

Урологія, андрологія і нефрологія

УДК: 616.1:616.831-055:612.13:611.1:577.169:616.127:616.45-001.1/3-08

НАШ ДОСВІД У СПОСТЕРЕЖЕННІ РЕЦИПІЄНТІВ НИРКОВОГО
ТРАНСПЛАНТАТУ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ COVID-19*Лісовий В.М., Андон'єва Н.М., Желєзнікова М.О., Валковська Т.Л.**Харківський національний медичний університет, Харків, Україна*

Проведено спостереження 169 пацієнтів із функціонуючим нирковим трансплантатом. У 51 пацієнта було діагностовано COVID-19. У всіх пацієнтів із COVID-19 вірус було верифіковано методом полімеразної ланцюгової реакції і в 74 % випадків було підтверджено результатом імунологічних досліджень: виявлено імуноглобуліни М та G. Летальність реципієнтів ниркового трансплантата становила 13,7 %. Основними причинами смерті були гострий респіраторний синдром у поєднанні з сепсисом (у 8,1 % пацієнтів), тромбоемболія легеневої артерії (у 3,2 %) та гостре порушення мозкового кровообігу (у 2,4 %). За результатами спостережень, факторами ризику несприятливого результату COVID-19 виявилися коморбідний синдром, тяжкість ураження легень, гіперальбумінурія, підвищення показників С-реактивного білка, Д-димеру, тромбоцитів та лімфопенія.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, трансплантат нирки, COVID-19.

Цитуйте українською: Лісовий ВМ, Андон'єва НМ, Желєзнікова МО, Валковська ТЛ. Наш досвід у спостереженні реципієнтів ниркового трансплантата в умовах пандемії COVID-19. Медицина сьогодні і завтра. 2022;91(1):83-9. <https://doi.org/10.35339/msz.2022.91.1.laz>

Cite in English: Lisovyi VM, Andoniev N M, Zhelieznikova MO, Valkovska TL. Our experience in the management of renal transplant recipients in the COVID-19 pandemic. Medicine Today and Tomorrow. 2022;91(1):83-9. <https://doi.org/10.35339/msz.2022.91.1.laz>

Вступ

Хронічна хвороба нирок (ХХН) V стадії, яка призводить до необхідності використання ниркової замісної терапії (НЗТ), у період пандемії COVID-19 внесла істотні зміни в організацію

надання медичної допомоги. Пацієнти, які отримують НЗТ, належать до найбільш уразливої групи, яка потребує своєчасної діагностики, лікування та недопущення поширення коронавірусної інфекції [1]. Внаслідок соціальної

Відповідальний автор: Желєзнікова М.О., Україна, 61037, м. Харків, пр. Московський, 195, Обласний медичний клінічний центр урології, нефрології та андрології ім. В.І. Шаповала; e-mail: zheleznikovam7@gmail.com

Corresponding author: Zhelieznikova M.O., Ukraine, 61037, Kharkiv, Moskovsky Ave., 195, V.I. Shapoval Regional Medical Clinical Center of Urology, Nephrology and Andrology; e-mail: zheleznikovam7@gmail.com

значущості коронавірусної інфекції, викликаной SARS-CoV-2, у реєстрі хворих із ХХН виявлено пацієнтів із найбільш тяжким коморбідним фоном, які отримували НЗТ [2]. Реципієнти трансплантата нирки можуть піддаватись високому ризику розвитку тяжкого перебігу COVID-19 через хронічну імуносупресію, супутні захворювання та часті візити до закладів охорони здоров'я [3]. Таким пацієнтам із більшою вірогідністю може бути поставлений діагноз SARS-CoV-2 завдяки більш ретельному спостереженню в центрах трансплантації.

Під час Європейського спостереження, проведеного European Renal Association та European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) з французького та іспанського реєстрів [4], виявлено, що середня частота інфікування становила 14 з 1000 реципієнтів ниркового трансплантата. Важливо відмітити, що протягом періоду спостереження захворюваність пацієнтів після трансплантації нирки була у 2–5 разів вище, ніж у загальній популяції. Навіть у невеликих країнах (наприклад, у Шотландії) із більш низькою захворюваністю на COVID-19 даний показник був у 3 рази вищим, ніж у населення в цілому.

