

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-3-8-17

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА, ПОЧКИ, ПЕЧЕНИ: ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НАЦИОНАЛЬНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ «РОККОР-РЕЦИПИЕНТ»

С.В. Готье^{1, 2}, А.О. Шевченко^{1, 3}, О.М. Цирульникова^{2, 1}, С.М. Хомяков¹, О.Н. Котенко⁴, В.Е. Виноградов^{4, 5}, И.Н. Абызов⁶, Г.Д. Аветисян⁷, А.Ю. Анисимов⁸, Л.Ю. Артюхина⁴, М.Т. Беков¹, В.А. Бердинский⁴, В.С. Богданов⁴, А.Ю. Быков⁹, А.Ю. Винокуров¹⁰, А.Ю. Гончарова¹, Д.П. Евдокимов¹¹, Д.В. Езерский¹², В.Е. Загайнов¹³, В.М. Захаревич^{1, 2}, К.Н. Зеленин¹⁴, Е.С. Иванова⁴, А.А. Карташев¹, Н.Г. Квадратова¹, И.Г. Ким⁴, Н.Н. Колоскова¹, В.Л. Коробка¹⁵, И.Р. Курбануглов¹, М.А. Лысенко⁴, И.А. Милосердов^{1, 2}, Я.Г. Мойсюк¹⁶, Г.В. Николаев¹⁷, И.В. Островская⁴, Н.Ю. Петрова¹⁸, А.В. Петряев¹⁹, А.В. Пинчук²⁰, В.С. Платонов²¹, В.Н. Попцов¹, З.А. Порчхидзе¹, Д.А. Сайдулаев¹, А.Д. Сапожников²², С.Б. Семченко²³, М.М. Скоробогатов²¹, В.Ю. Терещенко²⁴, Н.Ф. Фролова⁴, Д.В. Халикова¹, Т.А. Халилулин^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

⁴ Московский городской научно-практический центр нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», Москва, Российская Федерация

⁵ ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ», Москва, Российская Федерация

⁶ БУ «Республиканская клиническая больница», Чебоксары, Российская Федерация

⁷ ОГБУЗ «Клиническая больница № 1», Смоленск, Российская Федерация

⁸ ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7», Казань, Российская Федерация

⁹ ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Российская Федерация

¹⁰ ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹¹ КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Российская Федерация

¹² КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.И. Сергеева», Хабаровск, Российская Федерация

¹³ ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА, Нижний Новгород, Российская Федерация

¹⁴ Министерство здравоохранения Архангельской области, Архангельск, Российская Федерация

¹⁵ ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

¹⁶ ГБУЗ МО «МОНИКИ имени М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

¹⁷ ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁸ ГБУЗ «Саратовская областная клиническая больница», Саратов, Российская Федерация

Для корреспонденции: Шевченко Алексей Олегович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (495) 190-35-62. E-mail: alxxshevchenko@aol.com

Corresponding author: Alexey Shevchenko. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (495) 190-35-62. E-mail: alxxshevchenko@aol.com

¹⁹ ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», Тула, Российская Федерация

²⁰ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Российская Федерация

²¹ Округная клиническая больница, Ханты-Мансийск, Российская Федерация

²² ФГБУ «НМИЦ ТИО имени ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, филиал в г. Волжский, Волжский, Российская Федерация

²³ Центр трансплантации органов и тканей ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница № 1», Тюмень, Российская Федерация

²⁴ Городская клиническая больница № 1 имени Кабанова А.Н., Омск, Российская Федерация

В статье представлены первые результаты национального многоцентрового исследования «РОККОР-реципиент», имевшего целью изучить распространенность, факторы риска, клинические проявления и исходы новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у реципиентов солидных органов, получающих иммуносупрессивную терапию. В исследование включен 251 пациент (220 реципиентов почки, 7 реципиентов печени, 1 реципиент печени и почки, 23 реципиента сердца) из 20 регионов России с COVID-19. Описаны симптомы, клинические проявления, результаты инструментальных и лабораторных обследований, терапия и исходы коронавирусной инфекции. Выявлено, что наличие трансплантированного органа повышает риск нежелательных событий на фоне COVID-19, предикторами которых являются сопутствующие сердечно-сосудистые, легочные заболевания, сахарный диабет и почечная недостаточность, наличие в качестве симптомов манифестации заболевания одышки, сыпи и катаральных явлений, а также исходно низкая сатурация кислорода ($SpO_2 < 92\%$), лейкоцитоз более $10 \times 10^9/л$, повышение уровней креатинина более 130 мкмоль/л и значимое снижение скорости клубочковой фильтрации, требующее проведения гемодиализа. Выполнение трансплантации органов на фоне пандемии COVID-19 не повышает риск развития нежелательных событий у реципиентов, но позволяет спасти жизни больных с терминальными заболеваниями, включенных в лист ожидания.

Ключевые слова: трансплантация органов, пандемия, COVID-19, SARS-CoV-2, факторы риска, Российское трансплантологическое общество.

