

Особенности течения и исходы COVID-19 у реципиентов печени: одноцентровое поперечное исследование

С.Э. Восканян, А.И. Сушков[✉], В.С. Рудаков, Д.С. Светлакова,
М.В. Попов, А.Н. Пашков, М. Муктаржан, А.С. Лукьянчикова
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,
123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23

[✉]Автор, ответственный за переписку: Александр Игоревич Сушков, канд. мед. наук, заведующий лабораторией новых хирургических технологий ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, sushkov.transpl@gmail.com

Аннотация

Актуальность. Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) оказала существенное влияние на все сферы здравоохранения, в том числе на донорство и трансплантацию органов. Несмотря на это, масштабные отечественные исследования, анализирующие особенности течения и исходы COVID-19 у реципиентов печени, до настоящего времени проведены не были.

Цель. Определить распространенность, особенности клинического течения, тяжесть, исходы COVID-19, а также оценить безопасность и эффективность вакцинации для профилактики заболевания у реципиентов печени.

Материал и методы. В одноцентровое поперечное исследование включены данные о 260 реципиентах печени (71% от всех пациентов, имевших риск заболевания COVID-19), оперированных в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна в период с мая 2010 по сентябрь 2021 г. Сбор данных проводили во время телефонного или очного опроса пациентов в период с 6 по 20 сентября 2021 г. Также анализировали результаты лабораторных и инструментальных тестов, иную медицинскую документацию, если проводилось стационарное лечение.

Результаты. На середину сентября 2021 года заболеваемость COVID-19 после трансплантации печени составила 31% (75 случаев у 260 реципиентов). Бессимптомное течение отмечено у 11 пациентов (15%). Госпитализация в стационар потребовалась в 18 наблюдениях (28%). В одном случае инфекция COVID-19 стала причиной летального исхода. Летальность и смертность в исследуемой когорте составили 1% и 0,4% соответственно. Факторами риска, статистически значимо повышающими вероятность инфицирования SARS-CoV-2, стали контакт с заболевшим (ОШ: 12,9; 95%ДИ: 6,6–25,0) и пренебрежение мерами неспецифической профилактики (ОШ: 2,0; 95%ДИ: 1,1–3,7). Возраст реципиента от 60 и более лет значимо повышал риск тяжелого течения инфекции (ОШ: 5,0; 95%ДИ: 1,3–18,7).

Ни одна из использованных схем иммуносупрессивной терапии статистически значимо не повышала риск тяжелого течения заболевания. Применение такролимуса в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами снижало риск тяжелого течения (ОШ: 0,2; 95%ДИ: 0,1–0,95).

Вакцинация против SARS-CoV-2, которая была проведена 42 реципиентам (17%), не сопровождалась серьезными нежелательными явлениями и существенно снижала риск заболевания COVID-19 (ОШ: 7,2; 95%ДИ: 1,7–31,3). Частота обнаружения специфических антител класса IgG к SARS-CoV-2 составила 94% у реципиентов, перенесших заболевание, и 45% – среди вакцинированных ($p < 0,001$). Достигнутый уровень коллективного иммунитета против COVID-19 в анализируемой когорте составил 48%.

Заключение. Взрослые реципиенты печени не подвержены избыточному риску заболевания COVID-19. Должное соблюдение профилактических мер и вакцинация позволяют значимо сократить риски заражения и тяжелого течения инфекции. Объективные данные о том, что прием иммуносупрессивной терапии повышает риск тяжелого течения COVID-19 у реципиентов печени, отсутствуют. В условиях продолжающейся пандемии COVID-19 монотерапию такролимусом возможно рассматривать как наиболее безопасную схему поддерживающей иммуносупрессии.

Ключевые слова: трансплантация печени, COVID-19, вакцинация, иммуносупрессивная терапия

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

Для цитирования: Восканян С.Э., Сушков А.И., Рудаков В.С., Светлакова Д.С., Попов М.В., Пашков А.Н. и др. Особенности течения и исходы COVID-19 у реципиентов печени: одноцентровое поперечное исследование. *Трансплантология*. 2022;14(1):20–33. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-1-20-33>

Clinical course and outcomes of COVID-19 infection in liver transplant recipients: single-center cross-sectional study

S.E. Voskanyan, A.I. Sushkov[✉], V.S. Rudakov, D.S. Svetlakova,
M.V. Popov, A.N. Pashkov, M. Muktarzhan, A.S. Lukianchikova
State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency,
23 Marshal Novikov St., Moscow 123098 Russia

[✉]Corresponding author: Alexander I. Sushkov, Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory of New Surgical Technologies, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, sushkov.transpl@gmail.com

Abstract

Background. The novel coronavirus infection (COVID-19) pandemic has had a significant impact on all areas of health care system, including organ donation and transplantation. Despite this, there were no large Russian studies of COVID-19 course and outcomes in liver transplant recipients.

The study purpose was to determine prevalence, clinical course, severity, outcomes of COVID-19, as well as to assess the safety and efficiency of vaccination for disease prevention in liver transplant recipients.

Material and methods. 260 recipients (71% of all patients at risk of COVID-19 disease) who underwent liver transplantation at State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center from May 2010 to September 2021 were included in a single-center cross-sectional study. Data collection was performed during a telephone or face-to-face interview from September 6, 2021 to September 20, 2021. If patients were hospitalized with COVID-19, we also analyzed the results of laboratory and instrumental tests, other medical documentation.

Results. By mid-September 2021, the incidence of COVID-19 after liver transplantation was 31% (75 cases in 260 recipients). Asymptomatic course was observed in 11 (15%) patients. Hospitalization was required in 18 (28%) cases. In one case, COVID-19 infection was the cause of death. Mortality and death rate in the study cohort were 1% (1/75) and 0.4% (1/260), respectively. Risk factors that statistically significantly increased the likelihood of infection with SARS-CoV-2 were contact with the patient (OR: 12.9; 95% CI: 6.6 - 25.0) and non-compliance with non-specific prophylaxis measures (OR: 2.0; 95% CI: 1.1 - 3.7). The recipient's age of 60 years or more significantly increased the risk of severe infection (OR 5.0; 95% CI: 1.3 - 18.7). None of the immunosuppressive therapy regimens significantly increased the risk of severe disease. Tacrolimus monotherapy or in combination with other drugs reduced the risk of severe COVID-19 (OR: 0.2; 95% CI: 0.1 - 0.95). Vaccination against SARS-CoV-2, which was performed in 42 (17%) recipients, did not cause serious adverse events and significantly reduced the risk of COVID-19 disease (OR: 7.2; 95% CI: 1.7 - 31.3). The detection rate of specific IgG antibodies to SARS-CoV-2 was 94% in recipients who had undergone the disease and 45% among those vaccinated ($p < 0.001$). The achieved level of herd immunity against COVID-19 in the analyzed cohort was 48%.

