

Правительство Москвы
Департамент здравоохранения города Москвы

«СОГЛАСОВАНО»

Главный внештатный специалист Департамента
здравоохранения города Москвы по
трансплантологии, академик РАН д.м.н.,
профессор _____ М.Ш.Хубутя

«__» _____ 2020 г.

«РЕКОМЕНДОВАНО»

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения г. Москвы
№ _____

«__» _____ 2020 г.

Реализация программы трансплантации печени в условиях пандемии COVID-19

Методические рекомендации № _____

Москва 2020

Организации-разработчики

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента
здравоохранения города Москвы»

Государственное бюджетное учреждение города Москвы
«Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента
здравоохранения города Москвы (НИИОЗММ ДЗМ)»

Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз»

Составители

С.С. Петриков	директор НИИ СП имени Н.В. Склифосовского ДЗМ, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН
М.Ш. Хубутия	президент НИИ СП имени Н.В. Склифосовского ДЗМ, главный внештатный специалист Департамента здравоохранения города Москвы по трансплантологии, д.м.н., профессор, академик РАН
М.С. Новрузбеков	научный руководитель Московского городского центра трансплантации печени НИИ СП имени Н.В. Склифосовского ДЗМ, профессор кафедры клинической хирургии частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз», д.м.н.
А.К. Шабанов	Заместитель главного врача НИИ СП имени Н.В. Склифосовского ДЗМ по анестезиологии- реаниматологии, д.м.н., профессор
В.А. Гуляев	ведущий научный сотрудник НИИ СП имени Н.В. Склифосовского ДЗМ, д.м.н.
О.Д. Олисов	старший научный сотрудник Московского городского центра трансплантации печени НИИ СП имени Н.В. Склифосовского ДЗМ, к.м.н.
К.Н. Луцык	заведующий отделением Московского городского центра трансплантации печени НИИ СП имени Н.В. Склифосовского ДЗМ, к.м.н.
Б.И. Яремин	врач-хирург Московского городского центра трансплантации печени НИИ СП имени Н.В. Склифосовского ДЗМ, доцент кафедры морфологии и патологии частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз», к.м.н., доцент
Ж.В. Пичевская	главный специалист организационно-методического отдела по трансплантологии ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»

К45 Петриков С.С., Хубутия М.Ш., Новрузбеков М.С., Шабанов А.К., Гуляев В.А., Олисов О.Д., Луцык К.Н., Яремин Б.И., Пичевская Ж.В. Реализация программы трансплантации печени в условиях COVID-19 – Вып. – М., 2020, 17 с.

Рецензенты:

С.Э. Восканян	–заместитель главного врача по хирургической помощи, руководитель Центра хирургии и трансплантологии ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА России, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН,
М.М. Каабак	–заведующий кафедрой клинической трансплантологии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ имени Н.И. Пирогова, д.м.н., профессор.

Предназначение. Настоящее издание предназначено для врачей всех специальностей, которые могут быть привлечены к оказанию медицинской помощи пациентам после трансплантации печени в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 - инфекционистов, врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов, онкологов, хирургов, студентов всех специальностей

© Департамент здравоохранения города Москвы, 2020

© Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

© Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз»

© Коллектив авторов, 2020

1. Общие вопросы

Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) - 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: тяжелый острый респираторный синдром SARS-CoV и респираторный синдром Среднего Востока (MERS-CoV).

1.1. Патогенез COVID-19 и его значение для пациентов с трансплантированной печенью

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-шипами 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. Интересно, что рецепторы АПФ2 экспрессируют не только на альвеолярных эпителиальных клетках типа II (4), которые представляют 83% всех АПФ-экспрессирующих клеток, но также на клетках сердца, почек, эндотелия и кишечника (5).

