

Симоненко М. А., Федотов П. А., Сазонова Ю. В., Моносова К. И., Ситникова М. Ю., Николаев Г. В., Гордеев М. А., Карпенко М. А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

ВЕДЕНИЕ РЕЦИПИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА с COVID-19: регистр ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

<i>Цель</i>	В настоящей работе представлен опыт ведения больных с COVID-19 после трансплантации сердца (ТС).
<i>Материал и методы</i>	После ТС инфекционные осложнения (ИО) являются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности. Вследствие иммуносупрессии реципиентам свойственны пролонгированный инкубационный период, атипичная симптоматика ИО и исходно измененные результаты лабораторно-инструментальной диагностики. В 2020 г. коронавирусная инфекция (COVID-19) быстро распространилась по всему миру, основной проблемой заболевания стали своевременная диагностика и поиск эффективного лечения. В период с января 2010 г. по июль 2020 г. в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России ортотопические ТС были выполнены 148 пациентам, из них 34 к настоящему времени умерли и были исключены из данного анализа. В ретроспективную оценку результатов вошли 114 больных, включенных в диспансерную группу Центра, срок наблюдения за которыми составил более 1 мес.
<i>Результаты</i>	В период с марта по июль 2020 г. 12 (10,5%) реципиентов из 114, перенесших ТС, были инфицированы вирусом SARS-CoV-2. У 75% (n=9) заболевших пациентов коронавирусная инфекция COVID-19 развивалась в сроки более 1 года после ТС. С 1-го дня появления клинической симптоматики микофеноловая кислота/эверолимус были временно отменены. Лечение на амбулаторном этапе было начато с 1-х суток и включало назначение противовирусной терапии (осельтамивир), муколитиков (бромгексин), витамина С и антикоагулянтов. В случае дебюта заболевания с фебрильной лихорадки в связи с высоким риском развития микст-инфекции была назначена эмпирическая антибактериальная терапия левофлоксацином. Больным со среднетяжелым течением COVID-19 (n=3), госпитализированным в стационар, проводились ингаляции кислорода через назальные канюли и применялась пром-позиция с положительным эффектом.
<i>Заключение</i>	Дистанционное консультирование пациентов, перенесших ТС, соблюдение преемственности лечения по месту жительства по отношению к рекомендациям курирующих врачей-трансплантологов обеспечили своевременную диагностику ИО, быстрое начало лечения и ассоциировались с отсутствием осложнений COVID-19. Редукция схемы иммуносупрессивных препаратов (антипролиферативные средства) на период до 14 дней способствовала борьбе с инфекцией и не сопровождалась острым кризом отторжения и/или снижением функции трансплантата.
<i>Ключевые слова</i>	Трансплантация сердца; коронавирусная инфекция; COVID-19; инфекционные осложнения
<i>Для цитирования</i>	Simonenko M. A., Fedotov P. A., Sazonova Y. V., Monosova K. I., Sitnikova M. Y., Nikolaev G. V. et al. COVID-19 management in heart transplanted recipients: registry of Almazov National Medical Research Centre. Kardiologiya. 2020;60(12):4–12. [Russian: Симоненко М. А., Федотов П. А., Сазонова Ю. В., Моносова К. И., Ситникова М. Ю., Николаев Г. В. и др. Ведение реципиентов после трансплантации сердца с COVID-19: регистр ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Кардиология. 2020;60(12):4–12].
<i>Автор для переписки</i>	Симоненко Мария Андреевна. E-mail: dr.maria.simonenko@gmail.com

Введение

Инфекционные осложнения (ИО) – одна из ведущих причин заболеваемости и смертности у больных, перенесших трансплантацию сердца (ТС) [1]. В отдаленном посттрансплантационном периоде преобладают бактериальные (43,6%) и вирусные (41,7%) ИО, грибковые ИО встречаются в 10,2% случаев [2]. Вследствие иммуносупрессии для реципиентов характерны пролонгированный инкубационный период и атипичная симпто-

матика ИО, в том числе отсутствие лихорадки или субфебрильный ее характер вне зависимости от тяжести инфекционного процесса. У пациентов, перенесших ТС, исходно возможны измененные лабораторные и инструментальные показатели: лейкопения (ассоциированная с применением иммуносупрессии, развитием цитомегаловирусной инфекции, инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр, инвазивного аспергиллеза легких и т. д.), лейкоцитоз (ассоциированный с применением глюкокор-

тикостероидов – ГКС) и существующие в связи с перенесенными ранее ИО остаточные изменения в легочной паренхиме, имеющие вид «матового стекла» при исследовании органов грудной клетки с помощью компьютерной томографии (КТ). В 2020 г. коронавирусная инфекция COVID-19 быстро распространилась по всему миру, основной задачей при лечении этого заболевания стали своевременная диагностика и поиск эффективных подходов к ведению таких больных [3]. С начала 2020 г. были опубликованы единичные клинические случаи, посвященные описанию течения COVID-19 у пациентов, которые ранее перенесли трансплантацию солидных органов [3–5]. В настоящей работе мы представляем опыт ведения больных, перенесших ранее ТС и инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2.

