

Основные терапевтические подходы к ведению больных онкогематологического профиля с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)

Е.Н. Мисюрина^{1,2}, Е.А. Барях^{1,2,3,4}, Н.Ф. Фролова^{1,5}, О.Н. Котенко¹, З.Ю. Мутовина¹, С.С. Андреев¹, Т.Н. Толстых^{1,2}, К.В. Яцков¹, Е.А. Каримова¹, А.Б. Макешова^{1,2}, О.А. Рукавицын², А.В. Мисюрин², Ю.Ю. Поляков^{1,2}, М.А. Мингалимов^{1,2}, Т.С. Чуднова^{1,2}, Д.Э. Гаглоева^{1,2}, Д.Д. Иванова¹, А.И. Конева¹, О.Л. Кочнева¹, Е.Н. Зотина^{1,2}, Е.Ю. Гришина¹, Л.Т. Шимановская¹, В.Н. Якимец¹, Е.И. Желнова^{1,2}

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 123182 Москва, ул. Пехотная, 3;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁵ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127423 Москва, ул. Десятская, 20

Контакты: Елена Николаевна Мисюрина Misyurina_elena@mail.ru

В декабре 2019 г. были зафиксированы случаи тяжелой респираторной инфекции в китайском городе Ухань. Заболевание было вызвано новым, ранее не описанным коронавирусом, структурно близким известному на тот момент вирусу SARS-CoV. Всемирная организация здравоохранения присвоила новому вирусу название SARS-CoV-2, а вызываемому им заболеванию – COVID-19. Проблема COVID-19 обострена быстрой распространенностью вируса SARS-CoV-2 и развитием жизнеугрожающих осложнений, главным из которых является пневмония. От 5 до 10 % пациентов в связи с тяжестью состояния получают лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Первоначально SARS-CoV-2 атакует дыхательную систему и вызывает такие симптомы, как лихорадка, рвота, головная боль, головокружение, общая слабость, диарея. Затем эти симптомы усиливаются разнонаправленно, нередко заболевание может привести к летальному исходу.

Вначале были доступны лишь несколько методов симптоматического лечения, начаты клинические испытания препаратов, ранее показавших свою эффективность при заражении вирусами MERS-CoV и SARS-CoV. Появились временные рекомендации, предлагающие использовать ряд препаратов как в монорежиме, так и в комбинации.

У пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями иммунный ответ на коронавирус SARS-CoV-2 значительно снижен, что объясняет высокий уровень смертности (до 38 %) таких пациентов, госпитализированных по поводу инфекции SARS-CoV-2.

В последнее время стали доступны противовирусные препараты и моноклональные антитела для до- или постконтактной профилактики, а также для раннего лечения COVID-19. Эти методы лечения следует предлагать пациентам с высоким риском тяжелого течения COVID-19 и лицам, у которых не получен ответ на вакцинацию. При этом по мере накопления изменений в генетической структуре вируса некоторые методы лечения могут терять свою клиническую эффективность в отношении новых вариантов.

Сочетание онкогематологического заболевания и новой коронавирусной инфекции обуславливает более тяжелое течение COVID-19 в сравнении с популяцией и высокую летальность. К факторам неблагоприятного прогноза течения новой коронавирусной инфекции у больных гемобластозами относятся возраст старше 60 лет, высокий индекс коморбидности, нозологическая принадлежность к острым лейкозам, особенно к острому миелоидному лейкозу и миелодиспластическому синдрому, статус заболевания (рецидив, прогрессия, а также впервые выявленное заболевание для острых лейкозов), тяжелое течение COVID-19, агранулоцитоз (миелотоксический или опухолевый).

