

DOI: 10.28996/2618-9801-2024-2-229-238

# COVID-19 у реципиентов аллогенной почки – опыт одного центра

Г.Г. Громова<sup>1,2</sup>, Н.В. Жбанова<sup>2</sup>, О.В. Пьянкина<sup>3,4</sup>, О.В. Козловская<sup>1,2</sup>,  
Л.Н. Верижникова<sup>1</sup>, Е.Н. Ефанова<sup>1</sup>, Н.В. Нелидова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Медицинский институт, кафедра многопрофильной клинической подготовки, БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», 628412, г. Сургут, пр. Ленина 1, Российская Федерация

<sup>2</sup> БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница», 628400, г. Сургут, Энергетиков, 24, Российская Федерация

<sup>3</sup> БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница», 628012, г. Ханты-Мансийск, ул. Калинина, д. 40, Российская Федерация

<sup>4</sup> Кафедра госпитальной терапии, БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», 628011, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40, Российская Федерация

Для цитирования: Громова Г.Г., Жбанова Н.В., Пьянкина О.В. и соавт. COVID-19 у реципиентов аллогенной почки – опыт одного центра. Нефрология и диализ. 2024. 26(2):229-238. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-229-238

## COVID-19 in allogeneic kidney recipients – one center experience

G.G. Gromova<sup>1,2</sup>, N.V. Zhbanova<sup>2</sup>, O.V. Piankina<sup>3,4</sup>, O.V. Kozlovskaya<sup>1,2</sup>,  
L.N. Verizhnikova<sup>1</sup>, E.N. Efanova<sup>1</sup>, N.V. Nelidova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medical Institute, Department of Multidisciplinary Clinical Training, "Surgut State University", 1, Lenin Ave., Surgut, 628412, Russian Federation

<sup>2</sup> Budgetary institution "Surgut Regional Clinical Hospital", 24, Energetikov, Surgut, 628400, Russian Federation

<sup>3</sup> Budgetary institution "District Clinical Hospital", 40, Kalinina str., Khanty-Mansiysk, 628012, Russian Federation

<sup>4</sup> "Khanty-Mansiysk State Medical Academy", 40, Mira str., Khanty-Mansiysk, 628011, Russian Federation

For citation: Gromova G.G., Zhbanova N.V., Piankina O.V. et al. COVID-19 in allogeneic kidney recipients – one center experience. Nephrology and Dialysis. 2024. 26(2):229-238. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-229-238

**Ключевые слова:** трансплантация почки, реципиенты, острое почечное повреждение, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, иммуносупрессивная терапия

### Резюме

**Цель исследования:** провести анализ течения и лечения COVID-19 у реципиентов аллогенной почки в ковидном госпитале города Сургута.

**Материал и методы.** Представлен ретроспективный анализ первичной медицинской документации (медицинских карт стационарных больных) четырех пациентов старше 18 лет, перенесших трансплантацию аллогенной почки, госпитализированных в ковидный госпиталь Бюджетного учреждения ХМАО-Югры «Сургутской окружной клинической больницы» с новой коронавирусной инфекцией в период с 25.11.2020 г. по 19.07.2021 г. Обследование и лечение больных проводилось в соответствии с временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации, версия 9 (26.10.2020) и версия 11 (07.05.2021).

Адрес для переписки: Галина Григорьевна Громова  
e-mail: gmvagg@yandex.ru

Corresponding author: Dr. Galina Gromova  
e-mail: gmvagg@yandex.ru

<https://orcid.org/0009-0008-3437-5149>

**Результаты.** Всем наблюдавшимся больным в условиях COVID-19 изменялась базисная иммуносупрессивная терапия: отменялись микофенолаты, повышалась доза глюкокортикоидов. Во всех случаях отмечены признаки цитокинового шторма и в 3 случаях – острого почечного повреждения (ОПП) на фоне хронической болезни почек (ХБП). Всем пациентам для лечения новой коронавирусной инфекции в формате off-label назначалась генно-инженерная биологическая терапия, направленная на купирование цитокинового шторма. 3 из 4 пациентов были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии с обратным развитием ОПП, и один пациент с наиболее тяжелым поражением легких, присоединением пневмоцистной пневмонии и сепсиса умер в стационаре.

**Выводы.** Применение глюкокортикоидов в рамках базисной иммуносупрессивной терапии не предотвращает развитие цитокинового шторма. Из полученного опыта следует необходимость разработки и утверждение четких алгоритмов ведения и маршрутизации реципиентов аллогенной в условиях новой коронавирусной инфекции.

### Abstract

**The aim of the study:** – to analyze the course and treatment of COVID-19 in the recipients of the allogeneic kidney at the COVID hospital in Surgut.

**Material and methods.** We performed a retrospective analysis of primary medical documentation (medical records of inpatient individuals) of the patients >18 years old who underwent kidney transplantation surgery, with a new coronavirus infection, admitted to the COVID hospital of the Budget Institution of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug-Yugra "Surgut District Clinical Hospital" from 25.11.2020 till 19.07.2021. The total number of patients who met the purpose of the study for the specified period was four persons. The examination and treatment of patients was carried out according to the temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, version 9 (10/26/2020) "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection Covid-19".

**Results.** All patients presented with the cytokine storm and three of them developed acute kidney injury over the chronic kidney disease. The basic immunosuppressive therapy was changed in all COVID-19 patients with allogeneic kidney transplantation. Namely mycophenolic acid was canceled, and the dose of glucocorticoids was increased. All patients received treatment for a new coronavirus infection: off-label genetically engineered biological therapy aimed at relieving the cytokine storm. Three out of four patients were discharged from the hospital with the restored graft function, and one patient with 100% lung injury and sepsis died.

