

Демченко В.М.<sup>1</sup> , Мирошніченко М.С.<sup>2</sup> , Цимбал М.М.<sup>2</sup> , Лисаченко В.Л.<sup>1</sup> ,  
Дядик О.О.<sup>3</sup> , Желєзнікова М.О.<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала», м. Харків, Україна

<sup>2</sup>Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

<sup>3</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

## COVID-19 як причина гострого відторгнення ниркового трансплантату: клініко-морфологічний аналіз летального випадку з практики

For citation: *Počki*. 2023;12(1):50-53. doi: 10.22141/2307-1257.12.1.2023.395

**Резюме.** COVID-19 на тлі ушкодження дихальної системи часто спричиняє зміни морфофункціонального стану нирок, прискорює прогресування й розвиток ускладнень хронічної хвороби нирок, є причиною високого рівня летальності в реципієнтів ниркового трансплантату. У статті автори проводять детальний клініко-морфологічний аналіз летального випадку з практики гострого відторгнення ниркового трансплантату антитіло-опосередкованого і клітинно-опосередкованого генезу, розвиток якого був обумовлений наявністю у хворого COVID-19. Автори наголошують на тому, що морфологічне дослідження має вирішальне значення для діагностики відторгнення ниркового трансплантату. Проведений авторами клініко-морфологічний аналіз випадку з практики свідчить про необхідність індивідуального підходу до даної категорії хворих з метою своєчасної діагностики, лікування і превенції COVID-19.

**Ключові слова:** COVID-19; відторгнення ниркового трансплантату; випадок з практики; клініко-морфологічний аналіз

Інфекція COVID-19, викликана вірусом SARS-CoV-2, на тлі ушкодження дихальної системи є частою причиною змін морфофункціонального стану нирок. Ушкодження нирок при COVID-19 обумовлені наявністю рецепторів до ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (ACE2), за допомогою яких вірус проникає в ниркові клітини; «цитокіновим штормом»; гемодинамічними порушеннями; розвитком гіпоксії; ушкодженнями інших органів і систем; використанням лікарських препаратів тощо [1].

COVID-19 є причиною швидкого прогресування і розвитку ускладнень хронічної хвороби нирок. COVID-19 спричиняє високий рівень летальності в реципієнтів ниркового трансплантату, причиною якої може бути дихальна недостатність, обумовлена розви-

тком вірусної/вірусно-бактеріальної пневмонії, і ниркова недостатність у зв'язку з відторгненням ниркового трансплантату [2].

Морфологічне дослідження біопсійного або автопсійного матеріалу залишається на сьогодні єдиним інструментом для діагностики відторгнення ниркового трансплантату [3].

Метою роботи є проведення клініко-морфологічного аналізу випадку з практики гострого відторгнення ниркового трансплантату у хворого з COVID-19.

Матеріалом даного дослідження були дані історії хвороби щодо анамнезу захворювання, скарг та об'єктивного статусу, результатів клініко-лабораторних досліджень. Морфологічний матеріал становили фрагменти тканини ниркового трансплантату, що були

© 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Мирошніченко Михайло Сергійович, доктор медичних наук, професор, в.о. завідувача кафедри загальної та клінічної патофізіології імені Д.О. Альперна, Харківський національний медичний університет, просп. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: msmyroshnychenko@ukr.net

For correspondence: Mykhailo S. Myroshnychenko, MD, PhD, Professor, Acting Head of the Department of General and Clinical Pathophysiology named after D.O. Alpern, Kharkiv National Medical University, Nauky avenue, 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: msmyroshnychenko@ukr.net

Full list of authors information is available at the end of the article.

набрані під час проведення розтину. Матеріал забарвлювали гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за Ван Гізоном, ставилася PAS-реакція. Проводили імуногістохімічне дослідження (ІГХД) з моноклональними антитілами (МКА) до CD3, CD20, CD68, C4d, ACE2.

Хворий М., 46 років, був госпіталізований до КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала» 03.01.2022 о шостій годині вечора зі скаргами на утруднене дихання й загальну слабкість. Погіршення самопочуття відзначив о п'ятій годині ранку, коли з'явилися біль у грудній клітці й задишка. Об одинадцятій годині дня хворий відзначив підвищення температури тіла до 40°C, прийняв парацетамол і нурофен, що призвело до зниження температури тіла до 37,3 °С. Хворий у приватній клініці пройшов обстеження, де було виявлено підвищення показників азотемії, у зв'язку з чим був госпіталізований до КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала».