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, пандемия, острый миелобластный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, множественная миелома, лимфопролиферативное заболевание

Для цитирования: Мисюрина Е.Н., Барях Е.А., Фролова Н.Ф. и др. Основные терапевтические подходы к ведению больных онкогематологического профиля с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Онкогематология 2023;18(4_Прил):10–39. DOI: [https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4\(Suppl\)-10-39](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4(Suppl)-10-39)

Basic therapeutic approaches to the management of hematology/oncology patients with new coronavirus infection (COVID-19)

E.N. Misyurina^{1,2}, E.A. Baryakh^{1,2,3,4}, N.F. Frolova^{1,5}, O.N. Kotenko¹, Z.Yu. Mutovina¹, S.S. Andreev¹, T.N. Tolstykh^{1,2}, K.V. Yatskov¹, E.A. Karimova¹, A.B. Makeshova^{1,2}, O.A. Rukavitsyn², A.V. Misyurin², Yu.Yu. Polyakov^{1,2}, M.A. Mingalimov^{1,2}, T.S. Chudnova^{1,2}, D.E. Gagloeva^{1,2}, D.D. Ivanova¹, A.I. Koneva¹, O.L. Kochneva¹, E.N. Zotina^{1,2}, E.Yu. Grishina¹, L.T. Shimanovskaya¹, V.N. Yakimets¹, E.I. Zhelnova^{1,2}

¹City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department; 3 Pekhotnaya St., Moscow 123182, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

⁵A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; 20 Delegatskaya St., Moscow 127423, Russia

Contacts: Elena Nikolaevna Misyurina Misyurina_elena@mail.ru

In December 2019, cases of severe respiratory infection were reported in Wuhan, China. The disease was caused by a new, previously undescribed coronavirus, structurally similar to the then known SARS-CoV virus. The World Health Organization has named the new virus SARS-CoV-2 and the disease it causes COVID-19. The problem of COVID-19 is exacerbated by the rapid spread of the SARS-CoV-2 virus and the development of life-threatening complications, the main of which is pneumonia. Due to the severity of the condition, from 5 to 10 % of patients are treated in intensive care units.

SARS-CoV-2 initially attacks the respiratory system and causes symptoms such as fever, vomiting, headache, dizziness, general weakness, and diarrhea. Then these symptoms intensify in different directions, and the disease can often lead to death.

Initially, only a few methods of symptomatic treatment were available and clinical trials of drugs that had previously shown their effectiveness against infection with the MERS-CoV and SARS-CoV viruses began. Temporary recommendations have appeared suggesting the use of some drugs both in monotherapy and in combination.

In patients with hematologic malignancies, the immune response to the SARS-CoV-2 coronavirus is significantly reduced, which explains the high mortality rate (up to 38 %) of these patients hospitalized for SARS-CoV-2 infection.

Recently, antiviral drugs and monoclonal antibodies have become available for pre- or post-exposure prophylaxis, as well as for early treatment of COVID-19. These treatments should be offered to patients at high risk of severe COVID-19 and to those who have not responded to vaccination. However, as changes in the genetic structure of the virus accumulate, some treatments may lose their clinical effectiveness against new variants.

The combination of hematological malignancies and new coronavirus infection causes a more severe course of COVID-19 compared to the population and high mortality. Factors for an unfavorable prognosis for new coronavirus infection in patients with hematological malignancies include age over 60 years, a high comorbidity index, diagnoses such as acute leukemia, especially acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome, disease status (relapse, progression, as well as newly diagnosed acute leukemia), severe COVID-19, agranulocytosis (myelotoxic or tumor).

Keywords: coronavirus infection, pandemic, acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, multiple myeloma, lymphoproliferative disease

For citation: Misyurina E.N., Baryakh E.A., Frolova N.F. et al. Basic therapeutic approaches to the management of hematology/oncology patients with new coronavirus infection (COVID-19). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023; 18(4_Suppl):10–39. (In Russ.). DOI: [https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4\(Suppl\)-10-39](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4(Suppl)-10-39)

Введение

В декабре 2019 г. были зафиксированы случаи тяжелой респираторной инфекции в китайском городе Ухань [1]. Вскоре удалось установить, что заболевание вызвано новым, ранее не описанным коронавирусом, структурно близким известному на тот момент вирусу SARS-CoV, который был причиной тяжелой респираторной инфекции SARS, наблюдавшейся в азиатских странах в 2002 и 2003 гг. [2]. В связи с этим данному вирусу Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) присвоила название SARS-CoV-2, а вызываемому им заболеванию – COVID-19.

