



Саратовский государственный
медицинский университет
имени В. И. Разумовского



Клинический случай инфекции SARS-CoV-2 у пациента с почечным трансплантатом



Доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ
им. В.И. Разумовского Григорьева Е.В.

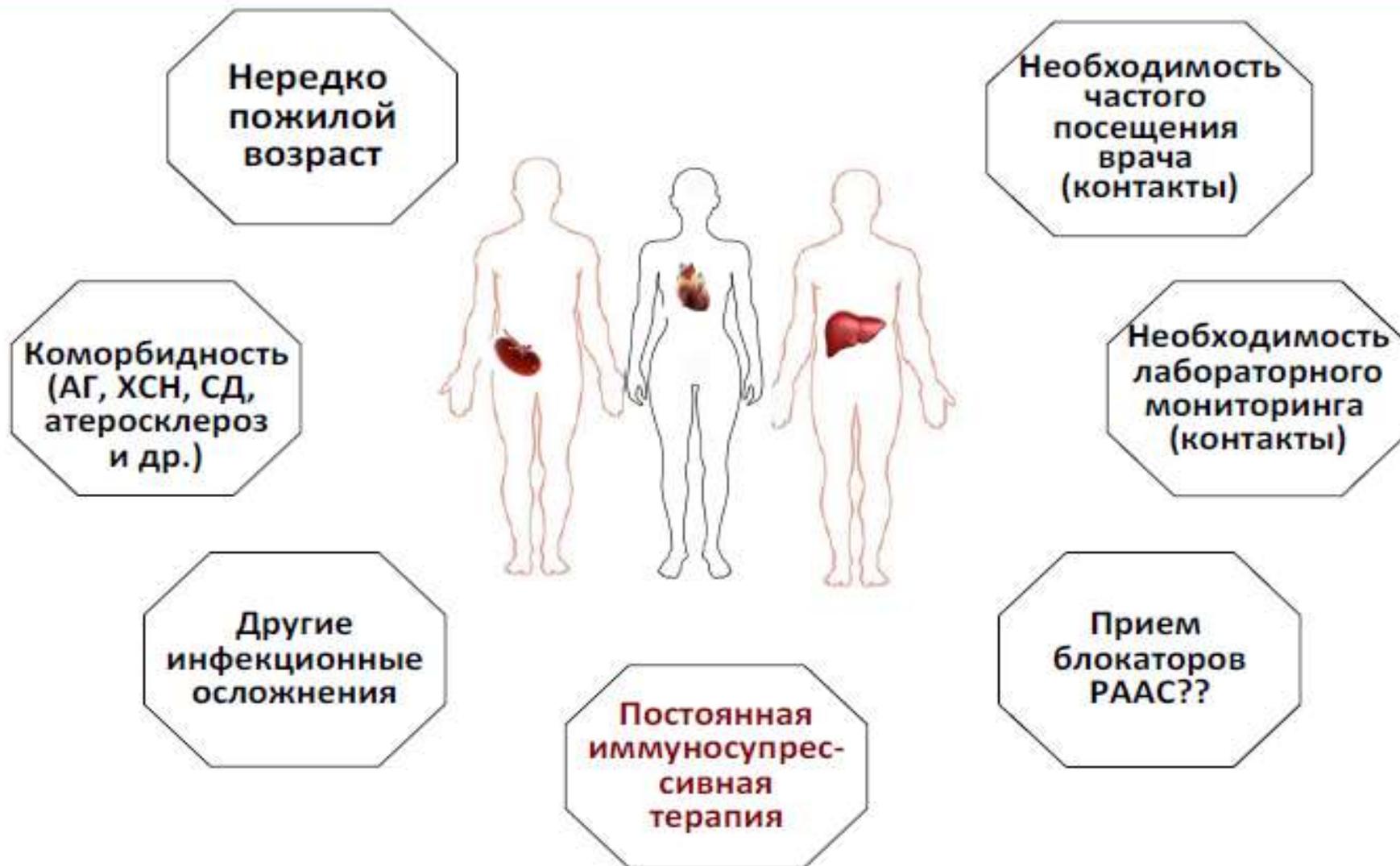
Ординатор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Саратовский
ГМУ им. В.И. Разумовского Богдалова Л.Р.



