



Оригинальная статья

Возможное влияние заболеваний кожи вирусной этиологии и других вирусных инфекций на частоту развития и тяжесть течения COVID-19 у пациентов после трансплантации почки

Перлина А.Д.¹ • Александров И.В.² • Прокопенко Е.И.¹ • Терентьев А.В.² • Куликов П.А.²

Перлина Анастасия Дмитриевна – врач-дерматовенеролог отделения телемедицинских технологий¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0629-1270>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (926) 795 95 92.
E-mail: a_perlina@bk.ru

Александров Илья Вячеславович – канд. мед. наук, доцент, заместитель главного врача по клинико-экспертной работе²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2628-1640>. E-mail: argenza@mail.ru

Прокопенко Елена Ивановна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отделения трансплантации почки, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7686-9816>.
E-mail: renalnephron@gmail.com

Терентьев Алексей Вячеславович – врач-уролог отделения урологии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4711-9837>. E-mail: terentyevalex1988@gmail.com

Куликов Павел Алексеевич – врач-уролог отделения урологии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1388-4242>. E-mail: pavelka280795@gmail.com

Актуальность. У пациентов после пересадки солидных органов COVID-19 отличается, как правило, более тяжелым течением и нередко сопровождается жизненно опасными осложнениями. Выявление дополнительных факторов, определяющих риск развития новой коронавирусной инфекции и тяжесть ее течения, может оказать существенное влияние на определение тактики ведения реципиентов после трансплантации почки.

Цель – установить возможность перекрестной иммунизации между кожными заболеваниями вирусной этиологии и COVID-19.

Материал и методы. В период с мая 2020 по февраль 2021 г. было обследовано 180 пациентов после трансплантации почки (давность трансплантации – от 2 месяцев до 26,5 года). Пациенты были разделены на две группы: в группу I (68 человек) вошли перенесшие подтвержденное заболевание COVID-19 в средней или тяжелой форме, в группу II (112 человек) – не имевшие в анамнезе клинических проявлений новой коронавирусной инфекции (не болевшие или перенесшие бессимптомную форму заболевания). В течение периода наблюдения, составившего в среднем 71 (от 2 до 318) месяц, пациентам в среднем дважды было проведено клинико-лабораторное обследование: осмотр дерматологом и определение антител к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типа, цитомегаловирусу, вирусу папилломы человека (ВПЧ), вирусу Эпштейна – Барр и SARS-CoV-2.

Результаты. У реципиентов с ВПЧ-ассоциированными кожными проявлениями частота развития COVID-19 была значимо ниже, чем у реципиентов, их не имеющих, – 30,4% (34/112)

и 50% (34/68) соответственно ($p=0,011$). Частота развития новой коронавирусной инфекции не различалась в группах пациентов с кожными проявлениями, вызванными вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типа, и без них. Среди реципиентов, серопозитивных по отношению к вирусу Эпштейна – Барр, перенесших COVID-19 было значимо меньше по сравнению с серонегативными пациентами – 26,2% (28/107) и 54,8% (40/73) соответственно ($p=0,0002$).

Заключение. Наличие ВПЧ-ассоциированных кожных проявлений или сывороточных антител к вирусу Эпштейна – Барр у реципиентов ренальных трансплантатов ассоциируется с меньшей частотой развития среднетяжелых и тяжелых форм COVID-19. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения возможности перекрестной иммунизации SARS-CoV-2 с другими инфекциями.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, трансплантация, вирус папилломы человека, вирус Эпштейна – Барр

Для цитирования: Перлина АД, Александров ИВ, Прокопенко ЕИ, Терентьев АВ, Куликов ПА. Возможное влияние заболеваний кожи вирусной этиологии и других вирусных инфекций на частоту развития и тяжесть течения COVID-19 у пациентов после трансплантации почки. Альманах клинической медицины. 2021;49(8):509–515. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-066.

Поступила 02.12.2021; доработана 29.12.2021; принята к публикации 30.12.2021; опубликована онлайн 18.01.2022

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр»; 404120, Волгоградская область, г. Волжский, ул. им. генерала Карбышева, 86, Российская Федерация



Клиническая картина COVID-19 неоднородна: от малозаметных симптомов до критических и летальных форм с дыхательной недостаточностью, септическим шоком или полиорганной дисфункцией. У реципиентов после пересадки солидных органов COVID-19 отличается, как правило, более тяжелым течением и нередко сопровождается жизненно опасными осложнениями [1, 2]. При этом тяжесть течения может зависеть от особенностей иммуносупрессивной терапии, наличия дополнительных факторов риска и своевременности начала патогенетической терапии.