Проблема COVID-19 была обострена очень быстрой распространенностью вируса SARS-CoV-2 и развитием жизнеугрожающих осложнений, главным из которых является пневмония. Серьезность этой проблемы подчеркивает тот факт, что, по разным оценкам, от 5 до 10 % пациентов в связи с тяжестью состояния получают лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [3–5].

Вначале были доступны лишь несколько методов симптоматического лечения. Кроме того, были начаты клинические испытания препаратов, ранее показавших свою эффективность при заражении вирусами

MERS-CoV и SARS-CoV. Появились Временные рекомендации, предлагающие использовать ряд препаратов как в монорежиме, так и в комбинации. Из рекомендуемых препаратов только лопинавир и ритонавир потенциально могли воздействовать напрямую, замедляя репликацию вируса. Другие препараты оказывали опосредованный терапевтический эффект, взаимодействуя с иммунной системой человека. Поскольку заболевание протекает очень быстро, данные подходы были не всегда эффективны.

В качестве важной меры для предотвращения распространения инфекции SARS-CoV-2 и получения объективной клинически значимой информации об инфицированности SARS-CoV-2 больных, поступающих в лечебные учреждения с признаками внебольничной пневмонии, или о переболевших COVID-19 было предусмотрено тестирование населения. Для того чтобы тестирование было информативным, необходимо располагать высокоспецифичными и чувствительными тест-системами, позволяющими оперативно обнаруживать РНК вируса SARS-CoV-2, COVID-19 в носоглоточных мазках, бронхоальвеолярных смывах и в другом биологическом материале от потенциальных больных. Кроме того, необходимы средства обнаружения антител иммуноглобулинов (Ig) классов М и G в крови потенциально инфицированных и/или у больных, а также у переболевших. В настоящее время в России зарегистрировано большое число высокоспецифичных тест-систем для решения этих задач.

Первоначально SARS-CoV-2 атакует дыхательную систему и вызывает такие симптомы, как лихорадка, рвота, головная боль, головокружение, общая слабость, диарея [6]. Затем эти симптомы усиливаются разнонаправленно, нередко заболевание может привести к летальному исходу.

Ряд факторов риска, включая пожилой возраст, перенесенные заболевания и ослабленную иммунную систему, способствуют неблагоприятному исходу. У пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями иммунный ответ на коронавирус SARS-CoV-2 значительно снижен, что объясняет высокий уровень смертности (до 38 %) таких пациентов, госпитализированных по поводу инфекции SARS-CoV-2.

Активная иммунизация является важным элементом предотвращения инфицирования SARS-CoV-2 пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями. Однако иммунный ответ на вакцины против SARS-CoV-2 может быть значительно нарушен, поскольку только у половины пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями развивается поддающийся измерению уровень противовирусных антител. Вариант гематологического злокачественного новообразования, оказывающий влияние на иммунитет, а также некоторые виды терапии, направленные на истощение В-лимфоцитов, обуславливают плохой иммунный ответ на вакцинацию у многих таких больных.

В последнее время стали доступны противовирусные препараты и моноклональные антитела (МКА) для до- или постконтактной профилактики, а также для раннего лечения COVID-19. Эти методы лечения следует предлагать пациентам с высоким риском тяжелого течения COVID-19 и лицам, у которых не получен ответ на вакцинацию. Важно отметить, что по мере накопления изменений в генетической структуре вируса некоторые методы лечения могут терять свою клиническую эффективность в отношении новых вариантов. Таким образом, продолжающаяся пандемия остается серьезной проблемой для пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями и лиц, осуществляющих уход за ними, которым необходимо постоянно следить за научным прогрессом в этой области [7].