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 гиперферритинемия, 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 (ИФН I), которые являются частью 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 гамма-интерферонов 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 аутоиммунных заболеваний (16). Повышенные концентрации интерлейкина (ИЛ-6) связаны с тяжелым течением заболевания (14), и стоит отметить, что более высокие уровни ИЛ-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 ИЛ-6, значительно выше, чем у пациентов с инфекцией SARS-CoV, и предполагает интенсивно усиленную активацию ИЛ-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- α , 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. 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. 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 (ОРДС), одиночную или множественную органную недостаточность и, в конечном итоге, смерть. CD8 + Т-клетки в легочной 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, ИЛ-6 и ИЛ-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 ИЛ-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

оказались 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 пневмонии, 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 (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-19. 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 ОРИТ имели более низкие уровни CD4 + и CD8 + Т-клеток (в частности, все пациенты с ОРИТ 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). Высоко цитотоксические 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 апоптоза (то есть быстрая репликация вируса, вызывающая клеточный апоптоз, может привести к массивной реадaptации медиаторов воспаления) (29) и другие. Ряд авторов отмечает подчеркнули значимость 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.

1.2 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 пролину 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-Box hPRL-R ингибирует передачу сигналов. В настоящее время реализуются попытки синтезировать производные CNI, не обладающие явным иммуносупрессивным действием, но оказывающие действие на рецепторы к циклофилину 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. Отрадно, 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.

1.3 Поражение печени при COVID-19

Несмотря на скудные данные, вероятнее всего, вирус SARS-CoV-2 может вызывать инфекционный процесс в холангиоцитах, так как они экспрессируют рецептор АПФ-2, являющийся мишенью для нового коронавируса. Этим же объясняется факт обнаружения вируса в фекальных массах. Среди госпитализированных пациентов с COVID-19 у 14-58% обнаруживаются отклонения в биохимических анализах, в частности повышение уровня билирубина сыворотки, АЛТ, АСТ, практически всегда носящих вторичный характер. Описаны несколько случаев тяжёлых гепатитов, сопровождающих тяжёлое течение COVID-19. Во всех этих случаях специфическая терапия гепатита не потребовалась. Гипоальбуминемия обычно является маркером

тяжести патологического процесса при COVID-19. Тем не менее, острых вирусных гепатитов, ассоциированных с SARS-CoV-2, в литературе описано крайне мало. В терминальной стадии COVID-19 у некоторых пациентов развивалась тяжёлая дисфункция печени, носившая однако неспецифический характер. К этому же относятся и случаи развития синдрома острой печеночной недостаточности на фоне хронической (ACLF-синдром) при тяжёлых случаях COVID-19. Группу риска в этом отношении составляют пациенты с циррозом печени в исходе неалкогольного стеатогепатита, дефицита α_1 -антитрипсина. В этой связи пациенты с хронической печёночной недостаточностью должны придерживаться усиленных мер эпидемиологической безопасности.

Ранние данные из регистров COVID-HeP and Secure-Cirrhosis показывают, что уровень летальности при COVID-19 у пациентов с хронической печёночной недостаточностью достигает 39,8%. При этом причинами смерти было прогрессирование печёночной недостаточности у 12,2%, лёгочные осложнения у 78,7% и 4,3% - кардиальные.

При развитии COVID-19-ассоциированного поражения печени повышение трансаминаз обычно носит умеренный характер (до 2 раз от нормы), причём повышение аспартатаминотрансферазы обычно более выражено. Это может отражать иммуно-опосредованное воспаление или внепечёночное поражение.

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.

Таким образом, проводимая иммуносупрессивная терапия не только не повышает рисков заболеть тяжёлыми формами COVID-19, но и, повидимому, обладает некоторым защитным действием в отношении патогенеза SARS при инфекции SARS-CoV-2. Истинной группой риска являются пациенты листов ожидания, лица с дисфункцией трансплантата и с сопутствующей оппортунистической инфекцией.

1.4 Социальный фактор

В условиях пика пандемии отмечается острый дефицит медицинской помощи, включая дефицит мест в стационарах, медицинской техники, препаратов. Тем не менее, программы трансплантации печени, являющейся жизнеспасающей операцией, не могут быть остановлены. Можем ли мы решать, кто больше нуждается в ограниченных ресурсах - пациенты с COVID-19 по сравнению с пациентами, нуждающимися в срочной трансплантации печени? Невозможно сопоставить ценность жизни пациента с COVID-19 с ценностью жизни пациента, нуждающегося в трансплантации печени. Мы не должны усугублять пандемию, рискуя жизнью пациентов, нуждающихся в пересадке печени, и наша цель должна заключаться в том, чтобы обеспечить наличие отделения интенсивной терапии для каждого пациента, которому он необходим.