Conclusion. Adult liver transplant recipients are not at an excessive risk of COVID-19 disease. Compliance with preventive measures and vaccination can significantly reduce the risks of infection and severe infection. There is no objective evidence that immunosuppressive therapy increases the risk of severe COVID-19 in liver transplant recipients. In the context of the ongoing COVID-19 pandemic, tacrolimus monotherapy may be considered as a safe regimen of maintenance immunosuppression.

Keywords: liver transplantation, COVID-19, vaccination, immunosuppressive therapy

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest
FINANCING The study was performed without external funding

For citation: Voskanyan SE, Sushkov AI, Rudakov VS, Svetlakova DS, Popov MV, Pashkov AN, et al. Clinical course and outcomes of COVID-19 infection in liver transplant recipients: single-center cross-sectional study. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2022;14(1):20–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-1-20-33>

АИГ – аутоиммунный гепатит
ГКС – глюкокортикостероиды
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИКР – интерквартальный размах
КТ – компьютерная томография
ОШ – отношение шансов
ПБЦ – первичный билиарный цирроз
ПСХ – первичный склерозирующий холангит

СЗП – свежезамороженная плазма
ЦП – цирроз печени
CyA – циклоспорин А
Eve – эверолимус
MPA – микофенолаты
Ster – глюкокортикостероиды
Tac – такролимус
95%ДИ – 95% доверительный интервал

Введение

За последние десятилетия пандемия новой коронавирусной инфекции стала одним из наиболее глобальных вызовов для систем здравоохранения многих стран [1, 2]. Распространение COVID-19 оказало существенное негативное влияние на активность донорских и трансплантационных программ по всему миру [3, 4]. Невозможность обеспечить должный уровень инфекционной безопасности трансплантируемых органов в новых, постоянно меняющихся условиях, а также неизбежная потребность в использовании иммуносупрессивной терапии в послеоперационном периоде нередко приводили к полной остановке трансплантаций в ряде центров. Перепрофилирование ряда крупных клиник под инфекционные стационары, привлечение врачей и сестринского персонала к лечению пациентов с COVID-19, изоляция после контакта с инфицированными и заболеваемость среди сотрудников также существенно осложнили и изменили сложившийся порядок работы донорских и трансплантационных команд [5].

Тем не менее, спустя некоторое время большинству центров трансплантации удалось адаптироваться к новым условиям и продолжить работу. По данным Российского трансплантологического общества в 2020 году [6] по сравнению с 2019 годом [7] количество трансплантаций органов в стране сократилось на 19% (с 2427 до 1960), эффективных посмертных доноров – на 23% (с 732 до 564), что нельзя считать критическим снижением.

Несмотря на то, что в течение первой волны COVID-19 в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России был развернут инфекционный госпиталь для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией, принятые организационные меры позволили не останавливать работу трансплантационной и донорской программ и в целом сохранить ритмичный темп операций. Активная тактика по выявлению возможного инфицирования вирусом SARS-CoV-2 реципиентов, родственных и посмертных доноров, а также строгое соблюдение эпидемиологического режима позволили исключить вспышки COVID-19 среди пациентов в ближайшем пост-трансплантационном периоде.

Тем не менее, с начала апреля 2020 года от ранее оперированных пациентов в Центр стали поступать сообщения о заболевании COVID-19. Динамика новых случаев инфицирования реци-

пиентов соответствовала темпам заболеваемости в стране – пик заражений пришелся на октябрь – ноябрь 2020 года.

Волнообразное течение заболеваемости COVID-19 в мире и в России, регулярная идентификация новых штаммов вируса, а также продолжительность пандемии, приближающаяся на сегодняшний день к двум годам, с высокой вероятностью позволяют заключить, что в перспективе ближайших нескольких лет достичь элиминации вируса из популяции не удастся. Следовательно, особую актуальность имеют работы, направленные на изучение особенностей распространения и течения COVID-19 в когортах кандидатов на трансплантацию и реципиентов органов, оценку безопасности и эффективности различных профилактических и лечебных стратегий, отдаленных эффектов, перенесенного заболевания.

Указанные обстоятельства определили необходимость проведения собственного исследования, направленного в первую очередь на получение объективных данных о распространенности и особенностях течения COVID-19 у реципиентов печени, а также на идентификацию специфических факторов, влияющих на риск инфицирования и тяжесть заболевания. Кроме того, не менее важной задачей представлялось оценить безопасность и клиническую эффективность вакцин против SARS-CoV-2 в когорте пациентов, перенесших трансплантацию печени.

Материал и методы

Дизайн исследования

Одноцентровое поперечное исследование было инициировано 1 сентября 2021 года. Сбор сведений проводили во время телефонного или очного опроса пациентов в период с 6 по 20 сентября 2021 г. Интервью пациентов проводилось семью сотрудниками Центра хирургии и трансплантологии по заранее сформированному перечню вопросов, представленному в виде электронной формы Google Forms. Это позволило унифицировать работу, сократить сроки проведения исследования, а также автоматически получить набор данных, пригодных для немедленной статистической обработки. Для корректной интерпретации медицинских данных у пациентов запрашивали электронные копии результатов лабораторных и инструментальных тестов, выписные эпикризы, если проводилось стационарное лечение. Демографические данные о реципиентах и донорах, сведения об особенностях операций и тече-

нии послеоперационного периода, необходимые для анализа, были получены из научного регистра трансплантаций печени, который ведется в Центре.