Республиканская научно-практическая конференция
«Инфекционные аспекты в клинике внутренних болезней»

Донецк 02.04.2021

Почему SARS-CoV-2 особенно опасен для пациентов с трансплантированными органами?



Особенности COVID-19 у пациентов после трансплантации

- ❖ У большей части пациентов не имеется эпидемиологически опасных контактов в анамнезе
- ❖ У большинства пациентов развивается лейкопения и значимая лимфопения
- ❖ У части пациентов отмечается высокий уровень ЛДГ, не всегда совпадающий по времени с ростом маркеров воспаления
- ❖ С тяжестью течения коррелирует уровень провоспалительных цитокинов, особенно –IL-6

- ❖ Практически у всех пациентов в той или иной степени нарушается функция ренального трансплантата:
 - Отторжение после снижения иммуносупрессии или использования терапии интерферонами
 - Лекарственные взаимодействия с лопинавиром/ритонавиром и трудность поддержания стабильной концентрации ингибиторов кальцинейрина в крови
- ❖ Течение болезни может быть разным, но отмечается тенденция к более тяжелому течению, высокой частоте госпитализаций, в том числе в реанимационное отделение
- ❖ Часть пациентов имеет суперинфекцию другими вирусами и бактериями
- ❖ Летальность больных с нефротрансплантатом достигает 20-28%

Пациент Н., 64 года, жалобы:

- ❖ Повышение температуры до 38,0°
- ❖ Одышка при обычной физической нагрузке
- ❖ Сухой кашель
- ❖ Слабость



Anamnesis morbi

- ❖ Считал себя больным в течение 10 дней до госпитализации в стационар (субфебрилитет, присоединение сухого кашля на 3 сутки)
- ❖ Контакт с лихорадящими пациентами, пациентами с подтвержденной коронавирусной инфекцией, вакцинацию против гриппа, пневмококка отрицает
- ❖ Мазок на SARS-Cov-2 24.09.20 отрицательный
- ❖ На амбулаторном этапе был назначен аугментин 1 г 2 р/сут., субфебрилитет сохранялся
- ❖ 30.09.20 – появилась одышка при обычной физической нагрузке
- ❖ КТ ОГК – признаки двусторонней полисегментарной интерстициальной пневмонии с объемом поражения более 50%, КТ 2-3 (высокая вероятность вирусной этиологии)
- ❖ 2.10.20 госпитализирован в инфекционное отделение №3 ОКБ г. Саратова

Anamnesis vitae

- ❖ **1995** г. хронический гломерулонефрит, латентная форма
- ❖ **1999** г. 5 стадия ХБП, начало терапии программным гемодиализом
- ❖ **2000** г. трансплантация почки от кадаверного донора в правую подвздошную область
- ❖ **2000** г. хронический вирусный гепатит В, минимальная степень активности
- ❖ Иммуносупрессивная терапия до госпитализации в стационар: метипред 4 мг/сут., майфортик 720 мг/сут., циклоспорин 125 мг/сут.

Данные объективного осмотра

- ❖ Состояние средней степени тяжести
- ❖ Сознание ясное
- ❖ Отеков нет
- ❖ ЧДД 18 в минуту, температура тела $36,8^{\circ}\text{C}$, ИМТ 22 кг/м^2
- ❖ Одышка при обычной физической нагрузке
- ❖ Дыхание жесткое, хрипов нет.
- ❖ SaO_2 98% без оксигенотерапии



