

УДК 616.9 + 616-089

ПАЦИЕНТ С ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИЕЙ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ НОВОГО КОРОНАВИРУСА (SARS-COV-2)

**Б.И. Яремин¹, П.Х. Назаров², Е.В. Парабина³, Д.Ю. Константинов³,
У.В. Масликова⁴, М.С. Новрузбеков¹**

¹ ГБУЗ «НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва

² Научный центр трансплантации органов, Таджикистан

³ ФГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара

⁴ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Резюме. Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) – это тяжёлая острая респираторная инфекция (ТОРИ), вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2. Вирус SARS-CoV-2 – оболочечный одноцепочечный РНК-вирус с нуклеокапсидом. Секвенирование полного его генома показало, что он тесно связан с SARS-CoV, с которым он разделяет около 79 % своего генома. В статье описан патогенез COVID-19 и потенциальные подходы к лечению пациентов, а также подходы к ведению пациентов после трансплантации с COVID-19.

Ключевые слова: трансплантация органов, донорство органов, инфекционная безопасность, передача инфекционных заболеваний, COVID-19.

Для цитирования: Яремин Б.И., Назаров П.Х., Парабина Е.В., Константинов Д.Ю., Масликова У.В., Новрузбеков М.С. Пациент с иммуносупрессивной терапией в условиях пандемии нового коронавируса (SARS-CoV-2) // Вестник медицинского института «Реавиз». – 2020. – № 2. – С. 76–84.

A PATIENT RECEIVING IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY IN CORONAVIRUS PANDEMIC (SARS-COV-2)

**B.I. Yaremin¹, P.Kh. Nazarov², E.V. Parabina³, D.Yu. Konstantinov³,
U.V. Maslikova⁴, M.S. Novruzbekov¹**

¹ State Budgetary Healthcare Institution 'N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine,' Moscow

² Scientific Center for Organ Transplantation, Tajikistan

³ Federal State Budgetary Institution of Higher Education 'Samara State Medical University,' Ministry of Health of the Russian Federation, Samara

⁴ Federal State Budgetary Institution 'National Medical Research Center of Hematology,' Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Abstract. Coronavirus 2019 (COVID-19) is a severe acute respiratory infection (TORI) caused by the new coronavirus SARS-CoV-2. The SARS-CoV-2 virus is a single-stranded stranded RNA virus with nucleocapside. Sequencing of its complete genome has shown that it is closely related to SARS-CoV, with which it shares about 79 % of its genome. The article describes the pathogenesis of COVID-19 and potential approaches to treating patients as well as approaches to patient management after transplantation with COVID-19.

Key words: organ transplantation, organ donation, infectious safety, transmission of infectious diseases, COVID-19.

For citation: Yaremin B.I., Nazarov P.Kh., Parabina E.V., Konstantinov D.Yu., Maslikova U.V., Novruzbekov M.S. A patient receiving immunosuppressive therapy in coronavirus pandemic (SARS-CoV-2) // Bulletin of Medical Institute Reaviz. – 2020. – № 2. – P. 76–84.

Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) – это тяжёлая острая респираторная инфекция (ТОРИ), вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2, появившаяся в Китае в декабре 2019 года и затем быстро распространившаяся по всему миру. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о пандемии 11 марта 2020 года. SARS-CoV-2 – это бета-коронавирус, как и два других вируса, которые в последние 20 лет вызывали смертельные инфекции: тяжёлый острый респираторный синдром SARS-CoV и респираторный синдром Среднего Востока (MERS-CoV).

