

# SARS-CoV-2 инфекция у реципиентов почечного трансплантата

И.Г. Ким<sup>1,2</sup>, Л.Ю. Артюхина<sup>2</sup>, Н.Ф. Фролова<sup>2</sup>, Е.С. Иванова<sup>2</sup>, И.В. Островская<sup>2</sup>, В.А. Бердинский<sup>2</sup>, В.Е. Виноградов<sup>2</sup>, Е.В. Володина<sup>1</sup>, М.Е. Мальцева<sup>2</sup>, А.А. Столбова<sup>2</sup>, Т.А. Бурулева<sup>2</sup>, А.В. Фролов<sup>2</sup>, Е.А. Калугин<sup>2</sup>, И.А. Скрыбина<sup>2</sup>, Д.А. Титов<sup>2</sup>, Н.А. Томилина<sup>2,3</sup>, М.Л. Зубкин<sup>1,4,5</sup>

<sup>1</sup> ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ «ГКБ №52 Департамента здравоохранения г. Москвы», 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России», 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко МО РФ», 105229, Москва, Госпитальная пл., д. 3, Российская Федерация

<sup>5</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (филиал), 107392, Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7, Российская Федерация

## SARS-CoV-2 infection in kidney transplant recipients

I.G. Kim<sup>1,2</sup>, L.Yu. Artyukhina<sup>2</sup>, N.F. Frolova<sup>2</sup>, E.S. Ivanova<sup>2</sup>, I.V. Ostrovskaya<sup>2</sup>, V.A. Berdinsky<sup>2</sup>, V.E. Vinogradov<sup>2</sup>, E.V. Volodina<sup>1</sup>, T.A. Buruleva<sup>2</sup>, M.E. Maltseva<sup>2</sup>, A.V. Frolov<sup>2</sup>, I.A. Skryabina<sup>2</sup>, D.A. Titov<sup>2</sup>, N.A. Tomilina<sup>2,3</sup>, M.L. Zubkin<sup>1,4,5</sup>

<sup>1</sup> G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 10 Admirala Makarova Str., 125212, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Moscow City Hospital No. 52, 2/3 Pekhotnaya Str., 123182, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 build. 1 Delegatskaya Str., 127473, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, 3 Hospitalnaya Str., 105229, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy, 7 Malaya Cherkizovskaya Str., 107392, Moscow, Russian Federation

**Ключевые слова:** трансплантация почки, реципиенты почечного трансплантата, COVID-19

### Резюме

**Цель исследования:** анализ особенностей клинического течения, факторов риска неблагоприятного исхода и возможностей терапии COVID-19 у реципиентов почечного трансплантата (РПТ).

**Материалы и методы:** в ретроспективное исследование включено 279 РПТ, инфицированных SARS-CoV-2 в период с 1.04.20 по 30.11.20 гг. Возраст больных составил  $49,9 \pm 10,9$  лет (М 60,9%). Диагноз COVID-19 устанавливали на основании идентификации РНК SARS-CoV-2 и/или данных компьютерной томографии (КТ) легких. Факторы риска, ассоциированные с неблагоприятным исходом заболевания, анализировали только в группе стационарных больных. За конечную точку принимали выздоровление пациента либо летальный исход.

**Результаты:** SARS-CoV-2 был идентифицирован у 84,2% РПТ. У 89,6% больных COVID-19 подтвержден данными КТ. Срок инфицирования после трансплантации почки составил 54,0 (14,0; 108,0)

Адрес для переписки: Ким Ирина Геннадьевна

e-mail: kig21@rambler.ru

Corresponding author: Dr. Irina G. Kim

e-mail: kig21@rambler.ru

мес., у 17,6% РПТ – не превышал 6 мес. У 20,1% РПТ заболевание характеризовалось легким течением, остальным потребовалась госпитализация через  $6,8 \pm 4,5$  сутки после появления его первых симптомов. У 43,1% пациентов этой группы выявлялась тяжелая степень поражения легких (КТ 3-4), а 45,3% – нуждались в респираторной поддержке.

Летальный исход констатирован у 31 из 223 (13,9%) госпитализированных больных. Общая летальность составила 11,1%. Причиной смерти в 93,5% случаев был острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС).

Факторами риска, ассоциированными с фатальным исходом, оказались высокий индекс коморбидности, тяжесть легочного поражения, выраженность дисфункции трансплантата к началу болезни, снижение SpO<sub>2</sub> и применение ИВЛ, а также анемия, лейкоцитоз, лимфоцитопения и гипоальбуминемия, повышенные уровни креатинина, АСТ, СРБ, ЛДГ и D-димера, интерлейкина-6 и прокальцитонина.

Scr за время болезни увеличивался с  $171,6 \pm 78,0$  мкмоль/л до  $221,5 \pm 121,3$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ) при отсутствии эпизодов острого отторжения. У 2 РПТ с преддиализной стадией ХПН на момент инфицирования SARS-CoV-2 в стационаре было возобновлено лечение гемодиализом.

При анализе эффективности разных вариантов терапии выяснилось, что летальность в группе РПТ, которым проводилось лечение с использованием иммунобиологических препаратов (ИБП) оказалась ниже, чем у пациентов, получавших только ГХ и антибиотики: 11,4% против 25,6%, соответственно,  $p < 0,02$ . Особенно эффективной оказалась комбинация ИБП с дексаметазоном, на фоне которой частота неблагоприятных исходов снижалась до 4,8%.

Многофакторный регрессионный анализ выявил независимое влияние на исход COVID-19 применения ИВЛ и повышения уровня прокальцитонина крови.

Таким образом, COVID-19 у РПТ характеризуется тяжелым течением и высокой летальностью, вызывающей необходимость госпитализации большинства инфицированных пациентов. Предикторами неблагоприятного исхода COVID-19 оказались нарастание прокальцитонина и применение ИВЛ.

### *Abstract*

The study aimed to assess the clinical course and risk factors for adverse outcomes, as well as the treatment options for COVID-19 in renal transplant recipient (RTR).

*Patients and methods:* a retrospective study included 279 RTRs (M 60.9%, age  $49.9 \pm 10.9$  years), infected with SARS-CoV-2 from 01.04.2020 to 30.11.2020. After confirmation of COVID-19 by PCR and chest CT, MMF/Aza were canceled. In severe cases, the CNI dose was minimized while that of CS was increased. Observation endpoints: hospital discharge/recovery or death.

*Results:* SARS-CoV-2 was identified in 84.2% of RTRs. In almost 90% of patients, the COVID-19 was confirmed by CT data. Duration after transplantation at the time of infection was 54.0 (14.0; 108.0) months, in 17.6% of cases it was 6 months or less. 223/79.9% RTRs were treated in the hospital. The period from the onset of the disease to the hospitalization was  $6.8 \pm 4.5$  days. Severe lung damage (>50%) occurred in 43.1% RTRs; 45.3% of patients required respiratory support. Hospital mortality was 13.9%, overall mortality was 11.1%. The most common cause of death (93.5%) was acute respiratory distress syndrome (ARDS). The risk factors associated with an unfavorable outcome were a high comorbidity index, the severity of the pulmonary lesion, the degree of graft dysfunction at the onset of the disease, decreased SpO<sub>2</sub> and the use of mechanical ventilation, as well as anemia, leukocytosis, lymphocytopenia, and hypoalbuminemia, increased levels of creatinine, AST, CRP, LDH, and D-dimer, interleukin-6 and procalcitonin. Scr during the course of the disease increased from  $171.6 \pm 78.0$   $\mu$ M to  $221.5 \pm 121.3$   $\mu$ M ( $p < 0.01$ ) with no signs of acute rejection. In 2 recipients with severe graft failure at the time of infection with SARS-CoV-2, HD was resumed from the moment of hospitalization.

