

УДК 616.61-089.843

DOI: 10.14427/jipai.2023.1.55

Особенности ведения реципиентов почечного трансплантата с COVID-19: клинический случай

В.Ю. Земко¹, В.К. Окулич¹, А.М. Дзядзько²¹ Витебский государственный медицинский университет, Витебск² Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск

Peculiarities of management of renal transplant recipients with COVID-19: a clinical case report

V.Y. Zemko¹, V.K. Okulich¹, A.M. Dzyadzko²¹ Vitebsk State Medical University, Vitebsk² Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk

Аннотация

Данные об особенностях течения COVID-19 у реципиентов почечного трансплантата ограничены. Ряд учёных сообщают о необходимости отмены иммуносупрессивной терапии при COVID-19. Мы сообщаем о благоприятном исходе случая пациента с почечным трансплантатом, перенёвшим COVID-19, осложнённый двусторонней полисегментарной пневмонией, который продолжил получать иммуносупрессивное лечение согласно прежней схеме.

Ключевые слова

Гетеротопическая трансплантация трупной почки, почечный трансплантат, COVID-19, иммуносупрессивная терапия.

Введение

Пандемия COVID-19 оказала серьёзное влияние на развитие трансплантологии. В начале пандемии произошло резкое сокращение количества выполненных трансплантаций, в том числе в Республике Беларусь. Появились сообщения о высокой смертности от COVID-19 среди пациентов, перенёвших трансплантацию паренхиматозных органов, что вызвало обеспокоенность врачей-трансплантологов. Пациенты, перенёвшие трансплантацию почки или находящиеся на диализе, подвержены особенно высокому риску смертности, поскольку часто имеют накопленную хроническую патологию: заболевания

Summary

There are limited data on the course of COVID-19 in kidney transplant recipients. A number of scientists suggest the need to cancel immunosuppressive therapy for COVID-19. We report a favorable outcome in a case of a kidney transplant patient who had COVID-19 complicated by bilateral polysegmental pneumonia and continued to receive immunosuppressive treatment according to the scheme prescribed beforehand.

Keywords

Heterotopic cadaveric kidney transplantation, kidney transplant, COVID-19, immunosuppressive therapy.

сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, обмена веществ и другие. Более того, пациенты с пересаженной почкой получают иммуносупрессивную терапию, которая повышает риск присоединения вирусных и бактериальных инфекций, в том числе COVID-19 вследствие сниженного Т-клеточного иммунитета [1, 2]. Кроме этого, у пациентов с COVID-19 наблюдается более низкое количество клеток CD3, CD4 и CD8, чем в общей популяции, что ещё больше подтверждает необходимость минимизации иммуносупрессии для лечения инфекции [3]. Это требует дополнительного анализа для обеспечения контролируемого течения сопутствующих заболеваний. Вместе с

тем в первый год после трансплантации почки пациенты могут подвергаться повышенному риску смертности, связанной с COVID-19, по сравнению с пациентами, получающими программный гемодиализ и находящимися в листе ожидания на трансплантацию [1]. Причём согласно недавнему исследованию, проведённому в Мадриде, предикторами наиболее тяжёлого течения COVID-19 в первых двух волнах был более высокий уровень следующих показателей: С-реактивный белок (СРБ), ЛДГ, ИЛ-6, мочевины и D-димеры, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов [4, 5].

Несмотря на подавляющее количество современных публикаций по COVID-19, имеется ограниченная информация об эволюции аллоиммунного гуморального ответа после снижения иммуносупрессии у реципиентов почки, госпитализированных по поводу COVID-19. Наряду с этим отсутствуют данные об изменении функции почечного трансплантата у выживших пациентов после COVID-19. Это имеет важное значение, учитывая, что острое повреждение почек (ОПП) часто осложняло течение COVID-19 и способствовало неблагоприятному исходу [6, 7].