Патогенез COVID-19

Вирус SARS-CoV-2 – оболочечный одноцепочечный РНК-вирус с нуклеокапсидом. Секвенирование полного его генома показало, что он тесно связан с SARS-CoV, с которым он разделяет около 79 % своего генома (1, 2). Молекулярное моделирование показало сходство между рецептор-связывающими доменами SARS-CoV и SARS-CoV-2 (также называемыми белками-шипиками или S-частицами), которые являются наиболее иммуногенной частью вируса и, вероятно, связывают одни и те же рецепторы к ангиотензин-превращающему ферменту 2 (АПФ2) для проникновения в клетки (1–3), что позволяет предположить, что сходный патогенный механизм вовлечен в обе вирусные инфекции (Fig. 1). Интересно, что рецепторы АПФ2 экспрессируются не только на альвеолярных эпителиальных клетках типа II (4), которые представляют 83 % всех ACE2-экспрессирующих клеток, но также на клетках сердца, почек, эндотелия и кишечника (5). По состоянию на 17 марта 2020 года в мире было зарегистрировано более 194 000 подтвержденных случаев COVID-19 и более 7800 случаев смерти, связанных с инфекцией (источник: ВОЗ). Летальность при SARS-CoV-2 является меньшей, чем при MERS-CoV, поскольку у большинства пациентов симптомы протекают бессимптомно или развиваются слабо. Однако у 10–20 % пациентов, особенно у

пожилых людей и людей с сопутствующими заболеваниями, развиваются тяжелые осложнения в виде интерстициальной пневмонии, быстрым развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) или септического шока с высокими уровнями факторов острой фазы и такими особенностями синдрома активации макрофагов как гиперферринемия, дисфункция печени и ДВС-синдром (6).

Важнейшую роль в патогенезе тяжёлого поражения лёгких имеет аутоиммунный механизм. Эти три заболевания не только схожи по патологическим показателям (7), но также поразительно схожи с точки зрения их клинической картины и эпидемиологии. Ранняя гипотеза о том, что атипичная пневмония была вызвана дисрегуляцией цитокинов (8, 9), впоследствии была подтверждена различными данными. Прежде всего, он индуцировал аномально низкие уровни противовирусных цитокинов, особенно интерферонов типа I (ИФН1), которые являются частью очень раннего иммунного ответа на вирусные инфекции, поскольку они секретируются при стимуляции нуклеиновыми кислотами, полученными из патогенов (10). Исследования как *in vitro*, так и *in vivo* показали существенно низкую секрецию ИФН I типа (11–13), которые могут подавлять Т-хелперы-1 и благоприятствовать ответам Т-хелперов-2, тогда как результаты исследований ИФН-гамма были противоречивыми (13, 14). Пациенты с ОРВИ имеют высокий уровень провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые связаны с истощением Т-клеток, воспалением легких и обширным повреждением легких (15). Хемокины, такие как IP-10 и MCP-1, высоко экспрессируются в течение болезни (8, 15) и могут играть ключевую роль в развитии заболеваний легких, приводя к накоплению иммунных клеток в легких (13). Они также предположительно участвуют в развитии заболеваний, вызванных иммунитетом (16). Повышенные концентрации интерлейкина (ИЛ-6) 6 связаны с тяжелым заболеванием (14), и стоит

отметить, что более высокие уровни IL-6, коррелирующие с симптоматикой, также обнаруживаются у пациентов с респираторно-синцитиальным вирусом (RSV). Хотя уровень супрессора передачи сигналов цитокинов 3 (SOCS3), который регулирует механизм отрицательной обратной связи IL-6, значительно выше, чем у пациентов с инфекцией SARS-CoV, и предполагает интенсивно усиленную активацию IL-6 (13). Плазменный TNF- α , по-видимому, умеренно активируется у пациентов с атипичной пневмонией (12, 14, 17), хотя исследования *in vitro* (18) предполагают механизм индукции TNF-альфа, опосредованный выделением АПФ2. Это может указывать на различия в повышающей регуляции цитокинов/хемокинов в легких и плазме.

Лимфопения является значимым явлением в патогенезе SARS, и ее причины – предмет дебатов. Это может быть связано непосредственно с действием вируса или с перераспределением лейкоцитов через хемотаксис или апоптоз (17, 19) в виде массивного инфильтрата.

Патогенез COVID-19 включает следующие моменты.

1. Ввод, репликация и выпуск SARS-CoV2. Вирус связывается со своим клеточным рецептором АПФ2 посредством шипика-гликопротеина (белок S) и затем проникает в цитоплазму клетки, где он высвобождает свой РНК-геном, начинает реплицироваться и формирует и высвобождает новые вирусные частицы.