We were unable to identify the effect of hydroxychloroquine on the outcome of COVID-19. At the same time, mortality in patients with hydroxychloroquine use was higher than in recipients treated with immunobiological drugs: 25.6% and 11.4%, respectively,  $p < 0.02$ . When immunomodulators were combined with dexamethasone, mortality decreased to 4.8%. The independent factors of adverse outcome were high levels of procalcitonin ( $p < 0.019$ ) and mechanical ventilation ( $p < 0.001$ ).

*Conclusion:* COVID-19 in RTRs is characterized by a severe course and high mortality, which necessitates hospitalization of the majority of infected patients. An increase in procalcitonin levels and the need for mechanical ventilation were independent predictors of an unfavorable outcome of COVID-19.

*Key words:* kidney transplantation, renal transplant recipients, COVID-19

Пандемия COVID-19, объявленная ВОЗ в марте 2020 г., до настоящего времени остается глобальной мировой проблемой. По данным интерактивного мониторинга коронавирусного исследовательского центра *Johns Hopkins University* (Балтимор, США), через год число зарегистрированных случаев заболевания в мире достигло 118 млн, а смертность – превысила 2,6 млн [1]. Особого внимания в этом аспекте заслуживают реципиенты солидных органов и, в частности, РПТ. По общему признанию, в этой популяции больных в условиях поддерживающей иммуносупрессивной терапии возрастает частота любых инфекций, что предполагает и повышенный риск инфицирования SARS-CoV-2, а также вероятность тяжелого течения болезни. Это мнение подтверждается многочисленными сообщениями по распространенности и летальности COVID-19 у РПТ [2-5]. Так, по данным Azzi Y. и соавт. [3], при скрининговом исследовании 975 РПТ частота инфицирования SARS-CoV-2 составила 23,4%, а летальность, представленная регистром ERA-EDTA за апрель-декабрь 2020 г., варьирует от 3,8% до 27,3% [6], в то время как в общей популяции этот показатель колеблется в диапазоне от 0,3% до 10% [7-10]. Тяжесть течения и неблагоприятный исход заболевания у РПТ, как и в других когортах больных, ассоциируют с пожилым возрастом и тяжелыми сопутствующими заболеваниями [10-13]. Общая лечебная тактика при COVID-19 в соответствии с общепринятыми с начала пандемии рекомендациями трансплантологического сообщества [13-15] предполагает минимизацию иммуносупрессии при средне-тяжелом и тяжелом течении болезни. В большинстве случаев отменяют микофенолаты и снижают дозу ингибиторов кальциневрина (ИКН) или они отменяются полностью при одновременном повышении доз кортикостероидов. С учетом гиперкоагуляции, вызываемой SARS-CoV-2, обязательными компонентами терапии являются антикоагулянты, а в случаях присоединения вторичной бактериальной инфекции – антибиотики. При отсутствии убедительных доказательств эффективности специфических противовирусных средств подходы к лечению новой коронавирусной инфекции в ходе пандемии менялись в зависимости от накопленного клинического опыта. В частности, использовавшиеся на ранних ее этапах лопинавир/ритонавир и гидроксихлорохин, позднее были ограничены или исключены из большинства схем из-за их нежелательных явлений и недоказанной эффективности [16-18]. На втором этапе пандемии по результатам крупного плацебо-контролируемого рандомизированного исследования АСТГ1 в протоколы лечения РПТ чаще стали вводить ремдесивир, продемонстрировавший свою эффективность у больных с COVID-19 в общей популяции: на фоне ремдесивира сокращалось время от начала лечения до клинического выздоровления (11 суток против 15 суток в группе плацебо; ОР 1,32;  $p < 0,001$ ), а также снижался показатель летальности

(7% против 12% в группе плацебо), однако различия в последнем не достигали статистической значимости [19]. Также активнее у РПТ стали применять кортикостероидную терапию, которая, как показано в исследовании RECOVERY, достоверно снижает летальность в группе тяжелых пациентов, нуждавшихся в респираторной поддержке и ИВЛ (29,3% против 41,4% в группе больных, не получавших стероиды [20]. Эффективность моноклональных антител к рецепторам интерлейкина-6 (IL-6) и других иммунологических препаратов, назначаемых для подавления активности воспалительного процесса при тяжелом течении инфекции SARS-CoV-2, остается предметом дискуссии [21-25].

Целью настоящего исследования явился анализ особенностей клинического течения, факторов риска неблагоприятного исхода и возможностей терапии COVID-19 у реципиентов почечного трансплантата.

## Материалы и методы

В ретроспективное исследование включено 279 РПТ, наблюдавшихся в консультативно-диагностическом нефрологическом отделении ГКБ № 52 г. Москвы и инфицированных SARS-CoV-2 в период с 1.04.20 по 30.11.20. Возраст больных составил  $49,9 \pm 10,9$  лет (М 60,9%). Распределение РПТ в зависимости от характера основного заболевания, явившегося причиной терминальной стадии хронической болезни почек, представлено в таблице 1. При легком течении инфекции SARS-CoV-2 пациентов наблюдали амбулаторно, в более тяжелых случаях – госпитализировали в перепрофилированные для лечения COVID-19 стационары Москвы и Московской области.

Таблица 1 | Table 1

### Причины развития терминальной стадии хронической болезни почек The causes of end-stage chronic renal disease

Заболевания	Число больных	
	абс	%
Хронический гломерулонефрит	119	42,6
Поликистоз почек	35	12,5
Сахарный диабет (1 тип/2 тип)	26	9,3
Хронический пиелонефрит	21	7,5
Аномалия развития мочевой системы	13	4,7
Почечно-каменная болезнь	7	2,5
Системные васкулиты	7	2,5
Синдром Альпорта	7	2,5
Гипертоническая болезнь	6	2,2
Атипичный ГУС	3	1,1
Болезнь Фабри	3	1,1
Подагра	3	1,1
Амилоидоз	3	1,1
Нефропатия неясной этиологии	26	9,3
Всего	279	100

Диагноз COVID-19 устанавливали на основании идентификации РНК SARS-CoV-2 ПЦР методом в мазках из носо- и ротоглотки и/или характерной КТ-картины вирусной пневмонии, степень тяжести которой оценивалась в соответствии с временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции [26]. Вспомогательным методом диагностики было определение в крови антител (IgM, IgG) к антигенам SARS-CoV-2.

При подтверждении COVID-19 базовую иммуносупрессию, как правило, модифицировали: отменяли микофенолаты/азатиоприн; при более тяжелом течении заболевания увеличивали дозу преднизолона на 5-10 мг/сут. от исходной, минимизируя дозировку ИКН. Для стационарных больных целевыми концентрациями такролимуса в крови считали 1,5-3 нг/мл, циклоспорина 30-50 нг/мл. При легком течении COVID-19 дозу ИКН уменьшали незначительно либо не меняли.