2. Организация работы службы трансплантации печени во время пандемии COVID-19

2.1 Ведение листов ожидания трансплантации печени

Необходимо максимально перевести весь процесс обследования пациентов в режим телемедицинского консультирования. Если это возможно, пациенты должны обследоваться по программе листа ожидания на местах, без посещения многопрофильных стационаров, где риски контакта с носителями SARS-CoV-2 высоки. В Московском городском центре трансплантации печени НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского во время карантинных мероприятий весь процесс постановки в лист ожидания трансплантации печени от этапа первичного консультирования до оформления квоты ВМП осуществляется посредством средств связи – электронной почты, видеосвязи. Для проведения процесса оценки могут быть использованы следующие решения (таб. 1).

Таблица 1. Техническое обеспечение телемедицинского ведения листа ожидания трансплантации печени в НИИ СП имени Н.В. Склифосовского

№	Этап	Реализация
1	Первичное обращение пациента за консультацией	Запрос пациента с сайта transpl.moscow через форму обратной связи (сервис jivosite) либо обращение на адрес электронной почты liver@transpl.moscow
2	Ответ специалиста, запрос перечня первичных документов	Ответ в адрес электронной почты заявителя, в виде файла pdf со сканом подписи и печати, подписанного электронной цифровой подписью специалиста
3	Направление пациентом сканов первичных документов	В адрес электронной почты liver@transpl.moscow , файлы больших объёмов направляются со страницы сайта http://transpl.moscow/send_data/
4	Проверка записей пациента в единой медицинской карте пациента	Запрос через ЕМИАС в единую медицинскую карту пациента для объективизации имеющихся данных
5	Подготовка вторичного заключения специалиста	Ответ в адрес электронной почты заявителя, в виде файла pdf со сканом подписи и печати, подписанного электронной цифровой подписью специалиста
6	Обследование пациента по разработанному перечню, максимально на периферии	--
7	Направление в адрес НИИ СП полного объема исследований	В адрес электронной почты liver@transpl.moscow , файлы больших объёмов направляются со страницы сайта

		http://transpl.moscow/send_data/ После запуска сервиса owncloud - пациент сможет загружать свои данные в личный кабинет
8	Очная мультидисциплинарная консультация	Видеоконференция с участием хирургов-трансплантологов, анестезиолога-реаниматолога при помощи Skype, zoom.us
9	Формирование пакета документов для включения в лист ожидания трансплантации - заключения по форме 057, рекомендаций по приему препаратов, консультации	<p>Ответ в адрес электронной почты заявителя, в виде файла pdf со сканом подписи и печати, подписанного электронной цифровой подписью специалиста</p> <p>Лист приёма препаратов для удобства пациента направляется в редактируемом виде (формат xls)</p> <p>Запись в ЕМИАС. Направление пакета документов в ДЗМ для оформления квоты ВМП. Направление единого листа ожидания в Московский городской координационный центр органного донорства ГКБ имени С.П. Боткина.</p>
10	Динамическое наблюдение в дальнейшем	При помощи электронной почты, интернет-мессенджеров

С учетом того, что указанные ресурсы обрабатывают персональные данные пациента, перед началом телемедицинской консультации необходимо получить информированное согласие пациента.

Рекомендации по ведению пациентов в листе ожидания не меняются, однако необходимо усилить настороженность в отношении тяжёлых пациентов. Необходимо принять меры к более тщательному проведению у них профилактики развития спонтанных бактериальных асцит-перитонитов и кровотечений для того, чтобы свести необходимость госпитализации к минимуму. Любой случай развития острой печёночной недостаточности на фоне хронической (ACLF) должен расцениваться как риск развития COVID-19, такие пациенты должны тестироваться на наличие этого заболевания. Пациенты, получающие гормональные препараты и препараты для подавления иммунитета, не должны снижать дозировок этих препаратов. Пациенты с гепатоцеллюлярной карциномой, получающие таргетную терапию, не должны прерывать лечение или снижать дозировки. Пациенты, получающие противовирусную терапию в листах ожидания, по поводу инфекции HBV, HCV, HIV, не должны прерывать ее или снижать дозы. Необходимо рассмотреть вопрос о вакцинации пациентов в листе ожидания от пневмококковой инфекции и гриппа. С учётом того, что эндоскопические исследования сопровождаются повышенным риском распространения SARS-CoV-

2, их выполнение с плановой или контрольной целью должно быть отложено на время пика эпидемии.