COVID-19 IN SOLID ORGAN TRANSPLANT RECIPIENTS: INITIAL REPORT FROM NATIONAL MULTICENTER OBSERVATIONAL STUDY «ROKKOR-RECIPIENT»

S.V. Gautier^{1, 2}, A.O. Shevchenko^{1, 3}, O.M. Tsirulnikova^{2, 1}, S.M. Khomyakov¹, O.N. Kotenko⁴, V.E. Vinogradov^{4, 5}, I.N. Abyzov⁶, G.D. Avetisyan⁷, A.Yu. Anisimov⁸, L.Yu. Artyukhina⁴, M.T. Bekov¹, V.A. Berdinsky⁴, V.S. Bogdanov⁴, A.Yu. Bykov⁹, A.Yu. Vinokurov¹⁰, A.Yu. Goncharova¹, D.P. Evdokimov¹¹, D.V. Ezersky¹², V.E. Zagainov¹³, V.M. Zakharevich^{1, 2}, K.N. Zelenin¹⁴, E.S. Ivanova⁴, A.A. Kartashev¹, N.G. Kvadratova¹, I.G. Kim⁴, N.N. Koloskova¹, V.L. Korobka¹⁵, I.R. Kurbanuglov¹, M.A. Lysenko⁴, I.A. Miloserdov^{1, 2}, Ya.G. Moisyuk¹⁶, G.V. Nikolaev¹⁷, I.V. Ostrovskaya⁴, N.Yu. Petrova¹⁸, A.V. Petryaev¹⁹, A.V. Pinchuk²⁰, V.S. Platonov²¹, V.N. Poptsov¹, Z.A. Porchkhidze¹, D.A. Saydulaev¹, A.D. Sapozhnikov²², S.B. Semchenko²³, M.M. Skorobogatov²¹, V.Yu. Tereshchenko²⁴, N.F. Frolova⁴, D.V. Khalikova¹, T.A. Khalilulin^{1, 2}

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Moscow City Scientific and Practical Center for Nephrology and Transplant Kidney Pathology, City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation

⁵ Research Institute of Health Care Organization and Medical Management, Moscow, Russian Federation

⁶ Republican Clinical Hospital, Cheboksary, Russian Federation

⁷ Clinical Hospital No. 1, Smolensk, Russian Federation

⁸ City Clinical Hospital No. 7, Kazan, Russian Federation

⁹ State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russian Federation

¹⁰ Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, Russian Federation

¹¹ Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

¹² Sergeev Regional Clinical Hospital No. 1, Khabarovsk, Russian Federation

¹³ Volga Regional Medical Center, Nizhny Novgorod, Russian Federation

¹⁴ Ministry of Health of the Arkhangelsk Oblast, Arkhangelsk, Russian Federation

¹⁵ Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russian Federation

¹⁶ Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

¹⁷ Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

¹⁸ Saratov Regional Clinical Hospital, Saratov, Russian Federation

¹⁹ Tula Regional Clinical Hospital, Tula, Russian Federation

²⁰ Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow, Russian Federation

²¹ District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russian Federation

²² Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs in the city of Volzhsky, Volzhsky, Russian Federation

²³ Center for Organ and Tissue Transplantation, Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen, Russian Federation

²⁴ Kabanov City Clinical Hospital No. 1, Omsk, Russian Federation

We herein present our initial report from «ROKKOR-recipient», a national multicenter observational study. The prevalence, risk factors, clinical manifestations and outcomes of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in solid organ transplant recipients receiving immunosuppressive therapy were investigated. The study enrolled 251 COVID-19 patients (220 kidney recipients, 7 liver recipients, 1 liver-kidney recipient, and 23 heart recipients). The subjects came from 20 regions in Russia. The symptoms, clinical presentation, imaging and lab test results, therapy and outcomes of COVID-19 were described. It was established that solid organ transplant recipients with COVID-19 have a higher risk of developing adverse events. Predictors of adverse events include associated cardiovascular diseases, pulmonary diseases, diabetes, and kidney failure. Symptoms of the disease include dyspnea, rash and catarrhal signs, as well as initial low blood oxygen saturation ($\text{SpO}_2 < 92\%$), leukocytosis (white blood cell count $> 10 \times 10^9/\text{L}$), elevated creatinine levels ($> 130 \mu\text{mol}/\text{L}$) and a marked decrease in glomerular filtration rate, requiring hemodialysis. Performing organ transplant surgery in COVID-19 does not increase the risk of adverse events but could save the lives of waitlisted terminally ill patients.

Keywords: organ transplantation, pandemic, COVID-19, SARS-CoV-2, risk factors, Russian Transplant Society.

ВВЕДЕНИЕ

Беспрецедентная по масштабам и последствиям пандемия, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2, в первой половине 2020 года охватила практически все, за редким исключением, страны мира, где к концу июля насчитывалось более 16 миллионов заболевших и более 650 тысяч погибли. В России в период с 31 января по 17 июля 2020 года выявлено 759 203 подтвержденных случаев COVID-19, зарегистрировано 12 123 смерти [1]. Высокая скорость распространения вируса обусловлена бессимптомным носительством, высокой контагиозностью и длительным сохранением во внешней среде. Около 20% больных нуждаются в госпитализации, смертность сильно варьирует в разных странах и зависит от ряда факторов, составляя от 1 до 15,2% [2, 3].

Инфекция, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2, является малоизученным заболеванием, и несмотря на огромную распространенность коронавирусной болезни в мире, количество наблюдений у реципиентов трансплантированных органов

мало. Важной особенностью этой категории пациентов является перманентный риск развития отторжения трансплантата, что предполагает необходимость в иммуносупрессивной терапии. Реципиенты трансплантированных органов – сердца, печени, почки, – вынужденные пожизненно получать иммуносупрессивную терапию и имеющие ряд сопутствующих заболеваний, представляют собой группу лиц с потенциально высоким риском тяжелых осложнений COVID-19 [4, 5].

На фоне развития отечественной трансплантологии к началу 2020 года в Российской Федерации сформировалась многочисленная популяция лиц, перенесших трансплантацию органов. Трансплантация сердца, печени и почки позволяет спасти жизнь, восстановить трудоспособность пациентов с критическими, жизнеугрожающими состояниями, добиться физической и социальной реабилитации. Реципиенты имеют ряд особенностей, обусловленных физиологией трансплантированных органов и необходимостью в пожизненной иммуносупрессив-

ной терапии, что может оказывать непредсказуемое влияние на риск заражения вирусом SARS-CoV-2 и клиническое течение заболевания COVID-19. В частности, иммуносупрессия повышает вероятность инфекционных заболеваний [6], но снижает риск развития острого воспалительного ответа («цитокинового шторма»), более того, существует предположение, что ингибиторы кальциневрина, являющиеся основой комплексной иммуносупрессивной терапии, могут подавлять внутриклеточную репликацию коронавируса [7].