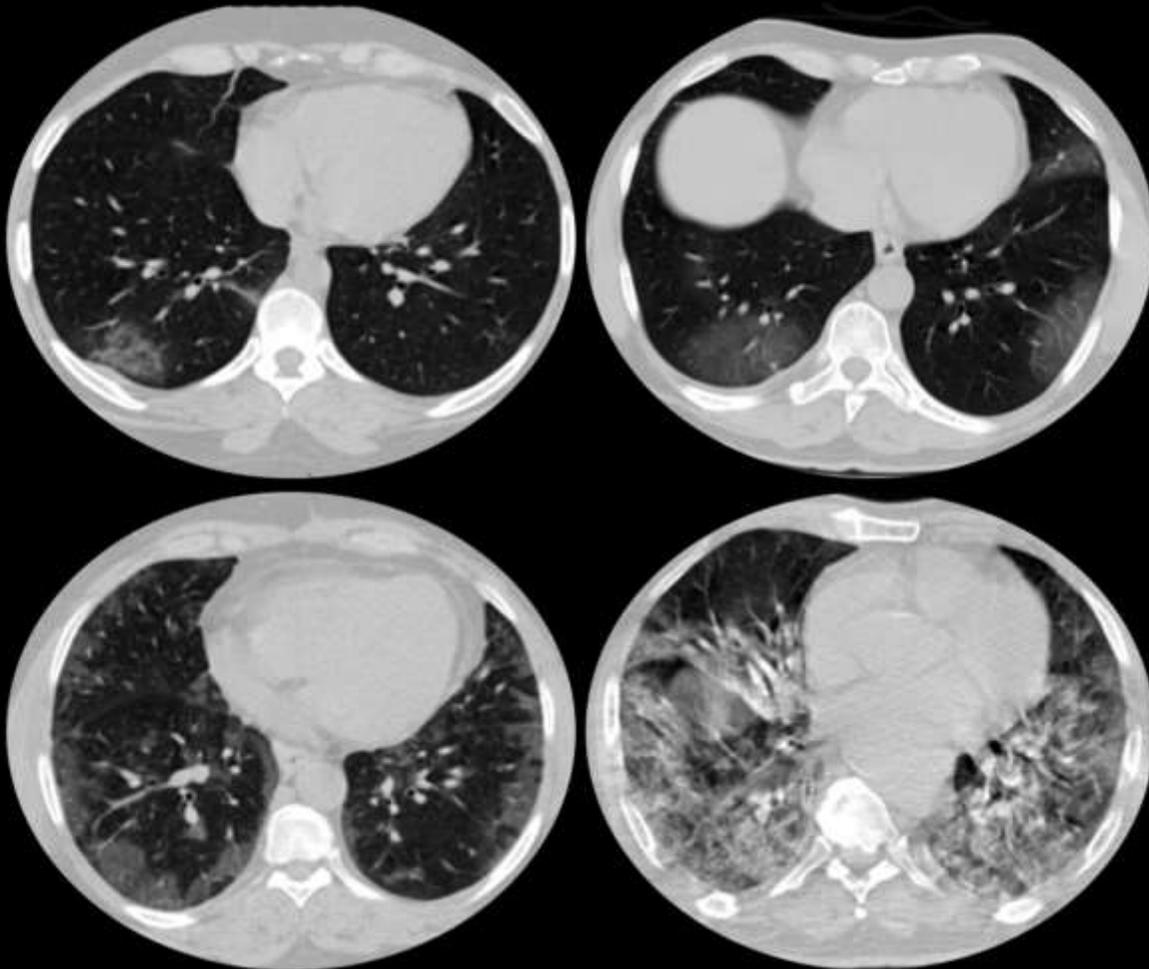
Данные объективного осмотра

- ❖ Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС 90 в минуту. АД 115 и 80 мм рт. ст.
- ❖ Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не пальпируются
- ❖ В правой подвздошной области пальпируется почечный трансплантат, безболезненный, плотно-эластической консистенции
- ❖ Мочеиспускание свободное, безболезненное, 6-8 раз в сутки. Диурез 1,5 л в сутки