За время пандемии коронавируса из 83 пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации печени, у четверых развилось заболевание COVID-19. Пациент старшего возраста, имел факторы риска, которые привели к тяжёлому течению болезни и смерти пациента на 5 сутки от начала заболевания. Остальные пациенты переболели в сроки, соответствующие средним в популяции и выздоровели.

2.2 Выполнение трансплантации печени

Подбор пары донор-реципиент должен быть ориентирован в первую очередь на пациентов с плохим прогнозом выживаемости в листе ожидания – риски прекращения или уменьшения объёмов программы трансплантации печени в условиях пандемии COVID-19 высоки.

Рутинное обследование донора и реципиента на предмет наличия антител к SARS-CoV-2 должно выполняться во всех случаях, однако следует помнить об отсутствии данных о чувствительности/специфичности существующих тест-систем. В первую очередь необходимо ориентироваться на клинические проявления, а не отрицательные результаты тестов и анализов. Если в центре трансплантации возможно выполнение ПЦР к SARS-CoV-2 в круглосуточном режиме в течение 6 часов, это исследование также должно рутинно выполняться. Трансплантация не должна выполняться при наличии у донора и реципиента IgM SARS-CoV-2 или РНК этого вируса, повышения температуры тела, клиники остро возникшей респираторной инфекции, пневмонии на КТ органов грудной клетки.

В предоперационной оценке реципиента обязательно должна проводиться низкодозовая компьютерная томография взамен обзорной рентгенографии.

В настоящее время в центре трансплантации печени НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского всем потенциальным реципиентам перед выполнением трансплантации печени в срочном порядке выполняется экспресс-тест на наличие антител к возбудителю COVID-19, а также низкодозовая компьютерная томография грудной клетки.

2.3 Ведение пациентов после трансплантации печени.

Необходимо минимизировать обращение пациентов в медицинские учреждения с целью оформления направлений, справок, получения лекарственных средств. Необходимо обеспечить выдачу пациентам медикаментов на максимально возможный срок для обеспечения их самоизоляции. Взятие крови для контроля должно производиться максимально на дому. Необходимо осуществлять скрининг на предмет CMV как фактора повышенного риска суперинфекции.

Существуют клинические данные, что среди пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, выше процент бессимптомных выделителей вируса SARS-CoV-2. Пациент с иммуносупрессивной терапией должен соблюдать повышенные меры социальной ответственности по отношению к окружающим, включая правила личной гигиены, ношение маски и проч.

Дети чаще заболевают COVID-19, однако в подавляющем большинстве случаев являются переносчиками SARS-CoV-2. Пациент после трансплантации

должен рассматривать риск заражения в контакте с детьми как повышенный.

Необходимо категорически воздержаться от профилактического снижения дозировок иммуносупрессивных препаратов.

Необходимо перенести в виртуальный режим все обходы, мультидисциплинарные консультации, консилиумы.

Персонал, принимающий участие в работе с больными COVID-19, до 20% инфицирован SARS-CoV-2, поэтому не должен контактировать как с пациентами после трансплантации, так и с персоналом, контактирующим с такими пациентами.

2.4 COVID-19 у трансплантированного пациента

Коллективом центра трансплантации печени НИИ СП имени Н.В. Склифосовского в условиях пандемии коронавируса SARS-CoV-2 выполнено более 100 трансплантаций печени. Тщательное соблюдение норм безопасности обеспечило тот факт, что ни у одного пациента в раннем посттрансплантационном периоде заболевание COVID-19 не развилось. В позднем периоде заболел один пациент, в лёгкой форме.

Пациент после трансплантации печени с подозрением на COVID-19 или легким течением подтверждённой COVID-19 может проходить лечение на дому с соблюдением графика посещений персоналом. В случае ухудшения состояния необходима госпитализация с ранним назначением терапии. Следует избегать приема больших доз парацетамола (более 2 г в сутки) пациентами с циррозом печени. В то же время, назначение нестероидных противовоспалительных средств нежелательно у пациентов с выраженной портальной гипертензией и риском развития портальной гастропатии.