З анамнезу хвороби відомо, що у хворого у 2018 році було виявлено хронічний гломерулонефрит, хронічну хворобу нирок V стадії, у зв'язку з чим була сформована артеріовенозна фістула і розпочата ниркова замісна терапія методом гемодіалізу 3 рази на тиждень. 24.11.2021 хворому була проведена трансплантація нирки від трупного донора в ліву клубову ямку, у ранній післяопераційний період отримав два сеанси гемодіалізу і був виписаний у задовільному стані. Після трансплантації нирки хворий отримував трикомпонентну імуносупресивну терапію (циклоспорин А, мофетилу мікофенолат і метилпреднізолон).

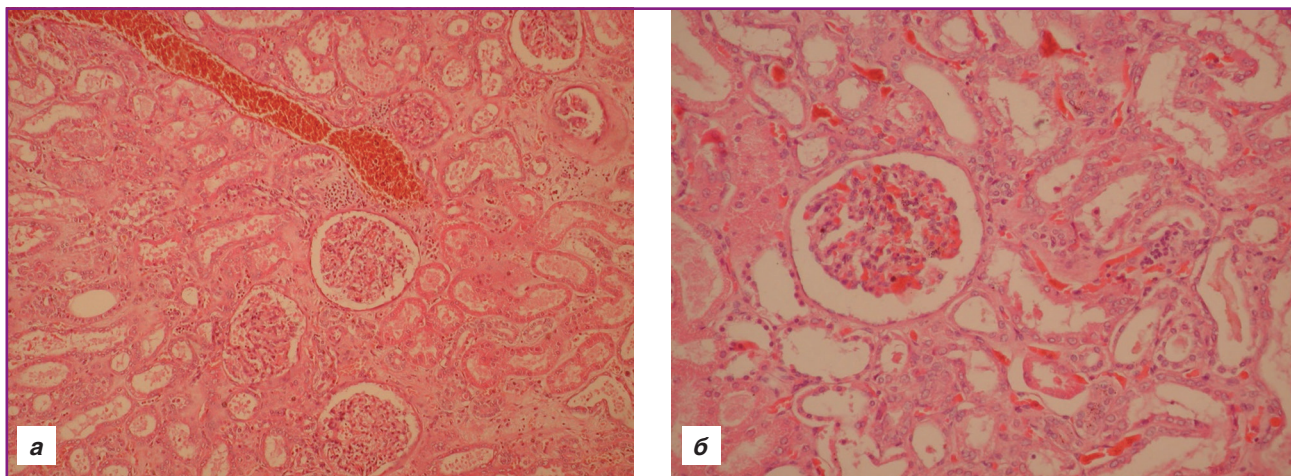
При госпіталізації об'єктивно стан хворого був середнього ступеня тяжкості. Експрес-тест на COVID-19 був позитивний. Температура тіла — 38,3 °С. Шкірні покриви були чисті й бліді. Перкуторно над легеньми відзначалося притуплення легеневого звуку, аускультативно — жорстке дихання, одиничні сухі хрипи. Частота дихальних рухів — 22/хв. Тони серця ритмічні. Частота серцевих скорочень — 102/хв. Артеріальний

тиск — 130/80 мм рт.ст. Живіт не був збільшений у розмірах, при пальпації був м'який і безболісний. Периферичних набряків не було виявлено. У хворого були задокументовані наступні зміни лабораторних показників крові: збільшення сечовини, креатиніну, сечової кислоти; зниження абсолютної і відносної кількості лімфоцитів, еритроцитів, гемоглобіну, гематокриту, тромбоцитів; зниження загального білка; збільшення С-реактивного білка. При дослідженні сечі було виявлено зміну її прозорості (мутна сеча), збільшена кількість білка і наявність глюкози. Результати лабораторних методів дослідження дозволили лікарям запідозрити у хворого відторгнення ниркового трансплантату.