Згідно з результатами великого багатоцентрового дослідження, проведеного у США із залученням 423 реципієнтів солідних органів, з яких 318 були реципієнтами нирки, загальна смертність до 28-ї доби захворювання становила 20,5 % серед госпіталізованих пацієнтів та 18,5 % серед усієї когорти [5]. До факторів ризику смертності відносили вік більший за 65 років, хронічну серцеву недостатність, хронічні захворювання легень та ожиріння. Крім того, наявність пневмонії та лімфопенії в пацієнта вважають незалежними факторами, які були пов'язані з летальністю [6; 7].

Мета дослідження – проаналізувати демографічні показники, лабораторні маркери та причини смерті реципієнтів ниркового трансплантату, які перенесли COVID-19 та спостерігались у спеціалізованому центрі трансплантації нирки.

Матеріал і методи

За період з березня 2020 року до травня 2021 року у відділенні трансплантації нирки обласного клінічного центру урології, нефрології та андрології (м. Харків) обстежено 169 пацієнтів із функціонуючим нирковим трансплантатом, 51 з яких перенесли COVID-19. У всіх пацієнтів із коронавірусною хворобою, викликаной SARS-CoV-2, вірус було верифіковано методом полімеразної ланцюгової реакції і в 74 % випадків було підтверджено наявність імуноглобулінів М та G.

Пацієнти, які перенесли COVID-19, були розподілені на такі групи: Група 1 – реципієнти ниркового трансплантату, які одужали після COVID-19 (n=44); Група 2 – реципієнти ниркового трансплантату, які померли (n=7).

Усі пацієнти отримували трьохкомпонентну імуносупресивну терапію з використанням препаратів: 1 – інгібітори кальциневрину; 2 – мікофенолати; 3 – глюкокортикостероїди (метилпреднізолон). У 25 (49 %) хворих, які отримували інгібітори кальциневрину, був застосований циклоспорин А, у 26 (51 %) – такролімус. Дозу інгібіторів кальциневрину коригували залежно від рівня їх концентрації у крові та враховуючи строк після трансплантації, згідно стандартних схем прийому імуносупресорів. У середньому термін після трансплантації нирки дорівнював $(5,61 \pm 4,15)$ років.

Серед загальної кількості хворих груп 1 та 2 переважали пацієнти з хронічним гломерулонефритом (78%). Пацієнти з діабетичним гломерулосклерозом

зом склали 12 % вибірки, пацієнти із вадою розвитку сечовивідних шляхів та хронічним пієлонефритом – 8 %, пацієнти, що страждали на кістозну хворобу нирок – 2 %.

В роботі використані загальноклінічні методики: вивчення скарг, анамнезу хвороби та життя, об'єктивного дослідження за допомогою лабораторних та інструментальних методів. Лабораторні показники крові були вивчені стандартними методами у сертифікованій лабораторії. Сатурація кисню була визначена за допомогою пульсоксиметру фірми Неасо (Великобританія), відсоток ураження легень був визначений методом комп'ютерної томографії органів грудної клітини за допомогою комп'ютерного томографа фірми TOSHIBA AQUILION 16 (Японія).

Лікування пацієнтів проводилося у відповідності з діючими протоколами лікування коронавірусної хвороби.

Статистичну обробку результатів проводили методами непараметричної статистики з використанням програмного забезпечення StatSoft STATISTICA 10 (2011) і обчисленням показників медіани (Me), 25-го і 75-го процентилей (P25 і P75), максимального й мінімального значень у групах. Різницю показників оцінювали за значеннями U-критерію Манна-Уїтні, значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Серед пацієнтів з COVID-19 було: 25 (49 %) чоловіків та 26 (51 %) жінок у віці від 19 до 73 років. Середній вік пацієнтів, що перенесли COVID-19, склав $(39,51 \pm 10,40)$ років. Розподіл обстежених пацієнтів за віком наведений у таблиці 1.