2. Презентация антигена. Вирусный антиген представлен антигенпрезентирующим клеткам (АПК), которые представляют антигенные пептиды посредством основного комплекса гистосовместимости (МНС). Презентация антигена стимулирует как (3) клеточный, так и (4) гуморальный иммунитет. Иммунные эффекторские клетки выделяют большое количество цитокинов и хемокинов (цитокиновый шторм), которые могут быстро провоцировать острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), одиночную или множественную органную

недостаточность и, в конечном итоге, смерть.

CD8 + Т-клетки в легочном интерстиции играют жизненно важную роль в формировании SARS-CoV путем индукции иммунного повреждения (20). Важно помнить, что эти Т-клетки могут быть дисфункциональными: исследование *in vitro* врожденного противовирусного иммунитета в легких показало, что эпителиальные цитокины, продуцируемые при инфекции SARS-CoV (в частности, IL-6 и IL-8), могут нарушать способность Т-клеток праймировать дендритные клетки и ставить под угрозу способность макрофагов и дендритных клеток очищать проникающий патоген, что приводит к неспособности стимулировать эффективный адаптивный иммунный ответ (17). Стоит отметить, что у людей, которые умерли во время вспышки птичьего гриппа H5N1 в 1997 году, было выявлено лимфоидное истощение, связанное с высоким титром циркулирующих цитокинов, включая IL-6 (21). MERS включает сходный механизм активации и цитокиновой регуляции цитокинов (22), а поддержание реакции IFN типа I является ключевым элементом в вирусной чистоте (23). Все эти данные позволяют предположить, что широко распространенное повреждение легких, связанное с SARS, может быть вызвано в большей степени чрезмерным иммунным ответом, чем сам вирус. Кортикостероиды были опробованы, но не были действительно полезны при лечении SARS (24) или MERS (25), и, хотя препараты IFN использовались для предотвращения SARS, их эффективность не была подтверждена надлежащим образом проведенными исследованиями. Таким образом, успех борьбы с ОРВИ был в основном благодаря эффективным мерам эпидемиологического контроля.

Дисрегуляция цитокинов представляет особый интерес у пациентов с COVID-19, которые имеют более высокие уровни воспалительных цитокинов; однако, что более интересно, так это то, что, как было отмечено во время вспышки атипичной пневмо-

нии, некоторые из цитокинов, по-видимому, активируются, особенно у пациентов с более тяжелым заболеванием. Хуан и соавт. обнаружили, что уровни IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A и TNF- α коррелировали с тяжестью заболевания (т. е. более высокие уровни у пациентов отделения интенсивной терапии (ICU)) (6) и Diao et al. обнаружили, что тяжесть заболевания коррелировала с уровнями TNF- α , IL-6 и IL-10 (26), что подтверждает документирование гиперпродукции TNF- α в сыворотке пациентов с COVID-. Интересно, что другое исследование (27) обнаружило, что уровень IL-6 выше нормы только у одной трети пациентов с легкой формой COVID-19, но у 76 % пациентов с тяжелым заболеванием. Как упоминалось выше в отношении SARS, IL-6 может подавлять нормальную активацию Т-клеток, что может объяснять наличие лимфопении (28), и Diao et al. не только обнаружили, что их пациенты в ОПИТ имели более низкие уровни CD4 + и CD8 + Т-клеток (в частности, все пациенты с ОПИТ имели низкие показатели CD8 +), но также и то, что концентрации TNF- α и IL-6 отрицательно коррелировали с суммарным Т количество клеток, CD4 + и CD8 + (26). Высокоцитотоксические CD8 + Т-клетки могут объяснять иммуноопосредованное повреждение ткани (7), а функционально истощенные Т-клетки с высокой экспрессией ингибирующих факторов, таких как PD-1 (26), могут отражать иммунную дисфункцию, наблюдаемую у пациентов с COV-ID-19. поскольку иммунный ответ ненормально искажен в сторону иммуносупрессивного Th-2 (6). Учитывая его вес в течение курса COVID-19, ясно, что иммунная дисрегуляция является очень важной терапевтической мишенью, но что еще не ясно, что служит причиной такого масштабного выброса воспалительных цитокинов. Это требует дальнейших исследований, чтобы иметь возможность заняться проблемой в корне. Одна из гипотез предполагает, что решающую роль играет клеточный пироптоз, провоспалительная форма клеточного апопто-