ОПП часто встречается у госпитализированных пациентов, при этом в ряде случаев (20%) происходило острое отторжение трансплантата при инфицировании COVID-19 [8, 9, 10]. В то же время убедительных данных о риске повреждения аллотрансплантата или смерти среди реципиентов почечного трансплантата, перенёвших COVID-19, недостаточно. Единичные научные исследования сообщают о более лёгком течении COVID-19 у пациентов, которые продолжали получать иммуносупрессивную терапию, поэтому вопрос о необходимости отмены препаратов для данной группы пациентов остаётся открытым. Нет единых международных протоколов, что требует продолжать проведение научных исследований в данном направлении.

Описание случая

Пациентка Б., 1972 года рождения, учитель, направлена амбулаторным кабинетом трансплантационной нефрологии на госпитализацию в отделение гемодиализа учреждения здравоохранения «Витебская областная клиническая больница» 14.10.2021 г. с диагнозом: «хронический пиелонефрит с исходом в нефросклероз. Программный гемодиализ (ПГД) с июля 2012 г. Почечный трансплантат от 12.12.2015 г. ХБП, 3б стадия (СКФ 42 мл/мин). Артериальная гипертензия 2 риск 4. Анемия хронического заболе-

вания тяжёлой степени тяжести. Полип эндометрия». Из перенесённых заболеваний отмечает простудные. Вирусный гепатит, венерические, онкологические заболевания, туберкулёз отрицает. В анамнезе 3 родов. Компоненты крови ранее не переливали. Аллергоанамнез: кавинтон – падение артериального давления, потеря сознания. Наследственность не отягощена.

При поступлении жалобы на повышенную утомляемость, жажду, отёки тела.

Анамнез заболевания. Длительно страдает хроническим пиелонефритом. С 2005 года повышение мочевины, креатинина. В связи с развитием терминальной ХБП в мае 2013 сформирована артериовенозная фистула. 27.06.2014 начато лечение: почечно-заместительная терапия методом программного гемодиализа. 12.12.2015 выполнена трансплантация почки. В июле 2021 года вакцинирована от COVID-19. Заболела 13.09.21 COVID-19. С 22.09.21 по 29.09.21 находилась на лечении в учреждении здравоохранения «Витебская городская клиническая больница №1» с диагнозом COVID-19 инфекция (ПЦР «+» от 22.09.21, признаки двусторонней пневмонии, высокая вероятность COVID-19 по данным компьютерной томографии органов грудной клетки) среднетяжелая, внегоспитальная двусторонняя полисегментарная пневмония средней степени тяжести. Хронический пиелонефрит с исходом в нефросклероз. ПГД с июля 2012 г. Почечный трансплантат от 12.12.2015. В общем анализе лейкопения с лимфоцитопенией (лейкоциты $3,0 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты $0,36 \times 10^9/\text{л}$), анемия (эритроциты $2,81 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb 74 г/л) в биохимическом анализе нарушение азотвыделительной функции почек (мочевина 9,2 ммоль/л, креатинин 0,117 ммоль/л, СКФ 47 мл/мин), повышение ферритина (214,9 мг/л), признаки воспалительной реакции (С-реактивный белок (СРБ) 68,8 Е/л), концентрация циклоспорина в крови – 149,6 нг/мл. Температура однократно повышалась до 38,2°C, в последующие дни пребывания гипертермии не наблюдалось.