Цель исследования

Оценить особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов, перенесших ТС, возможности лечения и влияние перенесенной инфекции на функцию трансплантата.

Материал и методы

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. В период с января 2010 г. по июль 2020 г. в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России были выполнены 148 ортотопических ТС по бикавальной методике (107 – у мужчин, 41 – у женщин), средний возраст реципиентов составил $46,7 \pm 14,0$ года. До ТС фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) составляла $22,5 \pm 10,2\%$. После ТС в течение 1-го месяца умерли 16 реципиентов; еще 18 умерли в отдаленном периоде после ТС, и они не были включены в данный анализ. В ретроспективную оценку результатов вошли 114 больных, включенных в диспансерную группу и регистр Центра, срок наблюдения за которыми составил более 1 мес.

Протокол посттрансплантационного наблюдения

Индукцию иммуносупрессии больным ($n=110$) проводили базиликсимабом – у 83% ($n=95$) или антитимокитарным глобулином – у 13% ($n=15$); после ТС осуществляли трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (комбинация ингибиторов кальциневрина, микофеноловой кислоты/эверолимуса и ГКС). В качестве сопутствующей терапии все пациенты принимали препараты кальция (кальция карбонат + колекальциферол), гиполипидемические препараты (статины, при необходимости в комбинации с фибратами или эзетимибом), ингибиторы протонного насоса. По показаниям проводилась антиаритмическая, антигипертензивная терапия, назначались антиагреганты/антикоагулянты. В течение пер-

вого года после ТС схема профилактики ИО включала прием нистатина (профилактика кандидоза полости рта) в течение 1–1,5 мес, сульфаметоксазол + триметоприм (профилактика пневмоцистной пневмонии) в комбинации с фолиевой кислотой в течение 6 мес и валганцикловир (профилактика цитомегаловирусной инфекции – ЦМВИ) в течение 1 года.

Амбулаторные визиты и/или дистанционные консультации проводили с помощью телефонной связи или сети интернет не реже 1 раза в месяц; по показаниям осуществляли обследование и лечение в стационаре.

Оценка особенностей течения коронавирусной инфекции COVID-19 выполнена у пациентов после ТС в период с марта по июль 2020 г. Изучены клинические, лабораторные и инструментальные показатели, включающие клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, С-реактивный белок (СРБ), мазок из ротоглотки на COVID-19, рентгенографию/мультиспиральную КТ (МСКТ) органов грудной клетки, концентрации иммуносупрессивных препаратов. Проведен анализ результатов функции трансплантата в сроки более 1 мес после перенесенной инфекции, включающий показатели электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), исследование содержания в крови тропонина и N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида (NT-pro-BNP). У пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 после купирования инфекции для оценки функции трансплантата из-за вынужденной редукции иммуносупрессивной терапии были выполнены эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) и коронарография (КГ).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы SPSS 21.0. Рассчитывали следующие показатели: среднее значение, стандартное отклонение ($M \pm SD$), абсолютные и относительные частоты – n (%).

Результаты

В период с марта 2020 г. по июль 2020 г. 12 (10,5%) реципиентов из 114, перенесших ТС, были инфицированы вирусом SARS-CoV-2: у 11 больных инфекция была осложнена развитием пневмонии, у 1 наблюдалось бессимптомное течение в отсутствие данных, подтверждающих поражение легких (табл. 1). Диагноз COVID-19 был установлен по результатам лабораторной и/или инструментальной диагностики (полимеразной цепной реакции – ПЦР с определением РНК вируса SARS-CoV-2 и рентгенографии/МСКТ органов грудной клетки). У большинства заболевших пациентов ($n=9$; 75%) COVID-19 развился в сроки более 1 года после ТС. С января 2020 г. по настоящее время никто из реципиентов не выезжал за пределы Российской Федерации, с мар-

Таблица 1 (начало). Характеристика пациентов после ТС с подтвержденной коронавирусной инфекцией COVID-19

