (14,5)
Рвота и/или диарея, n (%)	5 (7,2)

Таблица 3. Результаты мультиспиральной компьютерной томографии легких у госпитализированных реципиентов с COVID-19

Table 3. Multispiral chest computed tomography results of hospitalized kidney recipients with COVID-19

Степень поражения легких по КТ при поступлении в стационар (для 60 пациентов), n (%)	КТ1	28(46,7)
	КТ2	24(40)
	КТ3	8(13,3)
	КТ4	0
Максимальная степень поражения легких по КТ (для 60 пациентов), n (%)	КТ1	24(40)
	КТ2	19(31,7)
	КТ3	16(26,7)
	КТ4	1(1,7)

Для пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией в разгар заболевания (момент максимальных проявлений клинико-лабораторных паттернов) были характерны следующие изменения лабораторных показателей: снижение гемоглобина, абсолютного количества лимфоцитов, общего белка и альбумина сыворотки, повышение креатинина, мочевины, ЛДГ, глюкозы крови, С-реактивного белка, ферритина, прокальцитонина и D-димера (табл. 4).

У ряда пациентов наблюдались серьезные осложнения: бактериальный сепсис у 8 из 69 больных (11,6%), псевдомембранозный колит – у 3 (4,3%), инфаркт миокарда – у 5 (7,2%), миокардит – у 5 (7,2%), тромбозы сосудов нижних конечностей – у 2 пациентов (2,9%).

Таблица 4. Клинико-лабораторные показатели у реципиентов ренального трансплантата с инфекцией SARS-CoV-2 в разгар заболевания

Table 4. Clinical and laboratory parameters in renal transplant recipients in the peak period of SARS-CoV-2 infection

Клинико-лабораторные показатели	Значения
Число положительных результатов ПЦР на SARS-CoV-2, Me (min;max), n=67	1 (0;3)
Гемоглобин, г/л, n=69	111,5 [95,7;130,3]
Лейкоциты, *10 ⁹ /л, n=69	8,660 [6,750;15,600]
Гранулоциты, *10 ⁹ /л, n=69	2,000 [0,675;3,500]
Лимфоциты, *10 ⁹ /л, n=69	0,500 [0,132;1,200]
Тромбоциты, *10 ⁹ /л, n=69	174,0 [121,0;202,0]
Билирубин, мкмоль/л, n=69	11,0 [8,0;15,0]
АЛТ, ед/л, n=69	31,0 [19,7;54,0]
АСТ, ед/л, n=69	32,0 [21,0;51,0]
Общий белок, г/л, n=69	59,5 [53,3;64,3]
Альбумин, г/л, n=69	32,5 [30,8;38,8]
Лактатадегидрогеназа, ед/л, n=69	339,7 [224,6;588,5]
Глюкоза крови, ммоль/л, n=69	7,10 [6,00;11,00]
Мочевина, ммоль/л, n=69	14,4 [9,5;19,2]
Креатинин крови, мкмоль/л, n=69	169,0 [126,0;260,5]
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (клиренс креатинина), n=69	38,1 [22,1;56,6]
С-реактивный белок, мг/л, n=69	34,9 [12,9;97,8]
Ферритин, мкг/л, n=69	647,0 [300,0;985,0]
Тропонин I, нг/мл, n=61	0,150 [0,035;1,840]
Прокальцитонин, нг/мл, n=69	1,050 [0,240;10,000]
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек, n=69	30,0 [26,5;35,0]
МНО, n=69	1,200 [1,038;1,330]
D-димер, нг/мл, n=69	632,0 [347,5;3630,3]

Примечания: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаргатаминотрансфераза; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; МНО – международное нормализованное отношение

Гидроксихлорохин применялся у 21 реципиентов из 69 (30,4%) (заболевших весной и летом 2020 г., в дальнейшем препарат перестали использовать), противовирусные препараты – у 16 (23,2%), антибиотики – у 59 (85,5%), кортикостероиды (метилпреднизолон, десамен-тазон) парентерально – у 33 (47,8%), биологические антицитокиновые препараты – у 11 из 69 (15,9%). Тоцилизумаб получали 7 пациен-

тов, барицитиниб – 2, левилимаб – 1, олокизу-маб, а затем тоцилизумаб – 1 больной. Гепарин нефракционированный или низкомолекулярный был назначен 52 пациентам из 69 (75,4%), пероральные антикоагулянты – 4 (5,8%), инсулин – 13 (18,8%). Не получали кислородотерапию – 20 из 69 (29%), получали увлажненный кислород через назальную канюлю – 23 (33,3%), неинвазивную ИВЛ – 12 (17,4%), инвазивную ИВЛ – 14 пациен-тов (20,3%). Проведения ЗПТ в связи с тяжелой дисфункцией ренального трансплантата потребо-вали 6 пациентов из 69 (8,7%). 5 из этих 6 пациен-тов погибли, один выздоровел с восстановлением функции трансплантата.

У большинства пациентов – 66 из 69 (95,6%) – в той или иной мере изменяли поддерживающую иммуносупрессивную терапию. Доза ИКН оста-валась прежней у 14 реципиентов из 69 (20,3%), уменьшалась со снижением целевых concentra-ций – у 46 (66,7%), ИКН были полностью отмене-ны у 9 (13%). Доза микофенолатов не изменялась у 5 реципиентов (7,6%), снижалась – у 14 (20,3%), полная отмена была выполнена у 47 (68,1%). Эверолимус был отменен у всех трех пациентов, получавших данный препарат. Пероральные кор-тикостероиды получали в прежней дозе 24 реци-пиента из 69 (34,8%), в повышенной дозе – 44 (63,8%); только одному пациенту (1,4%) кортико-стероиды внутрь были отменены на фоне при-менения метилпреднизолона внутривенно.