Сочетание онкогематологического заболевания и новой коронавирусной инфекции обуславливает более тяжелое течение COVID-19 в сравнении с популяцией и высокую летальность (до 38 %). К факторам неблагоприятного прогноза течения новой коронавирусной инфекции у больных гемобластозами относят возраст старше 60 лет, высокий индекс коморбидности, нозологическую принадлежность к острым лейкозам, особенно к острому миелоидному лейкозу и миелодиспластическому синдрому (рефрактерная анемия с избытком бластных клеток II степени), статус заболевания (рецидив, прогрессия, а также впервые выявленное заболевание для острых лейкозов), тяжелое течение COVID-19, агранулоцитоз (миелотоксический или опухолевый).

Общие положения

При инфицировании онкогематологического больного вирусом SARS-CoV-2 существенно осложняется течение основного заболевания, что требует от лечащего врача предельной собранности и оперативности в принятии обдуманных, научно обоснованных решений при назначении диагностических исследований и определении тактики терапии. Разумной представляется практика вакцинации онкогематологического больного против SARS-CoV-2. Более того, вакцинированы должны быть все, кто близко контактирует с пациентом, — персонал больницы, родственники и лица, ухаживающие за больным.

Необходимо выполнять тестирование на COVID-19 всех онкогематологических больных независимо от того, получают они лечение в стационаре или амбулаторно. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) на выявление COVID-19 пациентам должна выполняться до начала лечения основного заболевания, а также перед проведением каждого курса терапии. Если результат теста на коронавирус положительный, врач оказывается перед непростым выбором: лечить COVID-19 и отложить начало противоопухолевой терапии до подавления инфекции или лечить одновременно оба заболевания.

Следует обратить внимание на ряд сообщений о том, что при проведении химиотерапии онкогематологических больных с COVID-19 наблюдается высокая частота тяжелых осложнений, которая возрастает при увеличении интенсивности противоопухолевого лечения. Важным фактором успеха лечения таких пациентов является статус основного заболевания. К группе неблагоприятного прогноза относятся пациенты на этапе индукционной терапии, с рецидивом и резистентным течением основного заболевания.

Пациенты, страдающие лимфомой, по данным некоторых авторов, заболевают COVID-19 чаще, чем лица с другими видами гемобластозов. Однако эти сведения нуждаются в дополнительной проверке и требуют дальнейших наблюдений.

Таким образом, COVID-19 является существенным фактором риска для онкогематологических больных. Для снижения этого риска следует усилить профилактику данной инфекции. Кроме этого, важно до проведения химиотерапевтического лечения для предотвращения развития нейтропении использовать гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ). Важно отметить, что уже развившаяся нейтропения при инфицировании COVID-19 является противопоказанием к введению Г-КСФ, так как может усугубить развитие цитокинового шторма.

Вакцинация против COVID-19 онкогематологических больных

По данным ВОЗ, в конце января 2023 г. в мире было зарегистрировано 665 млн случаев COVID-19, в России – 22 млн [8]. Пик заболеваемости во всех

странах наблюдается 2 раза в год (зимой и летом). Постепенно эти пики сглаживаются, но следует помнить о риске возникновения новых штаммов, против которых коллективный иммунитет может оказаться слишком слабым. Риск смерти от COVID-19 онкогематологических больных в 1,5 раза превышает таковой для всей популяции [5]. В связи с этим вопрос вакцинации онкогематологических больных является очень острым.

В конце января 2023 г. ВОЗ опубликовала бюллетень, в котором отмечено, что клинические испытания проходят либо уже прошли 176 вакцин против COVID-19, а на стадии доклинических исследований находятся 199 вакцин-кандидатов. Отмечено большое разнообразие подходов к созданию вакцин. Самые распространенные из них (треть) – субъединичные вакцины, 23 % вакцин созданы на основе РНК. Вакцины на основе нереплицирующих вирусов составляют 13 %, столько же – вакцины на основе инактивированного интактного вируса. ДНК-вакцины составляют около 10 %, другие варианты вакцин – от 1 до 4 %, в том числе вакцины на основе вирусоподобных частиц, рекомбинантных белков, полученных в гетерогенных бактериальных системах, живых ослабленных вирусов, антигенпрезентирующих клеток [9].