Пандемия COVID-19 представляет опасность не только для реципиентов органов, но и для тяжелых больных с терминальными заболеваниями сердца, печени и почек, включенных в лист ожидания [8], и для оценки соотношения пользы и риска оперативного вмешательства необходимы клинические данные.

Под эгидой Российского трансплантологического общества было организовано национальное многоцентровое исследование «Распространенность и Особенности Клинического течения КОРонавирусной инфекции у РЕЦИПИЕНТов сердца, почки, печени» (РОККОР-реципиент) с целью изучить распространенность, факторы риска, клинические проявления и исходы новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у реципиентов солидных органов – сердца, почки, печени, – получающих иммуносупрессивную терапию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие российские федеральные и региональные центры, оказывающие медицинскую помощь реципиентам трансплантированных органов в условиях пандемии COVID-19. Критерием включения пациента в исследование являлось наличие трансплантированного органа – печени, почки или сердца и выявленное заболевание COVID-19, а также информированное согласие пациента на обработку данных.

Для диагноза коронавирусной инфекции, вызванной вирусом COVID-19, требовалось либо лабораторное подтверждение, либо наличие характерных клинических признаков, включая пневмонию [9], что соответствует следующим кодам МКБ-10: U07.1, U07.2, J12–J18. Для лабораторной диагностики инфицирования вирусом SARS-CoV-2 использовалось выделение вирусной РНК методом полимеразной цепной реакции в образцах, взятых со слизистых оболочек. В качестве клинических критериев учитывались наличие признаков острой респираторной инфекции и дыхательной недостаточности, а также снижения сатурации кислорода при дыхании атмосферным воздухом ($SpO_2 < 92\%$) и характерные изменения, выявляемые при помощи компьютерной томографии органов грудной клетки (уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», наличие

ретикулярных изменений, участков консолидации и уплотнений легочной ткани).

Для определения степени тяжести COVID-19 использовалась классификация, представленная во «Временных методических рекомендациях по диагностике, профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции МЗ РФ» [9] (табл. 1).

Таблица 1

Классификация степени тяжести COVID-19 («Временные методические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции МЗ РФ» [9])

COVID-19 severity classification («Temporary guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of a new coronavirus infection of the Ministry of health of the Russian Federation» [9])

Степень тяжести	Критерии
Легкая	$T < 38\text{ }^\circ\text{C}$, кашель, слабость, боли в горле Отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения
Средняя	$t > 38\text{ }^\circ\text{C}$ ЧДД > 22 Одышка на фоне физической нагрузки Пневмония по КТ $SpO_2 < 95\%$ СРБ $> 10\text{ мг/л}$
Тяжелая	ЧДД > 30 $SpO_2 \leq 93\%$ $PaO_2/FiO_2 \leq 300\text{ мм рт. ст.}$ Прогрессирование изменений в легких по данным рентгенографии, КТ (увеличение в объеме изменений в легких более чем на 50% через 24–48 ч) Снижение уровня сознания, ажитация Нестабильная гемодинамика (систолическое АД $< 90\text{ мм рт. ст.}$ или диастолическое АД $< 60\text{ мм рт. ст.}$, диурез $< 20\text{ мл/ч}$) Лактат артериальной крови $> 2\text{ ммоль/л}$ qSOFA > 2 балла
Крайняя степень тяжести	ОДН с необходимостью респираторной поддержки (ИВЛ) Септический шок Полиорганный недостаточность

Протокол исследования включал сбор и анализ демографических и антропометрических данных, а также жалоб, результатов физикального, лабораторного и инструментального обследования, трансплантологического анамнеза, данных о назначаемой терапии и клинических исходах коронавирусной инфекции. Все реципиенты получали иммуносупрессивную терапию с учетом индивидуальных особенностей (индивидуальная переносимость, тяжесть инфекции, риск развития отторжения и пр.), а также симптоматическую и иную патогенетически обоснованную терапию, определенную актуальными клиническими

рекомендациями и протоколами лечения с учетом клинического статуса.

Статистическая обработка результатов исследования производилась с использованием пакета программного обеспечения SPSS 18.0 (SPSS Inc., США). Для проверки нормальности распределения использовали критерий Шапиро–Уилка. Достоверность различий количественных показателей, отвечающих критериям нормального распределения, определялась по t-критерию Стьюдента, в остальных

случаях – с использованием критерия Манна–Уитни. Сравнение групп по непараметрическим признакам проводилось с использованием критерия «хи-квадрат» Пирсона (при количестве наблюдений в группе ≥ 10) и точного критерия Фишера (при количестве наблюдений в группе < 10). Во всех методах статистического анализа достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с 01.04.2020 по 17.07.2020 в 20 регионах РФ были выявлены и находились под наблюдением 251 реципиент с диагнозом «COVID-19», большая часть в Москве (66,9%), Московской области (5,6%), в Ленинградской (4%) и Нижегородской (4,0%) областях (табл. 2).

Средний возраст больных составил $48,3 \pm 1,5$ (от 13 до 77) года, женщин было 108 (43%), мужчин – 143 (57%). Среди пациентов было 220 реципиентов почки, 7 реципиентов печени, 1 реципиент печени и почки, 23 реципиента сердца (рис. 1).