Ранняя диагностика коронавирусной инфекции нередко затруднена в связи с тем, что тесты на SARS-CoV-2 rRT-PCR с использованием назофарингеальных мазков могут быть ложноотрицательными из-за некорректного отбора проб, а также вследствие проксимальной миграции основной вирусной нагрузки и мутаций гена вируса [3, 4].

Выявление дополнительных факторов, обуславливающих риск развития и тяжесть течения новой коронавирусной инфекции, может оказать существенное влияние на выбор тактики ведения реципиентов после трансплантации почки. Мы определили антитела к наиболее распространенным вирусам и проанализировали клинические проявления этих заболеваний у пациентов после пересадки почки, перенесших среднетяжелую или тяжелую форму COVID-19, и у не болевших реципиентов.

Целью исследования была оценка возможного влияния кожных инфекций вирусной этиологии и наличия антител к наиболее распространенным среди реципиентов ренальных трансплантатов вирусным инфекциям на частоту развития и форму клинического течения COVID-19.

Материал и методы

В период с мая 2020 по февраль 2021 г. было обследовано 180 пациентов после трансплантации

почки со сроками наблюдения после операции от 2 месяцев до 26,5 года. Пациенты находились на амбулаторном наблюдении или стационарном лечении в Волгоградском областном уронефрологическом центре и Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф. Владимирского.

Исследование было наблюдательным, ретроспективно-проспективным, со средним периодом наблюдения 71 (от 2 до 318) месяц. Критериями включения в анализ служили наличие у пациента функционирующего ренального трансплантата вне зависимости от возраста, трудовой деятельности и срока после операции; наличие осмотров дерматологом; наличие данных определения в крови антител к вирусам простого герпеса, цитомегаловируса, вируса Эпштейна – Барр, SARS-CoV-2. Критерием исключения был уход пациента из-под наблюдения.

Все пациенты были разделены на две основные группы: группу I (68 пациентов) составили перенесшие подтвержденное заболевание COVID-19 в средней или тяжелой форме, группу II (112 пациентов) – не имевшие в анамнезе клинических проявлений новой коронавирусной инфекции в течение периода наблюдения (табл. 1).

Использовали классификацию COVID-19 по степени тяжести (согласно временным методическим рекомендациям Минздрава России): легкое течение (температура тела < 38 °С, кашель, слабость, боли в горле, отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения); среднетяжелое течение (температура тела > 38 °С, частота дыхательных движений > 22 в минуту, одышка при физических нагрузках, изменения при компьютерной томографии (рентгенографии), типичные для вирусного поражения, SpO₂ < 95%, С-реактивный белок сыворотки крови > 10 мг/л); тяжелое течение (частота дыхательных движений > 30/мин, SpO₂ ≤ 93%, PaO₂/FiO₂ ≤ 300 мм рт. ст., снижение уровня сознания, агитация, нестабильная гемодинамика, изменения в легких при компьютерной

Таблица 1. Основные клинические характеристики реципиентов ренальных трансплантатов

Параметр	Реципиенты, перенесшие COVID-19 (n = 68)	Реципиенты, у которых не было клинических проявлений COVID-19 (n = 112)
Возраст, медиана (мин. – макс.), годы	47 (26–66)	50 (20–72)
Пол, м/ж, абс. (%)	37 (54,4) / 31 (45,6)	80 (71,42) / 32 (28,57)
Период после трансплантации, медиана (мин. – макс.), мес.	86 (2–225)	70,5 (15–318)
Основная иммуносупрессивная терапия: такролимус / циклоспорин А, абс. (%)	52 (76,4) / 13 (19,1)	93 (83) / 23 (20,53)



томографии (рентгенографии), лактат артериальной крови > 2 ммоль/л, qSOFA > 2 баллов); крайне тяжелое течение (стойкая фебрильная лихорадка, острый респираторный дистресс-синдром, острая дыхательная недостаточность с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляция легких), септический шок, полиорганная недостаточность, изменения в легких при компьютерной томографии (рентгенографии), типичные для вирусного поражения критической степени, или картина острого респираторного дистресс-синдрома.