Выжили с функционирующим транспланта-том 53 пациента из 69 (76,8%), выжили с потерей функции трансплантата – 3 (4,3%), умерли – 13 (18,8%). Причиной смерти всех пациентов был тяжелый респираторный дистресс-синдром (РДС) с полиорганной дисфункцией, осложнив-шийся у 8 больных (61,5%) сепсисом и септиче-ским шоком.

Пациенты с неблагоприятным исходом COVID-19 были несколько старше и имели на момент заболевания большую продолжитель-ность посттрансплантационного периода в срав-нении с выжившими больными, однако различия данных показателей не были статистически зна-чимыми (табл. 5). В группе погибших больных был значимо выше индекс коморбидности, также больше было пациентов с СД. Отдельные кли-нические наблюдения свидетельствуют о тяже-лом течении COVID-19, развившемся в раннем послеоперационном периоде после ТП, особен-но на фоне лечения отторжения. У одной паци-ентки из нашей группы наблюдения на 30-е сутки после повторной аллотрансплантации трупной

почки гистологически диагностировано гуморальное отторжение. Проводилась антикризовая терапия по общепринятой схеме: плазмаферез, ритуксимаб, внутривенный иммуноглобулин. Однако на 11-е сутки после завершения терапии у пациентки появились признаки респираторной вирусной инфекции. При обследовании (мазок из носоглотки на ПЦР) подтвержден COVID-19. В последующем имело место стремительное развитие ОРДС, пациентка погибла на 3-и сутки госпитализации в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Таблица 5. Демографические показатели и сопутствующие заболевания у выживших и погибших реципиентов ренального трансплантата с COVID-19

Table 5. Demographic characteristics and comorbidity status in the survived and deceased renal transplant recipients with COVID-19

Показатель/группа	Выжили, n=56	Погибли, n=13	p
Возраст на момент ТП, лет	47,4 [36,7;54,8]	51,3 [39,9;58,4]	0,104
Возраст на момент появления симптомов COVID-19, лет	54,5 [42,7;61,3]	58,8 [45,9;63,9]	0,177
Срок после ТП на момент появления симптомов COVID-19, мес	70,3 [29,9;108,7]	42,4 [2,4;99,7]	0,510
Индекс коморбидности, баллы	4 [3;5]	5 [4;6,5]	0,047
Сахарный диабет, n (%)	14 (25,3)	8 (61,5)	0,019

Погибшие пациенты в сравнении с выжившими имели в разгар заболевания значимо более низкий уровень гемоглобина, лимфоцитов, тромбоцитов, СКФ, общего белка и альбумина и более высокие значения лейкоцитов, ЛДГ, глюкозы крови, креатинина и мочевины, С-реактивного белка, ферритина, прокальцитонина, активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ), МНО и D-димера (табл. 6).

Выжившие после COVID-19 реципиенты ренального трансплантата имели статистически значимо меньшую степень поражения легочной ткани в разгар заболевания по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в сравнении с погибшими пациентами (табл. 7).

В группе с неблагоприятным исходом новой коронавирусной инфекции было больше пациентов с бактериальными осложнениями, бактериальным сепсисом, грибковыми осложнениями, инфарктом миокарда и миокардитом. Эти паци-

Таблица 6. Лабораторные показатели, биомаркеры тяжести заболевания у выживших и погибших реципиентов ренального трансплантата с COVID-19

Table 6. Laboratory parameters, severity biomarkers in survived and deceased renal transplant recipients with COVID-19

Показатель/группа	Выжили, n=56	Погибли, n=13	p
Гемоглобин	112,4 [100,0;132,0]	81,0 [73,9;106,4]	0,004
Лейкоциты	8,000 [6,670;10,600]	17,700 [12,675;24,460]	0,001
Лимфоциты	0,629 [0,170;1,500]	0,256 [0,065;0,515]	0,040
Гранулоциты	2,450 [0,700;3,800]	0,829 [0,623;2,145]	0,118
Тромбоциты	178,5 [148,8;212,5]	119,0 [102,0;142,5]	0,001
ЛДГ	280,0 [220,0;479,0]	843,3 [450,0;1087,5]	0,021
Глюкоза крови	6,89 [5,87;8,20]	11,07 [6,30;17,69]	0,045
Креатинин	146,0 [116,7;220,3]	374,0 [193,7;545,5]	0,001
Мочевина	12,5 [8,9;16,6]	26,1 [17,4;33,8]	0,0001
СКФ	42,4 [26,9;61,0]	13,0 [8,5;29,1]	0,0001
Общий белок	61,0 [56,8;65,0]	48,2 [44,2;56,1]	0,002
Альбумин	34,0 [31,2;39,6]	31,0 [26,8;32,4]	0,043
Билирубин	11,17 [7,90;14,41]	10,70 [8,47;16,70]	0,620
АЛТ	33,2 [20,3;54,0]	23,5 [17,8;56,1]	0,409
АСТ	27,9 [21,0;47,0]	47,6 [27,9;76,7]	0,103
С-реактивный белок	29,9 [11,7;69,0]	168,6 [64,9;291,0]	0,00008
Ферритин	503 [260;762]	3313 [902;8299]	0,027
Прокальцитонин	0,450 [0,163;4,185]	14,00 [2,235;34,45]	0,003
Тропонин	0,625 [0,045;1,325]	0,060 [0,035;8,590]	0,905
АЧТВ	29,6 [25,1;32,4]	41,1 [37,8;73,9]	0,0003
МНО	1,170 [1,030;1,300]	1,420 [1,240;1,980]	0,001
D-димер	500 [245;2405]	3507 [2076;7215]	0,008

енты чаще нуждались в инвазивной ИВЛ и ЗПТ, им чаще отменяли ИКН (табл. 8).