**Conclusion.** Corticosteroid therapy, which is part of the basic immunosuppressive therapy in transplanted kidney recipients, did not prevent the development of a cytokine storm. Currently, it is advisable to develop and approve clear algorithms for the management and routing of patients with new coronavirus infections and kidney transplantation.

**Key words:** kidney transplantation, donor kidney, recipients, coronavirus infection, Covid-19, immunosuppressive therapy

### Введение

В мае 2023 года Всемирная организация здравоохранения объявила об отмене статуса чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения международного значения по новой коронавирусной инфекции. В начале января 2024 в России отмечено снижение заболеваемости COVID-19, показатель заболеваемости на 09.01.24 составил 16,44 на 100 тыс. населения. Однако Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека на официальном сайте прогнозировала рост заболеваемости новой коронавирусной инфекцией с середины января текущего года. На фоне роста заболеваемости острых респираторных вирусных инфекций и гриппа возможно заражение микст инфекцией, что особенно опасно для реципиентов почечного трансплантата (ТП).

Хорошо известно, что у этой категории больных фактором, способствующим повышению восприим-

чивости к инфекциям, в первую очередь вирусным, является иммуносупрессивная терапия (ИСТ) [1-4]. Пандемия новой коронавирусной инфекции поставила перед врачами и учеными задачу по разработке схем лечения COVID-19 у реципиентов аллогенной почки.

Сложности ведения этих пациентов в начале пандемии COVID-19 определялись, во-первых, отсутствием опыта у врачей по коррекции ИСТ при этом заболевании а во-вторых – противопоказаниями к назначению этиотропных и патогенетических препаратов данной категории больных.

Анализ литературных данных показал, что причиной смерти реципиентов трансплантированной почки (ТП) в большинстве случаев является тяжелый дистресс-синдром с полиорганной дисфункцией, осложняющийся в 60% случаев сепсисом и септическим шоком [4-7]. У части реципиентов функция трансплантата после новой коронавирусной инфекции может быть потеряна [5, 6]. Хронические заболе-

вания и коморбидная патология отягощают течение COVID-19 вплоть до фатального исхода [6, 7]. Было показано, что у больных с хронической болезнью почек (ХБП) риск тяжелого течения COVID-19 в 3 раза выше, а в палаты интенсивной терапии они попадают в 12 раз чаще по сравнению с общей популяцией [5-8].

Следует также отметить, что лица, получающие длительное время иммуносупрессивную и стероидную терапию, составляют группу риска по развитию пневмоцистной пневмонии, единственным критерием исключения/подтверждения которой в настоящее время является тест полимеразной цепной реакции (ПЦР) [1, 7]. Клиника пневмоцистоза легких сходна с клинической картиной новой коронавирусной инфекции [1, 7] и более того, у реципиентов ТП возможно развитие микст-инфекции – пневмоцистоза и COVID-19, а также других микроорганизмов и/или вирусов. Все эти факторы создают значительные диагностические трудности для лечащих врачей ковидных госпиталей [4-9].

В настоящем сообщении мы представляем 4 клинических случая новой коронавирусной инфекции у реципиентов аллогенной почки, леченых в ковидном госпитале города Сургута в начале пандемии новой коронавирусной инфекции. При этом целью работы является анализ течения и лечения COVID-19 у этих больных.

### Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ первичной медицинской документации (медицинских карт стационарных больных) четырех пациентов старше 18 лет с новой коронавирусной инфекцией, перенесших трансплантацию аллогенной почки и госпитализированных в ковидный госпиталь Бюджетного учреждения ХМАО-Югры «Сургутской окружной клинической больницы» в период с 25.11.2020 г. по 19.07.2021 г. Обследование и лечение больных проводилось в соответствии с временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации, версия 9 (26.10.2020 г.), версия 11 (07.05.2021 г.) «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19».

У всех пациентов диагноз коронавирусной инфекции подтвержден положительным результатом ПЦР на SARS-COV 19. В период госпитализации проводился также мониторинг ранней диагностики присоединения вторичной инфекции, в связи с чем выполнялись бактериологические исследования слизи миндалин и задней стенки глотки, околоносовых полостей, крови, мочи, мокроты, кала.

С целью дифференциальной диагностики ковидной и пневмоцистной пневмонии, как и для исключения микст-инфекций определялось количество

копий ДНК герпес вируса (HSV-1, HSV-2, HHV 6), цитомегаловируса (CMV), пневмоцисты.

Частота и перечень лабораторных исследований соответствовала Временным клиническим рекомендациям [1, 2].

### Результаты

Общее количество пациентов с трансплантированной почкой в городе Сургуте на текущий момент составило 37 человек. Из них 4 пациента были госпитализированы в ковидный госпиталь по поводу новой коронавирусной инфекции.

Причины терминальной почечной недостаточности (ТПН) у этих пациентов были разнообразны (таблица 1): поликистозная болезнь почки, пиелонефрит единственной (врожденной) почки, нефросклероз на фоне артериальной гипертонии. В одном случае причина ТПН не была установлена.

В посттрансплантационном периоде у трех пациентов отмечалась персистирующая цитомегаловирусная инфекция, у одного – образование кист в трансплантате, герпетический кератит в сочетании с мультифокальным раком кожи, осложнившийся отторжением почечного трансплантата, у другого реципиента – развился фокально-сегментарный склероз трансплантированной почки (таблица 1). Все пациенты получали ИСТ (таблица 1), коррекция которой в связи с COVID-19 проводилась коллегиально лечащими врачами совместно с главным нефрологом ХМАО-Югры и врачами центров трансплантации, в которых пациентам выполнялась трансплантация почек.

Ниже приводим описание каждого клинического случая.

*Больной № 1.* Мужчина 43 лет года. Трансплантация почки выполнена по поводу ТПН в исходе хронического тубуло-интерстициального нефрита единственной (врожденной) почки. Срок функционирования трансплантата 10 лет. В посттрансплантационном периоде развился фокально-сегментарный склероз трансплантата. Исходный уровень креатинина сыворотки крови составлял 349 мкмоль/л. Базисная ИСТ представлена в таблице 1.