Частота розвитку COVID-19 у реципієнтів ниркового трансплантату становила 30,2 %. Рівень сечовини становив у середньому $(11,43 \pm 7,19)$ ммоль/л, креатиніну – $(176,66 \pm 122,90)$ мкмоль/л. При аналізі клінічних проявів COVID-19

підйом температури тіла відмічався в 98 % випадків, зникнення смаку й нюху – 65 %, кашель – 75,2 %, сатурація кисню до рівня, який потребував кисневої терапії, знижувалася у 80 % пацієнтів. Тенденцію до підвищеного ризику розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому було зареєстровано в пацієнтів, які приймали такролімус, хоча цей показник був недостовірний. Основні клініко-лабораторні показники подано в таблиці 2.

Таблиця 1. Розподіл реципієнтів ниркового трансплантату з COVID-19 за віком.

Вік, років	Кількість хворих	
	абс.	%
30 та менше	8	15,69
31–40	22	43,14
41–50	15	29,41
51–60	3	5,88
61–70	2	3,92
71 та більше	1	1,96

Таблиця 2. Клініко-лабораторні показники реципієнтів ниркового трансплантату з COVID-19.

Показник	Результат
Загальний білок сироватки крові, г/л	$57,3 \pm 10,3$
C-реактивний білок, нг/мл	$52,4 \pm 7,1$
Альбумін, г/л	$35,5 \pm 4,2$
Креатинін, мкмоль/л	$176,66 \pm 122,98$
Сечовина, ммоль/л	$11,43 \pm 7,19$
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	$12,4 \pm 2,3$
D-димер, нг/мл	$340,0 \pm 210,9$
Гемоглобін, г/л	$90,3 \pm 12,3$
Тромбоцити, тис./мм ²	$420,0 \pm 23,2$
Сатурація кисню, %	$85,8 \pm 14,2$
Ураження легень, %	$42,0 \pm 8,8$

Вміст тромбоцитів у крові пацієнтів Групи 2 був вірогідно вищим у 1,5 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з пацієнтами Групи 1. У пацієнтів Групи 2 спостерігали вірогідну лімфопенію, яка була у прямо пропорційному взаємозв'язку з тяжкістю захворювання. Відомо, що клітинний імунітет справляє ключовий вплив на перебіг та видужання пацієнтів із COVID-19 [7]. У реципієнтів ниркового трансплантата, які приймають імуносупресивну терапію, клітинний імунітет знижений, тому в багатьох таких пацієнтів на тлі коронавірусної інфекції виникає лімфопенія (рис. 1).

Вміст С-реактивного білка в сироватці крові пацієнтів Групи 2 вірогідно не відрізнявся від показника пацієнтів Групи 1. У пацієнтів Групи 2 вміст Д-димеру був вірогідно вище за даний показник пацієнтів Групи 1 (рис. 2).

Аналізуючи відсоток ураження легень обстежених пацієнтів встановлено, що у хворих Групи 2 цей показник становив 68,0 [63,5; 75,0], який був вірогідно вище за аналогічний показник пацієнтів Групи 1 ($p < 0,05$) (рис. 3).

За період спостереження пацієнтів із COVID-19 відмічалась дисфункція ниркового трансплантата у 16

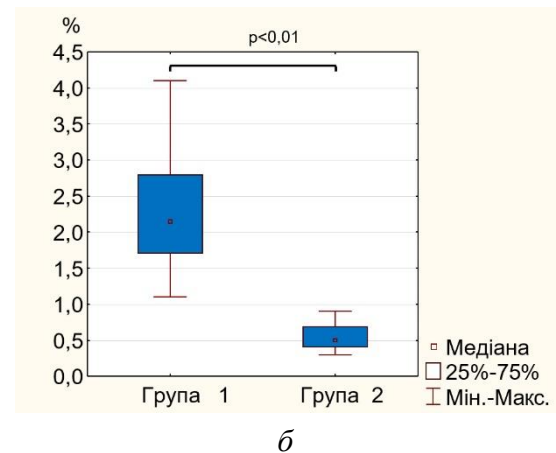
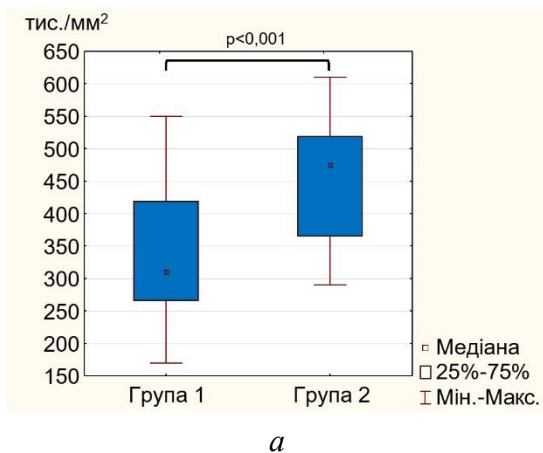


Рис. 1. Гематологічні показники в пацієнтів Групи 1 (n=44) та Групи 2 (n=7),
 Ме (25 %; 75 %): а – тромбоцити; б – лімфоцити;
 р – статистична значущість відмінностей, критерій Манна–Уїтні.