Средний период от трансплантации органа до появления первых клинических признаков COVID-19 составил $363,6 \pm 265,4$ дня (от 2 дней до 11,5 года); у 12 больных COVID-19 был выявлен в течение первых 14 суток после трансплантации (6 – после трансплантации сердца, 6 – после трансплантации почки).

Самыми частыми симптомами коронавирусной инфекции были общее недомогание и утомляемость (84,4%), боли в мышцах (70,1%) и кашель (68,9%), в то время как аносмия и сыпь встречались реже (13,5 и 4,4% соответственно), у 12,4% больных инфекция протекала бессимптомно (табл. 3).

В большинстве случаев основным клиническим проявлением COVID-19 была пневмония (78,1%); признаки внелегочной патологии – сердечной или почечной недостаточности разной степени выражен-

Таблица 2

Распределение реципиентов органов с COVID-19 по регионам
Distribution of recipients of organs with COVID-19 by region

Город, область	Количество, n
Москва	168
Московская область	14
Ленинградская область	10
Нижегородская область	10
Новосибирская область	9
Омская область	5
Чувашская Республика	5
Республика Татарстан	4
Санкт-Петербург	4
ХМАО	4
Волгоградская область	3
Красноярский край	3
Тульская область	3
Архангельская область	2
Ростовская область	2
Воронежская область	1
Саратовская область	1
Смоленская область	1
Тюменская область	1
Хабаровский край	1

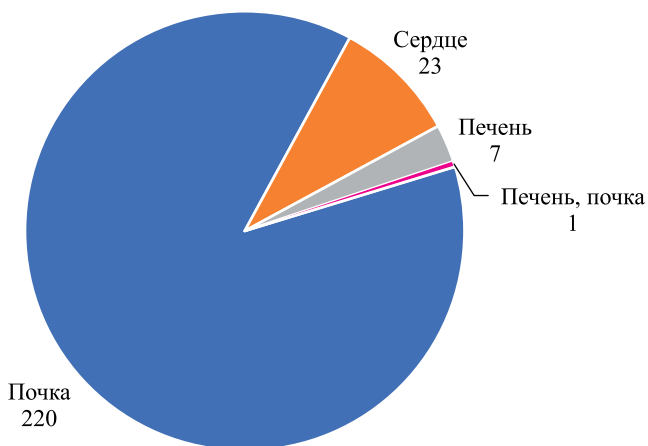


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от трансплантированного органа

Fig. 1. Distribution of patients by transplanted organ

Таблица 3

Симптомы COVID-19 у реципиентов органов
COVID-19 symptoms in organ recipients

Симптом	Частота, %
Утомляемость	84,4
Боли в мышцах	70,1
Кашель	68,9
Одышка	55,7
Дискомфорт в грудной клетке	45,0
Катаральные явления	30,0
Диарея	25,5
Боль в груди	24,3
Аносмия	13,5
Сыпь	4,4
Нет симптомов	12,4

ности – отмечались у 38,3%, в 1,2% развился пароксизм фибрилляции предсердий. Средний период от появления первых симптомов до обращения к врачу составил $5,2 \pm 3,1$ дня (от 1 до 12). При первичном осмотре повышение температуры выше $38,5^\circ\text{C}$ отмечалось у 26%, $37\text{--}38,5^\circ\text{C}$ – у 69,0%, у 10,8% повышения температуры не отмечалось. В 19,3% случаев при неинвазивном определении выявлено $\text{SpO}_2 < 90\%$, в 41,2% – 90–95%, в 39,5% – выше 95%.

При компьютерной томографии органов грудной клетки, выполнявшейся у 208 (82,9%) реципиентов, изменения отсутствовали (КТ-0) у 12 (5,8%), зоны уплотнения по типу «матового стекла», занимавшие менее 25% паренхимы легких (КТ-1), выявлены у 44 (21,2%), от 25 до 50% паренхимы (КТ-2) – у 52 (25,0%), от 50 до 75% (КТ-3) – у 88 (42,3%), более 75% (КТ-4) – у 12 (5,8%).

Госпитализированы в стационар 233 пациента (92,8%), остальные 18 с легким или бессимптомным течением коронавирусной инфекции наблюдались амбулаторно. У 39 больных, госпитализированных с клиническими признаками COVID-19, первичный тест ПЦР на ДНК вируса был отрицательным, но при повторном анализе были получены положительные результаты теста.

Критериям легкой степени тяжести течения COVID-19 соответствовали 41 случай (16,3%), средней – 82 (32,8%), тяжелой – 60 (24,1%), крайней степени тяжести – 67 (26,8%) (рис. 2).

Необходимость в респираторной поддержке (ИВЛ) была у 32 (12,8%) больных, среднее время ИВЛ составило $9,3 \pm 5,5$ (3–17) суток. Неинвазивная вентиляция легких проводилась у 96 (38,3%) больных, у остальных 123 больных необходимости в вентиляции легких не было. В связи с развитием выраженной дыхательной и сердечной недостаточности у 4 больных с крайне тяжелым течением COVID-19 выполнена имплантация периферической системы экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), двое из них погибли на 6-е и 8-е сутки после имплантации ЭКМО, у двоих была достигнута ремиссия.

Средний период госпитализации составил $16,1 \pm 1,9$ дня (от 7 до 49). По данным на 17.07.2020, на фоне инфекции COVID-19 погибли 34 (13,5%) пациента, у 186 (74,1%) диагностирована ремиссия инфекционного заболевания, 31 (12,4%) продолжает лечение, у 1 реципиента почки выполнена ретрансплантация.