В ковидный госпиталь поступил на второй день болезни COVID-19. Заболевание началось остро, с повышения температура тела до 37,6°C, болей в горле, афонии, затруднения при открытии рта. Далее появились невнятная речь, опущение уголков рта. Бригадой скорой помощи доставлен в стационар. При поступлении: тризм челюстей, афония, не лихорадит, носовое дыхание свободное. Сатурация кислорода (SpO<sub>2</sub>) 100%. АД 160/100 мм рт.ст., ЧДД 18 в мин., ЧСС 86 в мин., индекс массы тела (ИМТ) 22 кг/м<sup>2</sup>. При осмотре: видимые слизистые обычной окраски, чистые. Увеличения периферических лимфоузлов нет. Неврологическая очаговая симптоматика отсутствует. Отмечена ригидность

Таблица 1 | Table 1

Характеристика пациентов с новой коронавирусной инфекцией, перенесших операцию по трансплантации почки  
Characteristics of patients with new coronavirus infection who underwent kidney transplantation

№ больного	Возраст лет	Причины терминальной ХБП	Иммуносупрессивная терапия	СКФ до заболевания	Сопутствующая патология
1	43	Хронический туболоинтерстициальный нефрит с исходом в нефросклероз единственной (врожденной) левой почки	Микофеноловая кислота 1440 мг/сут Циклоспорин 100 мг/сут, Метилпреднизолон (Метипред) 4 мг	36 мл в мин	Симптоматическая артериальная гипертония
2	39	Хронический гломерулонефрит	Микофеноловая кислота 360 мг/сут, Такролимус 3+2,5 мг/сут, Метилпреднизолон (Метипред) 8 мг/сут	62 мл в мин	Симптоматическая артериальная гипертония. Персистирующая цитомегаловирусная инфекция
3	58	Неуточненная нефропатия	Циклоспорин (Экорал) 225 мг/сут, Микофеноловая кислота (Никвесел) 1440 мг/сут, Метилпреднизолон (Метипред) 4 мг/сут	40 мл в мин	Симптоматическая артериальная гипертония. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Персистирующая цитомегаловирусная инфекция
4	65	Аномалия развития: поликистозная болезнь почек, печени	Микофенолата мофетил (Селлсепт) 2250 мг/сут, Такролимус (Адваграф) 3 мг/сут, Метилпреднизолон (Метипред) 8 мг/сут	50 мл в мин	Мультифокальный рак кожи, стадия I, ФДТ 09.2020 г. Кератома кожи правой височной области, иссечение 09.2020 г. Хроническая ишемическая болезнь сердца, стентирование 2018 г. Симптоматическая артериальная гипертония, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий Персистирующая цитомегаловирусная инфекция Стероидный сахарный диабет

\* Скорость клубочковой фильтрации определялась по формуле СКД-EPI

мышц нижней челюсти. Менингеальные знаки отрицательные. В приемном отделении было произведена компьютерная томография (КТ) головного мозга – исключено острое нарушение мозгового кровообращения. На КТ легких выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония с общим объемом поражения 10%, что соответствовало КТ-1.

При лабораторном исследовании при поступлении: В общем анализе крови (ОАК): анемия (Hb 84 г/л, Эритроциты  $3,29 \times 10^{12}$ ), незначительная лейкопения ( $4,4 \times 10^9$ ); в биохимическом анализе крови мочевины 29,96 ммоль/л, креатинин 518 мкмоль/л, что позволило констатировать острое повреждение почек на фоне хронической болезни почек (ОПП на фоне ХБП). Определялись также тенденция к гиперкалиемии (5,5 ммоль/л), гипопротенемия (46 г/л), увеличение С-реактивного белка (СРБ) до 9,1 мг/л, гиперхлоремия (109 ммоль/л), гиперфибриногенемия 5,81 г/л. Суточная протеинурия составляла 7,5 г/сут, и сохранялась примерно такой же в течение всего периода госпитализации, снизившись до 3,0 г/сут к выписке больного из стационара.

После диагностики тяжелой новой коронавирусной инфекции, осложненной двусторонней полисегментарной пневмонией, орандибулярной дистонией и ОПП на фоне ХБП, пациенту была проведена коррекция ИСТ: отменена микофеноловая кислота, увеличена доза метил-преднизолона до 250 мг/сут внутривенно. Назначена комбинированная противомикробная терапия: моксифлоксацин и линезолид.

На 5 день болезни, несмотря на проводимую терапию состояние ухудшилось, по клиническим данным заподозрен цитокиновый шторм (ЦШ). Отмечено нарастание одышки, снижение SpO<sub>2</sub> до 90%, увеличение зоны поражения легких по КТ до 32%, ускорение СОЭ до 100 мм/ч. Д-димер при этом оставался в норме. К терапии добавлено рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ-6 Тоцилизумаб (Актемра) в дозе 240 мг. В связи с гипопротенемией, гипогаммаглобулинемией (снижение уровня иммуноглобулинов G и M) с заместительной целью введены внутривенный иммуноглобулин, свежезамороженная плазма и альбумин

В это же время отмечено увеличение пресепсина до 1390 пг/мл при отрицательных данных бактерио-

логических исследований носоглотки, мочи и крови. Проведена коррекция антимикробной терапии в соответствии с рекомендациями по комбинированной антимикробной терапии [8]. Выбрана схема эмпирической терапии угрожаемых неспецифических инфекций: назначен меропенем, отменен моксифлоксацин, продолжен линезолид.

На фоне терапии состояние больного и лабораторные показатели улучшались. Кислородная поддержка в стационаре продолжалась 6 дней. Уровень креатинина сыворотки крови снизился почти до исходных значений – 398 мкмоль/л. По данным КТ легких констатированы признаки разрешения вирусной пневмонии. Вирусовыделение SARS-COV 19 прекратилось на 17 день госпитализации. Больной был выписан домой.