Таблица 7. Характеристика картины мультиспиральной компьютерной томографии легких у выживших и погибших пациентов после трансплантации почки с COVID-19*

Table 7. Chest multispiral computed tomography characteristics in survived and deceased patients with COVID-19* after kidney transplantation

Показатель/группа		Выжили, n=47	Погибли, n=13	p
Максимальная степень поражения легких по КТ (для n=60), n (%)	КТ1	24	0	<0,001
	КТ2	15	3	
	КТ3	8	9	
	КТ4	0	1	

Примечание: * данные МСКТ были доступны для 47 выживших пациентов из 56

Таблица 8. Осложнения и особенности лечения выживших и погибших реципиентов ренального трансплантата с COVID-19

Table 8. Complications and treatment features in the groups of survived and deceased renal transplant recipients with COVID-19

Показатель/группа	Выжили, n=56	Погибли, n=13	p
Бактериальные осложнения, n (%)	9 (16,1)	8 (61,5)	0,002
Бактериальный сепсис, n (%)	0	8 (61,5)	<0,00001
Грибковые осложнения, n (%)	2 (3,6)	3 (23,1)	0,043
Инфаркт миокарда, n (%)	1 (1,8)	4 (30,8)	0,004
Миокардит, n (%)	2 (3,6)	3 (23,1)	0,043
Инвазивная ИВЛ, n (%)	3 (5,4)	12 (92,3)	<0,00001
Потребность в гемодиализе, n (%)	1 (1,8)	5 (38,5)	0,001
Биологическая терапия, n (%)	7 (12,5)	4 (30,8)	0,199
Отмена ИКН (для n=63), n (%)	3 (5,4)	6 (12)	0,002

Группы выживших и погибших пациентов не различались статистически значимо по частоте приема гидроксихлорохина, антибиотиков, антикоагулянтов, отмены микофенолатов, увеличения дозы пероральных стероидов, дополнительного применения стероидов парентерально, применения биологических препаратов.

При проведении многофакторного регрессионного анализа выявлены независимые предикторы смертельного исхода: бактериальный

сепсис, инвазивная ИВЛ, тяжелая дисфункция ренального трансплантата с необходимостью лечения гемодиализом (табл. 9).

Таблица 9. Предикторы летальности реципиентов ренального трансплантата с COVID-19 (логистический регрессионный анализ)

Table 9. Mortality predictors in renal transplant recipients with COVID-19 (logistic regression analysis)

Предиктор	OR	95% ДИ	p
Бактериальный сепсис – нет	0,385	0,193–0,765	<0,00001
Инвазивная ИВЛ – да	17,231	5,667–52,388	<0,00001
Гемодиализ – да	21,538	2,744–169,074	0,0006

Примечание: ДИ – доверительный интервал

Проведение инвазивной ИВЛ повышало риск смерти в 17,2 раза, гемодиализа – в 21,5 раза. Поскольку при бактериальном сепсисе, развившемся у пациентов с инфекцией COVID-19, не выжил ни один пациент, рассчитать прямой риск невозможно. По этой причине было определено протективное значение: отсутствие сепсиса снижало риск гибели пациентов в 2,6 раза.

Обсуждение

В 2019 г. появилась новая угроза для здоровья и жизни пациентов с трансплантированными органами. Известно, COVID-19 протекает значительно тяжелее у пациентов после трансплантации солидных органов. Они подвержены более длительной госпитализации и имеют худшие результаты лечения в сравнении с пациентами из общей популяции [9].

Как сообщалось ранее, передача SARS-CoV-2 в большинстве случаев происходит от бессимптомных лиц [1]. В нашем исследовании большая часть заболевших реципиентов не имела известных эпидемиологических контактов, лишь 27,5% контактировали с инфицированными лицами. Наиболее частыми симптомами, отмеченными при поступлении в стационар, были лихорадка, кашель, одышка, одна треть пациентов поступила с жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта, что существенно не отличалось от общей популяции [12, 21].

Изменения рентгенологической картины предшествовали развитию гипоксемии, как и в общей популяции заболевших COVID-19 [22], хотя принято считать, что у пациентов, получающих иммунодепрессанты, может развиваться ОРДС в

раннем периоде заболевания. У наших пациентов прогрессирование ОРДС было в большинстве случаев ассоциировано с развитием системного воспаления и присоединением бактериальной инфекции. По-видимому, может играть роль и инфицирование другими вирусами, поражающими дыхательную систему, но проведение обследования на данные вирусы по ряду причин не проводилось у наших пациентов. В одном из исследований сообщалось, что у 22,4% инфицированных SARS-CoV-2 (11 из 40) были выявлены и другие респираторные вирусы; а у 127 пациентов с другими вирусами у 11 (8,66%) имела место коинфекция SARS-CoV-2 [1].