Результаты лабораторного обследования

Общий анализ крови	Биохимический анализ крови	Общий анализ мочи
<p>Коагулограмма</p> <p>АЧТВ 29,9 сек, <u>Фибриноген 5,2 г/л</u>, Протромбиновое время 10,4 сек</p>	<p>Электролиты</p> <p>К 4.28 ммоль/л Са 1,15 ммоль/л Na 141,8 ммоль/л</p>	<p>ПЦР-исследование 2019-nCoV мазок положительный</p> <p>Концентрация циклоспорина 86 нг/мл HbA1c 5,4%</p>
<p>Лейкоциты <u>2,8*10⁹/л</u> Эритроциты 4,66*10¹²/л Гемоглобин 146 г/л Гематокрит 40,6 % <u>Тромбоциты 137*10⁹/л</u> СОЭ 7 мм/ч Эозинофилы 0% <u>Лимфоциты 16,3%</u> Моноциты 3% <u>Палочкоядерные 12%</u> Сегментоядерные 66%</p>	<p>Общий белок 65 г/л Альбумин 32 г/л <u>Мочевина 13,6 ммоль/л</u> <u>Креатинин 207 мкмоль/л</u> <u>Глюкоза 10,3 ммоль/л</u> Билирубин общ. 13 ммоль/л <u>Д-димер положительный</u> <u>ЛДГ 761 Е/л</u> АЛТ 40,6 Е/л <u>АСТ 66 Е/л</u> СРБ 2,8 мг/л <u>Прокальцитонин 0,27 нг/мл</u></p>	<p>Удельный вес 1018 Белок – следы Альбуминурия – 150 мг/л Ацетон отр. Эритроциты единичные в п/зр Лейкоциты 1-2 в п/зр</p>

Результаты инструментальных методов обследования



КТ ОГК: двусторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония, объем поражения легких более 50%, КТ 2-3

УЗИ органов брюшной полости: небольшое количество свободной жидкости

УЗИ трансплантата: размеры в норме, расширения ЧЛС нет.

ДИ v. portae – 12 мм, v.lienalis – 7 мм

ЭХО-КГ: Неспецифические изменения стенок Ао, створок Ао, М, Т клапанов. Незначительная Ао-регургитация. Размеры полостей сердца, глобальная сократимость в пределах нормы. Диастолическая функция ЛЖ нарушена по релаксационному типу. М, Т регургитация умеренная. Легочная гипертензия 1-2 степени

Диагноз

- ❖ **Основное заболевание:** 1. Новая коронавирусная инфекция, вирус идентифицирован, средне-тяжелое течение.
- 2. Хронический гломерулонефрит, латентная форма. ХБП С5. Программный гемодиализ 1999-2000. Трансплантация почки от кадаверного донора в правую подвздошную область 28.06.2000 г. Посттрансплантационная нефропатия.
- ❖ **Осложнения:** Внебольничная двусторонняя интерстициальная пневмония, средне-тяжелое течение, КТ 2-3. Н 2А II ФК. ОПП 1 стадии на фоне ХПН II. Вторичная артериальная гипертензия.
- ❖ **Сопутствующие заболевания:** Хронический вирусный гепатит В, минимальной степени активности. Сахарный диабет специфический тип, впервые выявленный, целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7,5%. ИБС. Атеросклеротическая болезнь сердца. Атеросклероз аорты. Относительная недостаточность М, Т клапанов 2 степени. Легочная гипертензия 2 степени.

Лечение

- ❖ Прон-позиция по 4 часа 4 раза в сутки
- ❖ Азитромицин 500 мг/сутки №5
- ❖ Цефотаксим 1,5 г + 100 мл 0,9% р-ра NaCl внутривенно капельно 2 раза в сутки
- ❖ Лазолван 30 мг 2 раза в сутки
- ❖ Фраксипарин 0,3 мг подкожно 2 раза в сутки
- ❖ Циклоспорин 75 мг утром+ 50 мг вечером
- ❖ Микофенолата мофетил 360 мг 2 раза в день отмена
- ❖ Метилпреднизолон 4 мг 1 таб утром
- ❖ Метилпреднизолон 120 мг внутривенно капельно 3 раза в сутки №3
- ❖ Метопролол 25 мг 1 раз в сутки
- ❖ Фелодипин 10 мг 1 раз в сутки