Проведённое лечение: фраксипарин 0,3 мл 2 раза в сутки подкожно, омега-3 20 мг 2 раза в сутки р/ос, амброксол 30 мг 2 раза в сутки р/ос, аспикард 75 мг 1 раз в сутки р/ос, амлодипин 5 мг 1 раз в сутки р/ос, экворал (циклопродин) 100 мг 2 раза в сутки р/ос, микофенолат (микофенолата мофетил (ММФ)) 150 мг 3 раза в сутки р/ос (6 дней с 22.09 по 27.09.22), комплекс железа (III) гидроксида по 1 таблетке 1 раз в сутки р/ос, фолиевая кислота по 2 таблетки 3 раза в сутки р/ос, бисопролол 2,5 мг в сутки р/ос, розувастатин 20 мг в сутки

p/os, прон-позиция, инфузионная терапия. С 29.09 переведена в инфекционное отделение учреждения здравоохранения «Витебская областная клиническая больница», где продолжала получать соответствующее лечение. 7.10.21 по данным рентгенографии лёгких отмечена положительная рентгенологическая динамика – двусторонняя полисегментарная пневмония в стадии разрешения. 11.10 выписана с открытым больничным листом. При выписке 11.10 в общем анализе лейкоцитоз (лейкоциты $12,1 \times 10^9/\text{л}$), лимфопения (лимфоциты 15%), в биохимическом анализе СРБ 20,4 Е/л, другие результаты общеклинических анализов – без патологии. 13.10 листок нетрудоспособности закрыт, амбулаторным кабинетом трансплантационной нефрологии направлена на госпитализацию в отделение гемодиализа учреждения здравоохранения «Витебская областная клиническая больница».

Объективный статус. На момент госпитализации 14.10 состояние стабильное. В сознании, адекватна, ориентирована в личности, месте и времени, контактна. Очаговой и общемозговой симптоматики нет. Положение активное. Телосложение правильное. Состояние подкожного жирового слоя нормальное. Кожный покров бледно-розовый, высыпаний нет, периферические лимфоузлы не пальпируются. Опорно-двигательный аппарат без патологии. Молочные железы – диффузная мастопатия. Температура $36,6^\circ\text{C}$.

Органы дыхания. Грудная клетка правильной формы, обе половины одинаково участвуют в акте дыхания. Частота дыхания – 18 в минуту. Речевой нагрузки нет, дыхание везикулярное с двух сторон.

Сердечно-сосудистая система. Границы сердца расширены влево на 1,5 см кнаружи от срединно-ключичной линии. Пульс 74 в минуту, удовлетворительных свойств, напряжён, артериальное давление на правой руке 135/90 мм. рт. ст., на левой – 130/85 мм. рт. ст.

Желудочно-кишечный тракт. При осмотре язык влажный, не обложен налётом. Живот правильной формы, участвует в акте дыхания, перистальтика выслушивается удовлетворительно; печень увеличена на 1 см.; селезёнка не пальпируется. Перистальтика кишечника обычная. Стул был 13.10 оформленный.

Мочевыделительная система. Моча отходит свободно, часто, безболезненно, жёлтого цвета, в достаточном количестве.

Результаты лабораторных анализов от 14.10.2021. Общий анализ крови: лейкоциты

$8,7 \times 10^9/\text{л}$, юные нейтрофилы – 1%, палочкоядерные нейтрофилы – 14%, сегментоядерные – 62%, моноциты – 3%, лимфоциты – 20%, СОЭ – 80 мм/ч, эритроциты $1,96 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 53 г/л, тромбоциты – $267 \times 10^9/\text{л}$; коагулограмма: АЧТВ 43,6 с, фибриноген – 9,26 г/л, протромбиновое время – 82%, D-димеры 2183 нг/мл; биохимический анализ крови: АЛТ – 48 Е/л, АСТ 55 Е/л, билирубин общий – 17,7 мкмоль/л, билирубин прямой – 5,3 мкмоль/л, мочевины – 9,9 ммоль/л, креатинин – 0,139 ммоль/л (СКФ 38 мл/мин), белок – 57 г/л, натрий – 131,0 ммоль/л, калий – 4,31 ммоль/л, хлориды – 102 ммоль/л, кальций – 1,89 ммоль/л, ОЖСС – 31,8 мкмоль/л, СРБ – 5,3 Е/л, ферритин – 278 мг/л; ЛДГ – 806 Е/л; группа крови А (II), Rh +; кровь на RW отрицательная; общий анализ мочи: цвет – с/ж, прозрачность – неполная, реакция – кислая, относительная плотность – 1021, белок – 0,33 г/л, глюкоза – нет, эпителий плоский – 10-12 в поле зрения, лейкоциты – 2-4 в поле зрения, эритроциты – 0-1 в поле зрения, соли – оксалаты. Результат ПЦР-анализа на COVID-19 положительный.