Среди реципиентов печени ($n = 7$) на фоне COVID-19 ни у кого не было выявлено ни отторжения, ни признаков дисфункции трансплантата; пятеро пациентов выписаны из стационара с ремиссией, двое пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 продолжают лечение (длительность госпитализации 63 и 18 суток). У 11 из 23 (47,8%) реципиентов сердца отмечались клинические признаки

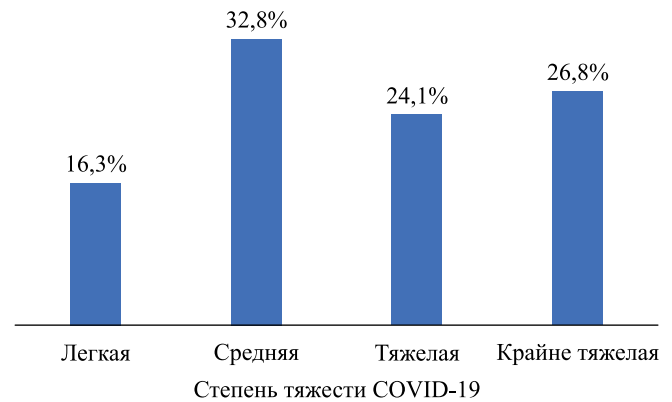


Рис. 2. Распределение реципиентов по степени тяжести COVID-19

Fig. 2. The distribution of recipients according to COVID-19 severity

сердечной недостаточности, при этом, по данным эндомикардиальной биопсии, острое отторжение сердечного трансплантата выявлено лишь у 7 больных – в пяти случаях были гистологические признаки острого клеточного отторжения, в двух – острого антителоопосредованного отторжения. Один реципиент сердца без признаков отторжения сердечного трансплантата погиб на фоне острой сердечной и дыхательной недостаточности, во всех остальных случаях достигнута ремиссия. Из 220 реципиентов почки у 78 (35,5%) отмечалось снижение скорости клубочковой фильтрации разной степени выраженности. В 17 случаях выявлены признаки острого клеточного или антителоопосредованного отторжения, в 2 случаях – признаки острого канальцевого некроза без признаков отторжения. Необходимость в заместительной почечной терапии была у 37 (16,8%) реципиентов почки. На фоне ремиссии коронавирусной инфекции у большинства пациентов отмечалось восстановление функции почек, у 3 пациентов – стойкая утрата функции трансплантата, в 1 случае выполнена ретрансплантация почки.

В табл. 4 представлены средние величины лабораторных показателей, определенных до пандемии (осень–зима 2019 года), на пике манифестации вирусной инфекции и через месяц после наступления ремиссии.

Лимфоцитопения на фоне коронавирусной инфекции отмечалась у 53,9% больных, тромбоцитопения – у 27,1%. Сравнительный анализ показал, что на фоне коронавирусной инфекции у реципиентов отмечается достоверное снижение средних уровней лейкоцитов с последующим их восстановлением (с исходных $10,7 \pm 3,3 \times 10^9/\text{л}$ снижение до $6,1 \pm 0,7 \times 10^9/\text{л}$ на фоне инфекции с последующим восстановлением до $9,2 \pm 2,8 \times 10^9/\text{л}$ после наступления ремиссии). Средние уровни общего билирубина, мочевины, креатинина, калия и D-димера повышались на фоне ост-

Таблица 4

Динамика лабораторных показателей у реципиентов почки, печени, сердца
Dynamics of laboratory parameters in kidney, liver, and heart recipients

Показатель	Исходно	Пик манифестации COVID-19	Ремиссия
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	3,5 ± 0,4	3,5 ± 0,2	3,6 ± 0,3
Гемоглобин (г/л)	97,9 ± 8,5	96,2 ± 7,0	108,9 ± 9,8
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	10,7 ± 3,3	6,1 ± 0,7¹	9,2 ± 2,8
Нейтрофилы ($\times 10^9/л$)	37,6 ± 22,3	49,9 ± 11,6	34,9 ± 21,8
Лимфоциты ($\times 10^9/л$)	4,6 ± 3,3	5,1 ± 1,7	5,5 ± 1,1
Моноциты ($\times 10^9/л$)	3,4 ± 1,7	5,9 ± 1,6	6,2 ± 3,2
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	233,6 ± 38,7	205,6 ± 22,4	213,3 ± 42,7
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,1 ± 1,1	5,6 ± 0,5	5,9 ± 1,5
Альбумин, г/л	35,4 ± 2,9	35,6 ± 17,1	37,5 ± 1,8
Билирубин общий, мкмоль/л	7,6 ± 1,2	11,6±1,1¹	8,0 ± 0,9
АсТ, Ед/л	23,4 ± 9,6	31,6±5,8¹	52,8±13,4²
АлТ, Ед/л	15,3 ± 5,6	31,9±10,7¹	65,2±15,0²
Мочевина, ммоль/л	9,3 ± 7,3	20,9±4,4¹	15,3 ± 5,2
Креатинин, мкмоль/л	149,3 ± 18,7	244,5±32,3¹	150,1 ± 14,5
Калий, ммоль/л	4,7 ± 0,3	5,1±1,7¹	3,9 ± 0,2
Протромбиновое время, с	14,5 ± 13,4	17,1 ± 12,8	18,1 ± 15,5
D-димер, нг/мл	203,2 ± 104,2	1304,3±346,5¹	162,2 ± 107,1
АЧТВ, с	30,6 ± 4,8	32,7 ± 3,4	35,9 ± 6,9

Примечание. Под исходным значением показателей подразумевались значения, определенные осенью–зимой 2019 года. ¹ – значение показателя на пике манифестации инфекции COVID-19 достоверно отличается от исходных показателей и показателей на фоне ремиссии; ² – значение показателя на фоне ремиссии достоверно отличается от исходных значений и значений на пике манифестации инфекции COVID-19.