Как известно, для многих пациентов с COVID-19 общей чертой является наличие лимфопении, которая особенно выражена у пациентов с тяжелым течением заболевания. Возможно, сниженные уровни циркулирующих лимфоцитов у пациентов могут отражать их массовую миграцию в воспаленные ткани или использование стероидной терапии. В некоторых исследованиях сообщалось о значительном истощении пула Т-клеток во вторичных лимфоидных органах пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [23, 24], хотя потенциальные механизмы, ответственные за данное явление, до конца не изучены. Тем не менее, в нашем исследовании низкое число лимфоцитов было связано с респираторной декомпенсацией и фатальным исходом. Таким образом, тяжелая лимфопения представляет собой неблагоприятный прогностический фактор у реципиентов ренального трансплантата с COVID-19. Погибшие пациенты имели также более высокие значения лейкоцитов в разгар заболевания в сравнении с выжившими, что в сочетании со значимо более высоким уровнем прокальцитонина свидетельствует, по-видимому, о присоединении бактериального сепсиса. В группе наших больных с неблагоприятным исходом был более высокий уровень С-реактивного белка и ферритина. Аналогично, по данным литературы, более высокие уровни маркеров воспаления в крови (включая С-реактивный белок, ферритин и D-димер), повышенное отношение нейтрофилов к лимфоцитам, высокие уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке, а также прокальцитонина [25–27] были связаны с тяжестью заболевания и смертью.

У погибших от COVID-19 пациентов отмечены значимо более низкие уровни тромбоцитов, более высокие значения D-димера и ЛДГ, что означает с высокой долей вероятности развитие

системного микрососудистого тромбоза, способствующего наступлению фатального исхода. Опубликованные данные подтверждают, что коронавирусная болезнь осложняется коагулопатией, а именно – диссеминированным внутрисосудистым свертыванием при отсутствии клинически явных тромбозомболических событий [25, 28] в начале болезни, хотя в дальнейшем могут развиваться и тромбозы сосудов крупного калибра. S. Cui et al. сообщили о 81 случае венозных тромбозов на фоне COVID-19 у пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии, при этом 40% больных из тех, кому не проводили тромбопрофилактику, умерли [26]. Представленные данные в очередной раз подтверждают важность назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19, и особенно – у реципиентов ренального трансплантата, поскольку данная группа пациентов имеет, как правило, и другие факторы риска развития тромботических событий.

В нашей серии наблюдении общий уровень летальности реципиентов почечного трансплантата с новой коронавирусной инфекцией составил 18,8%, что соответствует публикациям с аналогичными показателями – от 6% до 30% [9, 11, 22, 29]. Уровень смертности от COVID-19 в общей популяции составил 8% в Нью-Йорке, 14% – в Италии и 12% в Испании. У госпитализированных этот показатель значительно варьирует, но достигает более высоких значений, чем при COVID-19 в целом. В первоначальном исследовании, проведенном в Китае, среди 191 госпитализированного пациента уровень летальности составил 28% [30].

Мы не обнаружили между группами с благоприятным и неблагоприятным исходами значимой разницы в возрасте и сроках после ТП, хотя в ряде публикаций описан более зрелый возраст и меньшие сроки после трансплантации как предикторы летальности [12, 14]. Возможно, это связано с недостаточно большим числом пациентов в нашей когорте. Выполненное нами исследование подтвердило наличие мультиморбидности у реципиентов ренального трансплантата, заболевших COVID-19. Так, артериальная гипертензия имела место у 49% больных, СД – у 32%, ССЗ – у 14%; вирусные осложнения в анамнезе (цитомегаловирусная инфекция, вирус Эпштейна–Барр) наблюдались у 29% реципиентов в разные сроки после трансплантации. В группе погибших реципиентов были значимо выше индекс коморбидности и доля пациентов, страдавших СД.

У пациентов, умерших от новой коронавирусной инфекции, отмечались более высокие значения мочевины и креатинина сыворотки в разгар заболевания в сравнении с выжившими больными. В целом острое почечное повреждение (ОПП) трансплантата 3-й стадии развилось у 6 пациентов, из них 5 погибли. Всем этим пациентам проводили ЗПТ – гемодиализ. Причины ОПП у реципиентов солидных органов могут быть различными – обсуждается острый канальцевый некроз, прямой цитотоксический эффект коронавируса, развитие острого отторжения трансплантата вследствие редукции иммуносупрессии, тромботическая микроангиопатия [29, 30]. Распространенной теорией развития ОПП у пациентов является неконтролируемый цитокиновый шторм и развитие полиорганной недостаточности на фоне COVID-19 [31].

Причиной смерти пациентов в нашем исследовании был тяжелый РДС с полиорганной дисфункцией (включая ОПП), нередко осложнявшийся сепсисом и септическим шоком.

Как уже было отмечено выше, до сих пор не ясно, является ли иммуносупрессивное лечение независимым фактором риска тяжелого течения и смерти от коронавирусной инфекции. Первоначальное предположение о том, что иммунодефицитный статус ограничивает цитокиновый шторм и приводит к более легкому течению заболевания [32], было опровергнуто последующими данными. Напротив, реципиенты, инфицированные COVID-19, имеют высокий риск необратимых осложнений, фактически вызванных вторичным иммунодефицитом. Поэтому большинству наших пациентов производилось контролируемое снижение объема иммуносупрессии. Обращает на себя внимание, что в группе умерших пациентов было больше больных, которым осуществлена полная отмена ИКН. По-видимому, можно объяснить данный факт тем, что отмену ИКН проводили больным с изначально более тяжелым течением инфекции SARS-CoV-2.

В настоящее время имеется очень мало данных об оптимальном лечении перенесших трансплантацию пациентов с положительным тестом на SARS-CoV-2, включая стратегии по снижению или модификации иммуносупрессии. Группа трансплантологов из Лондона снижала иммуносупрессивную терапию у 27%, полностью отменяла – у 31% и не изменяла – у 5% пациентов. Наиболее часто отменяемым был препарат из группы антиметаболитов (91%). Применение ИКН было уменьшено в 32% случаев (65/204) и

прекращено в 58%. Конверсия с такролимуса или mTOR-ингибитора на циклоспорин произведена у 7% пациентов. Эверолимус был уменьшен в 7% и отменен в 67% случаев [33–35].