Формирование исследуемой когорты

При формировании исследуемой когорты (рис. 1), на первом этапе были исключены реципиенты, умершие до начала пандемии COVID-19 (до 01.02.2020 г.) в Российской Федерации – 62 наблюдения. С 01.02.2020 по 6.09.2021 г. (период пандемии) было зафиксировано 16 летальных исходов – эти наблюдения анализировались отдельно. Со 109 реципиентами не удалось установить контакт, либо они отказались от участия в исследовании, 245 реципиентов ответили на заданные вопросы.

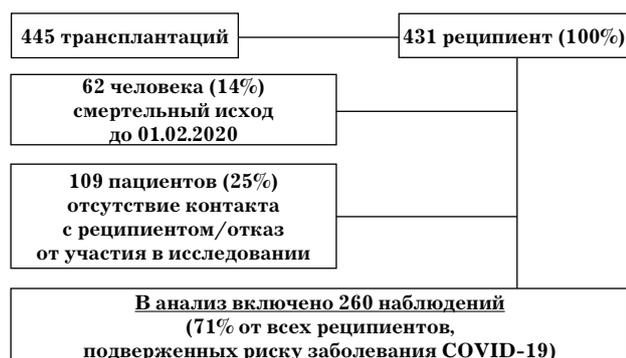


Рис. 1. Формирование исследуемой когорты
Fig. 1. Forming the study cohort

Таким образом, совокупно были собраны и проанализированы данные о 260 реципиентах, что составило 71% от всех реципиентов, подвергавшихся риску заболевания COVID-19. У одного пациента летальный исход наступил после проведения телефонного интервью.

Критерии, использованные для диагностики COVID-19

В группу перенесших COVID-19 относили пациентов, которым диагноз заболевания был установлен при обращении в медицинскую организацию. Кроме того, пациента считали перенесшим COVID-19, если по крайней мере однократно был получен положительный результат ПЦР-тестирования и/или идентифицированы специфические антитела к вирусу SARS-CoV-2, и/или имелась типичная рентгенологическая картина «ковидной» пневмонии при компьютерной томографии (КТ). Во внимание принимались

результаты всех тестов, в том числе проведенных по инициативе самих пациентов.

Демографические характеристики исследуемой когорты

На момент регистрации исходов медиана возраста реципиентов составила 50 лет (от 21 до 72 лет). Среди них было 129 женщин (50%) и 131 мужчина (50%). В 42% случаев трансплантация была выполнена при циррозе печени (ЦП) вирусной этиологии, в 16% – при первичном билиарном циррозе или первичном склерозирующем холангите, в 14% – при гепатоцеллюлярной карциноме на фоне ЦП, в 7% – при ЦП неясной этиологии, в 3% – при ЦП в исходе аутоиммунного гепатита. Трансплантат печени от родственного донора получили 183 пациента (70%), от посмертного донора – 77 (30%).

Медиана времени, прошедшего после трансплантации печени, составила 4 года (от 1 месяца до 10 лет) – интерквартильный размах: 1–6 лет. При этом доли пациентов, находящихся на разных сроках после операции, были сопоставимы (рис. 2).



Рис. 2. Распределение пациентов исследуемой когорты в зависимости от срока после трансплантации печени
Fig. 2. Distribution of patients of the study cohort in regard with the period after liver transplantation

Пациенты исследуемой когорты во время пандемии проживали во всех федеральных округах Российской Федерации (рис. 3), преимущественно в Центральном, Дальневосточном и Северо-Кавказском.

На территории Москвы и Московской области в период пандемии постоянно проживали 42 реципиента печени (17%).



Рис. 3. Постоянное место пребывания (федеральные округа Российской Федерации) реципиентов в период пандемии COVID-19

Fig. 3. Permanent residence (Federal Regions of the Russian Federation) of recipients during the COVID-19 pandemic

Статистическая обработка данных

Для описания количественных переменных рассчитывали медиану, интерквартильный размах (ИКР), а также указывали минимальное и максимальное значения. Для качественных признаков указывали абсолютные частоты, где уместно приводили относительные частоты, выраженные в процентах. Для определения различий между двумя независимыми группами по количественным признакам применяли непараметрический двухсторонний критерий Манна-Уитни, для качественных признаков – критерий Хи-квадрат. При расчете отношения шансов (ОШ) наступления события указывали 95% доверительный интервал (95%ДИ). Расчеты проводили с использованием статистического пакета программ Statistica 12 (StatSoft Inc., США).

Результаты

Распространенность и факторы риска COVID-19 после трансплантации печени

В период с 01.02.2020 по 06.09.2021 г. инфекция COVID-19 была диагностирована у 91 (37%) из 245 опрошенных реципиентов. При этом 75 пациентов (31%) перенесли заболевание после трансплантации, а 16 (6%) – до операции.

Среди 185 пациентов, оперированных до начала пандемии, COVID-19 отмечен у 66 (36%). Из 59 пациентов, перенесших трансплантацию после инфекции была диагностирована в 9 наблюдениях (15%). Динамика новых случаев COVID-19

по месяцам в исследуемой когорте и среди населения Российской Федерации представлена на рис. 4.



Рис. 4. Динамика новых случаев COVID-19 среди пациентов исследуемой когорты и населения Российской Федерации в период с февраля 2020 по сентябрь 2021 г.

Fig. 4. Dynamics of new cases of COVID-19 among patients of the study cohort and the population of the Russian Federation in the period from February 2020 to September 2021

Значимость потенциальных факторов риска инфицирования вирусом SARS-CoV-2 после трансплантации печени оценивали, сравнивая группы пациентов, перенесших (n=75) и не перенесших (n=154) COVID-19 (табл. 1).