за (то есть быстрая репликация вируса, вызывающая клеточный апоптоз, может привести к массивной реадaptации медиаторов воспаления) (29) и другие подчеркнули важность антител против S-протеина (анти-S-IgG) в качестве промоторов накопления провоспалительных моноцитов/макрофагов в легких (30). У женщин наблюдается усиленный иммунный ответ, который увеличивает их восприимчивость к развитию аутоиммунных заболеваний (33), но, поскольку это не соответствует развитию цитокиновой бури в случае инфекции COVID-19, другие факторы могут играть роль.

Существующие потенциальные подходы к лечению пациентов

Специфической противовирусной терапии SARS-CoV-2 на 31.03.2020 не разработано. Имеются данные, что осельтамивир, ритонавир/лопинавир и ремдесивир могут оказать эффект в отношении инфекции. Интересен опыт патогенетической терапии.

Одним из таких препаратов неожиданно оказался хлорохин. Хлорохин – это хорошо известное лекарственное средство, которое используется для лечения и профилактики малярии и в качестве иммуномодулятора в ревматологической клинической практике. Некоторые исследования показали, что он обладает широким спектром противовирусной активности, особенно против SARS и птичьего гриппа А H5N1 (36, 37), и недавно он был включен в китайские и итальянские руководства по лечению COVID-19 (38). 39). Хлорохин действует, повышая энзосомный pH, необходимый для слияния вирусных частиц и клеток-хозяев, и, как показали исследования SARS-CoV, он также может влиять на гликозилирование рецепторов АПФ2, что может ингибировать вирусные репликации в клетках-мишенях. (40). Многоцентровые клинические испытания, проведенные в Китае, показали, что лечение хлорохином ведет к клиническому улучшению, улучшает исходы у пациентов и снижает количество госпитализаций без увеличения неблагоприятных явлений (41),

и в настоящее время оно оценивается в открытом исследовании (ChiCTR2000029606).

Ещё одним перспективным агентом является барицитиниб, ингибитор янускиназы. Фермент нацелен на членов семейства нечувствительной киназы (NAK), включая адаптор-ассоциированную протеинкиназу 1 (AAK1) и циклин G-ассоциированную киназу (GAK). Барицитиниб в настоящее время используется для лечения ревматоидного артрита, поскольку он также может ограничивать системные воспалительные реакции и выработку цитокинов путем ингибирования пути JAK-STAT (42). Следовательно, он может быть полезен для лечения и профилактики дисрегуляции цитокинов, связанной с COVID-19 (43, 44), поскольку он может влиять на воспалительный ответ хозяина и проникновение вируса в клетки (44).

Еще одним цитокином, который играет центральную роль в цитокиновом шторме, является IL-1, и некоторые исследования показали, что SARS-CoV-2 вызывает пироптоз с высвобождением IL-1 β (59). Анакинра является антагонистом рекомбинантного человеческого рецептора IL-1, и повторный анализ данных рандомизированного исследования Анакинры в III фазе при тяжелом сепсисе показал значительное улучшение выживаемости септических пациентов с особенностями синдрома активации макрофагов (MAS) при отсутствии каких-либо серьезных побочных реакций (60). Анти-TNF- α агенты TNF- α являются одним из основных медиаторов острых и хронических системных воспалительных реакций, способствует выработке других цитокинов и хемокинов, и по-видимому, играет важную роль в животной модели вызванного эндотоксином септического шока (61). Он также играет центральную роль при аутоиммунных заболеваниях, и анти-TNF- α препараты широко используются в ревматологической клинической практике. Уровни TNF- α только умеренно высоки у пациентов с ОРВИ, но более высокие уровни наблюдались у пациентов с COVID-19, и они коррелируют с тя-

жестью заболевания (62). Предполагается, что лечение COVID-19 анти-TNF- α может быть потенциальным вариантом (63), зарегистрировано рандомизированное контролируемое исследование адалимумаба (ChiCTR2000030089).