Динамика состояния на фоне лечения

- ❖ Нормализация температуры тела
- ❖ Уменьшение сухого кашля, одышки при нагрузке
- ❖ ЧДД 17 в минуту
- ❖ Дыхание жесткое, хрипов нет
- ❖ SaO₂ 98% без оксигенотерапии
- ❖ Сохранение слабости
- ❖ Суточный диурез 1,5-1,8 л, мочеиспускание свободное, безболезненное

Динамика лабораторных показателей

	01.09.20 (до инфицирования вирусом)	02.10 (госпитализация)	14.10	20.10 (выписка)
Лейкоциты	6,0*10 ⁹ /л	2,8	3,18	7,48
Лимфоциты	21%	16,3	8,3	8,1
Тромбоциты	205*10 ⁹ /л	137	38	24
СОЭ, мм/час		7	10	3
ЛДГ, е/л		761	253	410
СРБ, г/л		2,8	10,4	9,4
Мочевина, ммоль/л	10,2	13,6	6,2	13
Креатинин, мкмоль/л	176	207	175	169
Лактат, ммоль/л		3,65	2,9	2,7
Глюкоза, ммоль/л		10,3	4,5	4,9
КТ ОГК		Двусторонняя пневмония, КТ 2-3	 Коррекция терапии	Двусторонняя пневмония, КТ 1-2

Результаты терапии:

Двусторонняя
интерстициальная
пневмония, КТ 2-3



Двусторонняя
интерстициальная
пневмония, КТ 1-2

ОПП



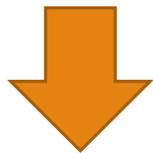
Разрешение

Впервые
выявленная
гипергликемия



СД,
Инсулинотерапия
ИКД по 4 ЕД 3 р/сут.,
нормогликемия

Тромбоцитопения



**Отмена фраксипарина,
исключение
лимфопролиферативных
заболеваний, цирроза**

**Сохраняющиеся лейкопения,
лимфопения, тромбоцитопения**



**Дополнительная пульс-терапия
метилпреднизолоном 250 мг
№3, увеличение пероральной
дозы метилпреднизолона до 32
мг/сутки, уменьшение дозы
циклоспорина до 100 мг/сут**

Рекомендации при выписке

- ❖ Моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки 7 дней
- ❖ Ацетилцистеин 200 мг 3 раза в день 1 месяц
- ❖ Циклоспорин 50 мг утром и 50 мг вечером с последующей коррекцией дозы нефрологом
- ❖ Метилпреднизолон 32 мг утром 10 дней с последующим снижением до 4 мг постоянного приема
- ❖ Консультация гематолога
- ❖ Сахароснижающая терапия: гликлазид 30 мг/сутки
- ❖ Постоянный прием: аторвастатин 20 мг/сутки, амлодипин 10 мг/сутки, бисопролол 5 мг/сутки (от приема иАПФ воздержаться ввиду ОПП)

❖ **13.11.2020** – повторный эпизод фебрильной лихорадки, уменьшение диуреза, анурия, появление отеков, одышки при минимальной физической нагрузке

❖ **16.11.2020** – госпитализация в ОКБ, SaO₂ 78% на фоне оксигенотерапии

При поступлении - тяжелое состояние, пациент вялый, заторможенный, на вопросы отвечает с трудом, отеки лица, н/конечностей до колен

КТ ОГК - двусторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония, КТ-1, постпневмонические изменения. Двусторонний гидроторакс (справа 5 см, слева 6 см)

❖ Через 15 мин после первичного осмотра отмечена клиника неэффективного кровообращения

❖ Начаты реанимационные мероприятия

❖ **16.11.2020 16.40** – констатирована биологическая смерть



Данные протокола аутопсии:

❖ **Легкие:** воздушность умеренная, слегка снижена в задних отделах нижних долей. На разрезе ткань серо-розовая, в задних отделах нижних долей темно-красная. С поверхности разрезов стекает пеннистая светло-розовая жидкость в умеренном количестве.