Подходы к лечению инфекции SARS-CoV-2 у РПТ соответствовали международным рекомендациям с корректировками по мере накопления клинического опыта. На первом этапе обязательным компонентом лечения были противовирусные препараты, которые, как правило, сочетались с «защищенными» пенициллинами и/или азитромицином/левофлоксацином и антикоагулянтами. На более поздних сроках пандемии поддерживающие дозы гидроксихлорохина снижали либо препарат исключали из схемы лечения из-за его токсических эффектов. Показаниями к назначению антимикробной терапии у РПТ были: прогрессирующая вирусная пневмония с присоединением бактериальной инфекции, активация хронической мочевиной инфекции и/или развитие других гнойно-септических заболеваний. Для предупреждения тромботических осложнений на начальных сроках лечения больных COVID-19 использовали профилактические дозы низкомолекулярного гепарина. Однако по мере нарастания числа таких осложнений для поддержания адекватного гемостаза дозу антикоагулянтов увеличивали и в последующем корректировали в соответствии с показателями коагулограммы и тромбоэластографии. При отсутствии специфической терапии использовали противовирусные препараты, обладающие широким спектром противовирусной активности в отношении РНК-содержащих вирусов («Триазавирин»). Дозы препаратов корректировались с учетом СКФ. У пациентов со средне-тяжелым и тяжелым течением заболевания применяли моноклональные антитела к рецепторам интерлейкинов (IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-17) и/или ингибиторы янус-киназы, а также терапию дексаметазоном. По показаниям назначали в/в иммуноглобулин, плазмаобмен/инфузии плазмы, в том числе и антиковидной.

Факторы риска, ассоциированные с неблагоприятным исходом заболевания, анализировали только

в группе стационарных больных ( $n=223$ ) на основании электронных историй болезни или выписных эпикризов. В анализ включали такие параметры, как возраст пациентов, срок после трансплантации почки (ТП) на момент инфицирования SARS-CoV-2, уровень креатинина плазмы (Pcr) до болезни, срок от начала COVID-19 до госпитализации, ее продолжительность, тяжесть поражения легких (по данным КТ), индекс коморбидности (ИК) Charlson [27], лабораторные показатели и различные варианты терапии. За конечную точку принимали выписку из стационара/выздоровление пациента либо летальный исход. В группе стационарных РПТ в течение 4 недель после выписки была прослежена функция почечного трансплантата.

**Статистический анализ:** при нормальном распределении непрерывных переменных рассчитывались средние значения, а в случаях их распределения, отличного от нормального – медиана. Сравнительный анализ средних показателей выполнялся с помощью Т-критерия Стьюдента. Категориальные переменные выражались числом или процентом и их различия оценивались методом  $\chi^2$  Пирсона. При сравнении переменных значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Независимые предикторы неблагоприятного исхода выявляли в многофакторной регрессионной модели Сох. При статистической обработке данных использовали пакет программ SPSS (версия 22).

## Результаты

Диагноз COVID-19 был установлен на основании идентификации вируса SARS-CoV-2 у 84,2% РПТ и у 6,1% пациентов в результате выявления антител к его антигену (у 12 больных с ранее негативным результатом ПЦР и у 5 РПТ, не обследованных на наличие РНК SARS-CoV-2), таблица 2. Почти у 90%

Таблица 2 | Table 2

Данные разных методов диагностики COVID-19  
Data from different methods of diagnostics of COVID-19

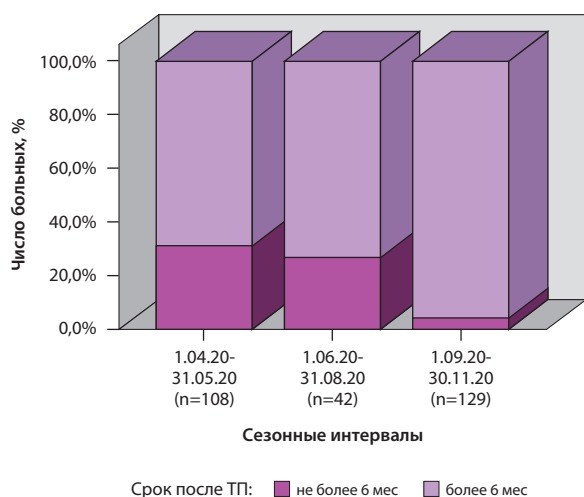
Методы диагностики	Число больных ( $n=279$ / 100%)
ПЦР диагностика мазка со слизистых носа и глотки	
позитивный	235 / 84,2%
негативный	32 / 11,5%
исследование не выполнялось	12 / 4,3%
КТ органов грудной клетки	
характерные признаки вирусной пневмонии	250 / 89,6%
отсутствие патологии	13 / 4,7%
исследование не выполнялось	16 / 5,7%
Анализ крови на антитела к SARS-CoV-2	
Ig M позитивный	39 / 14,0%
Ig M негативный	82 / 29,4%
IgG позитивный	90 / 32,3%
IgG негативный	31 / 11,1%
исследование не выполнялось	158 / 56,6%

больных заболевание было подтверждено данными КТ органов грудной клетки.

Срок инфицирования SARS-CoV-2 после ТП составил 54,0 (14,0; 108,0) мес., причем у 17,6% РПТ заболевание выявлялось в первые 6 мес. после операции. При анализе динамики частоты ранней посттрансплантационной заболеваемости COVID-19 выяснилось, что доля инфицированных в сроки до 6 месяцев после ТП в структуре общей заболеваемости за время пандемии достоверно снижалась (рис. 1). У пациентов первой (весенней) волны этот показатель составил 30,6% (33 из 108 РПТ), в летнем потоке – 26,2% (11 из 42 РПТ), а в осеннем – снизился до 3,9% (5 из 129). При этом в сравниваемые интервалы времени число больных с ранним сроком после операции, потенциально подвергавшихся риску COVID-19, менялось не столь значительно и составляло 97, 70 и 89, соответственно. Таким образом заболеваемость в этой группе РПТ снизилась с 34% (33 из 97) до 15,7% (11 из 70) к концу лета и составила 5,6% (5 из 89) к концу осени. В то же время общее число инфицированных пациентов снижалось только в летнее время (рис. 1).

Наиболее частыми клиническими проявлениями новой коронавирусной инфекции у РПТ, помимо выраженной слабости, были лихорадка, кашель, одышка и диарея (табл. 3).

У 56 из 279 (20,1%) РПТ заболевание характеризовалось легким течением: 27 (48,2%) из них имели незначительное поражение легких (КТ1), у 13 (23,2%) – патология в легких не выявлялась. В остальных 16 случаях КТ легких не выполнялась.



**Рис. 1.** Доля больных, инфицированных SARS-CoV-2 в первые 6 мес. после ТП, в зависимости от сроков от начала пандемии: 30,6% (33 из 108) РПТ инфицировано в весенний период, 26,2% (11 из 42) больных – в летние месяцы и 3,9% (5 из 129) РПТ – осенью.