*Больной №2.* Мужчина 39 лет. Срок функционирования трансплантата 6 лет. В посттрансплантационном периоде диагностирована персистирующая цитомегаловирусная инфекция и острое клеточное отторжение трансплантата (2015 г.) Исходный уровень сывороточного креатинина до госпитализации 120 мкмоль/л.

Заболевание COVID-19 началось остро с повышения температуры тела до 38,5°C и насморка, далее присоединились кашель, боль в грудной клетке, потеря обоняния. В ковидный госпиталь поступил на третий день болезни в состоянии средней тяжести. При осмотре: умеренная гиперемия зева. Температура тела 37,7°C, АД 100/70 мм рт.ст., ЧД 18 в мин, ЧСС 90 в мин, ИМТ 20,7 кг/м<sup>2</sup>, SpO<sub>2</sub> до 96% при дыхании атмосферным воздухом. На КТ легких – двусторонняя полисегментарная пневмония с общим объемом поражения 20%, т.е. КТ-1.

При лабораторном исследовании: в ОАК тромбоцитопения 155×10<sup>9</sup>; креатинин сыворотки крови 148 мкмоль/л, мочевины 8,2 ммоль/л. увеличение СРБ до 24,3 мг/л, гиперфибриногенемия 4,42 г/л. В связи с диагностикой новой коронавирусной инфекции, осложненной двусторонней полисегментарной пневмонией и наслоением ОПП на ХБП, была проведена коррекция ИСТ: метилпреднизолон отменен и назначен дексаметазон в дозе 20 мг внутривенно [1]. Кроме того, были назначены селективный ингибитор семейства янус-киназ Тофацитиниб (Яквинус) в дозе 20 мг и комбинированная антибактериальная терапия Линезолидом по 600 мг дважды в день в сочетании с кламосаром (Амоксициллин + Клавулановая кислота) по 1200 мг трижды в день.

На фоне проводимой терапии на 3 день госпитализации (6 день болезни) состояние больного ухудшилось: выросла одышка, SpO<sub>2</sub> снизилась до 90% при дыхании атмосферным воздухом. На КТ отмечено увеличение зоны поражения легких до 40%. При исследовании сыворотки крови выявлено нарастание сывороточного креатинина до 154 мкмоль/л и мочевины до 11,4 ммоль/л, а также уровня СРБ до 33,2 мг/л и ферритина до 812,3 мкг/л. В ОАК уве-

личилось число лейкоцитов (до 8,8×10<sup>9</sup> с 4,4×10<sup>9</sup> при поступлении), отмечен нейтрофильный сдвиг влево (палочкоядерные лейкоциты 17%), повышение СОЭ до 20 мм/ч. В связи с ухудшением состояния были отменены тофацитиниб и такролимус. Дважды с интервалом в 2 дня введен ингибитор (моноклональное антитело) рецептора ИЛ-6 Сарилумаб (Кевзара) по 200 мг. Проведена коррекция антибактериальной терапии: назначен цефоперазон-сульбактам.

После введения Сарилумаба состояние пациента стало медленно улучшаться. Положительная динамика с формированием фиброза по данным КТ отмечена на 17 день госпитализации. SpO<sub>2</sub> на атмосферном воздухе достигла нормы на 20 день госпитализации. Креатинин крови снизился до 86 мкмоль/л, СРБ – до 0,57 мг/л на 24 день госпитализации. В соответствии с клиническими рекомендациями [1] на 24 день госпитализации (26 день болезни) больной был выписан из стационара. Кислородная поддержка в стационаре в этом случае продолжалась 20 дней, вирусовыделение SARS-COV 19 прекратилось на 10 день госпитализации.

*Больной №3.* Мужчина 58 лет. Причина ТПН неясна в связи с выявлением заболевания в терминальной стадии. Срок после трансплантации почки 17 лет. Последние два года отмечалась протеинурия до 1,0 г/сут, в связи с чем планировалась биопсия трансплантата. Уровень креатинина сыворотки крови до госпитализации составлял 206 мкмоль/л.

Заболевание COVID-19 началось остро с повышения температуры тела до 38,5°C, кашля, одышки. В ковидный госпиталь поступил на третий день болезни в состоянии средней тяжести, не лихорадил. При осмотре отмечены редкий сухой кашель, гиперемия зева. АД 130/80 мм рт.ст., ЧД 18 в мин, ЧСС 63 в мин, ИМТ 20,7 кг/м<sup>2</sup>, SpO<sub>2</sub> до 98% при дыхании атмосферным воздухом. На КТ легких – двусторонняя полисегментарная пневмония с общим объемом поражения 24%, т.е. КТ-1.

При лабораторном исследовании: тромбоцитопения 146×10<sup>9</sup>; креатинин сыворотки крови 242 мкмоль/л (ОПП на ХБП), увеличение СРБ до 67,1 мг/л, гиперфибриногенемия (5,78 г/л), повышение Д-димера до 2,45 мкг/мл, ферритина до 481 мкг/л.

С момента диагностики новой коронавирусной инфекции была отменена микофеноловая кислота, увеличена доза метилпреднизолона до 8 мг/сут, уменьшена доза циклоспорина до 50 мг/сут. Назначены антибактериальная терапия моксифлоксацином и кламосаром, а также противовирусные препараты Умифеновир и Интерферон альфа.

В первые сутки госпитализации отмечалось снижение SpO<sub>2</sub> до 92% при дыхании атмосферным воздухом. С учетом клинико-лабораторных данных введен блокатор ИЛ-6 Олоклизумаб в дозе 160 мг подкожно.