Системные кортикостероиды широко использовались в ведение пациентов с тяжелой вирусной ОРДС, даже если их использование в лечении тяжелой ОРДС является спорным, и их не рекомендуют регулярно использовать у пациентов с ХОБЛ-19 (39). Исследования показали, что раннее использование гидрокортизона, как и во время вспышки инфекции SARS-CoV, было связано с более высокой вирусной нагрузкой SARS-CoV в плазме с задержкой вирусного клиренса (64). Тем не менее, лечение системным кортикостероидом у пациентов с тяжелым гриппом А (H1N1) было связано с увеличением смертности. Они могут подавлять обильный системный воспалительный ответ, связанный с ОРДС (66), но нет никаких доказательств того, что они приводят к клиническому улучшению у пациентов с вирусной интерстициальной пневмонией, особенно ОРВИ, MERS и H1N1 (25, 64, 65–68), и они могут даже обострить легочное повреждение (69). Все эти данные подтверждают гипотезу о том, что системное применение кортикостероидов, вероятно, превысит любую пользу для лечения вирусных инфекций (64). С другой стороны, кортикостероиды могут модулировать высвобождение цитокинов, поэтому могут подавлять избыточный системный воспалительный ответ, возникающий при ОРДС (66). Данные многоцентровых рандомизированных клинических испытаний подчеркивают возможность того, что кортикостероиды могут снизить частоту неудач при лечении, количество дней госпитализации и время до клинической стабильности (65). Метилпреднизолон можно применять у пациентов с поздней стадией ОРДС и быстрым прогрессированием заболевания, так как он улучшает симптомы и поражения легких, но не увеличивает общую выживаемость (69, 70).

Роль иммуносупрессивных препаратов в возможном ингибировании SARS-CoV-2

Работы, посвящённые подавлению распространению коронавируса под влиянием терапии ингибиторами кальциневрина насчитывают несколько лет, предшествующих нынешней пандемии. Yoshikazu Tanaka и соавторы, Javier Carbajo-Lozoya и соавторы располагают значительным экспериментальным опытом применения циклоспорина А, такролимуса и их производных в этих целях (13, 14, 15).

Циклофилин А (СурА) – это второй связанный ИПП, который, как было установлено, играет ключевую роль в процессе активации рецепторов. СурА представляет собой цитоплазматический PPI, который одновременно связывается как с JAK2, так и с доменом PRL-R. Этот набор взаимодействий связывает киназу с рецептором, направляя активность PPI к долину в последовательности PPVP. Каталитическая изомеризация, по-видимому, служит конформационным переключателем для позиционирования JAK2-киназы и молекул STAT5 для продуктивного перекрестного фосфорилирования. Устранение связывания СурА путем модификации основного пролина в так называемом мотиве X-Vox hPRL-R ингибирует передачу сигналов. В настоящее время реализуются попытки синтезировать производные CNI, не обладающие явным иммуносупрессивным действием, но оказывающие действие на рецепторы к циклофиллину А (Alisporivir, NIM811).

Ряд авторов (Clark D. Russell, Juergen Haas) напрямую выступают с утверждениями о роли циклоспорина в лечении инфекции, вызванной коронавирусами. Обнаружено, что циклоспорин А подавляет репликацию вируса гепатита С (ВГС) *in vitro*, что позволяет оценить его роль в инфекции ВГС5. В исследовании 120 пациентов с хронической инфекцией ВГС Inoue et al. сравнивали лечение IFN $\alpha 2\beta$ и циклоспорином А с одним только IFN $\alpha 2\beta$. В двух группах лечения достоверно не различалось, и, что

важно, не наблюдалось значительного различия ни в вирусной нагрузке перед лечением, ни в генотипе вируса. Они обнаружили, что комбинированная терапия превосходит монотерапию ИФН, что приводит к значительному улучшению вирусологического ответа (исчезновение РНК ВГС) во время лечения и при последующем наблюдении, а также к значительному улучшению биохимического ответа (нормализация АЛТ) при последующем наблюдении. Отлично, что между двумя группами не было значительных различий в частоте нежелательных явлений во время лечения. Описан неиммуносупрессивный циклоспорин DEBIO-025, который сохраняет активность против HCV *in vitro*, что делает его привлекательным кандидатом для дальнейших клинических испытаний.