Таблица 1. Значимость потенциальных факторов риска инфицирования вирусом SARS-CoV-2

Table 1. Significance of potential risk factors for SARS-CoV-2 infection

Фактор риска инфицирования	Не болевшие (n=154)	COVID-19 после трансплантации (n=75)	p	Отношение шансов (95%ДИ)
Контакт с инфицированным, n (%)	23 (15)	52 (69)	<0,001	12,9 (6,6–25,0)
Пренебрежение профилактическими мерами, n (%)	32 (21)	26 (35)	0,024	2,0 (1,1–3,7)
Перемещение за пределы региона проживания, n (%)	64 (42)	34 (45)	0,588	1,2 (0,7–2,0)
Возраст 60 и более лет, n (%)	32 (21)	12 (16)	0,389	0,7 (0,4–1,5)
Проживание в Москве или Московской области, n (%)	32 (21)	10 (13)	0,172	0,6 (0,3–1,3)
Срок после трансплантации менее 1 года, n (%)	21 (14)	4 (5)	0,059	0,4 (0,2–1,1)

Таким образом, шанс заболеть COVID-19 был статистически значимо выше в случае контакта

с инфицированным человеком (как правило, один из членов семьи пациента) и при несоблюдении мер неспецифической профилактики. Следует подчеркнуть, что строгость соблюдения профилактических мер оценивалась самими пациентами, поэтому значимость данного фактора может быть недооценена.

Клинические симптомы, результаты диагностических тестов, продолжительность и тяжесть течения COVID-19 после трансплантации печени

Из 75 реципиентов, перенесших COVID-19 после пересадки печени, ПЦР-тестирование было выполнено в 61 случае (81%), анализ крови на специфические антитела к SARS-CoV-2 – в 45 наблюдениях (60%), КТ грудной клетки – в 32 (43%). Результаты тестирования приведены на рис. 5.

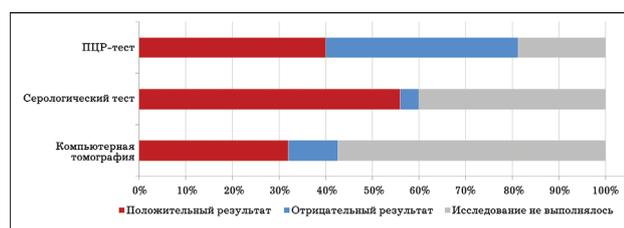


Рис. 5. Частота выполнения и результаты диагностических исследований у реципиентов печени с COVID-19 инфекцией (n=75)

Fig. 5. Frequency and results of diagnostic tests in liver transplant recipients with COVID-19 infection (n=75)

Среди 24 пациентов, у которых при КТ были обнаружены признаки вирусной пневмонии («матовое стекло»), площадь поражения менее 25% отмечалась у 17, 25–50% – у 6, и только в одном наблюдении она превышала 75%.

В 11 наблюдениях (15%) инфекция протекала бессимптомно. Остальные пациенты отметили хотя бы один из симптомов заболевания, частота встречаемости которых представлена на рис. 6.

Выраженность температурной реакции при заболевании COVID-19 приведена на рис. 7.

Определение степени тяжести COVID-19 проводили в соответствии с актуальной на момент анализа версией рекомендаций Министерства здравоохранения РФ [8]: 38 заболевших (50%) перенесли инфекцию в легкой форме, среднетяжелое течение отмечалось у 20 (27%), тяжелое – у 5 (7%), крайне тяжелое – в одном наблюдении (1%).

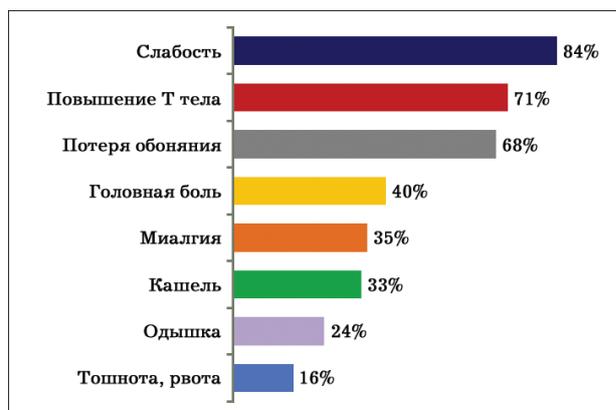


Рис. 6. Частота отдельных симптомов при заболевании COVID-19 (n=64, случаи бессимптомного течения исключены)

Fig. 6. Incidence of individual symptoms in COVID-19 disease (n=64, cases of asymptomatic course are excluded)

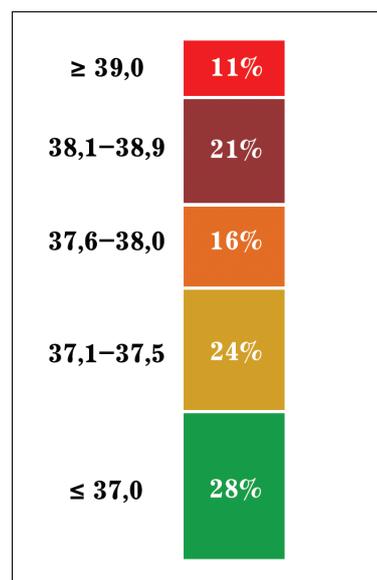


Рис. 7. Распределение реципиентов печени в зависимости от максимальной температуры при заболевании COVID-19 (n=64, случаи бессимптомного течения исключены)

Fig. 7. Distribution of liver transplant recipients in regard with the maximum body temperature in COVID-19 disease (n=64, cases of asymptomatic course are excluded)

В большинстве случаев COVID-19, за исключением бессимптомной формы, у 43 (68%) заболевших клинические проявления инфекции регрессировали в течение двух недель, в период от двух до четырех недель выздоровели 15 пациентов (24%), сохранение симптомов более одного месяца наблюдали у 5 пациентов (8%).

Иммуносупрессивная терапия, проведенное лечение, исходы и факторы риска тяжелого течения COVID-19

Очевидно, что одним из главных обстоятельств, способных повлиять как на тяжесть течения, так и на исходы COVID-19 в исследуемой когорте, могла быть иммуносупрессивная терапия. В ходе работы была установлена актуальная частота использования отдельных иммуносупрессивных препаратов и их комбинаций. Из 245 опрошенных пациентов 176 (72%) получали монотерапию, в 60 наблюдениях (25%) применялся двухкомпонентный, а в 7 (2%) – трехкомпонентный протокол поддерживающей иммуносупрессии.