№	Пациент	Время после ТС	Возраст, годы	Постоянная терапия		Начало заболевания	Клиническая симптоматика	Мазок из ротоглотки на COVID-19	Рентген/КТ ОГК	Сопутствующие заболевания легких
				иммуносупрессия и профилактика инфекционных осложнений на момент развития COVID-19	коррекция иммуносупрессивной терапии в ходе лечения COVID-19, ее длительность					
1	М.	2 года	58	Такролимус + ММФ	Отмена ММФ на 14 сут	Апрель 2020 г.	Лихорадка до 20 дней, сухой кашель, боли в спине, общая слабость, снижение АД, отсутствие аппетита, сухой кашель. Легкая степень тяжести	Отрицательный	Двустороннее полисегментарное поражение легких, плевропневмония, двусторонние интерстициальные изменения, изменения по типу «матового стекла»	ХОБЛ, эмфизема легких
2	М.	5 мес	52	Такролимус + ММФ + ГКС. Валганцикло-вир, сульфаметоксазол + триметоприм	Коррекция не выполнялась в связи с отсутствием симптоматики и данных, подтверждающих пневмонию	Апрель 2020 г.	Отсутствует	Положительный. Контакт с больным, заболевшим COVID-19	Без особенностей	ХОБЛ
3	Б.	8 мес	30	Такролимус + ММФ + ГКС. Валганцикло-вир	Отмена ММФ на 14 сут, снижение дозы такролимуса под лабораторным контролем концентрации препарата	Май 2020 г.	Лихорадка до 18 сут, общая слабость, боли в горле при глотании, отсутствие аппетита, першение в горле, повышение АД. Легкая степень тяжести пневмонии	Отрицательный	По типу «матового стекла», 25%	Нет
4	Е.	2 года	49	Такролимус + ММФ + ГКС	Отмена ММФ на 21 сут, редукция дозы такролимуса в связи с нарастанием концентрации препарата в крови. Возобновление приема препарата было ограничено агранулоцитозом, ассоциированным с COVID-19 и репликацией ЭБВ	Май 2020 г.	Лихорадка с ознобом до 12 сут, общая слабость, аносмия, отсутствие аппетита, одышка, снижение АД. Средняя степень тяжести пневмонии	Положительный	По типу «матового стекла», 32–50%	ХОБЛ, перенесенный инвазивный аспергиллез легких
5	Б.	9 лет	62	Такролимус + эверолимус	Отмена эверолимуса на 48 ч	Май 2020 г.	Субфебрильная лихорадка до 21 дня, боли в спине, повышение АД. Легкая степень тяжести пневмонии	Отрицательный	По типу «матового стекла», 5%	ХОБЛ, эмфизема легких
6	Г.	4,5 года	62	Такролимус + эверолимус	Отмена эверолимуса на 48 ч	Май 2020 г.	Лихорадка до 2 сут, боли в спине, першение в горле. Легкая степень тяжести пневмонии	Отрицательный	По типу «матового стекла»	ХОБЛ
7	Г.	7 лет	47	Такролимус + ММФ	Отмена ММФ на 48 ч	Май 2020 г.	Эпизоды субфебрильной лихорадки до 14 сут, дискомфорт в горле при глотании, боли в спине. Легкая степень тяжести пневмонии	Отрицательный. Контакт с больным, заболевшим COVID-19	По типу «матового стекла»	ХОБЛ, эмфизема легких

Таблица 1 (продолжение). Характеристика пациентов после ТС с подтвержденной коронавирусной инфекцией COVID-19

№	Па-ци-ент	Время после ТС	Воз-раст, го-ды	Постоянная терапия		Начало заболе-вания	Клиническая симптоматика	Мазок из рото-глотки на COVID-19	Рентген/КТ ОГК	Сопут-ствующие за-боле-вания легких
				иммуно-супрессия и профилак-тика инфек-ционных ос-ложнений на момент развития COVID-19	коррекция иммуно-супрессивной терапии в ходе лечения COVID-19, ее длительность					
8	М.	6,5 года	69	Такролимус + ММФ	Отмена ММФ на 19 сут (возобновление пре-парата было ограни-чено нейтропении-ей, ассоциированной с COVID-19 и репли-кацией ЭБВ). Сниже-ние дозы циклоспорина по результатам оценки концентрации препара-та в крови	Май 2020 г.	Лихорадка, аносмия, отсутствие аппети-та, першение в гор-ле, мышечные боли в верхних и нижних конечностях и бо-ли в спине. Сред-няя степень тяжести пневмонии	Отрица-тельный. Контакт с больным, заболевшим COVID-19	По типу «матового стекла», 35–40%	ХОБЛ
9	А.	7,5 года	37	Такролимус + ММФ	Отмена ММФ на 14 сут	Июнь 2020 г.	Лихорадка до 10 сут, аносмия, общая сла-бость, снижение АД, отсутствие ап-петита, боли в спи-не и грудной клетке. Средняя степени тя-жести	Положи-тельный	По типу «матового стекла», 20%	Нет
10	В.	5 лет	68	Такролимус + эверолимус	Отмена эверолимуса на 48 ч	Июнь 2020 г.	Лихорадка до 5 сут, общая слабость, бо-ли в спине, сниже-ние аппетита, пер-шение в горле. Лег-кая степень тяжести	Отрица-тельный	По типу «матового стекла»	Нет
11	П.	5 мес	58	Такролимус + ММФ + ГКС	Отмена ММФ на 14 сут	Июль 2020 г.	Лихорадка до 10 сут, боли в спине и в грудной клетке, об-щая слабость, одыш-ка, отсутствие ап-петита, повышение АД. Легкая степень тяжести	Отрица-тельный	По типу «матового стекла», 8%	Нет
12	Ф.	6,5 года	64	Такролимус + ММФ	Отмена ММФ на 14 сут	Июль 2020 г.	Лихорадка до 10 сут, общая слабость, бо-ли в спине и грудной клетке, отсутствие аппетита, тошнота	Положи-тельный. Контакт с больным, заболевшим COVID-19	По типу «матового стекла», 25%	Нет

ТС – трансплантация сердца; КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки; ММФ – микрофеноловая кислота/мико-фенолата мофетил; АД – артериальное давление; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ГКС – глюкокортикостероиды; ЭБВ – Эпштейна–Барр вирус.