Эпидемиологическая ситуация

По мнению L. Antiga (2020) опыт прошлых и настоящих вспышек коронавируса позволяет предположить, что пациенты с иммуносупрессией не подвержены повышенному риску развития тяжелых заболеваний легких по сравнению с общей популяцией. В наблюдении автора из 700 пациентов после трансплантации печени вирусная инфекция nCoV-19 развилась у 3, причем бессимптомная. У детей в возрасте до 12 лет коронавирусная пневмония не развивается, независимо от их иммунного статуса, хотя они заражаются и поэтому могут распространять инфекцию. Факторами риска развития тяжелого заболевания остаются пожилой возраст, ожирение и его осложнения, другие сопутствующие заболевания и мужской пол. Хотя наблюдение за этой конкретной группой пациентов должно продолжаться, во время вспышек коронавируса автор не находит причин откладывать жизненно важные методы лечения, такие как трансплантация или химиотерапия рака как у детей, так и у взрослых. К такому же выводу пришли Chui, A.K.K. & Rao, Nitin & Chan, Henry & Hui, A.Y. (2004), анализируя влияние вспышки SARS в Гонконге в 2004 г.

Прекращение выполнения трансплантации печени в их регионе привело к повышению летальности в листе ожидания. По предложению The Transplantation Society в странах с широким распространением вируса программы посмертного донорства должны быть в принципе приостановлены с учётом положительного аналогичного опыта в Торонто во время вспышки SARS в 2003 [15]. В то же время имеется положительный опыт Lorenzo D'Antiga, в наблюдении которого из 700 пациентов после трансплантации печени в эндемичной «красной» зоне северной Италии клинически манифестированного COVID-19 не развилось ни у кого, у троих пациентов было отмечено бессимптомное выделение вируса [16]. Тем не менее, в работе Huang [17] описаны две смерти трансплантированных пациентов (после трансплантации полипотентных стволовых клеток и почки) от COVID-19. Авторы считают понижение уровня Т-лимфоцитов предиктором негативного исхода.

Таким образом, проводимая иммуносупрессивная терапия не только не повышает рисков заболеть тяжёлыми формами COVID-19 sui generis, но и, повидимому, может обладать некоторым защитным действием в отношении патогенеза SARS при инфекции SARS-CoV-2.

Тем не менее, пациенты после трансплантации несомненно относятся к группе повышенного риска. Это имеет другую причину. Другой стороной медали является состояние иммуносупрессии, которое сопровождается различными оппортунистическими инфекциями различной степени активности. Гипериммуносупрессия приводит к наличию у пациентов хронического инфекционного процесса, а в случае развития COVID-19 и суперинфекции. Это обстоятельство, несомненно, представляет собой фактор риска и отягощения основного процесса.

Возможные взаимодействия лекарственных препаратов

Еще одним аспектом, имеющим значение в ведении пациентов после трансплантации, являются лекарственные взаимодействия. В настоящее время одним из основных препаратов для лечения COVID-19 является лопинавир/ритонавир (калетра). Этот препарат имеет существенное взаимодействие с индукторами цитохрома P450, которыми являются такролимус и циклоспорин А [18]. Опыт показывает, что индуцирующий эффект калетры существенно превышает таковой у макролидов. Менее выраженный эффект оказывают применяемые для лечения COVID-19 гидроксихлорохин и азитромицин. Неконтролируемая терапия COVID-19 без коррекции дозировки иммуносупрессантов может иметь чудовищные фармакокинетические последствия.

Возможные подходы к ведению пациентов после трансплантации с COVID-19

1. Несомненно, пациенты после трансплантации органов и тканей представляют собой группу особого внимания. Они нуждаются в тщательном проведении обычного для них мониторинга основных клинических и лабораторных данных. Вероятно, меры карантина и изоляции для этих пациентов должны также неукоснительно соблюдаться.