На следующий день госпитализации состояние больного без динамики: сохранялись одышка и снижение сатурация  $SpO_2$  до 90% при дыхании атмосферным воздухом. В ОАК выявлена лейкопения  $3,35 \times 10^9$ , выросла тромбоцитопения  $124 \times 10^9$ . В связи с этим четырехкратно внутривенно в течение суток введен метилпреднизолон в дозе 125 мг, после чего состояние больного стабилизировалось.

На 5 день госпитализации (8 день болезни) вновь ухудшение состояния, на КТ увеличение зоны поражения легких до 52%. Повысились уровни ИЛ-6 до 14 пг/мл, ЛДГ – до 412 ЕД/л, в связи с чем введен ингибитор рецептора интерлейкина-6 Тоцилизумаб в дозе 400 мг внутривенно. Проведено переливание антиковидной патоген-редуцированной донорской одногруппной свежемороженой плазмы в объеме 300 мл, добавлен Ко-тримоксазол с целью профилактики пневмоцистной пневмонии. Проведена коррекция антибактериальной терапии: отменены моксифлоксацин и кламсар, назначены эртапенем и линезолид, повторно введена антиковидная патоген-редуцированная донорская одногруппная свежемороженная плазма в объеме 300 мл.

На 7 день госпитализации по результатам КТ отмечено увеличение общего объема поражения легких до 88%, КТ-4. При биохимическом исследовании крови выявлено снижение общего белка до 53 г/л, повышение уровня ЛДГ до 891 ЕД/л, ферритина до 571 мкг/л, ИЛ6 до 112 пг/мл. Введен повторно Тоцилизумаб в дозе 800 мг, назначен гепарин через инфузomat 1 мл/час под контролем АЧТВ. Проведен плазмообмен с заменой 2 л свежемороженой плазмы (СЗП).

На 9 день госпитализации выросла клиника ОРДС (снижение сатурации на фоне инсуффляции кислорода на максимальных потоках через кислородную маску), увеличились объем поражения легочной ткани и изменения по типу фиброза и матового стекла, тромбоэмболия легочной артерии была исключена. Пациент был переведен на неинвазивную искусственную вентиляцию легких (НИВЛ). Повторно введен блокатор ИЛ-6 Олоклизумаб 160 мг внутривенно.

Одновременно выявлены гипоккомплементемия (С4 0,08 г/л, С3 0,59 г/л), снижение гаптоглобина до 0,62 г/л, увеличение уровне ЛДГ до 1071 ЕД/л, тромбоцитопения до  $141 \times 10^9$ , анемия (Hb 80 г/л), что было расценено как вторичная тромботическая микроангиопатия. В связи с этим проводились инфузии СЗП: всего проведено 6 инфузий по 600 мл/сут. Плазмообмен повторно не проводился по техническим причинам.

Из биологических жидкостей пациента были выделены полирезистентные штаммы *Stenotrophomonas (X.) maltophilia*, *Klebsiella pneumoniae*, в связи с чем проводилась коррекция антибактериальной терапии: отменены эртапенем и линезолид, назначены полимиксин и меропенем, продолжен ко-тримоксазол.

Была подтверждена активация ЦМВ инфекции (на 18 день госпитализации по данным ПЦР 5170 копий на  $10^5$  клеток крови), что потребовало назначения ганцикловира.

На фоне проводимой терапии состояние пациента с положительной динамикой, на 38 день госпитализации пациент был переведен в отделение нефрологии для дальнейшего лечения и реабилитации. НИВЛ проводилась в течение 7 дней, кислородная поддержка осуществлялась до выписки пациента из инфекционного отделения. Вирусовыделение SARS-COV 19 прекратилось на 36 день госпитализации.

*Больной №4.* Мужчина 65 лет, причина ТПН – поликистоз почек. Срок функционирования трансплантата 18 лет. Пациент страдал хронической персистирующей герпес-вирусной инфекцией. В анамнезе острое клеточное отторжение трансплантата в 2015 г. Исходный уровень креатинина сыворотки крови до госпитализации – 134 мкмоль/л

Заболевание началось остро с повышения температуры тела до  $38,8^\circ\text{C}$ , кашля. В ковидный госпиталь поступил на 9 день болезни в состоянии средней тяжести. При осмотре температура нормальная, АД 140/90 мм рт.ст., ЧДД 17 в мин, ЧСС 86 в мин, ИМТ 23,6 кг/м<sup>2</sup>,  $SpO_2$  до 97% при дыхании атмосферным воздухом. На КТ легких – двусторонняя полисегментарная пневмония с общим объемом поражения 70%, КТ-4.

При лабораторном исследовании: в ОАК: без особенностей; креатинин сыворотки крови 148 мкмоль/л, мочевины 15,5 ммоль/л. После диагностики новой коронавирусной инфекции, осложненной двусторонней полисегментарной пневмонией, пациенту была проведена коррекция ИСТ: отменен микофенолата мофетил, доза метилпреднизолона увеличена до 16 мг/сут, назначен дексаметазон по 8 мг/сут внутривенно [1]. Введен ингибитор рецептора ИЛ-6 Сарилумаб (Кевзара) 200 мг.

Назначена комбинированная антибактериальная терапия цефалоспорином и цефоперазоном-сульбактамом.

На фоне проведенной терапии отмечалась положительная клинико-лабораторная и КТ динамика. Однако на 18 день болезни (9 день госпитализации) выявлено прогрессирование легочного поражения по КТ до 88%, что сопровождалось нарастанием дыхательной недостаточности, увеличением уровня ИЛ6 до 667 пг/мл, повышением креатинина до 154 мкмоль/л. Введен повторно Сарилумаб (Кевзара) 200 мг.

Проведена коррекция антибактериальной терапии: отменен Цефоперазон-сульбактам, назначен Линезолид по 600 мг дважды в день и Меропенем. На фоне терапии отмечалась стабилизация состояния пациента.

На 21 день болезни в мокроте методом ПЦР выявлена ДНК *Pneumocystis carinii*. Назначен в лечеб-

ной дозе ко-тримоксазол. В этот же период креатинин крови снизился до базового уровня.