В рамках настоящего исследования для определения значимости факторов (в том числе касающихся иммуносупрессивной терапии), потенциально способных привести к более тяжелому течению COVID-19, пациенты, перенесшие заболевание были разделены на две группы: в 1-ю вошли случаи бессимптомного и легкого течения (n=49), во 2-ю – наблюдения среднетяжелого, тяжелого и крайне тяжелого течения (n=26). Частота использования отдельных схем при различной тяжести течения COVID-19 у реципиентов печени приведена в табл. 2.

Необходимо отметить, что 34 реципиента (14%) сообщили, что в период с начала пандемии им изменялась схема иммуносупрессивной терапии. В большинстве случаев (n=18) изменения определялись парамедицинскими мотивами и заключались в замене препарата одного торгового наименования на другое. Восемью пациентам

выполнена плановая коррекция – постепенная отмена глюкокортикостероидов. В пяти случаях изменения были продиктованы клинически значимой токсичностью ингибиторов кальциневрина (в 3 случаях – нефротоксичность, в 2 наблюдениях – нейротоксичность). Трем пациентам проведено усиление иммуносупрессивной терапии в связи с предполагаемым или доказанным отторжением трансплантата. Ни в одном случае заболевания COVID-19 схема иммуносупрессивной терапии у реципиентов печени изменена не была.

Из 64 пациентов, имевших клинические проявления COVID-19, госпитализация потребовалась 18 (28%), в том числе в двух случаях в отделение реанимации и интенсивной терапии. Остальные пациенты получали лечение амбулаторно или не обращались за помощью в медицинские организации. В кислородной поддержке нуждалось 6 пациентов, в одном наблюдении потребовалось проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ), экстракорпоральная мембранная оксигенация не проводилась ни в одном случае. Случаев повторного заболевания COVID-19 после ранее перенесенной инфекции не было.

На рис. 8 представлена частота назначения отдельных групп препаратов реципиентам печени для лечения COVID-19 и потребность в кислородной поддержке.

Следует подчеркнуть, что в подавляющем большинстве случаев препараты без доказанной эффективности применялись пациентами по собственной инициативе.

Таблица 2. Частота использования схем иммуносупрессивной терапии при различной тяжести COVID-19
Table 2. Frequency of using immunosuppressive therapy regimens in COVID-19 of different severity

Схема иммуносупрессии	Бессимптомное и легкое течение (n=49)	Среднетяжелое, тяжелое и крайне тяжелое течение (n=26)	p	Отношение шансов (95%ДИ)
Монотерапия, n(%)	38 (78)	19 (73)	0,667	0,8 (0,3–2,4)
Такролимус (Тас), n	36	15	0,164	0,5 (0,2–1,3)
Эверолимус (Еве), n	1	3	0,082	6,2 (0,6–63,5)
Циклоспорин А (СуА), n	1	1	0,645	1,9 (0,1–32,0)
Двухкомпонентный протокол, n (%)	8 (18)	7 (27)	0,275	1,9 (0,6–6,0)
Тас+Еве, n	5	2	0,722	0,7 (0,1–4,1)
Тас+Глюкокортикостероиды (Ster), n	2	2	0,508	2,0 (0,3–14,8)
Тас+Микофенолаты (МРА), n	1	1	0,645	1,9 (0,1–32,0)
СуА+МРА, n	—	2	—	—
Трехкомпонентный протокол, n(%)	2 (4)	—	—	—
Тас+МРА+Ster, n	2	—	—	—



Рис. 8. Частота назначения отдельных групп препаратов для лечения COVID-19 и потребность в кислородной поддержке (n=64)

Fig. 8. Frequency of prescribing certain groups of drugs for the treatment of COVID-19 and the need for oxygen support (n=64)

Результаты анализа статистической значимости возможных факторов риска тяжелого течения COVID-19 у реципиентов печени приведены в табл. 3.

Таким образом, из рассмотренных факторов значимое негативное влияние на тяжесть тече-

ния COVID-19 у реципиентов печени оказывал пожилой возраст пациента (60 и более лет). В то же время включение такролимуса в схему иммуносупрессии в виде монотерапии или в комбинации с любыми другими препаратами статистически значимо снижало шансы тяжелого течения заболевания.

За анализируемый период инфекция COVID-19 стала причиной летального исхода одного реципиента печени, оперированного до начала пандемии, в 2019 году. Таким образом летальность составила 1% (1 случай на 75 заболевших), а смертность – 0,4% (1 случай на 260 наблюдений в исследуемой когорте). Среди остальных 15 летальных исходов, наступивших в период пандемии, ни в одном случае не было получено данных об инфицировании пациентов COVID-19. Спустя 2 года после пересадки печени причинами летальных исходов стали: рецидив и прогрессирование гепатоцеллюлярной карциномы (n=3), цирроз трансплантата в результате возврата HDV-инфекции (n=3), лимфопролиферативное заболевание (n=1). При сроке менее 2 лет: прогрессирующая полиорганная недостаточность на фоне тяжелой ранней дисфункции трансплантата печени (n=4), холангиогенный сепсис (n=2), тромбоз печеночной артерии (n=1), тромбоз эмболия легочной артерии (n=1).

Таблица 3. Потенциальные факторы риска тяжелого течения COVID-19 и анализ их статистической значимости
Table 3. Potential risk factors for severe COVID-19 course and the analysis of their statistical significance

Фактор риска тяжелого течения COVID-19	Бессимптомное и легкое течение (n=49)	Среднетяжелое, тяжелое и крайне тяжелое течение (n=26)	p	Отношение шансов (95%ДИ)
Возраст 60 лет и более, n (%)	4 (8)	8 (31)	0,012	5,0 (1,3–18,7)
Гепатоцеллюлярная карцинома как показание к трансплантации, n (%)	4 (8)	5 (19)	0,161	2,7 (0,7–11,0)
ПБЦ, ПСХ или АИГ, n (%)	9 (18)	4 (15)	0,746	0,8 (0,2–2,9)
Срок после трансплантации менее 1 года, n (%)	7 (14)	6 (23)	0,339	1,8 (0,5–6,1)
Заболевание после 1 апреля 2021 г. – высокая вероятность инфицирования δ-штаммом SARS-CoV-2, n (%)	16 (33)	7 (27)	0,609	0,8 (0,3–2,2)
Двух- или трехкомпонентный протокол иммуносупрессивной терапии, n (%)	10 (20)	7 (26)	0,522	1,4 (0,5–4,4)
ГКС*, n (%)	4 (8)	2 (8)	0,943	1,5 (0,2–5,5)
МРА*, n (%)	4 (8)	3 (12)	0,633	1,5 (0,3–7,1)
Eve*, n (%)	6 (12)	5 (19)	0,416	1,7 (0,5–6,2)
СуА*, n (%)	1 (2)	3 (12)	0,082	6,3 (0,6–63,5)
Тас*, n (%)	46 (94)	20 (77)	0,032	0,2 (0,1–0,95)