В России зарегистрированы 7 отечественных вакцин против возбудителя COVID-19 (табл. 1).

Приказ Минздрава России от 13.01.2022 № 8н «Об утверждении перечня медицинских противопоказаний к проведению профилактических прививок против новой коронавирусной инфекции COVID-19» регламентирует использование зарегистрированных в России вакцин против COVID-19 (табл. 2).

Таблица 1. Отечественные вакцины против возбудителя COVID-19

Table 1. Domestic vaccines against the COVID-19 pathogen

Тип Type	Название Name	Производитель Manufacturer
Комбинированные векторные вакцины Combined vector vaccines	Гам-КОВИД-Вак Гам-КОВИД-Вак-М Гам-КОВИД-Вак-Лио Спутник Лайт Gam-COVID-Vac Gam-COVID-Vac-M Gam-COVID-Vac-Lio Sputnik Light	Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи The National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya
Вакцины на основе пептидных антигенов Peptide antigen-based vaccines	ЭпиВакКорона ЭпиВакКорона-Н EpiVacCorona EpiVacCorona-N	Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора State Scientific Center for Virology and Biotechnology "Vector", Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare (Rosпотребнадзор)
Вакцина коронавирусная инактивированная цельновирионная концентрированная очищенная Inactivated whole-virion concentrated purified coronavirus vaccine	КовиВак CoviVac	Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН M. P. Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs, Russian Academy of Sciences

Таблица 2. Показания и противопоказания вакцин для особых групп пациентов

Table 2. Vaccine indications and contraindications for special patient groups

Группа Group	Противопоказанные вакцины Contraindicated vaccines	Показанные вакцины Indicated vaccines
Пациенты со злокачественными новообразованиями Patients with malignant neoplasms	ЭпиВакКорона ЭпиВакКорона-Н КовиВак EpiVacCorona EpiVacCorona-N CoviVac	Гам-КОВИД-Вак Гам-КОВИД-Вак-М Гам-КОВИД-Вак-Лио Спутник Лайт Gam-COVID-Vac Gam-COVID-Vac-M Gam-COVID-Vac-Lio Sputnik Light
Пациенты старше 60 лет Patients over 60 years of age	Гам-КОВИД-Вак-Лио Спутник М ЭпиВакКорона-Н КовиВак Gam-COVID-Vac-Lio Sputnik M EpiVacCorona-N CoviVac	ЭпиВакКорона Гам-КОВИД-Вак Гам-КОВИД-Вак-М Гам-КОВИД-Вак-Лио EpiVacCorona Gam-COVID-Vac Gam-COVID-Vac-M Gam-COVID-Vac-Lio
Беременные и кормящие женщины Pregnant and lactating women	Гам-КОВИД-Вак-Лио КовиВак Спутник Лайт Спутник М ЭпиВакКорона ЭпиВакКорона-Н Gam-COVID-Vac-Lio CoviVac Sputnik Light Sputnik M EpiVacCorona EpiVacCorona-N	Гам-КОВИД-Вак Gam-COVID-Vac

Бессрочными медицинскими противопоказаниями к вакцинации против COVID-19 являются:

- гиперчувствительность к веществам, входящим в состав вакцины, или к вакцине, в состав которой входят аналогичные вещества;
- тяжелые аллергические реакции в анамнезе;
- тяжелые поствакцинальные осложнения на предыдущее введение вакцины или любого из ее компонентов (в случае многокомпонентных вакцин): анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции, судорожный синдром, температура тела выше 40 °С, гиперемия или отек в месте инъекции.

Временными медицинскими противопоказаниями являются:

- острые инфекционные заболевания средней и тяжелой степеней, обострение хронических заболеваний — на период острого заболевания, обострения хронического заболевания или 2–4 нед после выздоровления либо наступления ремиссии;
- острые респираторные вирусные заболевания, протекающие в легкой форме, и инфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта — до нормализации температуры тела.