та 2020 г. – за пределы регионов, в которых проживают. У 4 больных имелся контакт с лицами, переносившими COVID-19 (см. табл. 1), в том числе в одном случае и у па-циента, и его жены спустя 1,5 мес от появления симпто-мов были выявлены антитела к SARS-CoV-2 (иммуногло-булин G).

У 7 (59%) реципиентов, перенесших COVID-19, име-лась сопутствующая бронхолегочная патология в ви-де хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ),

по поводу чего в до- и посттрансплантационном перио-дах проводилась ингаляционная терапия бронходилата-торами, и у одного реципиента ранее был перенесен ин-вазивный аспергиллез легких.

Организация наблюдения

В 1-е сутки появления клинической симптоматики ИО все реципиенты связались по телефону с их кури-рующим врачом кардиологом-трансплантологом Цен-

тра (табл. 1). В дальнейшем проводилось дистанционное наблюдение реципиентов совместно с очным осмотром терапевтами из поликлиники по месту жительства и/или врачами скорой медицинской помощи. В случае амбулаторного наблюдения больные регулярно сообщали о своем самочувствии (ежедневно, каждые 3 ч) и предоставляли результаты измерений лечащему кардиологу-трансплантологу: артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхательных движений (ЧДД) и насыщения артериальной крови кислородом (SaO_2). Лабораторный контроль до купирования инфекционного процесса выполнялся на дому. В случае госпитализации пациентов в стационар лечение осуществлялось инфекционистами ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России совместно с ежедневным дистанционным консультированием курирующим кардиологом-трансплантологом Центра.

Клинические и лабораторные показатели

Чаще всего дебют заболевания был представлен субфебрилитетом, общей слабостью и болями в спине. Трое реципиентов на 3–10-й день от начала заболевания были госпитализированы в стационар Центра в связи со снижением АД до 74–100/55–62 мм рт. ст.), нарастанием ЧДД более 25 в минуту и снижением SaO_2 до 91–93%.

У 50% заболевших пациентов в начале инфекционного процесса была зарегистрирована нейтропения – снижение числа нейтрофилов до $(0,63–1,1) \times 10^9/\text{л}$ и повышение уровня СРБ до 15–117 мг/л с нормализацией показателей в динамике. Уровни тропонина и ферритина в острой стадии ИО не определяли. Мазки из ротоглотки на наличие SARS-CoV-2 были исследованы у всех пациентов в 3–21-е сутки от начала ИО. МСКТ, по результатам которой было верифицировано развитие пневмонии с высокой вероятностью COVID-19 генеза, была выполнена в 1–14-е сутки от появления клинической симпто-

тики. У 2 из 3 госпитализированных больных по данным молекулярно-генетического исследования (качественный анализ) крови была выявлена репликация вируса Эпштейна–Барр, но на амбулаторном этапе наблюдения исследование крови пациентов на вирусы герпетической группы не проводилось.

Тактика иммуносупрессивной терапии

На момент появления клинической симптоматики инфекционного процесса одна треть ($n=4$ из 12) больных получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (такролимус/циклоsporин + микофеноловая кислота + метилпреднизолон). С 1-го дня появления лихорадки микофеноловая кислота была временно отменена (на срок до 14 дней), решение вопроса о сроках возобновления приема препарата определялось индивидуально в зависимости от клинической картины и по результатам лабораторного и инструментального контроля. У 2 пациентов использовалась двухкомпонентная иммуносупрессивная терапия такролимусом и эверолимусом. С учетом легкого течения заболевания и данных оценки маркеров воспаления (отсутствие нейтропении, повышение уровня СРБ <20 мг/л) эверолимус был отменен на 48 ч. Доза ингибиторов кальциневрина корректировалась в зависимости от результатов концентрации такролимуса/циклоспорина, прием ГКС продолжался в прежнем объеме. Целевым уровнем такролимуса считалась концентрация препарата в крови в пределах 9–11 нг/мл, циклоспорина – 80–110 нг/мл.

Терапия вирусной инфекции и пневмонии

У всех пациентов лечение было начато уже в 1-е сутки появления симптоматики, проводилось в соответствии с рекомендациями Минздрава России [6]. Лечение на амбулаторном этапе включало назначение противовирусной терапии (осельтамивир 75 мг 2 раза в сутки), му-

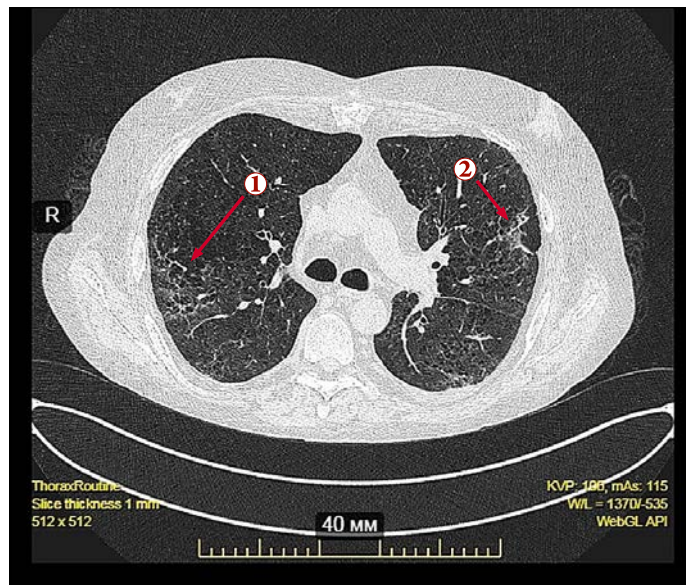
Таблица 2. Лечение коронавирусной инфекции, осложненной развитием пневмонии, у пациентов после трансплантации сердца