Кортикостероиды являются краеугольным камнем многих схем поддерживающей иммуносупрессии, а также они показали однозначную эффективность при лечении пациентов с тяжелой коронавирусной инфекцией в ряде многоцентровых исследований. С одной стороны, кортикостероиды уменьшают выраженность цитокинового шторма, с другой – могут подавлять иммунный ответ, снижать клиренс патогенов, если их вводить на ранних этапах терапии SARS-CoV-2 или при легкой форме заболевания [36–42]. В нашей серии наблюдений кортикостероиды парентерально были назначены 33 госпитализированным (47,8%). Пероральные кортикостероиды получали в прежней дозе 24 реципиентов из 69 (34,8%), в повышенной дозе – 44 (63,8%); только одному пациенту (1,4%) кортикостероиды внутрь были отменены на фоне применения метилпреднизолона внутривенно.

До настоящего времени нет единого мнения о том, какой фармакотерапевтической стратегии следует придерживаться при лечении новой коронавирусной инфекции. Поддерживающая терапия остается основой лечения COVID-19, и в настоящее время не существует противовирусных препаратов с доказанной эффективностью. Большинство наших пациентов получали гидроксихлорохин, противомаларийный препарат с активностью *in vitro* против SARS-CoV-2, поскольку действующие на тот момент Клинические рекомендации МЗ РФ поддерживали такой вариант лечения. Однако недавние данные крупного обсервационного исследования [29] и рандомизированного контролируемого исследования [43] не подтвердили значительного преимущества этого препарата для лечения или профилактики COVID-19.

В начале пандемии COVID-19 также предпринимались попытки использования антиретровирусных препаратов. Однако было показано, что у пациентов, принимающих ингибиторы протеаз, необходимы резко сниженные суточные дозы и увеличенные интервалы между приемами ИКН [44–50]. Было подсчитано [51], что период полувыведения ИКН увеличивался в 5–20 раз из-за системного ингибирования CYP3A и ABCB1, что привело к режиму дозирования: 0,5–1 мг один раз в неделю для Тас и 25 мг каждые 1–2 дня для циклоспорина А у реципиентов трансплантата

Выводы

почки и печени. В целом эти данные убедительно свидетельствуют о том, что проведение терапии лопинавиром у реципиентов трансплантата, получавших ИКН, без корректировки дозировки приведет к чрезвычайно высоким и стойким концентрациям препаратов в крови и чрезмерной иммуносупрессии. Нередко упреждающего снижения дозы циклоспорина или такролимуса оказывалось недостаточно [52]. В настоящее время ингибиторы протеаз не применяются у пациентов с COVID-19, в том числе – у больных с трансплантированными органами.

При развитии признаков системного гипервоспаления (обозначаемые как «цитокиновый шторм») в большинстве центров использовались анти-интерлейкиновые агенты. Эти препараты показали себя особенно эффективными у тех пациентов, у кого наблюдалось увеличение потребности в кислородной поддержке [53–55]. У наших пациентов использовали преимущественно антагонист рецептора ИЛ-6 тоцилизумаб (7 пациентов). Блокаторы ИЛ-6 были использованы всего у 9 пациентов (13%). Вместе с этим, КТЗ-4 было у 17, а КТ2 – у 19 пациентов. Теоретически – это то количество больных, у которых были показания к назначению блокаторов ИЛ-6. По данным литературы, эта, пожалуй, единственная группа препаратов, которая улучшает исходы заболевания у всех субпопуляций пациентов (тяжелых, крайне тяжелых, получавших неинвазивную и инвазивную ИВЛ и т.д.). Мы не обнаружили влияния биологических препаратов на исход, однако это может быть связано с тем, что пациентов, получавших такую терапию, в нашей когорте было немного. Ретроспективно можно говорить о том, что в представленной когорте не менее 50% пациентов – это пациенты с КТ2-4 – могли бы получать блокаторы ИЛ-6, но не получали ввиду ограниченного доступа последних.

В 2021 году быстро пополняется арсенал вакцин против SARS-CoV-2, имеющих высокую эффективность и низкую частоту серьезных нежелательных явлений [56]. По-видимому, вакцинация является единственным надежным способом предотвращения тяжелых форм COVID-19 и смертельных исходов, ассоциированных с данной вирусной инфекцией, у пациентов с трансплантированными органами.

1. Выжили с функционирующим трансплантатом 76,8% пациентов с COVID-19, выжили с потерей функции трансплантата – 3 (4,3%), умерли – 13 (18,8%). Причиной смерти пациентов был тяжелый респираторный дистресс-синдром с полиорганной дисфункцией. Не выявлено различий между группами выживших и погибших в возрасте и сроках после трансплантации на момент заболевания, однако в группе умерших был значимо выше индекс коморбидности и больше пациентов с сахарным диабетом.

2. Погибшие пациенты в сравнении с выжившими имели в разгар заболевания значимо более низкий уровень гемоглобина, лимфоцитов, тромбоцитов, скорости клубочковой фильтрации, общего белка и альбумина и более высокие значения лейкоцитов, лактатдегидрогеназы, глюкозы крови, креатинина и мочевины, С-реактивного белка, ферритина, прокальцитонина, активированного частичного тромбопластинового времени, международного нормативного отношения и D-димера, что подтверждает роль чрезмерного системного воспалительного ответа, специфической коагулопатии, сепсиса и дисфункции трансплантата при неблагоприятном исходе заболевания.