Национальное регулирование разных стран ограничивает использование некоторых видов вакцин, поэтому необходимо учитывать следующие положения:

- при вакцинации пациентов онкогематологического и гематологического профилей следует руководствоваться национальными рекомендациями;
- последовательность применения и виды допустимых к использованию вакцин определяет регулятор здравоохранения каждой страны отдельно;
- согласно мнению экспертов Европейского общества по трансплантации костного мозга, онкогематологические больные на ранних сроках после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и CAR-T-терапии, особенно на фоне иммуносупрессивной терапии или в случае отягощенного по заболеваниям респираторного тракта анамнеза, должны быть вакцинированы в обязательном порядке.

В связи с тем что титр антител SARS-CoV-2 после вакцинации постепенно снижается, повторную вакцинацию следует проводить своевременно и без учета ранее перенесенного COVID-19.

Эксперты выделяют группы онкогематологических больных, которые могут иметь ослабленный ответ на вакцинацию против SARS-CoV-2 либо не развивать его вовсе. Для этих больных следует проводить профилактику препаратами на основе рекомбинантных антител против COVID-19. К этим группам относятся:

- больные с первичными и вторичными иммунодефицитами, в том числе при развитии реакции

«трансплантат против хозяина» и отторжении трансплантата, с отсутствием или неполным восстановлением иммунитета, нейтропенией $<0,5 \times 10^9/\text{л}$, лимфопенией $<0,2 \times 10^9/\text{л}$;

- после спленэктомии или с функциональной аспленией (например, серповидно-клеточная анемия);
- после анти-B-клеточной терапии (применение МКА против CD20 или CD22, биспецифических агентов, таких как блинатумаб, CD19- или CD22-направленная терапия химерного антигенного рецептора, CAR-T-терапия, ингибиторы тирозинкиназы Брутона);
- после терапии, направленной на Т-клетки (ингибиторы кальциневрина, антитимоцитарный глобулин, алемтузумаб);
- после большого количества курсов химиотерапии;
- после терапии кортикостероидами в высоких дозах (≥ 20 мг на дозу или >2 мг/кг/сут преднизолона или его эквивалента);
- после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, особенно в течение первых 3–6 мес после аутологичной трансплантации и дольше после аллогенной трансплантации.

Основные подходы к терапии

Классификация вариантов проявлений COVID-19, основанная на клинической картине и тяжести возникающих осложнений, включает:

- острую респираторную вирусную инфекцию;
- пневмонию без дыхательной недостаточности;
- пневмонию с острой дыхательной недостаточностью (острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС));
- сепсис, септический шок;
- синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), тромбозы и тромбоэмболии.

В целях выбора адекватной терапевтической стратегии необходимы данные о продолжительности заболевания, клинических проявлениях (лихорадка, частота дыхательных движений, артериальное давление), лабораторных показателях системного воспалительного ответа (С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин), а также о лейкопении и лимфопении на фоне вирусной инфекции, объеме поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии (КТ), наличии осложнений (острой дыхательной недостаточности, ОРДС), требующих респираторной поддержки (низкопоточной или высокопоточной оксигенации,

Таблица 3. Степени тяжести COVID-19: клинико-лабораторные и инструментальные характеристики

Table 3. Severity of COVID-19: clinical, laboratory and instrumental characteristics