У пациента с развитием COVID-19 после трансплантации печени в раннем посттрансплантационном периоде снижение дозировки иммуносупрессивной терапии нежелательно. В интервале 30 суток – 6 месяцев доза антипролиферативных агентов (азатиоприн, микофеноловая кислота, микофенолата мофетил) может быть снижена или они должны быть отменены в соответствии с тяжестью заболевания. После 6 месяцев может быть снижена дозировка антипролиферативов, а также дозировка ингибиторов кальциневрина и mTOR-ингибиторов.

Достоверная эффективность стероидов при новой коронавирусной инфекции позволяет рекомендовать терапию умеренными дозами дексаметазона с дебюта клинических проявлений заболевания.

С учетом высокого риска взаимодействия лекарственных препаратов с иммуносупрессивными препаратами, у заболевшего пациента концентрация иммуносупрессивной терапии должна контролироваться постоянно. Противовирусная терапия COVID-19 у пациента после трансплантации печени должна проводиться в соответствии с принятыми методическими рекомендациями. Необходимо взвешивать потенциальный риск и потенциальную пользу у пациентов, которым назначены препараты интерферона или индукторы его синтеза, так как они повышают риск развития острого отторжения.

Существенную проблему у пациентов после трансплантации печени с COVID-19 представляет лекарственное взаимодействие. Применение лопинавира/ритонавира вызывает выраженное лекарственное взаимодействие с

ингибиторами кальциневрина, поэтому требует тщательного контроля и оценки целесообразности применения данного препарата с учётом сомнительной его эффективности. У этого препарата также описан гепатотоксический эффект. При лечении 13% пациентов с использованием лопинавира/ритонавира терапию приходилось прекращать из-за развития побочных эффектов.

Менее выраженное взаимодействие с ингибиторами кальциневрина имеет макролидный антибиотик азитромицин. Этот же препарат редко может вызывать развитие холестатического гепатита. При совместном применении такролимуса и азитромицина необходим тщательный контроль концентрации первого.

Взаимодействие ингибиторов кальциневрина возможно со всеми препаратами, применяющимися в лечении COVID-19 и индуцирующими цитохром Р-450 и СYP3A4, включая атазанавир (Reyataz), барицитиниб (его назначение совместно с такролимусом запрещено в США), хлорохин и его производные, руксолитиниб. Все эти препараты незначительно повышают концентрацию такролимуса, удлиняют интервал Q-T на кардиограмме.

Рекомендуем при назначении терапии пользоваться постоянно обновляющимся международным ресурсом Ливерпульской группы лекарственных взаимодействий <https://www.covid19-druginteractions.org/>, на котором обобщены все имеющиеся данные о взаимодействии лекарственных препаратов, применяемых в терапии COVID-19.

У реконвалесцентов COVID-19, получающих иммуносупрессивную терапию, длительное сохраняется выделение SARS-CoV-2.

Рекомендуем рапортовать о всех случаях развития COVID-19 реципиента в международный реестр <https://covid-hep.net>.

Алгоритм действий при развитии COVID-19 у реципиента трансплантата печени представлен на рис. 3.