№	Пациент	Осельтамивир	Гидроксихлорохин	Левифлоксацин	Амоксициллин + клавулоновая кислота	Бромгексин	Антикоагулянты/антиагреганты	Витамин С	Витамин D
1	М.	+	–	+	–	+	Антиагреганты	–	+
2	Б.	+	–	+	–	+	Антикоагулянты	+	+
3	Е.	+	+	+	–	+	Антикоагулянты	+	+
4	Б.	+	–	–	–	+	Антиагреганты (2)	+	+
5	Г.	+	–	–	–	+	Антикоагулянты	+	+
6	Г.	+	–	–	–	+	Антиагреганты	+	+
7	М.	+	–	+	+	+	Антикоагулянты	+	+
8	Д.	+	–	+	–	+	Антикоагулянты	+	+
9	В.	+	–	+	–	+	Антикоагулянты	+	+
10	П.	+	–	+	–	+	Антикоагулянты	+	+
11	Ф.	+	–	+	–	+	Антикоагулянты	+	+

колитиков (бромгексин 8 мг 3 раза в сутки), аскорбиновой кислоты (500 мг 2 раза в сутки), в случае отсутствия в схеме плановой терапии новых пероральных антикоагулянтов добавляли подкожные инъекции эноксапарина натрия (дозы из расчета 1 мг на 1 кг массы тела). В качестве жаропонижающего препарата был рекомендован парацетамол. В случае дебюта заболевания с фебрильной лихорадки ($>38,0^{\circ}\text{C}$ в течение 48 ч и более) в связи с высоким риском развития микст-инфекции применяли эмпирическую антибактериальную терапию левофлоксацином (у 6 пациентов из 12), у одного пациента с рецидивирующими 2–3 раза в год пневмониями в анамнезе применяли амоксициллин + клавулоновую кислоту в связи с зарегистрированной ранее непереносимостью левофлоксацина (табл. 2). У 3 больных со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции, госпитализированных в стационар Центра, проводились ингаляции кислорода через назальные канюли, применялась пром-позиция с положительным эффектом.

У одного реципиента из группы высокого риска развития ИО дыхательных путей (в анамнезе ХОБЛ, инвазивный аспергиллез легких, ЦМВИ, пневмонии, вызванные *Klebsiella pneumoniae*), получающего трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (такролимус + микофеноловая кислота + метилпреднизолон по поводу рецидивирующих кризов отторжения трансплантата), инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, развилась через 2 года после ТС. Вирус был идентифицирован по результатам мазка из ротоглотки. Двусторонняя пневмония (площадь поражения легких 32% на 4-е сутки заболевания, 50% на 10-е сутки, см. рис. 1) имела среднюю степень тяжести (ЧДД 30 в минуту, SaO_2 92%), поэтому пациент был госпитализирован в отделение реанимации Центра. Течение коронавирусной инфекции было осложнено тяжелой лейко- и нейтропенией с прогрессированием до агранулоцитоза, выраженной тромбоцитопенией (до $45 \times 10^9/\text{л}$) и репликацией вируса Эпштейна–Барр в крови (положительный результат по данным ПЦР крови). Уровень тропонина во время острой стадии ИО был в норме (0,03 нг/мл). Согласно действующим рекомендациям Международного сообщества трансплантации сердца и легких (International Society of Heart and Lung Transplantation, ISHLT) от апреля 2020 г., и с учетом тяжести состояния пациента к терапии был добавлен гидроксихлорохин [7]. От применения азитромицина было решено отказаться из-за высокого риска развития дисфункции трансплантата и неврологических осложнений в связи с лекарственными взаимодействиями препарата с иммуносупрессивной терапией, а также риском прогрессирования аритмологических осложнений (после купирования последнего криза клеточного отторжения аллографта у пациента развились наджелудочковая экс-

Рисунок 1. Результаты компьютерной томографии пациента Е. (49 лет) на 10-е сутки от начала заболевания: ретикулярные изменения на фоне «матового стекла» (1), нарастание объема поражения легочной ткани от 32% до 48%, жидкость в плевральных полостях. Появление зон консолидации легочной ткани (2) неправильной тяжистой формы (преимущественно в левом легком) на фоне выявляемых ранее участков «матового стекла»



трасистолия и наджелудочковая тахикардия с ЧСС 110–170 уд/мин, по поводу чего он получал верапамил). Через месяц после купирования инфекционного процесса был выполнен контроль функции трансплантата: глобальная сократительная способность левого и правого желудочков была сохранена (ФВ ЛЖ 69%, TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion – систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана) – 17 мм, систолическое давление в легочной артерии 35 мм рт. ст.), криза отторжения (по данным ЭМБ – R0/AMR1) и васкулопатии аллографта (по данным КГ) не выявлено.