3. При проведении многофакторного регрессионного анализа выявлены независимые предикторы смертельного исхода у реципиентов ренального трансплантата с COVID-19: бактериальный сепсис, инвазивная ИВЛ, тяжелая дисфункция ренального трансплантата с необходимостью лечения гемодиализом.

4. Модификация иммуносупрессивной терапии у реципиентов с COVID-19, как правило, необходима при развитии COVID-19, однако принятие решения о снижении объема иммуносупрессии должно быть персонализированным с учетом тяжести вирусной инфекции, возраста пациента, сопутствующих заболеваний, сроков после трансплантации и риска отторжения.

5. Поскольку эффективность противовирусной и биологической терапии при инфекции SARS-CoV-2 до конца не установлена, а риск смерти крайне высок, оптимальным подходом следует считать предупреждение развития COVID-19 у реципиентов ренального трансплантата с помощью вакцинации, хотя требуются дальнейшие клинические исследования как лечебных, так и профилактических стратегий.

Список литературы/References

1. Fishman JA, Grossi PA. Novel Coronavirus-19 (COVID-19) in the immunocompromised transplant recipient: #Flatteningthecurve. *Am J Transplant.* 2020;20(7):1765–1767. PMID: 32233057 <https://doi.org/10.1111/ajt.15890>
2. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020;323(20):2052–2059. PMID: 32320003 <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
3. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10239):1763–1770. PMID: 32442528 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2)
4. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle Region – case series. *N Engl J Med.* 2020;382(21):2012–2022. PMID: 32227758 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004500>
5. Wadhwa RK, Wadhwa P, Gaba P, Figueroa JF, Joynt Maddox KE, Yeh RW, et al. Variation in COVID-19 hospitalizations and deaths across New York City Boroughs. *JAMA.* 2020;323(21):2192–2195. PMID: 32347898 <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7197>
6. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, Seethamraju H, Parides M, Hemmige V, et al. Covid-19 and kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2475–2477. PMID: 32329975 <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011117>
7. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA, Dube GK, Ratner LE, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant.* 2020;20(7):1800–1808. PMID: 32330343 <https://doi.org/10.1111/ajt.15941>
8. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007;357(25):2601–2614. PMID: 18094380 <https://doi.org/10.1056/NEJMra064928>
9. Cravedi P, Mothi SS, Azzi Y, Haverly M, Farouk SS, Pérez-Sáez MJ, et al. COVID-19 and kidney transplantation: results from the TANGO International Transplant Consortium. *Am J Transplant.* 2020;20(11):3140–3148. PMID: 32649791 <https://doi.org/10.1111/ajt.16185>
10. Favà A, Cucchiari D, Montero N, Toapanta N, Centellas J, Vila-Santandreu A, et al. Clinical characteristics and risk factors for severe COVID-19 in hospitalized kidney transplant recipients: a multicentric cohort study. *Am J Transplant.* 2020;20(11):3030–3041. PMID: 32777153 <https://doi.org/10.1111/ajt.16246>
11. Fernández-Ruiz M, Andrés A, Loínez C, Delgado JF, López-Medrano F, San Juan R, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: a single-center case series from Spain. *Am J Transplant.* 2020;20(7):1849–1858. PMID: 32301155 <https://doi.org/10.1111/ajt.15929>
12. Nair V, Jandovitz N, Hirsch JS, Nair G, Abate M, Bhaskaran M, et al. COVID-19 in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2020;20(7):1819–1825. PMID: 32351040 <https://doi.org/10.1111/ajt.15967>
13. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, Econimo L, Valerio F, Pola A, et al. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV-2 pneumonia. *Kidney Int.* 2020;97(6):1083–1088. PMID: 32354634 <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.002>
14. Loupy A, Aubert O, Reese PP, Bastien O, Bayer F, Jacquelinet C. Organ procurement and transplantation during the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020;395(10237):e95–e96. PMID: 32407668 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31040-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31040-0)
15. Pascual J, Melilli E, Jiménez-Martín C, González-Monte E, Zárraga S, Gutiérrez-Dalmau A, et al. COVID-19-related mortality during the first 60 days after kidney transplantation. *Eur Urol.* 2020;78(4):641–643. PMID: 32624283 <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.06.036>
16. Fellidin M, Söfteland JM, Magnusson J, Ekberg J, Karason K, Schult A, et al. Initial report from a Swedish high-volume transplant center after the first wave of the COVID-19 pandemic. *Transplantation.* 2021;105(1):108–114. PMID: 32826796 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003436>
17. Готье С.В., Шевченко А.О., Цирульникова О.М., Хомяков С.М., Котенко О.Н., Виноградов В.Е. и др. Особенности клинического течения коронавирусной инфекции COVID-19 у реципиентов сердца, почки, печени: первые результаты национального многоцентрового наблюдательного исследования «РОККОР-реципиент». *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2020;22(3):8–17.
18. Gautier SV, Shevchenko AO, Tsurulnikova OM, Khomyakov SM, Kotenko ON, Vinogradov VE, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from National multicenter observational study "ROKKOR-RECIPIENT". *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2020;22(3):8–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-3-8-17>
19. Котенко О.Н., Артюхина Л.Ю., Фролова Н.Ф., Столярев Е.С. Особенности ведения реципиентов почечного трансплантата с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2021 Jan 26;22(4):69–74. Kotenko ON, Artyukhina LY, Frolova NF, Stolyarevich ES. Clinical course and approaches to therapy in kidney transplant recipients with the novel COVID-19 disease. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2020;22(4):69–74. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-4-69-74>
20. Степанович О.В., Сеидов К.С., Асфандияров Ф.Р. Первый опыт лечения новой коронавирусной инфекции у пациентов, перенесших операцию трансплантации почки, в амбулаторных условиях. *Прикаспийский вестник медицины и фармации.* 2020;1(3–4):33–38. Stepanovich OV, Seidov KS, Asfandiarov FR. First experience in treating a new coronavirus infection in patients who underwent kidney transplant surgery on an outpatient basis. *Caspian Journal of Medicine and Pharmacy.* 2020;1(3–4):33–38. (In Russ.). <https://doi.org/10.17021/2020/1.3-4.33.38>
21. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–383. PMID: 3558716 [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
22. Diao B, Feng Z, Wang C, Wang H, Liu L, Wang C, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *Nat Commun.* 2021;12(1):2506.