Рис. 1. Алгоритм при повышении показателей цитолиза у пациента с COVID-19

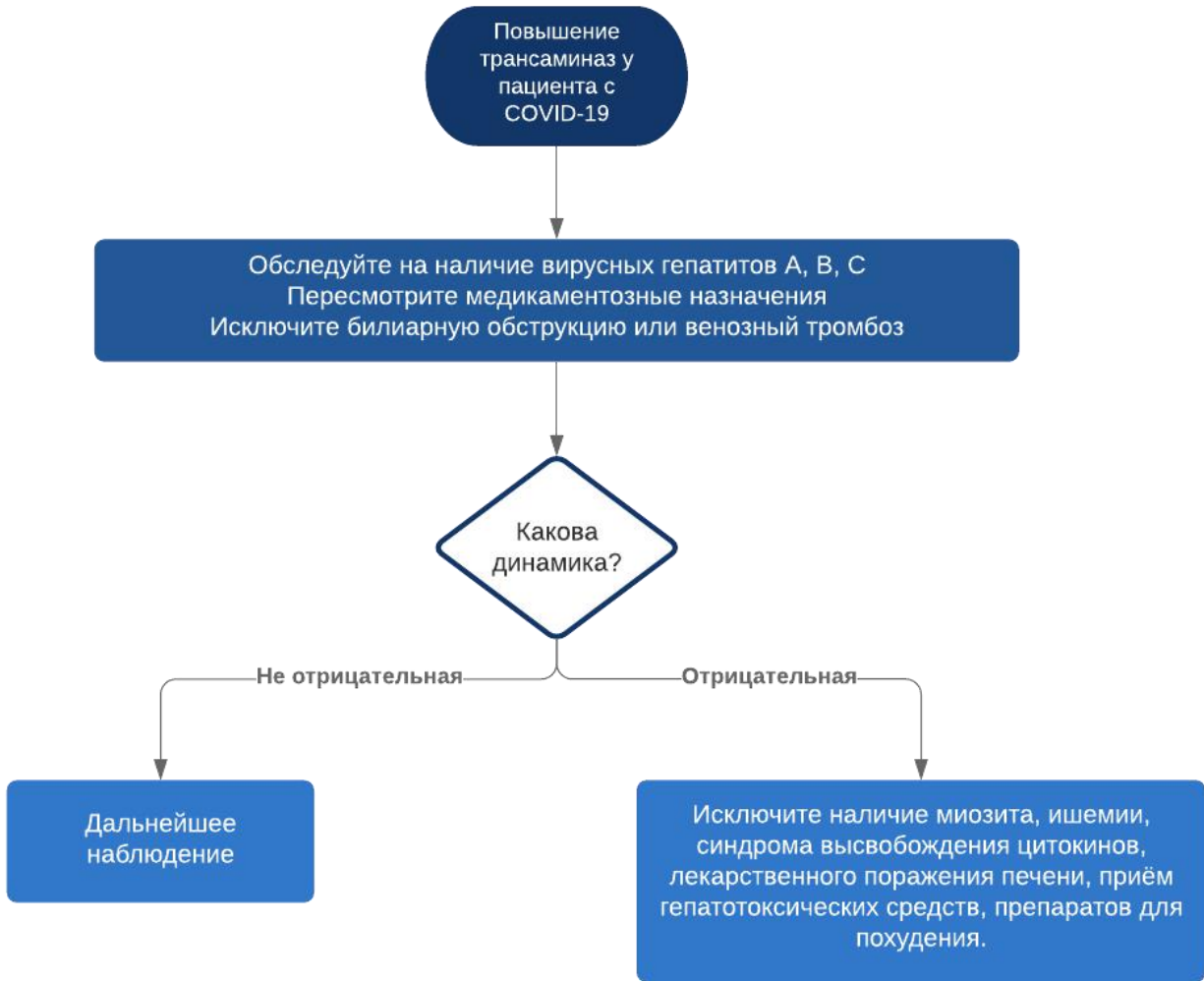