На следующий день отмечалось ухудшение состояния, по данным КТ – 100% поражение легких, зарегистрировано повышение ИЛ6 до 3005 пг/мл, пациент был переведен на НИВЛ, а затем на ИВЛ.

На 25 день болезни повышение ИЛ6 до 98271 пг/мл, нарастание полиорганной недостаточности, нарастание уровня сывороточного креатинина до 158 мкмоль/л, ЛДГ – до 691 U/l, ферритин – до 722 мкг/л.

На 25 день болезни (16 день госпитализации) констатирована смерть.

### Обсуждение

Особенностью клинического случая №1 является неврологическая симптоматика (орандибулярная дистония) в дебюте новой коронавирусной инфекции. Атипичное течение болезни характерно для людей со сниженной реактивностью организма. Основные симптомы болезни могут быть невыраженными и не соответствовать ее тяжести [2, 3]. Причиной мышечной дистонии может быть непосредственное влияние вируса на центральную нервную систему с развитием функциональных нарушений базальных ганглиев, которые контролируют движения и положение. Другой причиной развития орандибулярной дистонии у данного больного может быть и токсическое влияние на лимбико-ретикулярный комплекс, в том числе при ХБП [10].

У 3 из 4 описанных пациентов диагностировано ОПП на фоне ХБП, что согласуется с данными других авторов и может быть обусловлено как нефротропным эффектом вируса, так и вызываемыми им циркуляторными нарушениями [4, 7, 9, 11].

Течение новой коронавирусной инфекции у лиц с ТП может быть благоприятным и не требовать госпитализации в стационар [13-16]. Однако показано, что в общей популяции уровень летальности при COVID – 19 составляет 6-30%, а среди больных с ТП – 10-28%. [6, 7, 9, 16]. В представленных нами случаях фатальный исход констатирован у одного из четырех пациентов, у которого тяжелый ОРДС на фоне тяжелого течения новой коронавирусной инфекции сочетался с пневмоцистной пневмонией и бактериальным сепсисом.

Среди предикторов неблагоприятного исхода у пациентов после ТП называют: высокие уровни воспалительных маркеров и провоспалительных цитокинов, развитие системного микрососудистого тромбоза, высокий индекс коморбидности, ОПП, тяжелый ОРДС с полиорганной недостаточностью, сепсис [6, 15]. У больного №3 выявлялись все перечисленные предикторы неблагоприятного исхода, но комплексная интенсивная терапия позволила избежать фатального исхода.

Как и в наблюдениях других авторов, всем представленным нами больным, назначалась антибактериальная терапия [6, 13, 15]. Этиотропная терапия COVID-19 у пациентов с ТП по данным литературы включает блокаторы нейраминидазы вирусов гриппа – осельтамивир, противомаларийные средства – гидроксихлорохин, аналоги пуриновых нуклеозидов – фавипиравир, блокаторы слияния вируса с клеткой – умифеновир [6, 9, 13, 17]. Однако выбор этих препаратов у больных с ХБП достаточно ограничен, а эффективность при новой коронавирусной инфекции сомнительна. При лечении представленных в статье больных в одном случае был назначен кратковременный курс фавипиравиром (больной № 3) на догоспитальном этапе, но далее он был отменен в связи с ухудшением функции трансплантата и снижением СКФ ниже 30 мл в мин. (абсолютное противопоказание к назначению данного препарата). Фавипиравир заменен на умифеновир и альфа-интерферон.

Результаты рандомизированного исследования, проведенного ВОЗ, не выявили эффективности лечения инфекции SARS-COV-19 гидроксихлорохином, лопинавиром, ремдесивиром и интерфероном [10, 15, 17].

В тяжелых случаях новой коронавирусной инфекции реципиентам ТП рекомендуется введение иммуноглобулина. Сеансы плазмообмена и/или инфузии свежзамороженной плазмы эффективны при развитии тромботической микроангиопатии [2, 6, 7]. Такое лечение было проведено больному №3.

В настоящее время нет единого взгляда на ИСТ при новой коронавирусной инфекции после трансплантации почки. [7, 10, 12, 18]. В литературе встречаются рекомендации как ее полной отмены, так и снижения дозы, либо продолжения без всяких изменений. При этом предлагается отменить или снизить дозы прежде всего блокаторов кальциневрина и/или микофенолатов. [7, 8, 10, 12, 17].

FDA в апреле 2020 было одобрено применение Тоцилизумаба у больных COVID-19 с ТП.

По отдельным литературным данным антагонисты рецепторов ИЛ 6 получили от 8,6 до 13% реципиентов ТП с новой коронавирусной инфекцией [7, 8], хотя авторы уточняют, что показания к этим препаратам имели 50% пациентов. В наших наблюдениях антагонисты рецепторов ИЛ 6 получили все 4 пациента, причем у 3 из них имел место несомненный положительный эффект.

В отношении глюкокортикоидов при новой коронавирусной инфекции существует общее мнение об их необходимости как в целях иммуносупрессии, так и для подавления цитокинового шторма. Однако единая точка зрения в отношении тактики их применения отсутствует. Так в одной из публикаций половина пациентов переводилась на парентеральные глюкокортикоиды, а трети пациентам доза была

увеличена [6]. В нашем наблюдении все пациенты получали глюкокортикоиды, доза их была увеличена и они вводилась парентерально.

### Заключение

В заключение следует подчеркнуть, что у всех четырех наблюдавшихся нами реципиентов ТП в условиях COVID-19 изменялась базисная ИСТ – отменялись микофенолаты, увеличивалась доза глюкокортикоидов. Всем пациентам назначалась патогенетическая терапия: генно-инженерная биологическая терапия, направленная на купирование цитокинового шторма в формате off-label.