Результаты инструментальных исследований. На компьютерной томографии органов грудной клетки двусторонняя полисегментарная интерстициальная вирусная пневмония умеренной степени тяжести, двусторонний плевральный выпот, выпот в полости перикарда. УЗИ органов брюшной полости и почек определило диффузные изменения печени, увеличение лимфоузлов брюшной полости, диффузные изменения почек (нефросклероз); УЗИ сердца – уплотнение аорты, стенок аортального клапана, митральная регургитация 1-2 степени, а также гипертрофия миокарда левого желудочка, незначительно выраженная дилатация полости левого предсердия.

Пациенту выставлен диагноз: COVID-19 инфекция (ПЦР «+» от 14.10.21, среднетяжелая, внегоспитальная двусторонняя полисегментарная пневмония средней степени тяжести. Хронический пиелонефрит с исходом в нефросклероз. ПГД с июля 2012 г. Почечный трансплантат от 12.12.2015. ХБП, 3б стадия (СКФ 42 мл/мин). Артериальная гипертензия 2 риск 4. Анемия при ХБП тяжёлой степени тяжести. Полип эндометрия.

Лечение: экворал 100 мг утром и 75 мг вечером p/os, мифортик (ММФ) 300 мг 1 раз в сутки в сутки p/os, эритроцитарная масса, гепарин 5000 МЕ 3 раза в день подкожно, дексаметазон 4 мг 1 раз в сутки, фуросемид 20 мг 1 раз в сутки внутривенно, розувастатин 10 мг 1 раз в сутки,

моксонидин 0,2 утром и вечером р/ос, фолиевая кислота по 2 таблетки 3 раза в сутки р/ос.

С 14.10.22 в течение 2-х дней после подкожного введения гепарина появилась организованная гематома передней брюшной стенки, которая определялась пальпаторно. Пациент осмотрен хирургом, выполнено УЗИ ОБП: организованная гематома прямой мышцы живота слева, увеличение объёма почечного трансплантата. Гепарин отменён.

Проводимое в течение 15 суток лечение оказалось эффективным. УЗИ ОБП выполнялось в динамике, через 12 дней контрольное УЗИ показало полное отсутствие ранее выявленной гематомы, отсутствие жидкости в брюшной и плевральной полости.

В общем анализе крови сохранялась анемия лёгкой степени (эритроциты $3,65 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 99 г/л), повышенные СОЭ (47 мм/ч), ферритин (216,5 мг/л), ЛДГ – 759 Е/л, незначительное повышение мочевины (10,7 ммоль/л), остальные показатели в пределах нормы: креатинин – 0,083 ммоль/л (72 мл/мин/1,73 м²), билирубин общий – 10,6 мкмоль/л, билирубин прямой – 3 мкмоль/л, АЛТ – 21 Е/л, АСТ 25 Е/л, белок – 63 г/л, натрий – 137,0 ммоль/л, калий – 4,3 ммоль/л, хлориды – 98 ммоль/л, кальций – 2,1 ммоль/л, СРБ – 4,6 Е/л, коагулограмма – без патологии, концентрация циклоспорина в крови – 78,4 нг/мл. За время пребывания в стационаре гипертермии не отмечено.