**Fig. 1.** The proportion of patients infected with SARS-CoV-2 in the first 6 months after transplantation, at different times from the start of the pandemic: 30,6% (33 out of 108) RTR were infected in the spring, 26,2% (11 out of 42) patients – in the summer months and 3,9% (5 out of 129) – during autumn.

Таблица 3 | Table 3

Основные клинические проявления COVID-19 у РПТ  
Main clinical manifestations of COVID-19 in RTR

Симптомы	Число пациентов, n (%)
Лихорадка	279 (100%)
Кашель	196 (70,3%)
Одышка	144 (51,6%)
Диарея	56 (20,1%)
Аносмия	53 (19,0%)
Боль в грудной клетке	33 (11,8%)

223 из 279 (79,9%) пациентам со средне-тяжелым и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции потребовалась госпитализация в среднем через  $6,8 \pm 4,5$  сут. после появления первых симптомов болезни. Принимая во внимание, что у всех амбулаторных РПТ заболевание завершилось выздоровлением, анализ факторов неблагоприятного исхода COVID-19 проводился только в группе стационарных больных. У 43,1% из них, по данным КТ, выявлялась тяжелая степень поражения легких (КТ3 и КТ4). Более, чем у половины РПТ (58,2%) наблюдалось снижение сатурации кислорода до 92 (83; 93) %. 45,3% (101 из 223) пациентов нуждались в респираторной поддержке, из них 15 больных – в неинвазивной ИВЛ (НИВЛ) и 23 – в ИВЛ.

По данным лабораторных исследований, у подавляющего большинства пациентов отмечались анемия, лейкопения в дебюте заболевания, лимфоцитопения, гипоальбуминемия, повышение в крови уровня ферритина, СРБ, АЛТ, ЛДГ, фибриногена и Д-димера (табл. 4).

У 134 (60,1%) РПТ полуколичественным методом оценивали уровень прокальцитонина в крови, который оказался повышенным в 38,8% случаев. Интерлейкин-6 исследовали только у 24 РПТ. У 22 из них этот показатель был также увеличен и составил 235 (52,7; 986,0) пг/мл.

На фоне COVID-19 у большинства РПТ наблюдалось снижение функции почечного трансплантата. Ср<sub>ср</sub> за время болезни повышался с  $171,6 \pm 78,0$  мкмоль/л до  $221,5 \pm 121,3$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ) при отсутствии признаков острого отторжения (табл. 4). При этом в группе выздоровевших, из которой были исключены 2 РПТ с исходным, еще до заболевания COVID-19 преддиализным уровнем креатинина крови, этот показатель также достоверно увеличивался в острой фазе болезни со  $160,2 \pm 65,6$  мкмоль до  $210,3 \pm 114,9$  мкмоль ( $p < 0,01$ ), однако уже через 2-4 недели после выписки из стационара он возвращался к исходному до болезни уровню и составил  $158,8 \pm 64,5$  мкмоль.

В 9 случаях развивалось обратимое острое почечное повреждение, которое, однако, потребовало вспомогательного диализного лечения. У 2 только что упомянутых выше РПТ с преддиализной стадией ХПН при поступлении в стационар было возоб-

Таблица 4 | Table 4

Клинико-демографическая характеристика и лабораторные показатели стационарных больных  
Clinical and demographic characteristics and laboratory parameters of hospitalized patients

Параметры	Все больные, n=223	Благоприятный исход (гр 1), n=192	Неблагоприятный исход, (гр 2), n=31	p
Возраст, г (старше 65 лет, n/%)	50,8±10,9 (24 / 10,8%)	50,4±10,9 (19 / 9,9%)	53,6±10,7 (5 / 16,1%)	H3 H3
Пол:				
м / %	147 / 65,9%	127 / 66,1%	20 / 64,5%	H3
ж / %	76 / 34,1%	65 / 33,9%	11 / 35,5%	
Срок после ТП, мес.	55,0 (12,0; 108,0)	55,0 (12,9; 106,1)	62,0 (9,0; 135,8)	H3
Срок от начала COVID-19 до госпитализации, сут.	6,8±4,5	6,7±4,3	7,3±6,1	H3
Длительность госпитализации, сут.	14,4±7,7	14,7±7,6	12,4±7,7	H3
Индекс коморбидности (по Charlson)	4,6±1,9	4,4±1,7	6,1±2,5	0,001
ССЗ	71 / 31,8%	49,0 / 25,5%	22 / 71,0%	0,001
ОНМК	11 / 4,9%	7 / 3,6%	4 / 12,9%	0,03
ХОБЛ	7 / 3,1%	4 / 2,1%	3 / 9,7%	0,02
Степень легочного поражения:				
КТ1, n / %	39 / 17,5%	37 / 19,3%	2 / 6,5%	H3
КТ2, n / %	88 / 39,5%	83 / 43,2%	5 / 16,1%	0,004
КТ3, n / %	72 / 32,3%	61 / 31,8%	11 / 35,5%	H3
КТ4, n / %	24 / 10,8%	11 / 5,7%	13 / 41,9%	0,0001
Число больных с SpO2 менее 95%, n / %	130 / 58,2%	101 / 53%	29 / 93,5%	0,001
НИВЛ, n / %	15 / 6,7%	9 / 4,7%	6 / 19,4%	0,003
ИВЛ, n / %	23 / 10,3%	0	23 / 74,2%	0,0001
Рсг к началу болезни, мкмоль/л	171,6±78,0	164,5±72,9	218,9±94,9	0,007
Рсг на фоне болезни, мкмоль/л	221,5±121	208,8±113,7	335,9±133,5	0,001
Нв, г/л	112,9 ± 23,4	116,0±21,7	91,7±23,9	0,001
Лейкоциты × 10 <sup>9</sup> /л (при поступлении)	3,8±1,9	3,7±1,8	4,2±2,8	H3
Лейкоциты × 10 <sup>9</sup> /л (максимальный уровень)	11,9±5,7	11,1±4,8	18,1±7,5	0,001
Лимфоциты × 10 <sup>9</sup> /л	0,6±0,4	0,7±0,4	0,4±0,4	0,001
Тромбоцитов × 10 <sup>9</sup> /л	150,0 (115,0; 211,0)	153,0 (123,0; 211,0)	100 (51,0; 170,0)	H3
Ферритин, мкг/л	541,4±373,5	528,4±387,4	638,0±231,9	H3
СРБ, мг/л	84,9±74,6,1	74,0±68,1	160,7±74,4	0,001
Альбумин, г/л	31,4±4,8	32,2±3,9	25,8±2,8	0,001
АЛТ, Ед/л	47,0 (25,9; 83,1)	46,9 (26,0; 83,2)	54,8 (20,3; 81,5)	H3
АСТ, Ед/л	37,7 (26,0; 83,0)	36 (21,5; 57,4)	72,5 (29,4; 135,1)	0,026
ГГТ, Ед/л	54,6 (33,2; 105,3)	52,3 (33,1; 106,2)	65,0 (42,7; 108,3)	H3
ЛДГ, Ед/л	373,7±240,1	307,0±136,7	800,8±313,8	0,0001
Фибриноген, г/л (максимальный уровень)	6,1±2,0	6,0±2,0	6,4±1,9	H3
Д-димер, мкг/л	705,0 (293,3; 1802,5)	583,0 (269,0; 1086,0)	2152 (1468,0; 3156,0)	0,0001
Прокальцитонин > 0,5 нг/мл	38,8% (у 52 из 134)	23,9% (у 32 из 111)	87,0% (у 20 из 23)	0,001

новлено лечение гемодиализом. Еще 12 пациентам гемодиализ проводили в связи с прогрессирующей дисфункцией трансплантата на фоне полиорганной недостаточности.