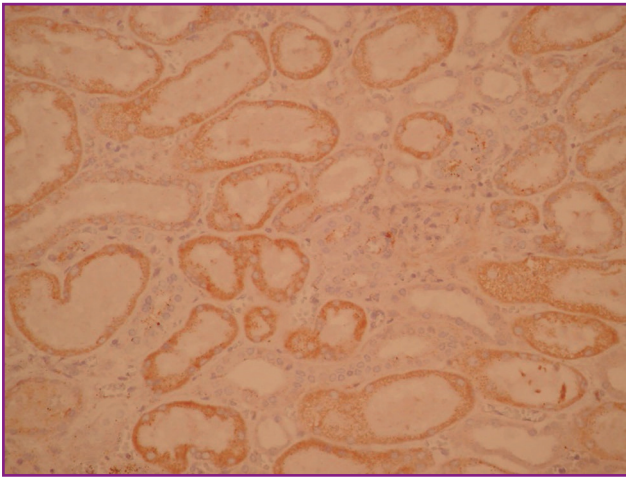
04.01.2022 о першій годині ночі стан хворого різко погіршився, реєструвалося зниження показника насичення крові киснем, зниження артеріального тиску, у зв'язку з чим хворий був негайно переведений до відділення реанімації та інтенсивної терапії. О пів на сьому ранку було констатовано біологічну смерть.

Під час проведення розтину були виявлені велико-вагові легені з наявністю на розрізі в нижніх частках ділянок темно-червоного кольору. З поверхні розрізу легень стікала піниста рідина рожево-червоного кольору. При гістологічному дослідженні легень була виявлена класична інтерстиційна вірусна пневмонія з наявністю характерних мікроскопічних ознак ексудативної та проліферативної фаз.

При гістологічному дослідженні нирки були виявлені структурні зміни в паренхіматозному і стромальному компонентах (рис. 1). У гломерулярному апараті реєструвалися повнокров'я і гострі тромби в капілярах; набряк і дегенеративні зміни мезангіальних та ендотеліальних клітин; вогнищева проліферація мезангіальних клітин; наявність у просвіті частини капілярів лімфогістіоцитарної інфільтрації; нерівномірне вогнищеве потовщення або розщеплення базальної мембрани капсули Боумена; поодинокі кісти. У тубулярній частині нефрона були виявлені дегенеративні зміни (за типом зернистої, вакуольної/балонної, гіа-



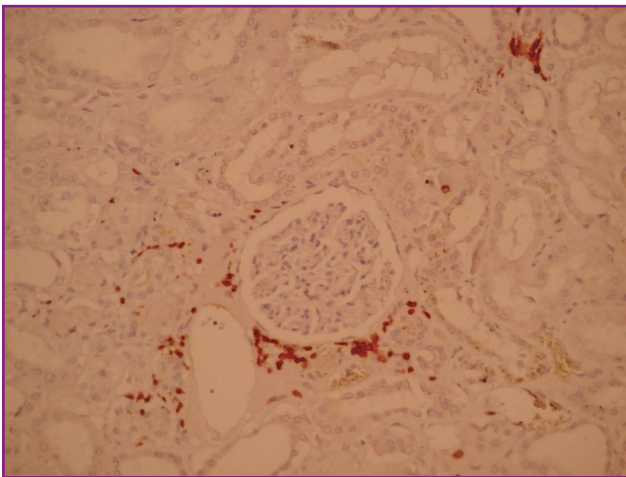
**Рисунок 1. Дегенеративні й некротичні зміни, порушення гемодинаміки, вогнищева лімфоїдно-гістіоцитарна інфільтрація в нирці. Забарвлення гематоксиліном та еозином: а)  $\times 100$ ; б)  $\times 200$**



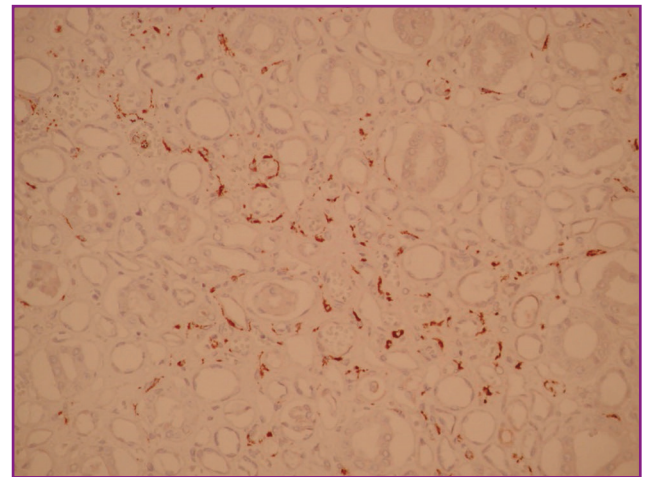
**Рисунок 2. Позитивна експресія МКА до C4d у канальцях і деяких перитубулярних капілярах. ІГХД із МКА до C4d, × 200**

ліново-краплинної дистрофії); некроз груп ендотеліоцитів; вогнищеве потовщення і розщеплення тубулярної базальної мембрани. У просвіті канальців були виявлені білкові маси, злушені клітини, поодинокі гіалінові циліндри. Частина канальців була з різко звуженим просвітом за рахунок виражених дегенеративних змін. Перитубулярні капіляри були з вираженими гемодинамічними порушеннями, у частині яких була виявлена лімфоїдно-гістіоцитарна інфільтрація. У стромі була виявлена вогнищева лімфоїдно-гістіоцитарна інфільтрація різної локалізації, гемодинамічні порушення, лімфоїдно-гістіоцитарна інфільтрація в стінках судин.