Рис. 2. Алгоритм при поступлении предложения донорского органа

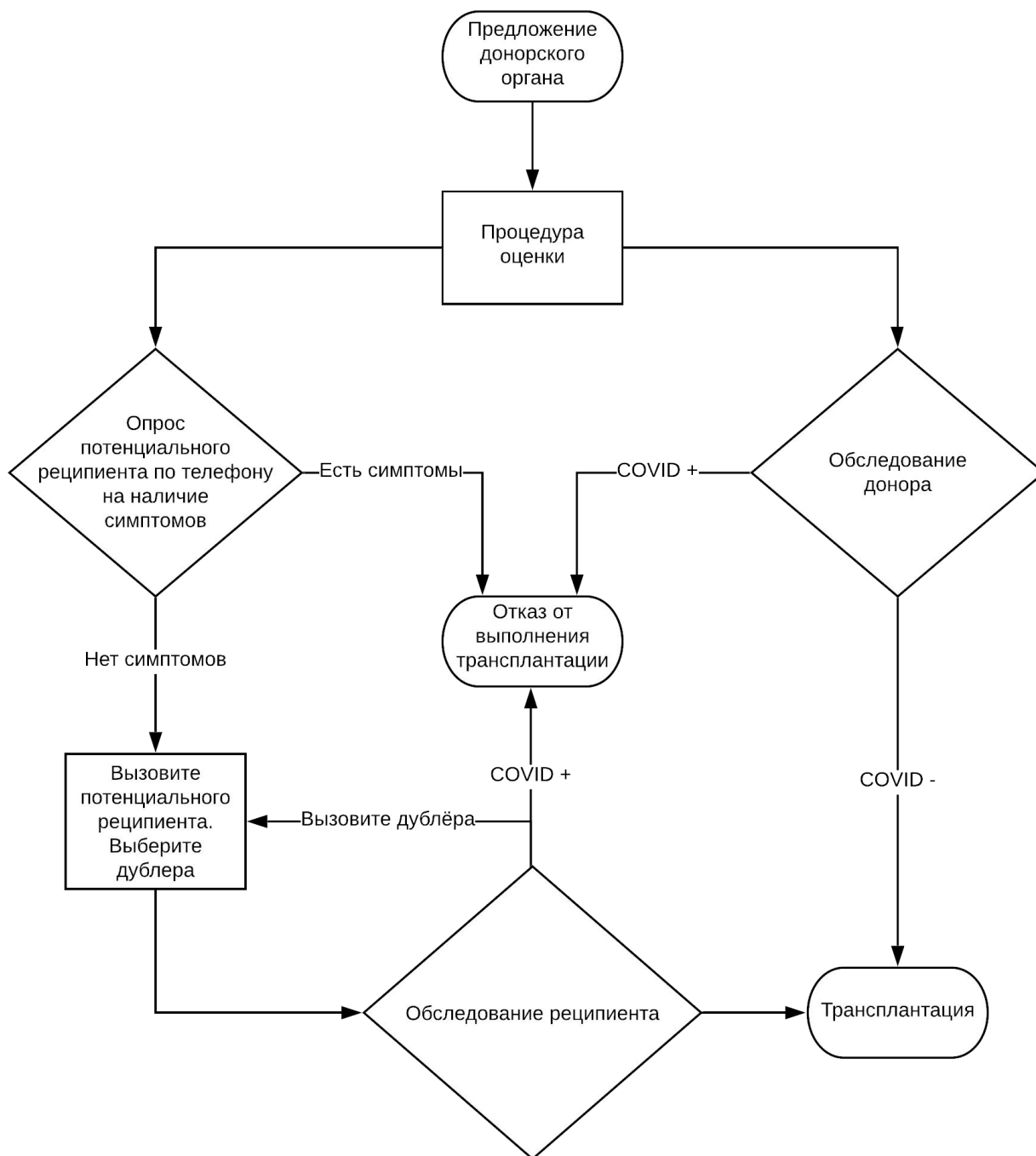
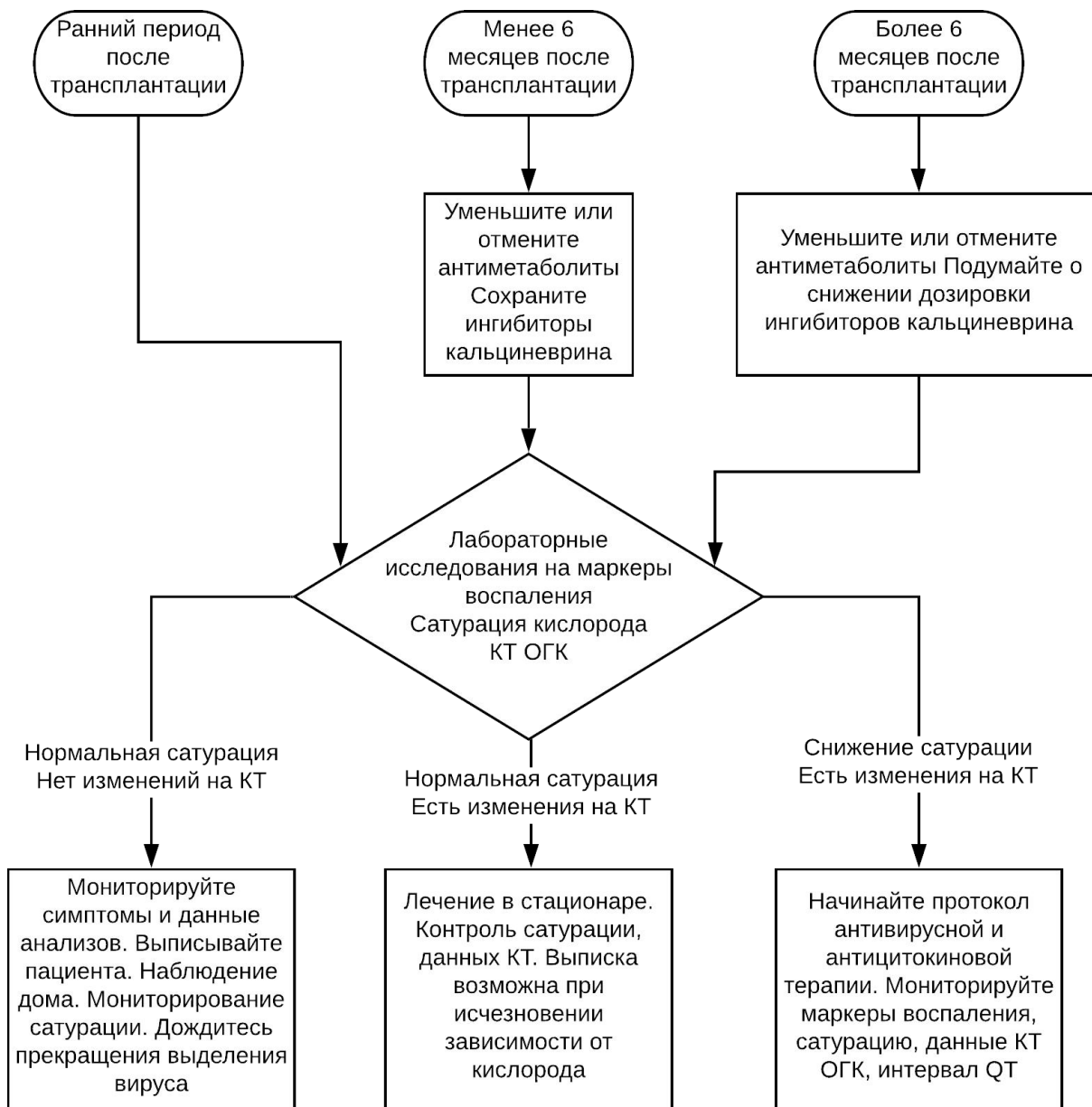