- PMID: 33947851 <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22781-1>
22. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. PMID: 32031570 <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
 23. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420–422. PMID: 32085846 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
 24. Feng Z, Diao B, Wang R, Wang G, Wang C, Tan Y, et al. The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) directly decimates human spleens and lymph nodes. Infectious diseases (except HIV/AIDS). Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.27.20045427v1> [Accessed August 13, 2021]. <https://doi.org/10.1101/2020.03.27.20045427>
 25. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, 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;8(5):475–481. PMID: 32105632 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
 26. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1421–1424. PMID: 32271988 <https://doi.org/10.1111/jth.14830>
 27. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, 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;180(7):934–943. PMID: 32167524 <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
 28. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2411–2418. PMID: 32379955 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012410>
 29. Chu KH, Tsang WK, Tang CS, Lam MF, Lai FM, To KF, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int*. 2005;67(2):698–705. PMID: 15673319 <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.67130.x>
 30. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. PMID: 31986264 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
 31. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. PMID: 32171076 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
 32. Noble R, Tan MY, McCulloch T, Shantier M, Byrne C, Hall M, et al. Collapsing glomerulopathy affecting native and transplant kidneys in individuals with COVID-19. *Nephron*. 2020;144(11):589–594. PMID: 32894838 <https://doi.org/10.1159/000509938>
 33. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2012;76(1):16–32. PMID: 22390970 <https://doi.org/10.1128/MMBR.05015-11>
 34. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients: the facts during the third epidemic. *Liver Transpl*. 2020;26(6):832–834. PMID: 32196933 <https://doi.org/10.1002/lt.25756>
 35. Marinaki S, Tsiakas S, Korogianou M, Grigorakos K, Papalois V, Bolelis I. A systematic review of COVID-19 infection in kidney transplant recipients: a universal effort to preserve patients' lives and allografts. *J Clin Med*. 2020;9(9):2986. PMID: 32947798 <https://doi.org/10.3390/jcm9092986>
 36. Berger SP, Sommerer C, Witke O, Tedesco H, Chadban S, Mulgaonkar S, et al. Two-year outcomes in de novo renal transplant recipients receiving everolimus-facilitated calcineurin inhibitor reduction regimen from the TRANSFORM study. *Am J Transplant*. 2019;19(11):3018–3034. PMID: 31152476 <https://doi.org/10.1111/ajt.15480>
 37. Guillen E, Pinedo GJ, Revuelta I, Rodriguez D, Bodro M, Moreno A, et al. Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation? *Am J Transplant*. 2020;20(7):1875–1878. PMID: 32198834 <https://doi.org/10.1111/ajt.15874>
 38. Zhang H, Chen Y, Yuan Q, Xia Q-X, Zeng X-P, Peng J-T, et al. Identification of kidney transplant recipients with coronavirus disease 2019. *Eur Urol*. 2020;77(6):742–747. PMID: 32249089 <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.03.030>
 39. Huang J, Lin H, Wu Y, Fang Y, Kumar R, Chen G, et al. COVID-19 in posttransplant patients—report of 2 cases. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1879–1881. PMID: 32243697 <https://doi.org/10.1111/ajt.15896>
 40. Chen S, Yin Q, Shi H, Du D, Chang S, Ni L, et al. A familial cluster, including a kidney transplant recipient, of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1869–1874. PMID: 32243690 <https://doi.org/10.1111/ajt.15903>
 41. Seminari E, Colaneri M, Sambo M, Gallazzi I, Matteo AD, Roda S, et al. SARS Cov-2 infection in a renal-transplanted patient: A case report. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1882–1884. PMID: 32243672 <https://doi.org/10.1111/ajt.15902>
 42. Gandolfini I, Delsante M, Fiaccadori E, Zaza G, Manenti L, Degli Antoni A, et al. COVID-19 in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1941–1943. PMID: 32233067 <https://doi.org/10.1111/ajt.15891>
 43. Zhu L, Xu X, Ma K, Yang J, Guan H, Chen S, et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1859–1863. PMID: 32181990 <https://doi.org/10.1111/ajt.15869>
 44. Zhong Z, Zhang Q, Xia H, Wang A, Liang W, Zhou W, et al. Clinical characteristics and immunosuppressant management of coronavirus disease 2019 in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1916–1921. PMID: 32282986 <https://doi.org/10.1111/ajt.15928>
 45. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(6):517–525. PMID: 32492293 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2016638>
 46. WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19. Available at: <https://www.who.int/news/item/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19> [Accessed August 13, 2021].
 47. van Maarseveen EM, Rogers CC, Tro-