Течение COVID-19 COVID-19 course	Сатурация, % Saturation, %	Степень поражения легочной ткани по данным КТ Degree of lung tissue damage according to CT data	Дополнительные критерии Additional criteria
Легкое Mild	≥ 95	0	Температура тела <38 °С, отсутствие пневмонии Fever <38 °C, no pneumonia
Среднетяжелое Moderate	<95	I–II	Температура тела >38 °С, частота дыхательных движений >22 в минуту, уровень С-реактивного белка >10 мг/л, одышка при нагрузке, вирусная пневмония по данным КТ Fever >38 °C, respiratory rate >22 per minute, C-reactive protein level >10 mg/L, dyspnea on exertion, viral pneumonia according to CT data
Тяжелое Severe	≤ 93	II–III	Частота дыхательных движений >30 в минуту, нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление <90 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление <60 мм рт. ст., диурез <20 мл/ч), лактат >2 ммоль/л, >2 баллов по шкале qSOFA Respiratory rate >30 per minute, unstable hemodynamics (systolic blood pressure <90 mmHg, diastolic blood pressure <60 mmHg, urine output <20 mL/h, lactate >2 mmol/L, >2 qSOFA score)
Крайне тяжелое Extremely severe	Инвазивная вентиляция легких/экстракорпоральная мембранная оксигенация Invasive ventilation/extracorporeal membrane oxygenation	III–IV	Острый респираторный дистресс-синдром, острая дыхательная недостаточность, септический шок, полиорганная недостаточность Acute respiratory distress syndrome, acute respiratory failure, septic shock, multiple organ failure

Примечание. КТ – компьютерная томография; qSOFA – быстрая последовательная оценка органной недостаточности.

Note. CT – computed tomography; qSOFA – quick sequential organ failure assessment.

неинвазивной или инвазивной вентиляции легких, экстракорпоральной мембранной оксигенации). Стратификация больных по тяжести течения COVID-19 позволяет выделить терапевтические подходы в соответствии с объемом легочного поражения и развившимися осложнениями (табл. 3) [10].

Этиотропная терапия

Этиотропная терапия – лечение, направленное на элиминацию вируса, включающее противовирусные препараты (в первую очередь ремдесивир), вируснейтрализующие МКА, человеческий Ig против COVID-19.

Ремдесивир – противовирусный препарат из класса нуклеотидных аналогов, ингибирует РНК-зависимую РНК-полимеразу, необходимую для репликации SARS-CoV-2. Показания для назначения препарата: 1-я неделя заболевания, положительный результат ПЦР на выявление COVID-19. Режим дозирования: 200 мг/сут, далее по 100 мг. Продолжительность лечения – 5–10 сут.

Вируснейтрализующие МКА – внутривенные нейтрализующие МКА человеческого IgG1 с активностью против SARS-CoV-2 (как для лечения, так и для постконтактной профилактики пациентов группы высокого риска тяжелого течения COVID-19). Больные гемобластомами относятся к приоритетной группе 1-го уровня для лечения вируснейтрализующими МКА. В настоящее время в г. Москве открыты дневные стационары для лечения пациентов онкогематологического профиля в максимально ранние сроки от начала заболевания.

Общие показания для назначения МКА:

- длительность заболевания до 7 сут включительно от появления первых клинических симптомов;
- положительный результат ПЦР на выявление COVID-19;
- «отрицательный» IgG (серонегативный).

Сотровимаб назначают при легкой и среднетяжелой форме заболевания. Препарат эффективен в отношении омикрон-штамма. Схема лечения: сотровимаб 500 мг + физиологический раствор 100 мл внутривенно капельно со скоростью 10 мл/мин в течение 30 мин. Противопоказания: гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательному веществу (гистидин, сахароза, метионин, полисорбат 80).

Бамланивимаб + этесевимаб используют в комбинации при легкой и среднетяжелой форме заболевания. Режим дозирования: бамланивимаб 700 мг + этесевимаб 1400 мг. Каждый из препаратов разводят в 100 мл физиологического раствора и вводят внутривенно в течение 30 мин каждый однократно последовательно.

Касиривимаб + имдевимаб назначают в комбинации при легкой, среднетяжелой, тяжелой формах заболевания, в том числе при потребности в кислороде, I–II степенях поражения легочной ткани по данным КТ с риском прогрессирования. Режим дозирования:

- при легкой и среднетяжелой формах касиривимаб 600 мг + имдевимаб 600 мг. Каждый из препаратов разводят в 100 мл физиологического раствора и вводят внутривенно капельно в течение 30 мин каждый однократно последовательно;
- при тяжелой форме касиривимаб 1200 мг + имдевимаб 1200 мг внутривенно. Каждый из препаратов разводят в 100 мл физиологического раствора и вводят внутривенно капельно.