Рис. 3. Алгоритм при наличии реципиента с COVID-19



Литература

1. Яремин Б.И., Назаров П.Х., Алекберов К.Ф., Константинов Д.Ю., Кудинова Е.В., Масликова У.В., Новрузбеков М.С. Новые вызовы инфекционной безопасности при осуществлении медицинской деятельности, связанной с донорством органов и тканей в целях трансплантации. *Трансплантология*. 2020;12(2):135-142. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2020-12-2-135-142>
2. Boettler T., Newsome P.N., Mondelli M.U. et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper *JHEP Reports*, Volume 2, Issue 3, 2020, 100113, ISSN 2589-5559, <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100113>.
3. Fix, O.K., Hameed, B., Fontana, R.J., et al. (2020), Clinical Best Practice Advice for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. *Hepatology*. Accepted Author Manuscript. doi:10.1002/hep.31281
4. Clinical insighns for hepatology and liver transplantat providers during the COVID-19 pandemic. AASLD.
5. Яремин Б.И., Назаров П.Х., Парабина Е.В. ... Новрузбеков М.С. Пациент с иммуносупрессивной терапией в условиях пандемии нового коронавируса (SARS-CoV-2) *Вестник медицинского института «Реавиз» (Реабилитация, врач и здоровье) №2(42)-2020*.
6. 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>
7. 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
8. Mandl JN, Ahmed R, Barreiro LB, Daszak P, et al. Reservoir host immune responses to emerging zoonotic viruses. *Cell* 2015;160:20–35
9. Stockman LJ, Massoudi MS, Helfand R, Erdman D, et al. Severe acute respiratory syndrome in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:68-74
10. 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
11. 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.
12. Chui AK, Rao AR, Chan HL, Hui AY. Impact of severe acute respiratory syndrome on liver transplantation service. *Transplant Proc* 2004;36:2302-3
13. 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>.
14. 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.
 15. 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>
 16. 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.
 17. P. Sarzi-Puttini, V. Giorgi, S. Sirotti et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clinical and Experimental Rheumatology* 2020
 18. 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
 19. 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
 20. 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
 21. 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
 22. 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
 23. 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