Состояние пациента постепенно улучшилось. Выписана 29.10.2021 в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

Исследование, проведённое Avery R.K. и соавт., показало, что госпитализация в течение 30 дней после постановки диагноза COVID-19 у реципиентов почечного трансплантата была значительно выше по сравнению с когортой без трансплантации, как и потребность в искусственной вентиляции лёгких, частота развития острого повреждения почек и необходимость проведения заместительной почечной терапии. Более того, 30-дневная смертность достигала 22,8% среди включённых в исследование 279 реципиентов почечных трансплантатов [9]. В данном случае описано успешное лечение тяжёлого течения COVID-19 (42 дня), осложнённого пневмонией средней степени тяжести, у реципиента почечного трансплантата. У пациентов с почечным трансплантатом наблюдались статистически значимые различия в уровнях

лейкоцитов и лимфоцитов при COVID-19 по сравнению с пациентами, получавшими иммуносупрессивную терапию, и пациентами без иммуносупрессии. Более того, у пациентов с почечным трансплантатом уровень лейкоцитов был в среднем на 18% ниже. Пик СРБ у пациентов с почечным трансплантатом при поступлении был также статистически значимо ниже, в том числе у описанной в клиническом случае пациентки (СРБ 68,8 Е/л при поступлении) [9]. У части пациентов отмечается высокий уровень ЛДГ, что наблюдалось и в описанном клиническом случае (806 Е/л). Более того, при сравнении продолжительности кислородной терапии и тяжести состояния на момент поступления у реципиентов почечного трансплантата отмечалось более быстрое разрешение заболевания. Вероятно, это может быть связано с продолжающейся иммуносупрессивной терапией (такролимусом и преднизолоном; приём ММФ обычно отменяли) [11].

До сих пор неясно, является ли иммуносупрессивная терапия независимым фактором риска помимо других сопутствующих заболеваний или же она способствует более быстрому разрешению COVID-19 [11, 12]. Согласно рекомендациям итальянских врачей, при COVID-19 необходимо отменить ММФ или азатиоприн, ингибиторы кальциневрина, глюкокортикоиды, но начать приём метилпреднизолона в дозе 16 мг в сутки. Через 2 недели после купирования острых проявлений заболевания рекомендуется назначить ингибиторы кальциневрина с последующим увеличением дозы под контролем уровня такролимуса в крови, что вероятно способствует предотвращению развития более тяжёлого COVID-19. В описанном случае пациентка продолжала получать мифортик и экворал. Однако несколько раз на протяжении пребывания пациентки в стационаре определяли концентрацию циклоспорина в крови для подбора индивидуальной дозы лекарственных средств [13].

При двукратном повышении уровня D-димеров рекомендовано увеличение дозы нефракционированного гепарина (НФГ) и низкомолекулярных гепаринов (НМГ) до лечебной, как было в описанном в статье клиническом случае (уровень D-димеров при поступлении составил 2183 нг/мл). Однако у пациентов с COVID-19 применение НФГ и НМГ в монотерапии или комбинации с дезагрегантами сопряжено с повышенным риском геморрагических осложнений, в том числе в виде гематом межмышечного и фасциальных пространств. В некоторых случаях гематомы могут протекать вначале

нетипично без внешних изменений на коже и без нарушений параметров гемодинамики, а затем могут проявиться в виде анемий, парестезий в поясничной области, болей в животе [14]. Так, и в описанном случае на 2-ой день пребывания в стационаре выявлена организованная гематома передней брюшной стенки, которая определялась пальпаторно. Пациенту был отменён гепарин, что привело к купированию и рассасыванию гематомы в течение 12 дней. В связи с чем необходимо быть настороженным, назначая антикоагулянты и дезагреганты, проводить тщательный осмотр кожного покрова, систем органов, анализировать динамику лабораторных показателей (гематокрита, гемоглобина, количества эритроцитов) и проводить УЗИ-мониторинг органов брюшной полости, в том числе мышц и межмышечных пространств передней брюшной стенки и забрюшинного пространства.