Пациентов осматривали 2 дерматолога (дерматолог имелся на обеих клинических базах; не менее одного осмотра, в среднем 2 раза в течение периода наблюдения) с целью выявления кожных заболеваний вирусной этиологии. Кроме того, все вошедшие в исследование пациенты в течение этого периода в среднем дважды были обследованы на антитела IgM и IgG к вирусу простого герпеса, вирусу папилломы человека (ВПЧ), цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна – Барр, SARS-CoV-2. Иммуноглобулины классов M и G к вирусам определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Положительным результатом присутствия антител к инфекциям считали обнаружение хотя бы одного из классов иммуноглобулинов (Ig) в сыворотке крови.

Все пациенты подписали информированные согласия на обследование (лечение), использование их медицинских данных в обезличенной форме в научных целях.

Статистический анализ выполняли в программе IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Company, США). При обработке данных применялся непараметрический статистический метод – критерий хи-квадрат Пирсона. Для выборок маленьких размеров применялся точный тест Фишера. Рассчитывали абсолютные и относительные частоты – n (%). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Среди заболеваний кожи вирусной этиологии наиболее часто регистрировали проявления простого герпеса – у 70 (38,9%) реципиентов, а также ВПЧ-ассоциированные заболевания – 112 (62,2%). Оказалось, что среди пациентов с ВПЧ-ассоциированными кожными проявлениями частота развития COVID-19 была значительно ниже, чем у реципиентов, их не имеющих, – 30,4 и 50% ($p = 0,011$) соответственно (табл. 2). Не было выявлено различий в частоте коронавирусной инфекции с клиническими проявлениями

Таблица 2. Частота COVID-19 у реципиентов ренальных трансплантатов в зависимости от наличия кожных заболеваний вирусной этиологии

Кожные проявления, локализация	Частота COVID-19, абс. (%)		Значение <i>p</i>
	кожные проявления обнаружены	кожные проявления отсутствуют	
ВПЧ-ассоциированные проявления:	34/112 (30,4)	34/68 (50,0)	0,011
папилломы	26/92 (28,3)	42/88 (47,7)	0,009
голова, шея	10/46 (21,7)	58/134 (43,3)	0,013
туловище	9/26 (34,6)	59/154 (38,3)	0,828
верхние конечности	7/17 (41,2)	61/163 (37,4)	0,796
нижние конечности	0/3 (0)	68/177 (38,4)	0,291
себорейный кератоз	5/10 (50,0)	63/170 (37,1)	0,507
голова, шея	3/5 (60,0)	65/175 (37,1)	0,368
туловище	2/5 (40,0)	66/175 (37,7)	1
верхние конечности	1/2 (50,0)	67/178 (37,6)	1
нижние конечности	0/1 (0)	68/179 (38,0)	1
бородавки	5/10 (50,0)	63/170 (37,1)	0,507
голова, шея	0/0	68/180 (37,8)	1
туловище	0/0	68/180 (37,8)	1
верхние конечности	3/7 (42,9)	65/173 (37,6)	1
нижние конечности	2/4 (50,0)	66/176 (37,5)	0,634
Вызванные вирусом герпеса 1-го, 2-го типа:	29/70 (41,4)	39/110 (35,5)	0,435
лабиальный герпес	29/57 (50,9)	39/123 (31,7)	0,020
генитальный герпес	5/10 (50,0)	63/170 (37,1)	0,507
герпес кожи и слизистых	3/4 (75,0)	65/176 (36,9)	0,152

ВПЧ – вирус папилломы человека

в зависимости от наличия себорейного кератома (рис. 1) и бородавок различной локализации (рис. 2), однако в группе пациентов с папилломами COVID-19 развивался реже – в 28,3% случаев по сравнению с 47,7% у реципиентов без папиллом ($p = 0,009$). По локализации папилломы (рис. 3) распределялись в общей когорте пациентов следующим образом: в области головы и шеи – у 46 из 180 реципиентов (25,5%), на коже туловища – у 26 (14,4%), верхних конечностей – у 17 (9,4%), нижних конечностей – у 3 (1,7%).