Жидкость в плевральных полостях прозрачная, светло-желтая, справа до 500 мл, слева до 650 мл

Гистологическое исследование: полнокровие, мелкие дисковидные ателектазы, пневмония в стадии разрешения

❖ **Почки:** уменьшены в размерах, плотновато-эластичная консистенция, мелкобугристая поверхность. На разрезе граница слоев нечеткая, паренхима истончена до 0,5 см, цвет серо-розовый. Слизистая оболочка лоханок бледно-серая, лоханки, чашечки несколько расширены

Гистологическое исследование : выраженная атрофия эпителия извитых канальцев, клубочки с кистозной трансформацией, атрофия паренхимы, диффузный интерстициальный фиброз

❖ **Почечный трансплантат** нормальных размеров, плотновато-эластической консистенции, капсула плотно спаяна с паренхимой, толщина паренхимы 1-2 см, цвет серо-розовый, лоханка, чашечки незначительно расширены.

Гистологическое исследование : зернистая дистрофия и некроз клеток канальцевого эпителия, клубочки увеличены в размерах, фибриновые тромбы в отдельных капиллярах интерстиция

❖ **Печень**: размеры 24*19*16*10*6 см, масса 2100 г, форма правильная. Консистенция плотная, окраска бледно-коричневая. Поверхность мелкобугристая, дольчатая.

Гистологическое исследование: нарушение долькового рисунка за счет портального и очагового внутридолькового склероза

❖ **Селезенка**: размеры 18*8*6 см, масса 180 г, консистенция плотно-эластическая, вид снаружи с плотной морщинистой капсулой, вид на разрезе вишневого цвета.

❖ **Лимфатические узлы** брыжейки, средостения, шеи не увеличены

Патолого-анатомический диагноз

Основное заболевание: Хронический гломерулонефрит, латентная форма. ХБП С5. Вторично сморщенные почки. Программный гемодиализ с 11.1999 по 06.2000 г. Трансплантация почки от кадаверного донора в правую подвздошную область 06.2000. Пиелонефрит трансплантата вне обострения. Посттрансплантационная нефропатия: хроническая нефропатия трансплантата легкой степени. **Дисфункция почечного трансплантата.**

Осложнения: **ОПП трансплантата: острый канальцевый некроз на фоне ХПН II.** Двусторонний плевральный выпот. Асцит. Острое венозное полнокровие внутренних органов. Паренхиматозная дистрофия.

Сопутствующие заболевания: **Реконвалесцент COVID-19.** Хронический вирусный гепатит В с трансформацией в **цирроз** слабо выраженной степени активности. Спленомегалия.

Обсуждение клинического случая

- ❖ Малосимптомное течение заболевания (субфебрилитет, редкий сухой кашель, умеренно выраженная одышка, SaO₂ 98% без оксигенотерапии)
- ❖ Развитие ОПП на фоне SARS-CoV-2 в дебюте заболевания
- ❖ Высокий уровень ЛДГ при низком уровне маркеров воспаления
- ❖ Лейкопения и лимфопения
- ❖ Тромбоцитопения (на фоне SARS-CoV-2, цирроз)
- ❖ Ограничения в выборе терапии (гидроксихлорохин, ингибиторы ИЛ-6)
- ❖ Необходимость снижения объема иммуносупрессии – отмена ММФ и снижение дозы ингибитора кальцинейрина (в рекомендациях “Brescia Renal Covid Task Force” указана отмена ингибиторов кальцинейрина)
- ❖ Высокая коморбидность

Заключение

У пациента наблюдалось малосимптомное течение новой коронавирусной инфекции с развитием ОПП в дебюте заболевания. На фоне терапии отмечалось разрешение пневмонии и ОПП. Однако, уменьшение объема иммуносупрессии (отмена мофетил микофенолата и снижение дозы циклоспорина) наиболее вероятно послужили причиной повторного развития тяжелого ОПП, ставшей причиной летального исхода

Лечение коронавирусной инфекции у пациентов с трансплантированными органами - сложная задача, так как необходимо сохранять равновесие между адекватной иммуносупрессией и терапией, направленной на лечение инфекции.

Решение об объеме терапии в каждом конкретном случае должно приниматься индивидуально.