Примечания: * – в виде монотерапии или в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами; ПБЦ – первичный билиарный цирроз, ПСХ – первичный склерозирующий холангит; АИГ – аутоиммунный гепатит

Вакцинация против COVID-19 и ее клиническая эффективность у реципиентов печени

С момента введения в гражданский оборот отечественных вакцин против COVID-19 и начала широкой вакцинации населения Российской Федерации в декабре 2020 года до сбора данных для настоящего анализа прививку получили 42 реципиента (17%). Из них 4 – до трансплантации печени. Наиболее часто вакцинация реципиентов печени осуществлялась препаратом Спутник V (n=26, 68%). Также использовались вакцины Спутник Лайт (n=4, 10%), ЭпиВакКорона (n=4, 10%), КовиВак (n=3, 8%), Модерна, США (n=1, 3%). Медиана времени, прошедшего после трансплантации до вакцинации, составила 5,5 года (от 3 месяцев до 10,5 лет; ИКР: 3,5 – 7,2 года).

Независимо от использованного препарата вакцинация не сопровождалась немедленными или отсроченными серьезными нежелательными явлениями; 14 пациентов (37%), вакцинированных после трансплантации, отметили минимальные нежелательные явления: боль в месте инъекции, кратковременное повышение температуры тела не более 37,5°C, миалгию. У 24 реципиентов (63%) прививка прошла бессимптомно.

Для оценки клинической эффективности вакцинации реципиенты были разделены на две группы: не вакцинированные (n=191) и вакцинированные, ранее не болевшие COVID-19 (n=30). В первой группе инфекция COVID-19 была диагностирована у 65 реципиентов (34%), во второй – у 2 (7%), p=0,003; ОШ 7,2 (95%ДИ: 1,7–31,3).

Коллективный иммунитет, выявляемость специфических антител к SARS-CoV-2 после вакцинации и перенесенной инфекции COVID-19

Уровень коллективного иммунитета в исследуемой когорте определяли как долю переболевших и/или вакцинированных от COVID-19 к общему числу пациентов. К сентябрю 2021 года данный показатель составил 48%. Частота тестирования и обнаружения нейтрализующих антител класса IgG к SARS-CoV-2 приведена в табл. 4.

Следует обратить внимание, что частота обнаружения нейтрализующих антител класса IgG к вирусу SARS-CoV-2 была статистически значимо ниже в группе вакцинированных, но не болевших COVID-19 реципиентов: p<0,001 при сравнении с группой переболевших, но не вакцинированных и p=0,017 при сравнении с переболевшими и вакцинированными пациентами.

Таблица 4. Распределение реципиентов печени в зависимости от перенесенной инфекции COVID-19 и проведения вакцинации, частота тестирования и частота выявления нейтрализующих антител класса IgG к SARS-CoV-2

Table 4. Distribution of liver recipients in regard with the previous COVID-19 infection and vaccination, the frequency of testing and the frequency of detecting the anti-SARS-CoV-2 neutralizing IgG antibodies

COVID-19	нет	да	нет	да
Вакцинация	нет	нет	да	да
n (% от всех пациентов)	126 (52)	75 (31)	28 (12)	15 (6)
Частота тестирования, n (%)	35 (28)	46 (61)	11 (39)	12 (80)
Частота положительного результата, n (%)	—	43 (94)	5 (45)	11 (92)

Обсуждение

Несмотря на высокую актуальность рассматриваемых вопросов, на момент подготовки публикации данная работа стала первым в Российской Федерации исследованием, посвященным оценке распространенности, течения и исходов COVID-19 среди реципиентов печени. Учитывая федеральный характер трансплантационной программы ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России и широкую географию проживания реципиентов, полученные результаты и сделанные выводы могут быть полезными для специалистов, работающих в других центрах, где выполняется пересадка печени. Принципиально важным стало включение в анализ максимально возможного количества реципиентов, оперированных в клинике – только такой дизайн исследования позволил достоверно оценить показатели распространенности, летальности и смертности.

Распространенность COVID-19 в исследуемой когорте реципиентов печени составила 31%, что в 5 раз выше, чем среди населения Российской Федерации [9]. Тем не менее мы не склонны полагать, что пациенты с трансплантированной печенью в большей степени подвержены инфицированию вирусом SARS-CoV-2. Причиной такого результата стал существенно более высокий охват тестированием рассматриваемой когорты. Ожидаемо, главным фактором риска заражения стал контакт с инфицированным человеком (ОШ 12,9; 95%ДИ: 6,6–25,0) – как правило, с кем-то из членов семьи пациента. Это очевидное наблюдение подчеркивает особую важность соблюдения профилактических мер не только самими реципиентами, но и их родственниками и близкими, а

также необходимость в их скорейшей вакцинации и последующей ревакцинации.

Иммуносупрессивная терапия исходно расценивалась нами как наиболее важный фактор, способный повлиять на тяжесть течения COVID-19. Подробный анализ частоты используемых схем в группах пациентов с тяжелым и бессимптомным/легким течением заболевания не выявил каких-либо статистически значимых различий. Однако интерпретировать такой результат необходимо с учетом «эффекта центра»: у 94% от всех пациентов использовались бесстероидные протоколы, а 72% реципиентов получали иммуносупрессию в режиме монотерапии. Несмотря на то, что ни одна из использованных схем иммуносупрессии не показала значимых преимуществ в снижении риска тяжелого течения COVID-19, применении такролимуса в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами уменьшало шансы тяжелого течения заболевания (ОШ: 95%ДИ: 0,2 0,1–0,95). Также следует отметить, что реципиенты в возрасте 60 и более лет имели статистически значимо большую вероятность тяжелого течения COVID-19 (ОШ: 5,0; 95%ДИ: 1,3–18,7). Аналогичные результаты были получены L.S. Belli et al. [10] в масштабном европейском многоцентровом исследовании ELITA/ELTR.