Во всех описанных случаях разгар коронавирусной инфекции сопровождался снижением функции трансплантата и в трех случаях развивалось ОПП на фоне ХБП, имевшейся к дебюту новой коронавирусной инфекции.

Учитывая тяжесть клинических проявлений COVID-19-инфекции, обширность поражения легочной ткани, доказанное снижение на этом фоне функции трансплантата, а также необходимость назначения патогенетической терапии в ряде случаев в формате off-label, мы полагаем целесообразными разработку и утверждение четких алгоритмов ведения и маршрутизации новой коронавирусной инфекции (и возможно других тяжелых инфекций с поражением легких) для реципиентов трансплантационных органов и специально аллогенной почки. Успех лечения новой коронавирусной инфекции у реципиентов донорской почки в описанных нами случаях во многом зависел от организации оказания им помощи, использования возможностей телемедицины и консультирования пациентов ведущими специалистами округа и страны, в также возможностью обмена опытом онлайн.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interests.*

### Вклад авторов:

Г.Г.Г. – сбор и обработка клинических данных, написание исходного варианта текста;  
Н.В.Ж. – сбор и обработка клинических данных;  
О.В.П. – концепция и дизайн исследования;  
О.В.К. – сбор и обработка клинических данных;  
Л.Н.В. – статистическая обработка данных;  
Е.Н.Е. – концепция и дизайн исследования, окончательное редактирование текста рукописи;  
Н.В.Н. – концепция и дизайн исследования, окончательное редактирование текста рукописи.

### Author's contribution:

G.G.G. – collection and processing of clinical data, writing the original version of the text;  
N.V.Z. – collection and processing of clinical data;  
O.V.P. – concept and design of the study;  
O.V.K. – collection and processing of clinical data;  
L.N.V. – statistical data processing;  
E.N.E. – research concept and design, final editing of the manuscript text;  
N.V.N. – research concept and design, final editing of the manuscript text.

### Информация об авторах:

**Галина Григорьевна Громова** – канд мед. наук, старший преподаватель кафедры многопрофильной клинической подготовки БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ, врач нефролог инфекционного отделения БУ ХМАО-Югры СОКБ, Сургут, <https://orcid.org/0009-0008-3437-5149>, e-mail: [gmvagg@yandex.ru](mailto:gmvagg@yandex.ru)

**Наталья Владимировна Жбанова** – врач нефролог отделения гемодиализа БУ ХМАО-Югры СОКБ, Сургут, <http://orcid.org/0009-0006-1137-5301>, e-mail: [natlan79@mail.ru](mailto:natlan79@mail.ru)

**Оксана Владимировна Пьянкина** – канд мед. наук, главный внештатный нефролог ХМАО-Югры, заведующий нефрологическим отделением БУ ХМАО Югры ОКБ, доцент кафедры госпитальной терапии БУ ВО ХМАО-Югры Медицинская академия, Ханты-Мансийск, <https://orcid.org/0009-0006-2288-024X>, [pyankinaov@okbhmao.ru](mailto:pyankinaov@okbhmao.ru)

**Ольга Витальевна Козловская** – канд мед. наук, заведующий инфекционным отделением БУ ХМАО-Югры СОКБ, доцент кафедры многопрофильной клинической подготовки БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ, Сургут, <https://orcid.org/0009-0006-5464-1905>; e-mail: [kozasurgut@yandex.ru](mailto:kozasurgut@yandex.ru)

**Людмила Николаевна Верижникова** – старший преподаватель кафедры многопрофильной клинической подготовки БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ, Сургут, [orcid.org/0009-0001-4773-6192](https://orcid.org/0009-0001-4773-6192); e-mail: [x218am@mail.ru](mailto:x218am@mail.ru)

**Елена Николаевна Ефанова** – канд мед. наук, доцент кафедры многопрофильной клинической подготовки БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ, Сургут, <https://orcid.org/0000-0003-1355-3125>; e-mail: [efanova\\_en@surgu.ru](mailto:efanova_en@surgu.ru)

**Наталья Владимировна Нелидова** – канд мед. наук, доцент кафедры многопрофильной клинической подготовки БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ, Сургут, <https://orcid.org/0000-0001-7110-442X>, e-mail: [nelidova\\_nv@surgu.ru](mailto:nelidova_nv@surgu.ru)

**Author's information:**Galina Gromova, e-mail: gmvagg@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0008-3437-5149>Natalia Zhanova, e-mail: natlan79@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-1137-5301>Oksana Pyankina, e-mail: pyankinaov@okbhmao.ru, <https://orcid.org/0009-0006-2288-024X>Olga VKozlovskaya, e-mail: kozasurgut@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0006-5464-1905>Lyudmila Verizhnikova, e-mail: x218am@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-4773-6192>Elena Efanova, e-mail: efanova\_en@surgu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1355-312>Natalia Nelidova, e-mail: nelidova\_nv@surgu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7110-442X>**Список литературы**

1. Клинические рекомендации Российского трансплантологического общества. Трансплантация почки, наличие трансплантированной почки, отмирание и отторжение трансплантата почки. 2020. 95 с.
2. Временные методические рекомендации МЗ РФ версия 9 (26.10.2020) «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции Covid-19».
 

Temporary guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation version 9 (03.06.2020) "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection Covid-19".
3. Временные методические рекомендации МЗ РФ версия 11 (07.05.2021) «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции Covid-19».
 