Частота развития коронавирусной инфекции не различалась в группах пациентов с кожными

Таблица 3. Частота COVID-19 у реципиентов ренальных трансплантатов в зависимости от наличия сывороточных антител к некоторым распространенным вирусам

Вирусные инфекции	Частота COVID-19, абс. (%)		Значение <i>p</i>
	иммуноглобулины М и/или G обнаружены	иммуноглобулины М и G отсутствуют	
Вирус простого герпеса 1-го, 2-го типа	15/37 (40,5)	53/143 (37,1)	0,707
Цитомегаловирус	35/90 (38,9)	33/90 (36,7)	0,878
Вирус Эпштейна – Барр	28/107 (26,2)	40/73 (54,8)	0,0002
SARS-CoV-2	62/77 (80,5)	6/103 (5,8)	< 0,0001

**Рис. 1.** Себорейный кератоз на коже шеи**Рис. 2.** Бородавка на коже ладони**Рис. 3.** Множественные акрохордоны кожи шеи

проявлениями, вызванными вирусами герпеса 1-го и 2-го типа, и без них (см. табл. 2), однако в группе пациентов с хотя бы одним эпизодом лабиального герпеса частота перенесенной коронавирусной инфекции с клиническими проявлениями была выше.

Далее был проведен анализ частоты COVID-19 в зависимости от наличия антител (IgM и IgG) в сыворотке крови к наиболее распространенным среди реципиентов ренальных трансплантатов вирусам (табл. 3). Не было выявлено значимых различий в частоте перенесенного COVID-19 в зависимости от присутствия антител к вирусам простого герпеса и цитомегаловирусу, но среди реципиентов, серопозитивных по отношению к вирусу Эпштейна – Барр, было значимо меньше перенесших COVID-19 по сравнению с серонегативными пациентами – 26,2 и 54,8% соответственно ($p = 0,0002$).

Связь наличия антител к SARS-CoV-2 и факта перенесенного COVID-19 закономерна, однако при этом получилось, что у 6 переболевших антитела не выработались, а 15 пациентов из группы не болевших фактически бессимптомно перенесли COVID-19. Мы выделили этих 15 пациентов в отдельную подгруппу и посмотрели у них распределение исследуемых признаков. Клинические проявления простой герпетической инфекции отметили у 2 пациентов (13,3%),



у 1 из них были обнаружены антитела к вирусам герпеса 1-го и 2-го типа (6,6%). У значительной части – 10 из 15 пациентов (66,6%) – были выявлены ВПЧ-ассоциированные заболевания (папилломы – у 7 (46,6%), себорейный кератоз – у 2 (13,3%), бородавки – у 1 (6,6%)). Антитела к цитомегаловирусу были обнаружены у 8 реципиентов (53,3%) из этой подгруппы, к вирусу Эпштейна – Барр – у 11 (73,3%).

Обсуждение и заключение

Клинические признаки COVID-19 в начале болезни неспецифичны и могут включать самые разнообразные симптомы: лихорадку, кашель, усталость, анорексию, одышку, выделение мокроты, миалгию, ринорею, аносмию, головную боль, озноб [5, 6]. Течение заболевания у реципиентов ренальных трансплантатов, как правило, отличается стремительным развитием и нередко может приводить к смертельному исходу. Что касается профилактики новой коронавирусной инфекции, большие надежды связывают с применением специфичных вакцин, показавших высокую эффективность в общей популяции [7].

Вакцинация против целого ряда инфекций довольно широко практикуется у пациентов на диализе, ожидающих трансплантацию. Однако после пересадки почки она малоэффективна, так как на фоне постоянной иммуносупрессии не приводит к формированию полноценного клеточного и гуморального иммунитета. В то же время любой взрослый человек не может быть полностью иммунологически наивным [8]. При контакте с новой инфекцией существующая память системы перекрестно-реактивного распознавания позволяет Т- и В-клеткам быстрее реагировать на множество антигенов. Активация перекрестно-реактивной памяти Т- и В-клеток может привести к защитному иммунитету, но также способна вызвать опасную для жизни гипериммунную реакцию [8, 9].