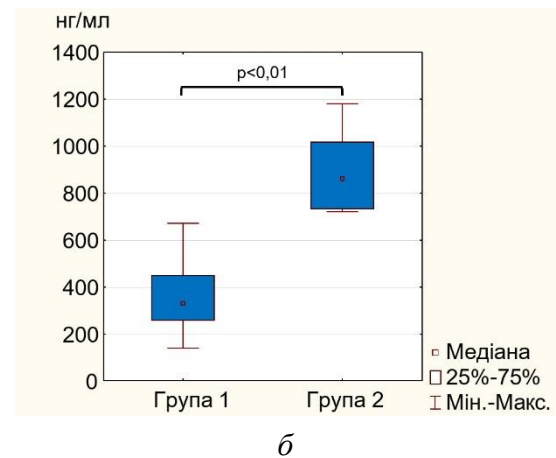
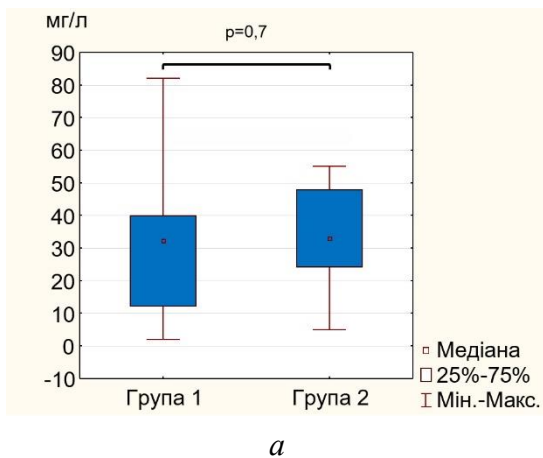


Рис. 2. Біохімічні показники в пацієнтів Групи 1 (n=44) і Групи 2 (n=7),
 Ме (25 %; 75 %): а – С-реактивний білок; б – Д-димер;
 р – статистична значущість відмінностей, критерій Манна–Уїтні.

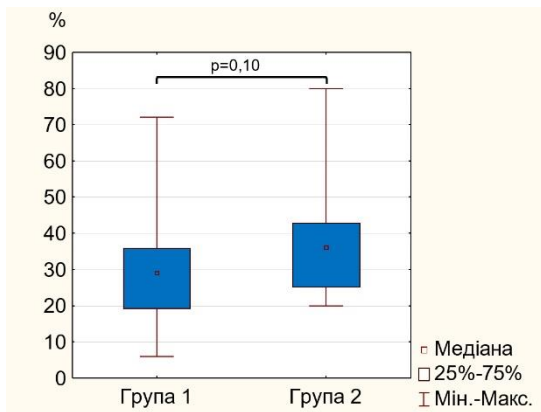


Рис. 3 Відсоток ураження легень у пацієнтів Групи 1 (n=44) і Групи 2 (n=7), Ме (25 %; 75 %): p – статистична значущість відмінностей, критерій Манна–Уїтні.

реципієнтів, що дорівнювало 31 %. Ускладнення, які відмічалися протягом хвороби та виникали внаслідок лікування хворих, становили 15,2 %, із них тромбози різної локалізації – 1,5 %, ураження міокарда – 2,5 %, кровотечі – 3,4 %. Летальність реципієнтів ниркового трансплантата становила 13,7 %. Основними причинами смерті були гострий респіраторний синдром у поєднанні з сепсисом (у 8,1 % пацієнтів), тромбоемболія легеневої артерії (у 3,2 %), гостре порушення мозкового кровообігу (у 2,4 %). За результатами спостережень, факторами ризику несприятли-

вого результату COVID-19 є коморбідний синдром, тяжкість ураження легень, гіперальбумінурія, підвищення показників С-реактивного білка, Д-димеру, тромбоцитів та лімфопенія. Цікаво, що жоден інгібітор кальциневрину не мав переконливих зв'язків зі смертністю.