Литература

- Hilbrands L.B, Duivenvoorden R., Vart P. COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: results of the ERACODA collaboration. *Nephrol Dial Transplant*. 2020; 35(11): 1973–1983. doi: 10.1093/ndt/gfaa261.
- Pampols A.P., Trujillo H., Melilli E. Immunosuppression minimization in kidney transplant recipients hospitalized for COVID-19. *Clin Kidney J*. 2021; 4: 1229–1235. doi: 10.1093/cjk/sfab025.
- Hadi Y.B., Naqvi S.F., Kupec J.T. Outcomes of COVID-19 in solid organ transplant recipients: a propensity-matched analysis of a large research network. *Transplantation*. 2021; 105(6): 1365–1371. doi: 10.1097/TP.0000000000003670.
- Kute V.B., Meshram H.S., Navadiya V.V. Consequences of the first and second COVID-19 wave on kidney transplant recipients at a large Indian transplant centre. *Nephrology*. 2021; 1-13. <https://doi.org/10.1111/nep.13961>.
- Coll E., Fernández-Ruiz M., Padilla M. COVID-19 in solid organ transplant recipients in Spain throughout 2020: catching the wave? *Transplantation*. 2021; 105(10): 2146–2155. doi: 10.1097/TP.0000000000003873.
- Villanego F., Mazuecos A., Pérez-Flores I.M. Predictors of severe COVID-19 in kidney transplant recipients in the different epidemic waves: analysis of the Spanish registry. *Am. J. Transplant*. 2021; 21: 2573–2582. <https://doi.org/10.1111/ajt.16579>.
- Elec F.I., Bolboacă S.D., Muntean A. Comparing the First and Second Wave of COVID-19 in Kidney Transplant Recipients: An East-European Perspective. *Eur Surg Res*. 2021;1-8. doi: 10.1159/000517559.
- Demir E., Ucar Z.A., Dheir H. COVID-19 in Kidney Transplant Recipients: A Multicenter Experience from the First Two Waves of Pandemic *BMC. Nephrology*. 2022; 23: 183.
- Avery R.K., Chiang T.P., Marr K.A. Inpatient COVID-19 outcomes in solid organ transplant recipients compared to non-solid organ transplant patients: a retrospective cohort. *Am. J. Transplant*. 2021; 21 (7): 2498-2508. doi: 10.1111/ajt.16431.
- Kute V.B., Bhalla A.K., Guleria S. Clinical profile and outcome of COVID-19 in 250 kidney transplant recipients: a multicenter cohort study from India. *Transplantation*. 2021; 105 (4): 851–860. doi: 10.1097/TP.0000000000003593.
- Chauhan S., Meshram H.S., Kute V. Long-term follow-up of SARS-CoV-2 recovered renal transplant recipients: a single-center experience from India. *Transpl. Infect. Dis*. 2021; 23 (6): e13735. doi:10.1111/tid.13735.
- Bajpai D., Deb S., Bose S. Recovery of kidney function after AKI because of COVID-19 in kidney transplant recipients. *Transpl Int*. 2021; 34(6): 1074–1082. <https://doi.org/10.1111/tri.13886>.
- Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014, 976 с.
- Лестева Н.А., Рыбаков Г.Ю., Данилов И.Н. Спонтанные внутримышечные гематомы у пациентов с тяжелым течением COVID-19 (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология*. 2022; 18(1): 23-30. doi: 10.15360/1813-9779-2022-1-23-30.

Сведения об авторах

Земко Виктория Юрьевна – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии УО «Витебский государственный медицинский университет», доцент. Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27. E-mail: viktoryazia@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-6753-2074>.

Окулич Виталий Константинович – к.м.н., доцент кафедры клинической микробиологии УО «Витебский государственный медицинский университет», доцент; <https://orcid.org/0000-0002-8226-6405>.

Дзядзько Александр Михайлович – д.м.н., заведующий отделом анестезиологии и реанимации, ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», профессор. <https://orcid.org/0000-0003-1965-1850>.

Поступила 19.10.2022 г.