Летальный исход констатирован у 31 из 223 (13,9%) госпитализированных больных. Общая летальность составила 11,1% (31 из 279 пациентов). Наиболее частой причиной смерти был ОРДС – у 93,5% (29 из 31) РПГ. У 8 из 29 больных на фоне ОРДС развился сепсис/СПОН; у 6 пациентов – сердечно-сосудистые события и у 2 РПГ – ТЭЛА. Еще 1 больной умер от уросепсиса и 1 – вследствие ОНМК.

Как показано в таблице 4, факторами риска, ассоциированными с фатальным исходом, оказались высокий индекс коморбидности, тяжесть легочного поражения (КТ3-4), снижение сатурации крови кислородом, применение НИВЛ и ИВЛ, степень дисфункции трансплантата к началу вирусной ин-

фекции. Коморбидность в группе больных с неблагоприятным исходом была повышена, главным образом, за счет сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний, осложненных острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Частота других сопутствующих заболеваний, в том числе сахарного диабета, онкологической патологии и язвенной болезни желудка в сравниваемых группах не различалась. Возраст пациентов, сроки инфицирования SARS-CoV-2 после ТП, продолжительность болезни от появления первых симптомов до госпитализации, а также длительность стационарного лечения не влияли на исход заболевания.

При сравнении лабораторных показателей в группах с благоприятным (группа 1) и неблагоприятным исходом COVID-19 (группа 2) оказалось, что у умерших пациентов значимо более выражен-

Таблица 5 | Table 5

Исход заболевания и показатель летальности при разных вариантах лечения COVID-19  
Outcome and mortality rate for different treatment options for COVID-19

Варианты лечения	Все больные n=223 / 100%	Благоприятный исход, гр 1 (n=192 / 100%)	Неблагоприятный исход, гр 2 (n=31 / 100%)	p	Летальность 13,9% (31 из 223)
А/Б + ГХ	39/17,5%	29/15,1%	10/32,3%	<0,05	25,6% (10 из 39)
+/-А/Б +/- ГХ + ИБП:	85/38,1%	76/39,6%	9/29,0%	НЗ	10,6%* (9 из 85)
Тоцилизумаб/сарилумаб/левилимаб/олокизумаб	58	51	7		
Тоцилизумаб/аналоги + барицитиниб	12	11	1		
Барицитиниб/тофацитиниб	13	12	1		
Барицитиниб + канакинумаб	1	1	0		
Тоцилизумаб/аналоги + нетакимаб	1	1	0		
+/- А/Б +/- ГХ + дексаметазон + ИБП:	42/18,8%	40/20,8%	2/6,5%	НЗ	4,8%** (2 из 42)
Тоцилизумаб/сарилумаб/левилимаб/олокизумаб	34	32	2		
Барицитиниб+канакинумаб	3	3	0		
Тоцилизумаб/аналоги + нетакимаб	5	5	0		
А/Б +/- ГХ +/- дексаметазон + плазма (в т.ч. антиковидная) + ИБП:	51/22,9%	41/21,3%	10/32,2%	НЗ	19,6,0% (10 из 51)
Тоцилизумаб/сарилумаб/левилимаб/олокизумаб	40	32	8		
Тоцилизумаб/аналоги + барицитиниб	5	5	0		
Барицитиниб/тофацитиниб	3	3	0		
Барицитиниб + канакинумаб	1	0	1		
Тоцилизумаб/аналоги + нетакимаб	2	1	1		
А/Б +/- ГХ + дексаметазон	6/2,7	6/3,1%	0/0	НЗ	0

Примечание: А/Б – антибиотики; ГХ – гидроксихлорохин; ИБП – иммунобиологические препараты

\* p<0,05 в сравнении с группой больных, получавших А/Б+ГХ; \*\* p<0,01 в сравнении с группой больных, получавших А/Б+ГХ

ными были анемия, лейкоцитоз, лимфоцитопения и гипоальбуминемия (табл. 4). Также достоверно выше в этой группе были показатели креатинина, АСТ, СРБ, АДГ и Д-димера. Нарастание уровня прокальцитонина наблюдалось менее, чем у четверти больных в группе 1 и более, чем у 3/4 – группе 2 ( $p<0,001$ ). Показатели IL-6, который был исследован только у 19 РПТ в группе 1 и у 5 больных в группе 2, также различались и составили 90 (50; 708) пг/мл и 1000 (641,5; 1276) пг/мл, соответственно,  $p<0,03$ .

Противовирусную терапию получали только 6,5% РПТ. Гидроксихлорохин включали в схему лечения 43% (96 из 223) РПТ, особенно активно в первые месяцы пандемии; в последующем – реже и в меньших дозировках из-за нежелательных явлений. Установлено, что его использование не влияло на исход болезни. Число летальных случаев оказалось сопоставимым среди больных, получавших ГХ, и в группе пациентов, которым этот препарат не назначали: 14,6% (у 14 из 96 РПТ) и 13,4% (у 17 из 127 РПТ), соответственно,  $p<0,8$ . Также выяснилось, что у больных с неблагоприятным исходом достоверно чаще, чем в группе сравнения, проводилась терапия с использованием более 2 антимикробных препаратов: у 54,8% (17 из 31) РПТ против 18,8% (36 из 192) РПТ, соответственно,  $p<0,001$ . Варианты лечения SARS-CoV-2 инфекции с учетом применения иммунобиологических препаратов (ИБП) и терапии дексаметазоном, представлены в таблице 5. ИБП, направленные на подавления активности воспалительного процесса и профилактики «цитокинового шторма», получали 79,8% (178 из 223) РПТ (табл. 5). При анализе результатов лечения

оказалось, что на фоне терапии ИБП летальность была достоверно ниже, чем в группе больных, которым в силу разных причин назначали только противомаларийные препараты и антибиотики: 11,4% (21 из 184) против 25,6% (10 из 39), соответственно,  $p<0,05$ . Еще более результативным было добавление к ИБП дексаметазона. В таких случаях летальность снижалась до 4,8% (табл. 5). Вместе с тем, у 19,6% больных с тяжелыми коагуляционными осложнениями лечение было неэффективным.

Применявшиеся дозы тоцилизумаба в группах с благоприятным и фатальным исходом COVID-19 оказались сопоставимыми и составили  $546,2\pm 399,4$  мг и  $638,7\pm 348,3$  мг, соответственно,  $p<0,5$ .

При сравнении эффективности монотерапии моноклональными антителами к рецепторам IL-6 (АТ IL-6) с результатами их использования в комбинации с моноклональными антителами к IL-17 или IL-1 $\beta$  и/или ингибиторами янус-киназ статистически достоверные различия не установлены.