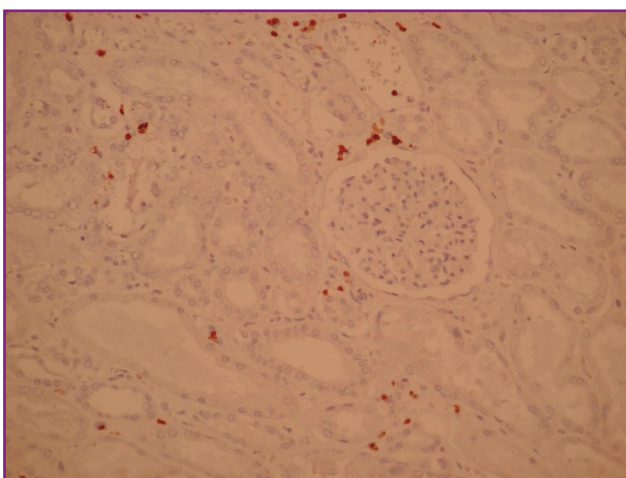
При ІГХД із МКА до C4d були виявлені вогнищеві гранулярні й невеликі лінійні депозити в клубочках уздовж базальної мембрани капілярів від + до ++; у зоні мезангіуму — гранулярні депозити від + до ++; нерівномірне позитивне забарвлення частини перитубулярних капілярів; у базальній мембрані в окремих



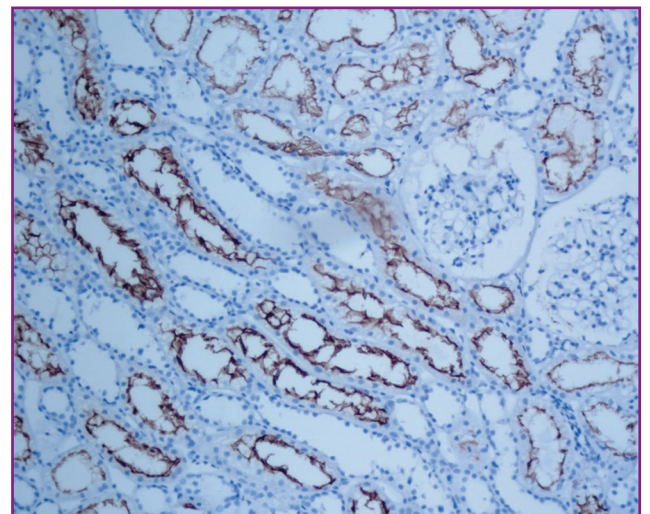
**Рисунок 3. CD3<sup>+</sup>-клітини перигломерулярно, периваскулярно, поміж окремими канальцями і в епітелії частини канальців. ІГХД із МКА до CD3, × 200**



**Рисунок 5. CD68<sup>+</sup>-клітини перигломерулярно, периваскулярно, поміж окремими канальцями і в епітелії частини канальців. ІГХД із МКА до CD68, × 100**



**Рисунок 4. CD20<sup>+</sup>-клітини перигломерулярно, периваскулярно, поміж окремими канальцями і в епітелії частини канальців. ІГХД із МКА до CD20, × 200**



**Рисунок 6. Нерівномірна експресія ACE2 в паренхімі нирки. ІГХД із МКА до ACE2, × 100**

каналцях — від + до +++; позитивна експресія в епітелії частини каналців — від + до +++ (рис. 2).

При ІГХД із МКА до CD3 були виявлені CD3<sup>+</sup>-клітини від помірної до великої кількості в клітинних інфільтратах різної локалізації, периваскулярно, вогнищево поміж окремими каналцями, в епітелії частини каналців (рис. 3). При ІГХД із МКА до CD20 були визначені поодинокі CD20<sup>+</sup>-клітини в ділянках клітинної інфільтрації, поміж окремими каналцями, в епітелії частини каналців (рис. 4). При ІГХД із МКА до CD68 була визначена величезна кількість CD68<sup>+</sup>-клітин у клітинних інфільтратах різної локалізації, поміж окремими каналцями, в епітелії частини каналців (рис. 5).