У 3 больных отмечена тенденция к снижению АД, в связи с чем на амбулаторном этапе наблюдения была выполнена коррекция доз антигипертензивных препаратов с положительным эффектом. После купирования инфекционного процесса терапия в исходных дозах была возобновлена. Однако у 3 реципиентов дебют инфекционного процесса сопровождался повышением АД до 150–190/90–102 мм рт. ст., что потребовало увеличения доз антигипертензивных препаратов. После реконвалесценции дозы препаратов у них сохранились повышенными.

Несмотря на лечение и субъективное улучшение самочувствия, у всех больных лихорадка и боли в грудном и/или поясничном отделах позвоночника сохранялись в течение 14–21 дня. Уровни тропонина и NT-pro-BNP у пациентов с поражением легких по данным МСКТ при контрольном исследовании через 1–1,5 мес после купирования инфекционного процесса были в пределах

нормы. У реципиентов, которым потребовалась госпитализация в стационар, контроль функции аллографта (ЭКГ, ЭхоКГ) осуществлялся не реже 1 раза в неделю (длительность пребывания в стационаре до 14 дней). Остальные реципиенты выполняли инструментальный контроль функции сердца в динамике через 1 мес. При этом данных, подтверждающих повреждение трансплантата, в эти сроки не было получено: сохранялся синусовый ритм, ФВ ЛЖ без отрицательной динамики.

Обсуждение

Пациенты, перенесшие ТС, представляют собой отдельную группу риска развития инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у них возможен пролонгированный инкубационный период (более 14 дней), а клинические проявления, как и результаты лабораторной и инструментальной диагностики, могут отличаться от типичной картины у больных, не получающих иммуносупрессивную терапию [8, 9]. Все реципиенты после трансплантации солидных органов наблюдаются у лечащих трансплантологов согласно локальным протоколам, принятым в Центрах, где проводилась операция. В связи с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой по поводу COVID-19 различные научные трансплантационные сообщества (ISHLT, European Society of Organ Transplantation (ESOT), American Society of Transplantation (AST)) рекомендовали уменьшить объем плановых госпитализаций и очных амбулаторных консультаций пациентов и продолжать регулярное наблюдение в формате телемедицинского консультирования. Начиная с марта 2020 г., диспансерная группа больных Центра после ТС также была переведена на дистанционное консультирование: вне зависимости от сроков после ТС больным было рекомендовано соблюдать самоизоляцию на дому, правила личной гигиены и масочный режим на улице, проводить ежедневный мониторинг температуры тела у себя и совместно проживающих лиц и оставаться по месту проживания или месту пребывания до стабилизации эпидемиологической обстановки. Пациент, или его лечащий врач в случае госпитализации в стационар по месту пребывания, при появлении новых жалоб, изменении самочувствия или подозрении на развитие COVID-19 должны сообщать об этих событиях курирующему трансплантологу для удаленного консультирования и коррекции иммуносупрессивной терапии [8, 10].

В настоящее время в мире отсутствуют данные о частоте развития COVID-19 у пациентов после ТС. По нашим результатам, в течение первых 5 мес распространения вируса SARS-CoV-2 на территории Российской Федерации коронавирусная инфекция развивалась только у 10,5% реципиентов сердца, которые наблюдались в Центре, несмотря на их неблагоприятный иммуноло-

гический статус. Ни одного летального исхода в диспансерной группе больных после ТС в эти сроки не было зарегистрировано. Клиническая картина была типичной и схожей у всех пациентов: общая слабость, субфебрильная/фебрильная лихорадка, першение в горле и боли в спине, которые относят к характерным симптомам COVID-19 у больных после трансплантации органов [3, 11]. Особенностью клинических проявлений инфекции у таких пациентов может быть атипичная симптоматика (отсутствие лихорадки или выраженных жалоб вне зависимости от тяжести инфекционного процесса) [3]. Обращает внимание и разнонаправленная динамика АД: у 3 пациентов развилась артериальная гипертензия, потребовавшая усиления антигипертензивной терапии, а у других 3, напротив, отмечено существенное снижение АД, повлекшее за собой отмену гипотензивной терапии.

Специфическая профилактика COVID-19 для пациентов после трансплантации органов в настоящее время не разработана [4, 6, 10–12]. Несмотря на это, а также на текущую иммуносупрессивную терапию, тяжелых случаев инфекции, летальных исходов не было. Возможно, это связано с тем, что протокол посттрансплантационного ведения, принятый в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, включает препараты, которые могут способствовать снижению риска заболевания коронавирусной инфекцией – статины (посттрансплантационная дислипидемия, иммуносупрессивный и противовоспалительный эффекты препарата) и витамин D в составе препаратов кальция (профилактика развития или лечение остеопороза) или в виде монотерапии (при дефиците витамина D или гиперпаратиреозе) [13].