Note. The initial value of the parameters meant the values determined in the fall-winter of 2019. ¹ – the value of parameter at the peak of the manifestation of COVID-19 infection significantly differs from the baseline parameters and values during remission; ² – the value of values during remission significantly differs from the baseline values and values at the peak of the manifestation of COVID-19 infection.

рой инфекции и восстанавливались через 2–4 недели после ремиссии. В то же время повышенные средние уровни АсТ и АлТ после ремиссии не снижались.

Несмотря на то что до настоящего времени эффективная этиотропная терапия COVID-19 отсутствует, эмпирический протокол лечения включал минимизацию иммуносупрессивной терапии и назначение лекарственных средств с теоретически оправданным патогенетическим действием. Препараты микофеноловой кислоты были отменены у всех пациентов после выявления клинических признаков вирусной инфекции. В качестве иммуносупрессивной терапии все реципиенты сердца на фоне манифестации вирусной инфекции получали препараты такролимуса в монотерапии либо в комбинации с метилпреднизолоном. Среди 228 реципиентов печени и почки 2 (0,9%) реципиента почки получали метилпреднизолон в монотерапии, 8 (3,5%) – метилпреднизолон в комбинации с эверолимусом, 10 (4,4%) – эверолимус в комбинации с циклоспорином или такролимусом, 17 (7,5%) – циклоспорин в монотерапии или в комбинации с метилпреднизолоном, 191 (83,8%) – такролимус в монотерапии либо в комбинации с метилпреднизолоном. Антикоагулянтную терапию

(низкомолекулярные гепарины) получали 74 госпитализированных пациента с уровнями D-димера выше 300 нг/мл. Дополнительно к иммуносупрессивной терапии препараты гидроксихлорохина были назначены 81 пациенту, препараты антагонистов рецепторов к ИЛ-6 тоцилизумаб – 26, арилумаб – 8, препараты ингибитора янус-киназ (ЯК) тофацитиниб – 12, барицитиниб – 9, препарат ингибитора ИЛ-1бета канакинумаб – 2, ингибитор ИЛ-17 нетакимаб – 2, ингибитор С-5 компонента комплемента человека экулизумаб – 2 пациентам; 45 пациентам вводили внутривенный иммуноглобулин, 64 пациентам – свежесзамороженную плазму.

Анализ нежелательных исходов показал, что среди 34 погибших реципиентов печени не было, 33 перенесли трансплантацию почки (15% от всех реципиентов почки) и 1 – трансплантацию сердца (4,3% от всех реципиентов сердца). Выявлено, что основным предиктором летального исхода была тяжесть COVID-19. Так, согласно построенной прогностической модели, у больных с легким течением коронавирусной инфекции вероятность гибели составила 1,9% (95% ДИ: 0,1–4,3%), средней тяжести – 9,7% (95% ДИ: 3,7–15,8%), тяжелым – 11,8 (95% ДИ:

4,2–19,3%), крайней степени тяжести – 50% (95% ДИ: 32,4–67,6%).

Факторами, достоверно связанными с тяжестью течения COVID-19 и риском гибели реципиентов, оказались сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, цереброваскулярная болезнь и бронхоспазм, из симптомов – наличие одышки, сыпи и катаральных явлений, а также значение показателя сатурации кислорода при госпитализации $SpO_2 < 92\%$, лейкоцитоз более $10 \times 10^9/л$, повышение уровней креатинина более 130 мкмоль/л и значимое снижение скорости клубочковой фильтрации, требующее проведения гемодиализа. При этом для других клинических и лабораторных показателей, включающих возраст старше 60 лет, пол, степень повышения уровней D-димера, прием препаратов гидроксихлорохина и пр., достоверной связи с риском нежелательных исходов на фоне COVID-19 выявлено не было.

В период с 29 января по 1 июля 2020 года, совпавший с периодом распространения в России коронавирусной инфекции, трансплантация органов была выполнена у 70 из 251 включенных в исследование пациентов. Среди них 56 реципиентов почки, 12 реципиентов сердца, 1 реципиент печени и 1 реципиент печени и почки. У 12 больных (4,8%) инфекция была выявлена в течение первых 7 дней после трансплантации сердца ($n = 6$) или почки ($n = 6$). Среди реципиентов почки, погибших на фоне коронавирусной инфекции, пятеро (14,7%) погибли в течение 30 дней после трансплантации почки. У одного из пациентов с заболеванием COVID-19, диагностированным в течение недели после трансплантации почки, развилась дисфункция трансплантата, и на 8-е сутки после первой операции была выполнена ретрансплантация. Сравнительный анализ не выявил достоверных различий ($p = 0,53$) в количестве погибших пациентов между теми, кого оперировали в период пандемии COVID-19 ($n = 11$, 15,7%) и в другие годы с 1995-го по 2019-й ($n = 23$, 12,7%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Первые результаты многоцентрового национального исследования «РОККОР-реципиент», представленные в статье, полученные при анализе данных обследования и наблюдений 251 реципиента печени, почки и сердца с заболеванием COVID-19 из 20 регионов России, свидетельствуют о важности профилактики и своевременного выявления коронавирусной инфекции у реципиентов трансплантированных органов. Свидетельством тому являются относительно высокая смертность (13,5%) на фоне COVID-19. Этот показатель существенно выше показателя смертности в общей популяции России (1,6%), США (3,4%) и Китая (5,4%) [3].