- fe-Clark J, van Zuilen AD, Mudrikova T. Drug-drug interactions between antiretroviral and immunosuppressive agents in HIV-infected patients after solid organ transplantation: a review. *AIDS Patient Care STDS*. 2012;26(10):568–581. PMID: 23025916 <https://doi.org/10.1089/apc.2012.0169>
48. Marfo K, Greenstein S. Antiretroviral and immunosuppressive drug-drug interactions in human immunodeficiency virus-infected liver and kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2009;41(9):3796–3799. PMID: 19917390 <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.06.186>
49. Frassetto LA, Browne M, Cheng A, Wolfe AR, Roland ME, Stock PG, et al. Immunosuppressant pharmacokinetics and dosing modifications in HIV-1 infected liver and kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2007;7(12):2816–2820. PMID: 17949460 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.02007.x>
50. Jain AB, Venkataramanan R, Eghtesad B, Marcos A, Ragni M, Shapiro R, et al. Effect of coadministered lopinavir and ritonavir (Kaletra) on tacrolimus blood concentration in liver transplantation patients. *Liver Transpl*. 2003;9(9):954–960. PMID: 12942457 <https://doi.org/10.1053/jlts.2003.50171>
51. Bickel M, Anadol E, Vogel M, Hofmann WP, von Hentig N, Kuetscher J, et al. Daily dosing of tacrolimus in patients treated with HIV-1 therapy containing a ritonavir-boosted protease inhibitor or raltegravir. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(5):999–1004. PMID: 20202988 <https://doi.org/10.1093/jac/dkq054>
52. Jain AKB, Venkataramanan R, Fridell JA, Gadomski M, Shaw LM, Ragni M, et al. Nelfinavir, a protease inhibitor, increases sirolimus levels in a liver transplantation patient: a case report. *Liver Transpl*. 2002;8(9):838–840. PMID: 12200787 <https://doi.org/10.1053/jlts.2002.34921>
53. Bartiromo M, Borch B, Botta A, Bagalà A, Lugli G, Tilli M, et al. Threatening drug-drug interaction in a kidney transplant patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Transpl Infect Dis*. 2020;22(4):e13286. PMID: 32279418 <https://doi.org/10.1111/tid.13286>
54. Chen C-Y, Wang F-L, Lin C-C. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006;44(2):173–175. PMID: 16615675 <https://doi.org/10.1080/15563650500514558>
55. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(1):105949. PMID: 32205204 <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
56. Aslam S, Goldstein DR, Vos R, Gelman AE, Kittleson MM, Wolfe C, et al. COVID-19 vaccination in our transplant recipients: the time is now. *J Heart Lung Transplant*. 2021;40(3):169–171. PMID: 33487534 <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.12.009>

Информация об авторах

Русудана Отаровна Кантария	канд. мед. наук, доцент кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов, врач-нефролог отделения трансплантации почки ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского 35% – разработка дизайна исследования, сбор материала, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи
Ян Геннадиевич Мойсюк	проф., д-р мед. наук, руководитель отдела трансплантологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, https://orcid.org/0000-0002-0002-9183 , moysyuktrans@list.ru 10% – редактирование текста рукописи, окончательное утверждение версии для публикации
Елена Ивановна Прокопенко	д-р мед. наук, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, https://orcid.org/0000-0002-7686-9816 30% – разработка концепции исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи
Артем Ромэнович Карапатьян	младший научный сотрудник, врач-хирург отделения трансплантации почки ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, https://orcid.org/0000-0002-6276-6648 , ark_136@mail.ru 10% – анализ данных, написание и оформление текста рукописи
Александр Александрович Аммосов	канд. мед. наук, врач-хирург отделения трансплантации печени ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского 5% – курация пациентов в инфекционном отделении, сбор материала
Александра Викторовна Макевнина	заведующий терапевтическим отделением с дневным стационаром консультативно-диагностического центра ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского 5% – курация пациентов в инфекционном отделении, сбор материала
Анна Алексеевна Гайдарова	младший научный сотрудник отдела трансплантологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, https://orcid.org/0000-0003-2391-502X 5% – курация пациентов, формирование базы данных

Information about the authors

Rusudana O. Kantariya	Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs, Nephrologist of the Department of Kidney Transplantation, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy 35%, development of study design, collection of material, data analysis and interpretation, writing the text of the manuscript
Yan G. Moysyuk	Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Transplantology, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, https://orcid.org/0000-0002-0002-9183 , moysyuktrans@list.ru 10%, manuscript editing, final approval of the version for publication
Elena I. Prokopenko	Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, https://orcid.org/0000-0002-7686-9816 30%, research concept development, data analysis and interpretation, writing the text of the manuscript
Artem R. Karapityan	Junior Researcher, Surgeon of the Department of Kidney Transplantation, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, https://orcid.org/0000-0002-6276-6648 , ark_136@mail.ru 10%, data analysis, writing and formatting the manuscript text
Alexandr A. Ammosov	Cand. Sci. (Med.), Surgeon of the Department of Liver Transplantation, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy 5%, patient management at Infectious Disease Unit, collection of material
Aleksandra V. Makevnina	Chief of the Department of Therapy with a daytime patient facility at Consultative and Diagnostic Center, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy 5%, patient management at Infectious Disease Unit, collection of material
Anna A. Gaydarova	Junior Researcher of the Department of Transplantology, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, https://orcid.org/0000-0003-2391-502X 5%, patient management, data base formation

Статья поступила в редакцию 07.09.2021;
одобрена после рецензирования 20.09.2021;
принята к публикации 29.09.2021

The article was received on September 7, 2021;
approved after reviewing September 20, 2021;
accepted for publication September 29, 2021