Перекрестная гетерогенная иммунизация далеко не всегда лимитирована родственными патогенами и может наблюдаться между родственными вирусами [10] и даже между бактериями и вирусами [11]. Иммунокомпетентные CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки распознают пептиды, представленные на поверхности антигенпрезентирующих клеток, связанные с молекулами лейкоцитарных антигенов человека (HLA) I и II классов соответственно. Таким образом, можно выявлять эпитопы CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток путем определения связывания пептида с молекулами HLA I и II классов [12]. Для реализации перекрестной реактивности Т-клеток оба пептида, в том числе эквивалентный

пептиду SARS-CoV-2, связываются с одинаковыми молекулами HLA I и/или II класса. Пептиды, пересекающиеся с эпитопами В-клеток, в определенном соотношении считали перекрестно-реактивными для В-клеточного – антител-опосредованного иммунитета.

Р.А. Reche впервые исследовал возможность перекрестного иммунитета к SARS-CoV-2 к протеому 25 наиболее распространенных патогенных для человека агентов, включая 18 неродственных вирусов и 7 бактерий [12]. Были найдены 595 уникальных пептидов в проанализированных протеомах, соответствующих 551 пептиду из SARS-CoV-2. Это указывает на то, что потенциальные перекрестно-реактивные эпитопы с SARS-CoV-2 различаются для каждого возбудителя. В частности, были обнаружены перекрестные эпитопы коронавируса с вирусами простого герпеса 1, 2-го типов, вирусом герпеса человека 3-го типа, вирусом Эпштейна – Барр, несколькими типами ВПЧ, цитомегаловирусом, бациллой Кальметта – Герена.

Вирусы папилломы человека выступают причиной развития целого ряда кожных заболеваний. При этом ВПЧ обладают определенной тканевой специфичностью. Как правило, ВПЧ 1, 2 и 4-го типов чаще сопутствуют образованию подошвенных бородавок; ВПЧ 2, 4, 26, 27, 29, 57-го типов – вульгарных бородавок; ВПЧ 3, 10, 28, 49-го типов – плоских бородавок [13]. Однако определение подтипов вируса в крови, как и антител к ним, в связи с нестабильностью их присутствия не может быть надежным инструментом диагностики инфекции и иммунитета к ней [14]. Кроме того, массовое систематическое определение множества типов вируса сопряжено с большими расходами и не может эффективно использоваться для скрининга. Именно поэтому в качестве маркера папилломавирусной инфекции мы использовали характерные кожные проявления.

Нами обнаружено, что среди пациентов с ВПЧ-ассоциированными кожными проявлениями частота развития COVID-19 была значимо ниже, чем у реципиентов, их не имеющих, – 30,4 и 50% соответственно ($p=0,011$). Вместе с тем значимых различий в отношении герпесвирусной инфекции не зафиксировано.

Ранее были обнаружены некоторые перекрестные эпитопы цитомегаловируса с SARS-CoV-2. Однако мы не установили возможное влияние наличия антител к цитомегаловирусу на развитие коронавирусной инфекции. В группах пациентов с антителами и без них частота COVID-19 не



различалась. В работе [12] также была выдвинута гипотеза о возможном влиянии перекрестно-реактивных эпитопов на развитие защитных или патологических иммунных ответов и проверена посредством анализа истории иммунного ответа у пациентов как с вирусом Эпштейна – Барр, так и без него, перенесших тяжелую или, наоборот, бессимптомную форму заболевания, вызванного SARS-CoV-2. Существенно меньшая частота развития коронавирусной инфекции у пациентов, имеющих антитела к вирусу Эпштейна – Барр, может служить косвенным подтверждением версии перекрестно-реактивной иммуногенности.

Наше исследование, безусловно, имеет определенные ограничения. Во-первых, мы использовали данные периодических обследований, включая осмотры дерматологом пациентов, которые проводились в среднем 2 раза в течение 2020 г. Во-вторых, в этом исследовании мы не учитывали реципиентов, умерших в течение этого периода. В-третьих, изучаемую когорту пациентов нельзя считать социально и эпидемиологически однородной. В нее вошли работающие и неработающие пациенты разных возрастных категорий, соответственно, в разной степени подвергнутые

изоляционным ограничениям. В связи с вышеперечисленным невозможно учесть все факторы, которые могли оказать влияние на потенциальную вероятность инфицирования как заболевших, так и не болевших пациентов.