Отсутствие систематизированных данных не позволяло сформировать единого мнения о влиянии коронавирусной инфекции на лиц с трансплантированными органами. Так, в одном из первых сообщений китайских авторов о 2 случаях COVID-19 у реципиентов сердечного трансплантата было высказано предположение, что благодаря иммуносупрессивной терапии у реципиентов заболевание может протекать легче и не прогрессировать до стадии гипервоспалительного ответа [10]. Другие китайские авторы на основании анализа результатов небольшого когортного исследования [11] сделали вывод об отсутствии значимых особенностей течения коронавирусной инфекции у реципиентов сердца. Существует эмпирическая гипотеза, что ингибиторы кальциневрина, особенно такролимус, могут специфически подавлять коронавирусную инфекцию [12]. Однако, в нашем исследовании не было выявлено связи между различными иммуносупрессивными средствами и риском тяжелого течения или осложнений коронавирусной инфекции. Среди реципиентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции средняя концентрация такролимуса в крови была ниже, доля больных, не получавших ингибиторов кальциневрина, – выше, но этот факт может объясняться тем, что при тяжелом течении инфекции иммуносупрессивная терапия была редуцирована лечащими врачами.

В исследовании были выявлены клинические и лабораторные предикторы тяжелого течения COVID-19 и гибели реципиентов. Примечательно, что связь с частотой нежелательных исходов была статистически достоверной для сопутствующих заболеваний (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, цереброваскулярная болезнь, бронхоспазм, сахарный диабет, почечная недостаточность), но не для возраста. В опубликованных работах возраст, наряду с сопутствующими сердечно-сосудистыми, легочными заболеваниями, ожирением и сахарным диабетом, представляется как фактор риска тяжелых осложнений и смерти больных COVID-19 [13, 14].

В этой связи заслуживают внимания результаты крупного российского исследования, выполненного на базе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, куда были включены 1007 больных COVID-19. Авторы показали, что острый респираторный дистресс-синдром, вызванный SARS-CoV-2, чаще развивается у лиц старше 40 лет при наличии сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа и/или ожирения [15].

Согласно полученным результатам, самым частым проявлением коронавирусной инфекции у реципиентов была пневмония, однако при этом наблюдалась высокая частота (38,3%) внелегочных проявлений. Тот факт, что явления недостаточности кровообращения и почечной недостаточности у большинства реципиентов не были связаны с отторжением транс-

планированного органа на фоне редукции иммуносупрессии и проходили на фоне наступления ремиссии COVID-19, может свидетельствовать о прямом вирусном поражении органов-мишеней.

Действительно, мембранные рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ2), помимо легких, выявлены на поверхности клеток эндотелия, гладкомышечных клеток, кардиомиоцитов и пр. [16, 17]. Недавно российские авторы опубликовали описание клинического случая коронавирусного поражения миокарда у пожилой пациентки с артериальной гипертонией [18].

Дисфункция эндотелия, как следствие прямого и опосредованного действия коронавирусной инфекции, активация тромбоцитов и системный воспалительный ответ предполагают высокий риск тромботических осложнений [19]. Несмотря на то что на фоне COVID-19 у обследованных пациентов отмечалось почти шестикратное повышение средних уровней D-димера, мы не выявили связи между уровнями этого маркера и риском осложнений. Отчасти это можно объяснить высокой частотой эмпирического назначения препаратов низкомолекулярных гепаринов у пациентов с высоким риском развития тромботических осложнений [9].

Одним из наиболее важных вопросов, обсуждаемых в различных странах, является вопрос о целесообразности выполнения трансплантации органов в условиях пандемии COVID-19. Пандемия явилась серьезным испытанием для всех национальных систем здравоохранения. На фоне пандемии коронавирусной инфекции в мире отмечается снижение количества больных, госпитализируемых с заболеваниями, требующими неотложной помощи и хирургических вмешательств [20, 21], в том числе и трансплантаций органов [22].

Риск инфицирования реципиентов органов, особенно в раннем послеоперационном периоде, когда требуется максимальная иммуносупрессия, достаточно высок в связи с необходимостью назначения высоких доз иммуносупрессивных препаратов и риском инфицирования из нераспознанных источников – донора, медицинского персонала, предметов и пищевых продуктов. В нашем исследовании у 6 реципиентов сердца и 6 реципиентов почки вирус SARS-CoV-2 был выявлен в течение недели после трансплантации, причем источник инфицирования остался неизвестен. Отчасти это может быть связано с ограниченными возможностями самого метода лабораторной диагностики и вероятностью получения ложнонегативных результатов имеющихся в арсенале тестов [23]. Роль донора как источника инфицирования практически не рассматривается – доказательств возможности заражения вирусом SARS-CoV-2 посредством трансплантации сердца или почки в настоящее время нет, хотя количество данных ограничено.

По крайней мере, исследование результатов биопсии четырех пациентов не подтвердило такую возможность для вируса SARS-CoV-1 [24]. Важно отметить, что выполненный нами сравнительный анализ исходов коронавирусной инфекции у реципиентов, оперированных на фоне разгара эпидемии в России и в предыдущие годы, не выявил достоверных различий.

Таким образом, результаты исследования «РОККОР-трансплант» свидетельствуют о том, что наличие трансплантированного органа повышает риск неблагоприятных исходов на фоне коронавирусной инфекции COVID-19. Факторами риска тяжелого течения и смерти у реципиентов органов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, являются сопутствующие сердечно-сосудистые, легочные заболевания, сахарный диабет и почечная недостаточность, наличие в качестве симптомов манифестации заболевания одышки, сыпи и катаральных явлений, а также исходно низкая сатурация кислорода ($SpO_2 < 92\%$), лейкоцитоз более $10 \times 10^9/\text{л}$, повышение уровней креатинина более 130 мкмоль/л и значимое снижение скорости клубочковой фильтрации, требующее проведения гемодиализа.