При ІГХД із МКА до ACE2 було виявлено вогнищево зниження експресії даного МКА в паренхімі нирки (рис. 6). Зниження і дефіцит ACE2 обумовлені, як відомо, вірусною інвазією [4].

## Висновки

Результати проведеного комплексного морфологічного дослідження дозволили виявити характерні гістологічні, гістохімічні й імуногістохімічні ознаки гострого відторгнення ниркового трансплантату анти-тіло-опосередкованого і клітинно-опосередкованого генезу. Розвиток останнього, з нашої точки зору, був обумовлений наявністю у хворого COVID-19. Проведений нами клініко-морфологічний аналіз випадку з практики свідчить про необхідність індивідуального

підходу до даної категорії хворих з метою своєчасної діагностики, лікування і превенції COVID-19.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці статті.

## References

1. Faour WH, Choib A, Issa E, et al. Mechanisms of COVID-19-induced kidney injury and current pharmacotherapies. *Inflamm Res.* 2022 Jan;71(1):39-56. doi: 10.1007/s00011-021-01520-8.
2. Lisovyi VM, Andonievna NM, Zheliezniukova MO, Valkovska TL. Our experience in the management of renal transplant recipients in the COVID-19 pandemic. *Medicine Today and Tomorrow.* 2022;91(1):83-89. doi: org/10.35339/msz.2022.91.1.laz.
3. Jeong HJ. Diagnosis of renal transplant rejection: Banff classification and beyond. *Kidney Res Clin Pract.* 2020 Mar 31;39(1):17-31. doi: 10.23876/j.krcp.20.003.
4. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med.* 2020 Jun;76:14-20. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.037.

Отримано/Received 16.03.2023

Рецензовано/Revised 02.03.2023

Прийнято до друку/Accepted 12.03.2023 ■

### Information about authors

Vladyslav M. Demchenko, MD, PhD, Professor, Director, V.I. Shapoval Regional Medical Clinical Center of Urology, Nephrology and Andrology, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3606-1799>  
Mykhailo S. Myroshnychenko, MD, PhD, Professor, Acting Head of the Department of General and Clinical Pathophysiology named after D.O. Alpern, Kharkiv National Medical University; <https://orcid.org/0000-0002-6920-8374>

Maryna M. Tsybalyk, 3<sup>rd</sup> year student of the 1<sup>st</sup> Faculty of Medicine, Kharkiv National Medical University; <https://orcid.org/0009-0003-1702-0737>

Victor L. Lysachenko, Head of the Kidney Transplantation Department, V.I. Shapoval Regional Medical Clinical Center of Urology, Nephrology and Andrology, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0005-3935-373X>

Olena O. Dyadyk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pathologic Anatomy and Forensic Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9912-4286>

Maryna O. Zheliezniukova, PhD, Nephrologist, V.I. Shapoval Regional Medical Clinical Center of Urology, Nephrology and Andrology, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9048-4560>

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

V.M. Demchenko<sup>1</sup>, M.S. Myroshnychenko<sup>2</sup>, M.M. Tsybalyk<sup>3</sup>, V.L. Lysachenko<sup>1</sup>, O.O. Dyadyk<sup>3</sup>, M.O. Zheliezniukova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V.I. Shapoval Regional Medical Clinical Center of Urology and Nephrology, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

<sup>3</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### COVID-19 as a cause of acute kidney transplant rejection: clinical and morphological analysis of a fatal case report

**Abstract.** COVID-19 against the background of the respiratory system damage often causes changes in the morpho-functional state of the kidneys, accelerates the progression and development of complications of chronic kidney disease, and is the cause of a high mortality rate in kidney transplant recipients. In the article, the authors conduct a detailed clinical and morphological analysis of a fatal case report of acute kidney transplant rejection of antibody-mediated and cell-mediated genesis, the development of

which was determined by the presence of COVID-19 in the patient. The authors emphasize that the morphological study is crucial for the diagnosis of renal transplant rejection. This clinical and morphological analysis of a case report shows the need for an individual approach to this category of patients for the purpose of timely diagnosis, treatment and prevention of COVID-19.

**Keywords:** COVID-19; kidney transplant rejection; case report; clinical and morphological analysis