Результаты лабораторного и инструментального обследования пациентов после ТС должны оцениваться с учетом данных анамнеза, включающего объем иммуносупрессивной терапии, последствия перенесенного инвазивного аспергиллеза легких, исключение развития грибковой и/или вирусной (в том числе вызванной вирусом Эпштейна–Барр, ЦМВИ) или микст-инфекций. Диагностика и лечение инфекционного процесса у реципиентов сердца должны сопровождаться оценкой функции аллографта, контролем концентраций иммуносупрессивной терапии в динамике. Сложность могут вызвать девиации лабораторных показателей. Так, повышение уровня тропонина может свидетельствовать как о дисфункции трансплантата, остром кризе или хроническом отторжении, васкулопатии аллографта, так и о развитии его поражения вследствие вирусной инфекции (инфекционная и стрессовая кардиомиопатия, тромбоз коронарных сосудов и др.). При трактовке уровней ферритина следует учитывать сроки последнего кардиохирургического вмешательства в условиях аппарата искусственного кровообращения и текущую терапию препаратами железа.

Коррекция иммуносупрессивной и сердечно-сосудистой терапии у больных после трансплантации органов должна выполняться только специалистом-трансплантологом с учетом анамнеза пациента. Описанная выше тактика коррекции иммуносупрессивной терапии – временная отмена микофеноловой кислоты/эверолимуса – соответствовала рекомендациям трансплантационных сообществ по ведению реципиентов в случае развития коронавирусной инфекции [11, 12]. Вне зависимости от тяжести инфекционного процесса полная отмена иммуносупрессивной терапии не рекомендована из-за риска развития острого криза отторжения и дисфункции трансплантата. С учетом отмены антиметаболитов для соблюдения тонкого баланса иммуносупрессивной терапии и препаратов, направленных на лечение ИО, терапия такролимусом была сохранена, и целевой уровень такролимуса сохранялся в пределах 9–11 нг/мл. На фоне данной терапии инфекционный процесс был контролируемым и регрессировал в отсутствие признаков дисфункции аллографта. Это согласуется с данными, полученными в ряде исследований, показавших в лабораторных и клинических условиях влияние такролимуса в нетоксичных концентрациях на ингибирование репликации коронавируса [14]. Данный эффект такролимуса продолжает изучаться и требует подтверждения в более крупных исследованиях.

У пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 в динамике после купирования ИО были выполнены ЭМБ и КГ, а у больных с легким течением заболевания планируется перенос госпитализаций для выполнения инвазивной оценки функции пересаженного сердца на более ранние сроки. Учитывая длительность редукции иммуносупрессивной терапии, особенности работы декомпенсированного сердца, влияние вирусной инфекции на функцию трансплантата (например, ассоциированное с ЦМВИ отторжение трансплантата и/или васкулопатия аллографта, вызванная ЦМВИ) [15], возможное дополнительное поражение миокарда вирусом SARS-CoV-2 [16], выполнение ЭМБ и КГ после перенесенного COVID-19 позволит принять своевременные меры.

Начало лечения вирусной инфекции уже с 1-х суток при подозрении на COVID-19 позволяет взять процесс под контроль, снизить частоту экстренных госпитализаций и увеличить выживаемость пациентов. В схему ведения реципиентов сердца, переносящих COVID-19, рекомендовано включать муколитики (бромгексин), антикоагулянты, аскорбиновую кислоту. Разработка протоколов лечения при COVID-19 продолжается, и опыт отдельных трансплантологов указывает на положительные результаты использования у больных после трансплантации солидных органов препарата осельтамивир [17]. Применение схемы, включающей противовирусные

препараты (осельтамивир, осельтамивир + валганцикловир, осельтамивир → гидроксихлорохин; продолжительность до 14 дней), антибактериальные средства (повышение температуры >38,0°C, носительство КЛ. pneumoniae и/или анамнез частых бактериальных ИО: левофлоксацин или амоксициллин + клавулоновая кислота, применение продолжительностью до 14 дней), антитромботические (антикоагулянты и/или антиагреганты, продолжительность до 21 дня) препараты, муколитики (продолжительность до 21 дня) и витамины С и D (продолжительность до 21 дня) [6], и временную редукцию иммуносупрессивной терапии, оказалось эффективным у наблюдающихся реципиентов сердца. При этом вопрос о добавлении антибактериальной терапии решался индивидуально у каждого реципиента в зависимости от данных его анамнеза и результатов лабораторной и инструментальной диагностики. При тяжелом течении коронавирусной инфекции можно использовать ингибиторы интерлейкина-6 (IL-6) – тоцилизумаб или сарилумаб [12]. По данным Британского сообщества трансплантологов (British Transplantation Society, BTS), у пациентов после трансплантации солидных органов для лечения среднетяжелой и тяжелой форм коронавирусной инфекции в течение 10 сут показано применение ГКС (дексаметазон внутривенно в дозе 6 мг/сут) [11].

При назначении лекарственной терапии необходимо учитывать лекарственные взаимодействия, контролировать концентрации иммуносупрессивных препаратов и мониторировать функцию трансплантата [18]. Согласно рекомендациям Международного сообщества трансплантации сердца и легких (International Society of Heart and Lung Transplantation, ISHLT) от 19 августа 2020 г., для лечения больных после кардиоторакальной трансплантации не рекомендовано применять следующие препараты: ремдесивир, лопинавир/ритонавир, хлорохин/гидроксихлорохин и плазму крови реконвалесцентов COVID-19 [12].