Temporary guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation version 11 (07.05.2021) "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection Covid-19".
4. Clinical recommendations of the Russian Transplant Society. Kidney transplantation, the presence of a transplanted kidney, death and rejection of a kidney transplant. 2020. 95 pp.
5. Stumpf J., Siepmann T., Lindner T. et al. Humoral and cellular immunity to SARS-CoV-2 vaccination in renal transplant versus dialysis patients: A prospective, multicenter observational study using mRNA-1273 or BNT162b2 mRNA vaccine. *Lancet Reg Health Eur.* 2021. 9:100178. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100178
6. Ким И.Г., Новикова А.И., Фролова Н.Ф. и соавт. Особенности вакцинопрофилактики COVID-19 у реципиентов почечного трансплантата. *Нефрология и диализ.* 2022. 24(4):884-891. doi: 10.28996/2618-9801-2022-4-884-891
 

Kim I.G., Novikova A.I., Frolova N.F. et al. Features of COVID-19 vaccination in kidney transplant recipients. *Nephrology and dialysis.* 2022. 24(4):884-891. doi: 10.28996/2618-9801-2022-4-884-891
7. Рустамова Ф.Е., Мухамбетова Р.У., Абуғалиева Н.С. и соавт. ХБП как фактор риска смертности при Covid-19. *Вестник КазМУ.* 2020. (4):65-70.
 

Rustamova F.E., Mukhambetova R.U., Abugalieva N.S. et al. CKD as a risk factor for mortality in Covid-19. *Bulletin of KazMU.* 2020. (4):65-70.
8. Кантария Р.О., Мойсюк Я.Г., Прокopenko Е.И. и соавт. Особенности течения и исходы новой коронавирусной инфекции у реципиентов ренального трансплантата. *Трансплантология.* 2021. 13(4):339-355. doi: 10.23873/2074-0506-2021-13-4-339-355
 

Kantariya R.O., Moysyuk Ya.G., Prokopenko E.I. et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in kidney transplant recipients. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2021. 13(4):339-355. doi: 10.23873/2074-0506-2021-13-4-339-355
9. D'Marco L., Puchades M.J., Romero-Parra M. et al. Coronavirus disease 2019 in chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2020. 13(3):297-306. Published 2020 Jul 16. doi:10.1093/ckj/sfaa104
10. Громова Г.Г., Верижникова А.Н., Жбанова Н.В. и соавт. Повреждение почек при новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Клиническая нефрология.* 2021. 3:6-11. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2021.3.17-22>

Gromova G.G., Verizhnikova A.N., Zhanova N.V. et al. Kidney damage in the new coronavirus infection COVID-19. *Clinical nephrology.* 2021. 3:6-11. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2021.3.17-22>
11. Хубутия М.Ш., Пинчук А.В., Шмарина Н.В. и соавт. Выживаемость реципиентов и трансплантатов при первой и второй трансплантациях почки в зависимости от характеристик донора. *Трансплантология. Российский журнал трансплантологии* 2021. 13(2):130-140. doi: <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-2-130-140>

Khubutiya M.Sh., Pinchuk A.V., Shmarina N.V. et al. Patient and kidney graft survival rates after first and second kidney transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2021. 13(2):130-140. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-2-130-140>
12. Клинические рекомендации по диагностике и лечению дистонии. 2014. 26 с.
 

Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of dystonia. 2014. 26 pp.
13. Grom A.A., Horne A., De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol.* 2016. 12:259-268. doi: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.179>
14. Мальцева А.А., Васалатий И.М., Исаакян Ю.А., Морозова О.А. Механизмы острого повреждения почек при Covid-19. *Нефрология и диализ.* 2021. 23(3):352-365. doi: 10.28996/2618-9801-2021-3-352-365
 

Maltseva A.A., Vasalatiy I.M., Isaakyan Y.A., Morozova O.A. Mechanisms of acute kidney injury in Covid-19. *Nephrology and Dialysis.* 2021. 23(3):352-365. doi: 10.28996/2618-9801-2021-3-352-365
15. 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. doi: 10.17021/2020.1.3-4.33.38  
Stepanovich O.B., Seidov K.S., Asfandiarov F.R. First experience in treating a new coronavirus infection in patients who underwent kidney transplant surgery on an outpatient basis. Caspian Bulletin of Medicine and Pharmacy 2020. 1(3-4):33-38. doi: 10.17021/2020.1.3-4.33.38

15. Нуриахметов Р.Р., Пантелеев В.С., Загитов А.Р. и соавт. Успешное лечение пациента с трансплантированной почкой и двусторонней вирусной пневмонией со 100 % поражением легких, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2: клинический случай. Креативная хирургия и онкология. 2022. 12(1):61-66. doi:10.24060/2076-3093-2022-12-1-61-66

Nuriakhmetov R.R., Panteleev V.S., Zagitov A.R. et al. Successful treatment of transplanted kidney patient with 100% lung damage caused by COVID-19 bilateral pneumonia: a clinical case. Creative Surgery and Oncology. 2022. 12(1):61-66. doi:10.24060/2076-3093-2022-12-1-61-66

16. Поляк М.С. /Сочетанная антибиотикотерапия. –

СПб.: Нестор-История, 2020. – 200 с.

Поляк М.С. Combined antibiotic therapy. St. Petersburg: Nestor-History, 2020. 200 p.

17. Котенко О.Н., Артюхина Л.Ю., Фролова Н.Ф., Столяревич Е.С. Особенности ведения реципиентов почечного трансплантата с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020. 22(4):69-74. doi: 10.15825/1995-1191-2020-4-69-74

Kotenko O.N., Artyukhina L.Yu., Frolova N.F., Stolyarevich E.S. Clinical course and approaches to therapy in kidney transplant recipients with the novel COVID-19 disease. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2020. 22(4):69-74. doi: 10.15825/1995-1191-2020-4-69-74

18. Nerli RB, Sharma M, Ghagane SC, Dixit NS, Pratil SD, et al. (2020) Renal Transplants in Covid-19 Pandemic. J Nephrol Renal Ther 6: 035. [electronic resource]. Access mode: <https://openaccess/renal-transplants-in-covid-19-pandemic> doi:10.24966/NRT-7313/100035

Дата получения статьи: 01.06.2023

Дата принятия к печати: 15.03.2024

Submitted: 01.06.2023

Accepted: 15.03.2024