Анализ полученных данных позволил сделать важный вывод о том, что выполнение трансплантации органов на фоне пандемии COVID-19 не повышает риск развития нежелательных событий у реципиентов, но позволяет спасти жизни больных с терминальными заболеваниями, включенных в лист ожидания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) pandemic statistics [updated 2020 July 17]. Available from: <https://covid19.who.int/region/euro/country/ru>.
2. Li Q, Guan X, Wu P et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1199–1207.
3. The Johns Hopkins Coronavirus Resource Center (CRC) [Internet]. COVID-19 mortality in the most affected countries [updated 2020 July 29]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>.
4. Gori A, Dondossola D, Antonelli B, Mangioni D, Alagna L, Reggiani P et al. Coronavirus disease 2019 and transplantation: A view from the inside. *Am J Transplant*. 2020; 1939–1940. doi: 10.1111/ajt.15853.
5. Alberici F, Delbarba E, Manenti C et al. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV-2 pneumonia. *Kidney International*. 2020; 97 (6): 1083–1088. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.002>.

6. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020; 395: 473–475.
7. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2020; 39 (5): 405–407. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>.
8. Junpeng Wang, Xin Li, Guanghui Cao, Xiaoqiang Wu, Zhiwei Wang, Tianzhong Yan. COVID-19 in a Kidney Transplant Patient. *European Urology*. 2020; 77 (6): 769–770.
9. Камкин ЕГ и др. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID 2019), Версия 6 (28.04.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. Kamkin EG et al. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID 2019), Version 6 (04/28/2020). Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. [In Russ]. URL: http://www.rdkb.med.cap.ru/UserFiles/main/sitemap/doc/2290dc80-f2c5-4cfd-ac5c-e81d87523d97/28042020_mr_covid-19_v6.pdf.
10. Li F, Cai J, Dong N. First cases of COVID-19 in heart transplantation from China. *J Heart Lung Transplant*. 2020; 39: 418–419.
11. Ren ZL, Hu R, Want ZW et al. Epidemiological and clinical characteristics of heart transplant recipients during the 2019 coronavirus outbreak in Wuhan, China: a descriptive survey report. *J Heart Lung Transplant*. 2020; 39: 412–417.
12. Carbajo-Lozoya J, Müller MA, Kallies S et al. Replication of human coronaviruses SARS-CoV, HCoV-NL63 and HCoV-229E is inhibited by the drug FK506. *Virus Res*. 2020; 165 (1): 112–117. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2012.02.002>.
13. Джисоева ОН, Дранкина ОМ. Особенности ультразвукового исследования сердца у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. *Артериальная гипертензия*. 2020; 26 (3): 270–276. Dzhisioeva ON, Drankina OM. Osobennosti ul'trazvukovogo issledovaniya serdca u pacientov s novoi koronavirusnoi infekciei. *Arterial'naya gipertenziya*. 2020; 26 (3): 270–276. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-270-276.
14. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation*. 2020; 141 (20): 1648–1655. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941.
15. Глыбочко ПВ, Фомин ВВ, Авдеев СН и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020; 29 (2): 21–29. Glybochko P, Fomin V, Avdeev S et al. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Clin Pharmacol Ther*. 2020; 29 (2): 21–29. [In Russ]. doi 10.32756/0869-5490-2020-2-21-29.
16. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020; <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
17. Барбараш ОЛ, Каретникова ВН, Кашталап ВВ, Зверева ТН, Кочергина АМ. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и сердечно-сосудистые заболевания. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020; 9 (2): 17–28. Barbarash OL, Karetnikova VN, Kashtalap VV, Zvereva TN, Kochergina AM. New coronavirus disease (COVID-19) and cardiovascular disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020; 9 (2): 17–28. [In Russ]. doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-17-28.
18. Потешкина НГ, Лысенко МА, Ковалевская ЕА, Фомина ДС, Самсонова ИВ, Паршин ВВ и др. Кардиальное повреждение у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. *Артериальная гипертензия*. 2020; 26 (3): 277–287. Poteshkina NG, Lysenko MA, Kovalevskaya EA, Fomina DS, Samsonova IV, Parshin VV et al. Cardiac damage in patients with COVID-19 coronavirus infection. *Arterial Hypertension*. 2020; 26 (3): 277–287. [In Russ]. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-277-287.
19. Баринов ВЕ, Бояринцев ВВ. Венозные тромботические осложнения как спутник новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2020; 2: 22–27. Barinov VE, Boyarintsev VV. Venous thrombotic complications as a satellite of the new coronavirus infection COVID-19. *Kremlevskaya medicina. Klinicheskii vestnik*. 2020; 2: 22–27. [In Russ]. doi: 10.26269/ayxs-2p77.
20. De Filippo O, D'Ascenzo F, Angelini F et al. Reduced rate of hospital admissions for ACS during COVID-19 outbreak in northern Italy. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMc2009166.
21. Garcia S, Albaghdadi MS, Meraj PM et al. Reduction in ST-segment elevation cardiac catheterization laboratory activations in the United States during COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75 (22): 2871–2872. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.011>.
22. Chui KK, Rao ARN, Chan HLY, Hui AY. Impact of severe acute respiratory syndrome on liver transplantation service. *Transplantation Proceedings*. 2004; 36 (8): 2302–2303. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.08.018>.
23. Winichakoon P, Chaiwarith R, Liwsrisakun C et al. Negative Nasopharyngeal and Oropharyngeal Swabs Do Not Rule Out COVID-19. *Journal of Clinical Microbiology*. 2020; 58 (5): e00297-20. doi: 10.1128/JCM.00297-20.
24. Ding Y, He L, Zhang Q et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol*. 2004; 203: 622–630.

Статья поступила в редакцию 20.08.2020 г.
The article was submitted to the journal on 20.08.2020