Висновки

Пандемія COVID-19 виявилась складним завданням для програм із трансплантації нирки по всьому світу. Вона значно вплинула на політику трансплантації та ведення таких хворих. Через високу летальність і поширену захворюваність, пов'язану з коронавірусною інфекцією, пацієнтів із нирковим трансплантатом виділяють у групу підвищеного ризику. За результатами дослідження захворюваність на COVID-19 реципієнтів ниркового трансплантата становила 30,2 %. Середній вік пацієнтів, що перенесли COVID-19, склав (39,51±10,40) років. Летальність реципієнтів ниркового трансплантата становила 13,7 %. Факторами ризику несприятливого результату COVID-19 є коморбідний синдром, тяжкість ураження легень, гіперальбумінурія, підвищення показників С-реактивного білка, Д-димеру, тромбоцитів та лімфопенія. Жоден інгібітор кальциневрину не мав переконливих зв'язків зі смертністю.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Література

1. Toapanta N, Torres IB, Sellarés J, Chamoun B, Serón D, Moreso F. Kidney transplantation and COVID-19 renal and patient prognosis. *Clin Kidney J.* 2021;14(Suppl 1):i21–9. DOI: 10.1093/ckj/sfab030. PMID: 33815780; PMCID: PMC7995521.
2. Pascual J, Melilli E, Jiménez-Martín C, González-Monte E, Zárraga S, Gutiérrez-Dalmau A, et al. COVID-19-related mortality during the first 60 days after kidney transplantation. *Eur Urol.* 2020;78(4):641–3. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.06.036. PMID: 32624283. PMCID: PMC7303649.
3. Elens L, Langman LJ, Hesselink DA, Bergan S, Moes DJAR, Molinaro M, et al. Pharmacologic treatment of transplant recipients infected with SARS-CoV-2: considerations regarding therapeutic drug monitoring and drug-drug interactions. *Ther Drug Monit.* 2020;42(3):360–8. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000761. PMID: 32304488. PMCID: PMC7188032.

4. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, Couchoud C, Sánchez-Álvarez JE, Garneata L, 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 Int.* 2020;98(6):1540–8. DOI: 10.1016/j.kint.2020.09.006. PMID: 32979369. PMCID: PMC7560263.

5. Rodriguez-Cubillo B, de la Higuera MAM, Lucena R, Franci EV, Hurtado M, Romero NC, et al. Should cyclosporine be useful in renal transplant recipients affected by SARS-CoV-2. *Am J Transplant.* 2020;20(11):3173–81. DOI: 10.1111/ajt.16141. PMID: 32529737. PMCID: PMC7307110.

6. De Meester J, De Bacquer D, Naesens M, Meijers B, Couttenye MM, De Vriese AS; NBVN Kidney Registry Group. Incidence, characteristics, and outcome of COVID-19 in adults on kidney replacement therapy: a regionwide registry study. *J Am Soc Nephrol.* 2020;32(2):385–96. DOI: 10.1681/ASN.2020060875. PMID: 33154174. PMCID: PMC8054894.

7. Mamode N, Ahmed Z, Jones G, Banga N, Motallebzadeh R, Tolley H, et al. Mortality rates in transplant recipients and transplantation candidates in a high prevalence COVID-19 environment. *Transplantation.* 2020;105(1):212–5. DOI: 10.1097/TP.0000000000003533. PMID: 33196624.

Lisovyi V.M., Andonieva N.M., Zhelieznikova M.O., Valkovska T.L.