2. Пациенты после трансплантации должны иметь 24-часовой доступ к консультации трансплантолога для коррекции назначений с учётом полноценного мониторинга их показателей.

3. В случае возникновения повышенного эпидемиологического риска (resp. вспышки COVID-19) клинический случай каждого пациента должен быть тщательно проанализирован его лечащим врачом с целью коррекции (нормализации) иммуносупрессии, особенно в части снижений дозировки ингибиторов кальциневрина, недопущения переиммуносупрессии на микофе-

нолатах, отмены кортикостероидов в отдалённом периоде.

4. Клиника тяжелого острого респираторного заболевания (ТОРИ) сама по себе не является поводом для отмены иммуносупрессивной терапии. У реципиентов лёгких развитие ТОРИ определяет показания к назначению стероидов (125 мг через 12 часов). В случае тяжёлого состояния у реципиентов других солидных органов необходимо снизить дозировку такролимуса до целевой концентрации 3–5 нг/мл, циклоспорина 25–50 нг/мл, отменить азатиоприн/микофеноловую кислоту/мофетила микофенолат. Белатасепт (в РФ официально не зарегистрирован, однако существует ограниченный опыт его использования [19]) имеет смысл заменить на такролимус. В случае развития пневмонита («матовое стекло») возможно имеет смысл отменить ингибиторы mTOR рецепторов (сиролимус, эверолимус), сами по себе имеющие такой эффект.

5. Необходимо мониторировать наличие у пациента других инфекций (оппортунистических) – ЦМВ-инфекции, *Pneumocystis jiroverii*, туберкулёза, ВК-вирусной инфекции.

6. При назначении специфической терапии необходим ежедневный мониторинг концентрации иммуносупрессивных препаратов, уровня Т-лимфоцитов, а также критериев тяжести течения COVID-19 – D-димера, С-реактивного белка, ЛДГ, тропонина, ферритина, лимфоцитов, Т-лимфоцитов. Необходим мониторинг уровня иммуноглобулина G. При его снижении менее 400, показано введение внутривенного иммуноглобулина человека.

7. Противопоказаны препараты, активизирующие иммунитет и повышающие риск острого отторжения – индукторы интерферона, интерферон (бетасерон), IgM (пентаглобин).

Несомненно, накопление опыта лечения пациентов после трансплантации органов и тканей с COVID-19 должно происходить с участием мировых специалистов-трансплантологов. Каждый случай должен быть рапортован в адрес The Transplantation Society, American Society of Transplantation, МОО «Общество трансплантологов», Российское трансплантологическое общество.

Список литературы // References

- 1 Lorenzo D'Antiga Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic // Liver Transplantation, Volume 26, Issue 4, April 2020 20 March 2020, <https://doi.org/10.1002/lt.25756>.
- 2 Memoli MJ, Athota R, Reed S, Czajkowski L, et al. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts. *Clin Infect Dis* 2014;58:214-24.
- 3 Mandl JN, Ahmed R, Barreiro LB, Daszak P, et al. Reservoir host immune responses to emerging zoonotic viruses. *Cell* 2015;160:20–35.
- 4 Stockman LJ, Massoudi MS, Helfand R, Erdman D, et al. Severe acute respiratory syndrome in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:68-74.
- 5 Hui DS, Azhar EI, Kim YJ, Memish ZA, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: risk factors and determinants of primary, household, and nosocomial transmission. *Lancet Infect Dis* 2018;18:e217-e227.
- 6 Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21:335-337.
- 7 Chui AK, Rao AR, Chan HL, Hui AY. Impact of severe acute respiratory syndrome on liver transplantation service. *Transplant Proc* 2004;36:2302-3.
- 8 Michaels MG, La Hoz RM, Danziger-Isakov L, Blumberg EA, Kumar D, Green M, et al. Coronavirus disease 2019: Implications of emerging infections for transplantation. *Am J Transplant*. 2020 Feb 24. PMID: 32090448 <http://doi.org/10.1111/ajt.15832>.
- 9 Kumar D, Tellier R, Draker R, Levy G, Humar A. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in a liver transplant recipient and guidelines for donor SARS screening. *Am J Transplant* 2003;3:977-81.
- 10 Lorenzo D'Antiga Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic// Liver Transplantation, Volume 26, Issue 4, April 2020 20 March 2020, <https://doi.org/10.1002/lt.25756>.