Клиническое течение COVID-19 у реципиентов печени не имело каких-либо существенных особенностей. Однако случаи бессимптомного протекания инфекции в исследуемой когорте встречались существенно реже, чем среди населения страны: 15% и 50% соответственно. Вероятно, такой результат объясняется тщательным сбором анамнеза при проведении опроса пациентов. COVID-19 в тяжелой и крайне тяжелой форме перенесли 7% и 1% из заболевших реципиентов. Госпитализация в инфекционные стационары потребовалась в 28% случаев заболевания, однако нередко мотивом к проведению стационарного лечения являлась не объективная тяжесть состояния пациента, а наличие у него трансплантированного органа. Все пациенты, обратившиеся в медицинские организации, получали лечение в соответствии с клиническими рекомендациями. В то же время четверть из заболевших пациентов самостоятельно принимала препараты без доказанной эффективности. Важным представляется факт, что при лечении никому из пациентов не назначали препараты моноклональных антител, что позволяет предположить низкую вероятность

развития «цитокинового шторма» среди реципиентов печени. Возможно, это является следствием приема поддерживающей иммуносупрессивной терапии, в большинстве случаев на основе такролимуса.

Дыхательная недостаточность и гипоксемия редко сопровождали течение COVID-19 – потребность в инсуффляции кислорода и проведении ИВЛ составила 8% и 1% соответственно.

Инфекция COVID-19 стала причиной единственного летального исхода. Таким образом, в анализируемой когорте летальность от новой коронавирусной инфекции составила 1%, смертность – 0,4%.

Принципиально важными сведениями следует считать данные о безопасности и клинической эффективности вакцинации в когорте реципиентов печени. Для профилактических прививок были использованы все доступные препараты (наиболее часто – вакцина Спутник V – 68%). Ни в одном наблюдении не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений. При этом вакцинация статистически значимо повышала шансы не заболеть COVID-19 (ОШ: 7,2; 95%ДИ: 1,7–31,3). Полученный результат подтверждает целесообразность проведения вакцинации.

В то же время нами было отмечено, что появление специфических антител класса IgG к SARS-CoV-2 после вакцинации регистрировалось в 2 раза реже, чем после перенесенного заболевания: 45% и 94%, $p < 0,001$. Такой результат вполне согласуется с данными зарубежных исследований [11–13] и, по-видимому, свидетельствует об угнетении антительного ответа в связи с приемом иммуносупрессивной терапии. Несмотря на это, мы полагаем ошибочным и высшей степени опасным минимизировать иммуносупрессивную терапию перед планируемой прививкой с целью повысить вероятность сероконверсии. Возможной стратегией может являться введение реципиентам дополнительных бустерных доз вакцины при тщательном лабораторном контроле. Установить целесообразность такого подхода возможно исключительно в рамках контролируемых исследований.

По состоянию на сентябрь 2021 года уровень коллективного иммунитета к SARS-CoV-2, приобретенного в результате перенесенного заболевания и/или вакцинации, составил в исследуемой когорте 48%, что примерно соответствует данному показателю среди населения России.

Заключение

Полученные результаты позволяют считать, что реципиенты печени не подвержены избыточному риску инфицирования COVID-19. Должное соблюдение профилактических мер и вакцинация могут значительно сократить риски заражения и тяжелого течения инфекции. Объективные данные о том, что прием иммуносупрессивной терапии повышает риск тяжелого течения COVID-19 у реципиентов печени, отсутствуют. В условиях продолжающейся пандемии COVID-19 монотерапию такролимусом возможно рассматривать как наиболее безопасную схему поддерживающей иммуносупрессии. В то же время агрессивная минимизация иммуносупрессивной терапии в попытке сократить инфекционные риски и/или повысить вероятность образования специфических антител после вакцинации представляется крайне опасным и неоправданным подходом.

Выводы

1. Распространенность инфекции COVID-19 в исследуемой когорте реципиентов печени составила 31%: 75 пациентов из 260. Госпитализация потребовалась в 18 случаях заболевания (28%).

2. Бессимптомное течение наблюдалось у 11 из инфицированных реципиентов (15%), 38 заболевших (50%) перенесли инфекцию в легкой форме, среднетяжелое течение отмечалось у 20 пациентов (27%), тяжелое – у 5 (7%), крайне тяжелое – в одном наблюдении (1%).

3. Инфекция COVID-19 стала причиной летального исхода у одного реципиента: показатели летальности и смертности в исследуемой когорте составили 1% и 0,4% соответственно.

4. Факторами риска, статистически значимо повышающими вероятность инфицирования SARS-CoV-2, стали контакт с заболевшим (ОШ: 12,9; 95%ДИ: 6,6–25,0) и пренебрежение мерами неспецифической профилактики (ОШ: 2,0; 95%ДИ: 1,1–3,7). Возраст реципиента 60 и более лет значимо повышал риск тяжелого течения инфекции (ОШ: 5,0; 95%ДИ: 1,3–18,7).

5. Вакцинация против SARS-CoV-2, которая была проведена 42 реципиентам печени (17%) не сопровождалась серьезными нежелательными явлениями и существенно снижала риск заболевания COVID-19 (ОШ: 7,2; 95%ДИ: 1,7–31,3).