Результаты недавно проведенного анализа данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца у лиц, перенесших COVID-19, свидетельствуют о поражении миокарда почти у 80% таких больных [17], что может привести к его прогрессирующей дисфункции в последующем. У пациентов, перенесших ТС, пребывающих в состоянии лечебной иммуносупрессии, подобный ход событий высоко вероятен и ставит вопрос о коррекции алгоритмов ведения реципиентов сердца, перенесших инфекцию COVID-19, с включением МРТ миокарда в качестве скрининга вирусного повреждения на сроках 1–3 мес после заболевания.

Заключение

Дистанционное консультирование пациентов после трансплантации сердца, соблюдение преемственно-

сти лечения по месту жительства по отношению к рекомендациям курирующих трансплантологов приводили к своевременной диагностике инфекционных осложнений, быстрому началу терапии и способствовали течению COVID-19 без осложнений. Редукция применения иммуносупрессивных препаратов (антипролиферативных средств/антиметаболитов) на период до 14 дней способствовала борьбе с инфекцией и не сопровождалась острым кризом отторжения и/или снижением функции трансплантата.

Ограничение исследования

Проведена ретроспективная оценка опыта развития и течения новой коронавирусной инфекции в выборке пациентов, ограниченной одним Центром; исследование тропонина, ферритина и мозгового натрийуретического пептида в остром периоде заболевания не проводили.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 09.09.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, Hsich E et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report – 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2019;38(10):1056–66. DOI: 10.1016/j.healun.2019.08.004
2. Montoya JG, Giraldo LF, Efron B, Stinson EB, Gamberg P, Hunt S et al. Infectious Complications among 620 Consecutive Heart Transplant Patients at Stanford University Medical Center. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;33(5):629–40. DOI: 10.1086/322733
3. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, Topkara VK, Clerkin KJ, Horn E et al. The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation*. 2020;141(23):1930–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164
4. Holzhauser L, Lourenco L, Sarswat N, Kim G, Chung B, Nguyen AB. Early experience of COVID-19 in 2 heart transplant recipients: Case reports and review of treatment options. *American Journal of Transplantation*. 2020;20(10):2916–22. DOI: 10.1111/ajt.15982
5. Li F, Cai J, Dong N. First cases of COVID-19 in heart transplantation from China. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2020;39(5):496–7. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.006
6. Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 7 (03.06.2020). Moscow. Av. at: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf. 2020. [Russian: Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 7 (03.06.2020). Москва. Доступно на: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf]
7. Aslam S. Guidance from the International Society of Heart and Lung Transplantation regarding the SARS CoV-2 pandemic. 18 April 2020. Av. at: <https://community.ishlt.org/HigherLogic/System/DownloadDocumentFile.aspx?DocumentFileKey=ae3a0a4b-6841-4726-866d-b1e79cc6Fbc6>.
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. *American Journal of Transplantation*. 2020;20(7):1768–72. DOI: 10.1111/ajt.15832
9. Ren Z-L, Hu R, Wang Z-W, Zhang M, Ruan Y-L, Wu Z-Y et al. Epidemiologic and clinical characteristics of heart transplant recipients during the 2019 coronavirus outbreak in Wuhan, China: A descriptive survey report. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2020;39(5):412–7. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.008
10. Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Arutyunov G.P., Arutyunov A.G., Bautin A.E., Boytsov S.A. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):129–48. [Russian: Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Баутин А.Е., Бойцов С.А. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):129–48]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801
11. British Transplantation Society. NHSBT/BTS guidance for clinicians on consent for solid organ transplantation in adults, children and young people and living organ donation in the context of COVID-19. Version 2. 2020. Av. at: <https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2020/06/NHSBT-BTS-consent-guidance-COVID-19-Version-2-Updated-5th-June-2020-FINAL-for-Publication.pdf>.
12. Aslam S. Guidance from the International Society of Heart and Lung Transplantation regarding the SARS CoV-2 pandemic. 19 August 2020. Av. at: https://ishlt.org/ishlt/media/documents/SARS-CoV-2_Guidance-for-Cardiothoracic-Transplant-and-VAD-centers.pdf.
13. Laird E, Kenny RA. Vitamin D deficiency in Ireland – implications for COVID-19. Results from the Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). 2020.
14. Russell B, Moss C, George G, Santaolalla A, Cope A, Papa S et al. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19 – a systematic review of current evidence. *Ecancermedicalscience*. 2020;14:1022. DOI: 10.3332/ecancer.2020.1022
15. Potena L, Valentine HA. Cytomegalovirus-associated allograft rejection in heart transplant patients: Current Opinion in Infectious Diseases. 2007;20(4):425–31. DOI: 10.1097/QCO.0b013e328259c33b
16. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;e203557. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557
17. Nacif LS, Zanini LY, Waisberg DR, Pinheiro RS, Galvão F, Andraus W et al. COVID-19 in solid organ transplantation patients: A systematic review. *Clinics*. 2020;75:e1983. DOI: 10.6061/clinics/2020/e1983
18. Liverpool Drug Interactions Group. Interactions with Experimental COVID-19 Therapies. 20 March 2020. Av. at: https://life4me.plus/bundles/hivresources/pdf/covid/Covid_InteractionSummary_Web_2020_Mar20.pdf.