Нам также не удалось выявить связь между использованием антиковидной плазмы и исходом болезни, что возможно объясняется недостаточным числом таких наблюдений. Патоген-редуцированную плазму вводили 13,5% (26 из 192) РПТ с благоприятным исходом и 22,6% (7 из 31) умерших больных,  $p<0,19$ .

При многофакторном регрессионном анализе независимыми предикторами неблагоприятного исхода COVID-19 у РПТ оказались: применение ИВА (ОР 25,8; 95%ДИ, 7,8-86,1,  $p<0,001$ ) и высокий уровень прокальцитонина (ОР 6,4; 95%ДИ, 1,4-29,8,  $p<0,019$ ).

Таблица 6 | Table 6  
**Наиболее частые осложнения COVID-19 и ее терапии  
у реципиентов почечного трансплантата**  
**Most common complications of COVID-19  
in kidney transplant recipients**

События	Число случаев, n/%
Сердечно-сосудистые события (ОИМ, НРС, СН, ОНМК)	15/6,7%
Тромбозы (в т.ч. ТЭВЛА-3)	11/4,9%
Кровотечения (в т.ч. ЖКК-2)	10/4,5%
Микозы	9/4,0%
Другие инфекции (ЦМВ, <i>H. Zoster</i> , катетер-ассоциированная инфекция, пиелонефрит)	11/4,9%
Антибиотик-ассоциированные колиты	44/19,7%

Осложнения коронавирусной инфекции наблюдались у 21,1% (у 47 из 223) РПТ. Наиболее частыми из них были антибиотик-ассоциированные колиты, сердечно-сосудистые события, в том числе ОИМ 2 типа, ковид-ассоциированная коагулопатия, микозы и другие инфекции (табл. 6). У 1 больного наблюдалось сочетание COVID-19 с ЦМВ-инфекцией, у другого – с инфекцией *Herpes Zoster*.

### Обсуждение

В условиях пандемии COVID-19 РПТ, как и другие пациенты, получающие поддерживающую иммуносупрессию, оказались одной из наиболее уязвимых групп пациентов, не только в отношении инфицирования новым коронавирусом, но и тяжести течения болезни [3-5]. Если в общей популяции более, чем у 80% пациентов инфекция протекает с незначительными клиническими проявлениями или даже бессимптомно [7, 28-30], то среди пациентов с трансплантированной почкой число таких случаев снижается до 22-28% [2, 14, 24, 31]. В частности, в исследовании Michelle Lubetzky и соавт. доля РПТ с легкой формой болезни составила 27,7%, в то время как более, чем 2/3 инфицированных потребовалась госпитализация [13]. В нашем наблюдении также почти у 80% больных со среднетяжелым и тяжелым течением вирусной пневмонии лечение проводилось в условиях стационара. Срок инфицирования после ТП составил 54 мес., причем у 17,6% РПТ COVID-19 выявлялась в первые 6 мес. после операции. По данным Yorg Azzi и соавт., доля больных, инфицированных SARS-CoV-2 в раннем послеоперационном периоде, была значительно ниже и составила только 7% [3]. Правда, следует отметить, что и в нашей популяции число заболевших в первые полгода после операции существенно снижалось по мере увеличения сроков от начала пандемии (с 30,6% в апреле-мае до 3,9% в сентябре-ноябре 2020) (рис. 1), что, по-видимому, явилось следствием эффективности проводимых противоэпидемических мероприятий. В свою очередь, уменьшение

общего числа инфицированных SARS-CoV-2 в летние месяцы по сравнению с весенним и осенним периодами могло быть проявлением цикличности течения новой коронавирусной инфекции.

Летальность вследствие COVID-19 среди пациентов с пересаженной почкой в большинстве наблюдений колеблется от 10,3% до 18-24,8%, в то время как показатель госпитальной летальности достигает 18% – 32-37,5% [6, 13, 24, 31-34]. По данным регистра ERA-EDTA, вероятность госпитальной смерти РПТ в течение 28 дней с момента диагностики COVID-19 составила 20,2%, в то время как в не инфицированной SARS-CoV-2 группе исторического контроля, этот показатель в такие же сроки равнялся 0,2% [35]. В нашей когорте стационарных больных умер 31 из 223 (13,9%) РПТ. Общая летальность составила 11,1%. В 93,5% случаев причиной смерти был ОРДС, у большинства осложнившийся сепсисом/СПОН и/или сердечно-сосудистыми событиями. Как отмечалось ранее, среди факторов, отягощающих течение и прогноз COVID-19 после ТП, как и в популяции в целом [36, 37] выделяют пожилой возраст и тяжелые сопутствующие заболевания [14, 35, 38]. В отличие от других авторов, нам не удалось выявить изолированного влияния возраста на исход болезни. С фатальными случаями у наших пациентов коррелировал высокий индекс коморбидности Charlson, обусловленный прежде всего конкурирующими сердечно-сосудистыми и церебро-васкулярными заболеваниями, а также хронической обструктивной болезнью легких. Кроме того, с тяжестью течения и исходом COVID-19 ассоциировались распространенность легочного поражения (КТЗ и КТ4) и степень дисфункции почечного трансплантата к началу болезни. Достоверно более выраженными в группе умерших больных оказались анемия, лейкоцитоз, лимфоцитопения и гипоальбуминемия, также, как уровни в крови креатинина, АСТ, АЛТ, СРБ, Д-димера и прокальцитонина. Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований [3, 24, 36], в том числе и международного исследования Tango, включившего в анализ 144 стационарных РПТ из 12 центров трансплантации США, Италии и Испании [5]. В этом наблюдении у умерших больных в сравнении с выжившими также отмечались более низкие показатели лимфоцитов крови и расчетная величина скорости клубочковой фильтрации к началу COVID-19 при значимо более высоких уровнях сывороточного АЛТ, прокальцитонина и IL-6. Прогностическое значение последнего убедительно продемонстрировали Yorg Azzi и соавт., согласно которым увеличение IL-6 на каждые 10 единиц измерения повышает вероятность смерти РПТ при COVID-19 на 3,6% [3]. В нашем исследовании оценка значимости IL-6 для исхода болезни была ограничена малым числом обследованных РПТ, однако даже это не препятствовало выявлению различий в его показателях в сравниваемых группах. При



многофакторном анализе независимыми предикторами фатального исхода у наших больных оказались применение ИВЛ и высокий уровень прокальцитонина в крови, что согласуется с результатами мета-анализа, выполненного Giuseppe Lippi и Mario Plebani [39], которые показали, что при серийном определении уровня прокальцитонина в крови его повышение ассоциируется почти с 5-кратным увеличением риска тяжести течения COVID-19 (OR, 4.76; 95% CI, 2.74-8.29). Принимая во внимание, что синтез этого биомаркера при неосложненной вирусной инфекции ингибируется интерфероном- $\gamma$ , нарастание прокальцитонина свидетельствует о присоединении вторичной бактериальной инфекции, которая и ухудшает течение и прогноз болезни [3, 5, 24].

Подходы к лечению COVID-19 у РПГ до настоящего времени остаются предметом дискуссии. Коррекция поддерживающей иммуносупрессии, по данным большинства авторов, определяется тяжестью течения болезни [14, 15, 40]. Мы придерживались такой же тактики ведения РПГ с COVID-19, минимизируя, как правило, иммуносупрессию у стационарных больных. Эпизодов острого отторжения на фоне ее ослабления мы не наблюдали, и это согласуется с данными литературы [13, 24].