Список литературы/References

1. Moynihan R, Sanders S, Michaleff ZA, Scott AM, Clark J, To EJ, et al. Impact of COVID-19 pandemic on utilisation of healthcare services: a systematic review. *BMJ Open*. 2021;11(3):e045343. PMID: 33727273 <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045343>
2. Lalloo R, Santhosh Karri R, Wanigasooriya K, Beedham W, Darr A, Layton GR, et al. The perceived global impact of the COVID-19 pandemic on doctors' medical and surgical training: an international survey. *Int J Clin Pract*. 2021;75(8):e14314. PMID: 33932265 <https://doi.org/10.1111/ijcp.14314>
3. Azzi Y, Bartash R, Scalea J, Loarte-Campos P, Akalin E. COVID-19 and solid organ transplantation: a review article. *Transplantation*. 2021;105(1):37–55. PMID: 33148977 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003523>
4. De Carlis R, Vella I, Incarbone N, Centonze L, Buscemi V, Lauterio A, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on liver donation and transplantation: a review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2021;27(10):928–938. PMID: 33776364 <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i10.928>
5. Russo FP, Izzy M, Rammohan A, Kirchner VA, Di Maira T, Belli LS, et al. Global impact of the first wave of COVID-19 on liver transplant centers: A multi-society survey (EASL-ESOT/ELITA-ILTS). *J Hepatol*. 2021;S0168-8278(21)02107–3. PMID: 34653592 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.09.041>
6. Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2020 году. XIII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021;23(3):8–34. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2020. 13th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2021;23(3):8–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-3-8-34>
7. Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020;22(2):8–34. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2019. 12th report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2020;22(2):8–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-2-8-34>
8. *Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»*. Версия 12 (21.09.2021). Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V12.pdf [Дата обращения 11 ноября 2021 г.]. *Interim guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)"*. Version 12 (September 21, 2021). Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V12.pdf [Accessed November 11, 2021]. (In Russ.).
9. *Официальная информация о коронавирусе в России*. URL: <https://www.stopkoronavirus.rf> [Дата обращения 11 ноября 2021 г.]. *Official information on coronavirus in Russia*. Available at: <https://www.stopkoronavirus.rf> [Accessed November 11, 2021]. (In Russ.).
10. Belli LS, Fondevila C, Cortesi PA, Conti S, Karam V, Adam R, et al. Protective role of tacrolimus, deleterious role of age and comorbidities in liver transplant recipients with Covid-19: results from the ELITA/ELTR Multi-center European Study. *Gastroenterology*. 2021;160(4):1151–1163.e3. PMID: 33307029 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.11.045>
11. Ruether DF, Schaub GM, Duengelhoef PM, Haag F, Brehm TT, Fathi A, et al. SARS-CoV2-specific humoral and T-cell immune response after second vaccination in liver cirrhosis and transplant patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(1):162–172. PMID: 34509643 <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.09.003>
12. Thuluvath PJ, Robarts P, Chauhan M. Analysis of antibody responses after COVID-19 vaccination in liver transplant recipients and those with chronic liver diseases. *J Hepatol*. 2021;75(6):1434–1439. PMID: 34454993 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.08.008>
13. Rabinowich L, Grupper A, Baruch R, Ben-Yehoyada M, Halperin T, Turner D, et al. Low immunogenicity to SARS-CoV-2 vaccination among liver transplant recipients. *J Hepatol*. 2021;75(2):435–438. PMID: 33892006 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.020>

Информация об авторах

Сергей Эдуардович Восканян	чл.-корр. РАН, проф., д-р мед. наук, заместитель главного врача по хирургической помощи – руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0001-5691-5398 , voskanyan_se@mail.ru 25% – разработка дизайна исследования; анализ полученных данных; написание текста рукописи
Александр Игоревич Сушков	канд. мед. наук, заведующий лабораторией новых хирургических технологий ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0002-1561-6268 , sushkov.transpl@gmail.com 30% – разработка дизайна исследования; сбор данных; анализ полученных данных; написание текста рукописи; обзор публикаций по теме статьи
Владимир Сергеевич Рудаков	канд. мед. наук, хирург хирургического отделения по координации донорства органов и (или) тканей человека ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0002-3171-6621 10% – получение данных для анализа
Дарья Сергеевна Светлакова	хирург хирургического отделения по координации донорства органов и (или) тканей человека ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0002-2274-6204 10% – получение данных для анализа
Максим Васильевич Попов	хирург, младший научный сотрудник лаборатории новых хирургических технологий ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0002-6558-7143 10% – получение данных для анализа
Антон Николаевич Пашков	лаборант лаборатории новых хирургических технологий ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России 5% – получение данных для анализа
Марлен Муктаржан	хирург хирургического отделения по координации донорства органов и (или) тканей человека ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России 5% – получение данных для анализа
Анна Сергеевна Лукьянчикова	врач-ординатор Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России 5% – получение данных для анализа

Information about the authors

Sergey E. Voskanyan	Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Surgical Care – Head of Surgery and Transplantation Center, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0001-5691-5398 , voskanyan_se@mail.ru 25%, study design development; analysis of the data obtained; writing the text of the manuscript
Alexander I. Sushkov	Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory of New Surgical Technologies, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0002-1561-6268 , sushkov.transpl@gmail.com 30%, study design development; data collection; analysis of the data obtained; writing the text of the manuscript; review of publications on the topic of the article
Vladimir S. Rudakov	Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Surgical Department for the Coordination of Donation of Organs and (or) Human Tissues, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0002-3171-6621 10%, obtaining data for analysis
Darya S. Svetlakova	Surgeon, Surgical Department for the Coordination of Donation of Organs and (or) Human Tissues, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0002-2274-6204 10%, obtaining data for analysis
Maksim V. Popov	Surgeon, Researcher, Laboratory of New Surgical Technologies, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0002-6558-7143 10%, obtaining data for analysis
Anton N. Pashkov	Laboratory Assistant, Laboratory of New Surgical Technologies, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency 5%, obtaining data for analysis
Marlen Muktarzhan	Surgeon, Surgical Department for the Coordination of Donation of Organs and (or) Human Tissues, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency 5%, obtaining data for analysis
Anna S. Lukianchikova	Resident, Surgery and Transplantation Center, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency 5%, obtaining data for analysis

Статья поступила в редакцию 01.11.2021;
одобрена после рецензирования 11.11.2021;
принята к публикации 27.12.2021

The article was received on November 1, 2021;
approved after reviewing November 11, 2021;
accepted for publication December 27, 2021