- 11 Spanish recommendations to manage organ donation and transplantation related to the infection associated with new coronavirus (SARS-CoV-2), producer of COVID-19. Biovigilance alert reference BV-ES-20200122-5. Last update 13 march 2020.
- 12 P. Sarzi-Puttini¹, V. Giorgi², S. Sirotti³ et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clinical and Experimental Rheumatology* 2020.
- 13 Carbajo-Lozoya J, Müller MA, Kallies S, Thiel V, Drosten C, von Brunn A. Replication of human coronaviruses SARS-CoV, HCoV-NL63 and HCoV-229E is inhibited by the drug FK506. *Virus Res.* 2012;165(1):112–117. doi:10.1016/j.virusres.2012.02.002.
- 14 Carbajo-Lozoya J, Ma-Lauer Y, Malešević M, et al. Human coronavirus NL63 replication is cyclophilin A-dependent and inhibited by non-immunosuppressive cyclosporine A-derivatives including Alisporivir. *Virus Res.* 2014;184:44–53. doi:10.1016/j.virusres.2014.02.010.
- 15 Tanaka Y, Sato Y, Osawa S, Inoue M, Tanaka S, Sasaki T. Suppression of feline coronavirus replication in vitro by cyclosporin A. *Vet Res.* 2012;43(1):41. Published 2012 Apr 30. doi:10.1186/1297-9716-43-41.
- 16 Andrea, G., Daniele, D., Barbara, A., Davide, M., Laura, A., Paolo, R., Alessandra, B. and Giorgio, R. (2020), Coronavirus Disease 2019 and Transplantation: a view from the inside. *Am J Transplant.* Accepted Author Manuscript. doi:10.1111/ajt.15853.
- 17 Huang, J., Lin, H., Wu, Y., Fang, Y., Kumar, R., Chen, G. and Lin, S. (2020), COVID-19 in post-transplantation patients- report of two cases. *Am J Transplant.* Accepted Author Manuscript. doi:10.1111/ajt.15896.
- 18 Teicher E, Vincent I, Bonhomme-Faivre L, et al. "Effect of Highly Active Antiretroviral Therapy on Tacrolimus Pharmacokinetics in Hepatitis C Virus and HIV Co-Infected Liver Transplant Recipients in the ANRS HC-08 Study." *Clin Pharmacokinet* 46 (2007): 941-52.
- 19 Babenko N.N., Goryajnov V.A., Kaabak M.M., Nikoda V.V., Lishova E.A. Ispol'zovanie belatasepta pri pere-sadke pochki. *Transplantologiya.* 2018;10(3):222-231. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2018-10-3-222-231>.

Авторская справка

Яремин Борис Иванович, кандидат медицинских наук, врач-хирург, председатель Самарского регионального отделения МОО «Общество трансплантологов», член правления МОО «Общество трансплантологов», ГБУЗ «НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия

Назаров Парвиз Халимович, заведующий отделением трансплантации органов, ГУ «Национальный научный центр трансплантации органов и тканей человека» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, Душанбе, Таджикистан

Парабина Елена Валерьевна, руководитель центра по оказанию амбулаторно-поликлинической медицинской помощи и рациональному назначению лекарственных средств после трансплантации органов и(или) тканей, ФГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия

Константинов Дмитрий Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой и клиникой инфекционных болезней с эпидемиологией, ФГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия

Масликова Ульяна Владиславовна, врач-гематолог, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Новрузбеков Мурад Сафтарович, доктор медицинских наук, заведующий научным отделением трансплантации печени, ГБУЗ «НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия

Рукопись получена: 19 марта 2020 г.

Принята к публикации: 31 марта 2020 г.