Тем не менее пациенты после пересадки почки с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями кожи, а также реципиенты, имевшие антитела к вирусу Эпштейна – Барр, статистически значимо реже заболевали COVID-19. Все это может свидетельствовать о возможной перекрестной иммунизации между вирусом Эпштейна – Барр, ВПЧ и SARS-CoV-2.

Известно, что пациенты после пересадки почки относятся к группе высокого риска развития тяжелых форм новой коронавирусной инфекции. Наличие у реципиентов ВПЧ-ассоциированных кожных проявлений или сывороточных антител к вирусу Эпштейна – Барр ассоциировалось с меньшей частотой развития тяжелых и среднетяжелых форм COVID-19. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения возможности перекрестной иммунизации между SARS-CoV-2 и возбудителями других инфекций. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

А.Д. Перлина – концепция и дизайн исследования, написание текста; И.В. Александров – анализ результатов, написание текста; Е.И. Прокопенко – анализ и интерпретация результатов исследования, редактирование рукописи; А.В. Терентьев – сбор и обработка материала, анализ полученных данных; П.А. Куликов – сбор

и обработка материала, статистическая обработка данных. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. Shingare A, Bahadur MM, Raina S. COVID-19 in recent kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2020;20(11):3206–3209. doi: 10.1111/ajt.16120.
2. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, Seethamraju H, Parides M, Hemmige V, Ross M, Forest S, Goldstein YD, Ajaimy M, Liriano-Ward L, Pynadath C, Loarte-Campos P, Nandigam PB, Graham J, Le M, Rocca J, Kinkhabwala M. Covid-19 and Kidney Transplantation. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2475–2477. doi: 10.1056/NEJMc2011117.
3. Zhang H, Chen Y, Yuan Q, Xia QX, Zeng XP, Peng JT, Liu J, Xiao XY, Jiang GS, Xiao HY, Xie LB, Chen J, Liu JL, Xiao X, Su H, Zhang C, Zhang XP, Yang H, Li H, Wang ZD. Identification of Kidney Transplant Recipients with Coronavirus Disease 2019. *Eur Urol.* 2020;77(6):742–747. doi: 10.1016/j.euro.2020.03.030.
4. Banerjee D, Popoola J, Shah S, Ster IC, Quan V, Phanish M. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney Int.* 2020;97(6):1076–1082. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.018.
5. Imam A, Abukhalaf SA, Imam R, Abu-Gazala S, Merhav H, Khalailah A. Kidney Transplantation in the Times of COVID-19 – A Literature Review. *Ann Transplant.* 2020;25:e925755. doi: 10.12659/AOT.925755.
6. Gandolfini I, Delsante M, Fiaccadori E, Zaza G, Manenti L, Degli Antoni A, Peruzzi L, RIELLA LV, Cravedi P, Maggiore U. COVID-19 in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2020;20(7):1941–1943. doi: 10.1111/ajt.15891.
7. Castells MC, Phillips EJ. Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines. *N Engl J Med.* 2021;384(7):643–649. doi: 10.1056/NEJMr2035343.
8. Agrawal B. Heterologous immunity: Role in natural and vaccine-induced resistance to infections. *Front Immunol.* 2019;10:2631. doi: 10.3389/fimmu.2019.02631.
9. Welsh RM, Fujinami RS. Pathogenic epitopes, heterologous immunity and vaccine design. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5(7):555–563. doi: 10.1038/nrmicro1709.
10. Che JW, Selin LK, Welsh RM. Evaluation of non-reciprocal heterologous immunity between unrelated viruses. *Virology.* 2015;482:89–97. doi: 10.1016/j.virol.2015.03.002.
11. Mathurin KS, Martens GW, Kornfeld H, Welsh RM. CD4 T-cell-mediated heterologous immunity between mycobacteria and poxviruses. *J Virol.* 2009;83(8):3528–3539. doi: 10.1128/JVI.02393-08.
12. Reche PA. Potential cross-reactive immunity to SARS-CoV-2 from common human pathogens and vaccines. *Front Immunol.* 2020;11:586984. doi: 10.3389/fimmu.2020.586984.



13. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных вирусными бородавками [Интернет]. М.; 2015. 13 с. Доступно на: https://www.ismos.ru/guidelines/doc/virusnye_borodavki.pdf. [Russian Society of Dermatovenereologists and

Cosmetologists. Federal guidelines on management of verrucae [Internet]. Moscow; 2015. 13 p. Russian. Available from: https://www.ismos.ru/guidelines/doc/virusnye_borodavki.pdf]

14. Andersson K, Waterboer T, Kirnbauer R, Slutsky K, Iftner T, de Villiers EM, Forslund O,

Pawlita M, Dillner J. Seroreactivity to cutaneous human papillomaviruses among patients with nonmelanoma skin cancer or benign skin lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(1):189–195. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0405.

Potential impact of viral skin diseases and other viral infections on the incidence and severity of COVID-19 in renal transplant patients

A.D. Perlina¹ • I.V. Alexandrov² • E.I. Prokopenko¹ • A.V. Terentyev² • P.A. Kulikov²

Background: COVID-19 in solid organ transplant recipients is usually characterized by more severe disease course and is often associated with life-threatening complications. Identification of additional factors that may affect the risk and severity of the new coronavirus infection could have a significant impact on choosing a management strategy for renal graft recipients.

Aim: To evaluate the possibility of cross-immunity between skin manifestations of viral etiology and COVID-19.

Materials and methods: From May 2020 to February 2021 we examined 180 renal graft recipients with a history of transplantation from 2 months to 26.5 years. All patients were categorized into two groups: group I (n=68), those who had confirmed moderate or severe COVID-19 disease and group II (n=112), those without any history of clinical manifestations of the new coronavirus infection (including those with potentially asymptomatic disease). During the study period which lasted for 71 months on average (range, 2 to 318 months), laboratory workup was performed in all patients (on average, twice): dermatological examination and detection of serum antibodies to herpes simplex virus 1, 2, cytomegalovirus, human papilloma virus (HPV), Epstein-Barr virus, SARS-CoV-2.

Results: In recipients with HPV-associated skin manifestations, the incidence of COVID-19 was

significantly lower than in recipients who did not have them – 30.4% (34/112) and 50% (34/68), respectively (p=0.011). The incidence of new coronavirus infection did not differ in the groups of patients with cutaneous manifestations caused by herpes simplex viruses type 1 and 2, and without them. Among recipients with Epstein-Barr virus seropositivity, there were significantly fewer cases of COVID-19 compared to seronegative patients – 26.2% (28/107) and 54.8% (40/73), respectively (p=0.0002).

Conclusion: HPV-associated dermal manifestations or serum Epstein-Barr virus-seropositivity in renal graft recipients is associated with lower incidence of moderate and severe COVID-19. Further studies are needed to confirm the possibility of cross-immunity against SARS-CoV-2 with other infections.

Key words: SARS-CoV-2, transplantation, human papillomavirus, Epstein-Barr virus

For citation: Perlina AD, Alexandrov IV, Prokopenko EI, Terentyev AV, Kulikov PA. Potential impact of viral skin diseases and other viral infections on the incidence and severity of COVID-19 in renal transplant patients. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(8):509–515. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-066.

Received 2 December 2021; revised 29 December 2021; accepted 30 December 2021; published online 18 January 2022

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

A.D. Perlina, the study concept and design, text writing; I.V. Alexandrov, analysis of the results, text writing; E.I. Prokopenko, analysis and interpretation of the results, text editing; A.V. Terentyev, data collection, management and analysis; P.A. Kulikov, data collection and management, statistical analysis. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

Anastasia D. Perlina – Dermatovenereologist, Department of Telemedicine Technologies¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0629-1270>
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 795 95 92.
E-mail: a_perlina@bk.ru

Ilya V. Alexandrov – MD, PhD, Associate Professor, Deputy Chief Physician for Clinical and Expert Work²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2628-1640>.
E-mail: argenza@mail.ru

Elena I. Prokopenko – MD, PhD, Senior Research Fellow, Surgical Department of Kidney Transplantation; Professor, Chair of Transplantation, Nephrology and Artificial Organs, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7686-9816>. E-mail: renalnephron@gmail.com

Aleksey V. Terentyev – Urologist, Department of Urology²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4711-9837>. E-mail: terentyevalex1988@gmail.com

Pavel A. Kulikov – Urologist, Department of Urology²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1388-4242>. E-mail: pavelka280795@gmail.com

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

² Volgograd Regional Urology Center; 86 Generala Karbysheva ul., Volzhsky, Volgograd Region, 404120, Russian Federation