Как и многим другим авторам [16-18, 41], нам не удалось выявить влияния терапии гидроксихлорохином на исход болезни. Доля летальных случаев оказалась сопоставимой среди РПГ, получавших такое лечение, и в группе больных, которым препарат не назначали: 14,6% и 13,4%, соответственно,  $p < 0,8$ .

Принимая во внимание позднюю госпитализацию наших пациентов ( $6,8 \pm 4,6$  сут. от начала болезни), нередко сопровождавшуюся активацией хронических воспалительных заболеваний на фоне COVID-19, большинство из них получали антибактериальную терапию. При этом обращало на себя внимание, что частота назначения более 2 антимикробных препаратов в группе умерших больных была выше, чем у РПГ с благоприятным исходом (54,8% против 18,8%,  $p < 0,001$ ), что не расходится с данными исследования Paolo Cravedi и соавт. [5], согласно которым антибиотики в подобных группах сравнения применяли у 87% и 68%, соответственно,  $p < 0,023$ . Более агрессивная терапия, как правило, была вызвана присоединением септических осложнений.

Наши данные о результатах применения кортикостероидов полностью согласуются с существующим представлением, согласно которому дополнительное гормональное лечение, так же, как и применение иммунобиологических препаратов в ситуациях, угрожающих неконтролируемым иммунным ответом на инфекцию, позволяет предотвратить/подавить «цитокиновый» шторм и последующие неблагоприятные события [4, 21-25, 42].

Иммуномодулирующую терапию в целом мы применяли у 79,8% наших пациентов; несколько чаще в группе выздоровевших, чем у РПГ с фатальным исходом, однако различия не достигали статистической достоверности (81,3% против 71,0%, соответственно,  $p < 0,19$ ). Тем не менее, нами установлено, что моноклональные антитела к рецепторам IL-6, особенно в комбинации с дексаметазоном, достоверно снижают летальность в сравнении с терапией, включавшей только гидроксихлорохин и антибиотиков, которые применялись преимущественно на ранних этапах пандемии COVID-19. Эти данные не противоречат сообщениям и других авторов, свидетельствующим о позитивных результатах блокады IL-6 при тяжелом течении болезни [43-47]. Так по данным Bossini N. и соавт. [48], комбинированное применение тоцилизумаба с дексаметазоном улучшало рентгенологические показатели и уменьшало дыхательную недостаточность у больных COVID-19 в сравнении с гормональной монотерапией (63% против 40%, соответственно).

А в исследовании Somers E.C. и соавт. [44] лечение тоцилизумабом ассоциировалось со снижением риска смерти на 45% (HR 0,55, 99% CI 0,33, 0,90), несмотря на достоверное увеличение частоты вторичных инфекций (54% против 26% в контрольной группе).

В свою очередь Pérez-Sáez M.J. и соавт. [25] показали, что эффективность тоцилизумаба коррелирует со снижением уровня СРБ через 72 часа после введения препарата. Уровень этого воспалительного маркера в указанные сроки в группе выживших пациентов оказался достоверно ниже, чем у больных с летальным исходом (12,3 мг/л против 33,0 мг/л); при этом авторы отмечают, что повышение СРБ на каждый 1 мг/л увеличивает риск смерти на 1% ( $p < 0,003$ ). В отличие от представленных выше данных Pereira M.R. и соавт. в группах сравнения, сопоставимых по возрасту, характеру основного почечного заболевания и применению кортикостероидной терапии, не выявили преимуществ лечения моноклональными антителами к рецепторам IL-6 перед терапией, исключавшей эти препараты [49]. Из анализа литературы следует, что на сегодняшний день по-прежнему отсутствуют убедительные доказательства эффективности ингибиторов IL-6 при лечении тяжелых форм COVID-19, в связи с чем этот вопрос требует более масштабных исследований.

По нашим данным, весьма обнадеживающим явилось отсутствие негативного влияния инфекции SARS-CoV-2 на функцию почечного трансплантата в группе больных с благоприятным исходом, по крайней мере в ближайшие 4 недели после выписки из стационара. Эти пациенты нуждаются в особо пристальном мониторинге и анализе возможных последствий COVID-19 в более отдаленные сроки.

Таким образом, согласно результатам исследования, новая коронавирусная инфекция у РПГ

характеризуется тяжелым течением и высокой летальностью, что свидетельствует о необходимости своевременной госпитализации большинства инфицированных пациентов.

Необходимость оптимизации поддерживающей иммуносупрессии в активную фазу болезни, методов лечения и профилактики осложнений COVID-19 определяет острую потребность в проведении рандомизированных исследований с последующим углубленным мета-анализом.

Недавно разработанные и широко внедряющиеся в клиническую практику рекомбинантные вакцины против SARS-CoV-2, не имеющие абсолютных противопоказаний для РПТ, могут оказаться, как полагают специалисты, недостаточно эффективными на фоне постоянной иммуносупрессивной терапии. Не вызывает сомнений, что проблема вакцинопрофилактики COVID-19 у реципиентов почечного трансплантата в ближайшее время должна стать предметом интенсивного изучения.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*

*The authors declare no conflict of interests*

### Список литературы

1. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU); <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
2. *Alfshany M., Elbendary A., Mohame M., et al.* COVID-19 Mortality in Transplant Recipients. *International Journal of Organ Transplantation Medicine* 2020;11(4):145-162.
3. *Azizi Y., Parides M., Alani O., et al.* COVID-19 infection in kidney transplant recipients at the epicenter of pandemics. *Kidney International* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.004>.
4. *Alberici F., Delbarba E., Manenti Ch., et al.* A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia *Kidney International* (2020) 97, 1083-1088, <https://doi.org/10.1016/j.KINT.2020.04.002>.
5. *Cravedi P., Mothi S.S., Azizi Y., et al.* COVID-19 and kidney transplantation: Results from the TANGO International Transplant Consortium. *Am J Transplant* 2020; 00:1-9; doi: 10.1111/ajt.16185.
6. THE ERA-EDTA COVID-19 DATABASE FOR PATIENTS ON DIALYSIS OR LIVING WITH A KIDNEY TRANSPLANT. <https://www.era-edta.org> (на декабрь 2020).
7. *Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
8. *Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., et al.* COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020;323(16):1574-81. doi: 10.1001/jama.2020.5394.
9. *Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, et al.* COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1753-66. doi: 10.7150/ijbs.45134.
10. *Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, et al.* Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):831-40. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286.
11. *Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M et al.* Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020; 323: 2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
12. *Wang L, Li X, Chen H, et al.* Coronavirus Disease 19 Infection Does Not Result in Acute Kidney Injury: An Analysis of 116 Hospitalized Patients from Wuhan, China. *Am. J. Nephrol.* 2020; 51(5):343-348. doi: 10.1159/000507471.
13. *Labetzky M., Aull M.J, Craig-Schapiro R., et al.* Kidney allograft recipients, immunosuppression, and coronavirus disease-2019: a report of consecutive cases from a New York City transplant center *Nephrol Dial Transplant* (2020) 35: 1250-1261 doi: 10.1093/ndt/gfaa154.
14. *Alberici F., Delbarba E., Manenti Ch., et al.* Management of Patients On Dialysis And With Kidney Transplant During SARS-COV-2 (COVID-19) Pandemic in Brescia, Italy. *Kidney Int Rep.* 2020 Apr 4;5(5):580-585. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.00.
15. ERA-EDTA WG Descartes expert opinion regarding the management of immunosuppressive medication for kidney transplant patients during the COVID-19 pandemic. <https://www.era-edta.org/en/wp-content/uploads/2020/04/Expert-opinion-on-IsD-in-Covid-19>.
16. *Xia T, Wang Y.* Coronavirus disease 2019 and transplantation: The combination of lopinavir/ritonavir and hydroxychloroquine is responsible for excessive tacrolimus trough level and unfavorable outcome. *Am J Transplant.* 2020 Sep;20(9):2630-2631. doi: 10.1111/ajt.15992.
17. *Simpson T. F., Kovacs R.J., Stecker E.C.* Ventricular arrhythmia risk due to hydroxychloroquine-azithromycin treatment for COVID-19. *Cardiol Magaz,* 29 March 2020; <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19/>
18. *Magagnoli J., Narendran S., Pereira F. et al.* Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *medRxiv* 2020; doi: 10.1101/2020.04.16.20065920.
19. *Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E, et al.* Remdesivir for the treatment of COVID-19: preliminary report. *N. Engl. J. Med.* 2020; Nov5; 383(19):1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
20. *Horby P., Lim W.Sh., Emberson J.R, et al.* The Recovery Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 – preliminary report. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25;384(8):693-704. doi:10.1056/NEJMoa2021436.
21. *Xu X., Han M., Li T., et al.* Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020; 117(20): 10970- 10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117.
22. *Toniat P., Piva S., Cattalini M., et al.* Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia. Italy. *Autoimmun Rev.* 2020; 19(7):