OUR EXPERIENCE IN THE MANAGEMENT OF RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS IN THE COVID-19 PANDEMIC

169 patients with a functioning kidney transplant were observed. In 51 patients from 169 were diagnosed with COVID-19. The virus was verified by polymerase chain reaction in all patients and in 74% of cases immunoglobulins M and G were detected by immunological blood tests. Patients who underwent COVID-19 were divided into the following groups: Group 1 – kidney transplant recipients who recovered after COVID-19 (n=44); Group 2 – kidney transplant recipients who died (n=7). Lymphopenia, which was directly proportional to the severity of the disease, was observed in Group 2 patients. The serum C-reactive protein content of Group 2 patients did not differ significantly from that of Group 1. In Group 2 patients, the D-dimer content was significantly higher than that of Group 1. When we analyzed the percentage of lung lesions of the examined patients, it was found that in patients of Group 2 this figure was 68.0 [63.5; 75.0], which was probably higher than that of Group 1 patients (p<0.05). Kidney transplant dysfunction was observed in 16 recipients (31%) during the follow-up period of patients with COVID-19. Complications observed during the disease and arising from the treatment of patients accounted for 15.2%, of which thrombosis of various localizations – 1.5%, myocardial damage – 2.5%, bleeding – 3.4%. The mortality rate of kidney transplant recipients was 13.7%. The main cause of death was acute respiratory syndrome in combination with sepsis (in 8.1% of patients), pulmonary embolism (in 3.2%), and acute cerebrovascular accident (in 2.4%). According to our studies, the risk factors for an unfavorable outcome of COVID-19 are comorbid syndrome, the severity of lung damage, hyperalbuminuria, an increase in C-reactive protein, D-dimer, platelets and lymphopenia.

Keywords: *chronic kidney disease, kidney transplant, COVID-19.*

Лесовой В.Н., Андоньева Н.М., Железникова М.А., Валковская Т.Л.

НАШ ОПЫТ В ВЕДЕНИИ РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧЕК В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Проведено наблюдение 169 пациентов с функционирующим почечным трансплантатом. У 51 пациента из 169 был диагностирован COVID-19. У всех пациентов с COVID-

19 вирус был верифицирован методом полимеразной цепной реакции и в 74 % случаев был подтвержден иммунологическими исследованиями крови: выявлены иммуноглобулины М и G. Летальность реципиентов почечного трансплантата составила 13,7 %. Основными причинами смерти были острый респираторный синдром в сочетании с сепсисом (у 8,1 % пациентов), тромбоэмболия легочной артерии (у 3,2 %) и острое нарушение мозгового кровообращения (у 2,4 %). Согласно результатам исследований факторами риска неблагоприятного исхода COVID-19 являются коморбидный синдром, тяжесть поражения лёгких, гиперальбуминурия, повышение показателей С-реактивного белка, Д-димера, тромбоцитов и лимфопения.

Ключевые слова: *хроническая болезнь почек, трансплантат почки, COVID-19.*

Надійшла до редакції 05.11.2021

Відомості про авторів

Лісовий Володимир Миколайович – голова Вченої ради Харківського національного медичного університету, завідувач кафедри урології, нефрології та андрології імені А.Г. Подреза Харківського національного медичного університету, доктор медичної наук, професор, член-кореспондент НАМНУ, лауреат Державної премії України, заслужений лікар України.

Адреса: Україна, 61037, м. Харків, пр. Московський, 195, Обласний медичний клінічний центр урології, нефрології та андрології ім. В.І. Шаповала.

E-mail: urology.knmu@ukr.net

ORCID: 0000-0002-2301-2229.

Андон'єва Ніна Михайлівна – доктор медичних наук, професор кафедри урології, нефрології та андрології імені А.Г. Подреза Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61037, м. Харків, пр. Московський, 195, Обласний медичний клінічний центр урології, нефрології та андрології ім. В.І. Шаповала.

E-mail: urology.knmu@ukr.net

ORCID: 0000-0002-8122-8263.

Желєзнікова Марина Олександрівна – кандидат медичних наук, асистент кафедри урології, нефрології та андрології імені А.Г. Подреза Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61037, м. Харків, пр. Московський, 195, Обласний медичний клінічний центр урології, нефрології та андрології ім. В.І. Шаповала.

E-mail: zheleznikovam7@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9048-4560.

Валковська Тетяна Леонідівна – кандидат медичних наук, асистент кафедри урології, нефрології та андрології імені А.Г. Подреза Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61037, м. Харків, пр. Московський, 195, Обласний медичний клінічний центр урології, нефрології та андрології ім. В.І. Шаповала.

E-mail: urology.knmu@ukr.net

ORCID: 0000-0001-7067-6856.