102568. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102568.

23. Fontana F., Alfano G., Mori G., et al. COVID-19 pneumonia in a kidney transplant recipient successfully treated with tocilizumab and hydroxychloroquine. *Am J Transplant*. 2020 Jul;20(7):1902-1906. doi: 10.1111/ajt.15935.

24. Pereira M. R., Mohan S., Cohen D.J., et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant*. 2020 Jul;20(7):1800-1808. doi: 10.1111/ajt.15941.

25. Pérez-Sáez M.J., Blasco M., Redondo-Pachón D., et al. Spanish Society of Nephrology COVID-19 Group. Use of tocilizumab in kidney transplant recipients with COVID-19. *Am J Transplant* 2020 Nov;20(11):3182-3190. doi: 10.1111/ajt.16192.

26. Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)" Минздрава Российской Федерации (версия1-10).

Vremennyye metodicheskie rekomendacii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infekcii (COVID-19)" Minzdrava Rossijskoj Federacii (versii1-10).

27. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373-383. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.

28. Perico L., Benigni A., Remuzzi G. Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? The Emerging Impasse of Angiotensin Blockad. *Nephron*. 2020;144(5):213-21. doi: 10.1159/000507305.

29. Bai Y., Yao L., Wei T., et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020;323(14):1406-7. doi: 10.1001/jama.2020.2565.

30. Li R, Pei S., Chen B., et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). *Science*. 2020;368(6490):489-493. doi: 10.1126/science.abb3221.

31. Akalin E., Azzi Y., Bartash R. et al. COVID-19 and kidney transplantation. *N Engl J Med* 2020; doi: 10.1056/NEJMc2011117.

32. Caillard S., Anglicheau D., Maignon M., et al. on behalf of the French SOT COVID Registry. An initial report from the French SOT COVID Registry suggests high mortality due to COVID-19 in recipients of kidney transplants. *Kidney International* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.08.005>.

33. Fernández-Ruiz M., Andrés A., Loínez C., et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: a single-center case series from Spain. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1849-1858. doi: 10.1111/ajt.15929.

34. Hilbrands LB, Duivenvoorden R, Vart P, et al. COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: results of the ERACODA collaboration. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Nov 1;35(11):1973-1983. doi: 10.1093/ndt/gfaa261.

35. Jager K.J., Kramer A., Chesnaye N.C., et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney International* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.09.006>.

36. Zhou F, Yu T, Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China:

a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

37. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA – J Am Med Assoc*. 2020. doi:10.1001/jama.2020.4683.

38. Kates O.S., Haydel B.M., Florman S.S. et al. COVID-19 in solid organ transplant: A multi-center cohort study. *Clin Infect Dis*;2020, Aug 7;ciaa1097. doi: 10.1093/cid/ciaa1097.

39. Lippi G., Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis *Clin Chim Acta* 2020 Jun;505:190-191. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.004.

40. Johnson K. M., Belfer J.J., Peterson G.R., et al. Managing COVID-19 in Renal Transplant Recipients: A Review of Recent Literature and Case Supporting Corticosteroid-sparing Immunosuppression Pharmacotherapy. 2020 Jun;40(6):517-524. doi: 10.1002/phar.2410.

41. Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19; preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *Medrxiv*. [Epub ahead of print. July 15, 2020]. doi:10.1101/2020.07.15.20151852.

42. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China [e-pub ahead of print]. *JAMA Intern Med*. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.

43. Morillas J.A., Canosa F.M., Srinivas P, et al. Tocilizumab therapy in 5 solid and composite tissue transplant recipients with early ARDS due to SARS-CoV-2 *Am J Transplant*. 2020 Nov;20(11):3191-3197. doi: 10.1111/ajt.16080.

44. Somers E.C., Eschenauer G.A., Troost J.P., et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Medrxiv*. [Epub ahead of print. July 11, 2020]. doi:10.1101/2020/05/29.20117358.

45. Trujillo H., Caravaca-Fontán F., Sevillano Á., et al. Tocilizumab use in Kidney Transplant Patients with COVID-19 *Clin Transplant*. 2020 Nov;34(11):e14072. doi: 10.1111/ctr.14072.

46. Fernández-Ruiz M., López-Medrano F., Pérez-Jacoiste Asín M.A., et al. Tocilizumab for the treatment of adult patients with severe COVID-19 pneumonia: A single-center cohort study. *J Med Virol*. 2021 Feb;93(2):831-842. doi: 10.1002/jmv.26308.

47. Albertini L., Soletchnik M., Razurel A., et al. Observational study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Eur J Hosp Pharm*. 2021 Jan;28(1):22-27. doi: 10.1136/ejhp-2020-002414.

48. Bossini N., Alberici F., Delbarba E., et al. Kidney transplant patients with SARS-CoV-2 infection: The Brescia Renal COVID task force experience. *Am J of Transplant*; November 2020, 20 (11): 3019-3029. doi /10.1111/ajt.16176.

49. Pereira M.R., Aversa M.M., Farr M.A., et al. Tocilizumab for severe COVID-19 in solid organ transplant recipients: a matched cohort study *Am J Transplant* 2020 Nov;20(11):3198-3205. doi: 10.1111/ajt.16314.

Дата получения статьи: 19.03.2021

Дата принятия к печати: 12.05.2021

Submitted: 19.03.2021

Accepted: 12.05.2021