Регданвимаб назначают в монорежиме при легкой и среднетяжелой формах заболевания. Режим дозирования: 40 мг/кг массы тела внутривенно капельно в течение 60 мин.

Иммуноглобулин человека против COVID-19. Механизм действия основан на пассивной иммунизации. Показания для назначения Ig против COVID-19:

- высокий риск тяжелого течения;
- легкая, среднетяжелая, тяжелая и крайне тяжелая формы;
- положительный результат ПЦР на выявление COVID-19;
- любые сроки заболевания при «отрицательном» IgG (серонегативном);
- может сочетаться с противовирусной терапией.

Режим дозирования: препарат вводят однократно без разведения внутривенно капельно в дозе 1 мл/кг массы тела в условиях стационара или дневного стационара. Начальная скорость введения – от 0,01 до 0,02 мл/кг массы тела в минуту в течение 30 мин.

Патогенетическая терапия

Особенностью новой коронавирусной инфекции и одним из ведущих патогенетических механизмов, определяющих тяжесть течения заболевания, является так называемый цитокиновый шторм. Согласно существующим в настоящее время представлениям, ОРДС и тяжелая пневмония при COVID-19, связанная с массивными воспалительными инфильтратами в легких, а также повреждения других органов и систем развиваются на фоне высокого уровня цитокинов, определяемых в сыворотке крови. Установлена корреляция низкого уровня сатурации крови и высокой летальности с повышенными уровнями интерлейкинов (IL) 6 и 10 и СРБ. В китайских исследованиях было показано, что у наиболее тяжелых больных, которым требуется лечение в условиях ОРИТ, определялись высокие уровни Г-КСФ, интерферона γ , хемоаттрактантного белка моноцитов 1 и фактора некроза опухоли α . Тем не менее IL-6 был описан как ключевая молекула в патофизиологии цитокинового шторма, способствующая дифференцировке Т-лимфоцитов и активированных В-лимфоцитов и выработке белков острой фазы, а также действующая на многие типы клеток, в том числе эндотелиальные с развитием их дисфункции и эндотелиопатии [11–16].

Эти 2 направления способствуют дальнейшему высвобождению провоспалительных цитокинов

и усилению процессов воспаления, а также приводят к активации тромбоцитов и избыточному образованию мультимеров фактора фон Виллебранда, что инициирует микротромбообразование и запускает ДВС-синдром, ассоциированный с тромбоцитопенией потребления и микроангиопатической гемолитической анемией (вторичная тромботическая микроангиопатия). Есть мнение, что такой вариант тромботической микроангиопатии, подобный тромботической тромбоцитопенической пурпуре, связан со снижением активности ADAMTS13 (дизентегрин-подобной металлопротеазы, расщепляющей фактор фон Виллебранда), так как системное воспаление инфекционной этиологии способно приводить к приобретенному дефициту или ингибированию активности этого фермента. Низкие уровни ADAMTS13 коррелируют с нарастанием мультимеров фактора фон Виллебранда [17]. Таким образом, в целом эффект цитокинов не ограничивается только индукцией воспаления, но приводит также к развитию тяжелой коагулопатии и микроциркуляторных тромбозов, которые лежат в основе развития ОРДС с тяжелой гипоксемией и полиорганной недостаточности и в конечном счете являются причиной фатального исхода [17–21].

Клинико-лабораторные критерии цитокинового шторма

Основные критерии:

- лихорадка $>38^{\circ}\text{C}$;
 - уровень СРБ >15 мг/л.
- Дополнительные критерии:
- активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) ≥ 300 ЕД/л;
 - уровень ферритина >400 нг/мл;
 - уровень D-димера ≥ 1500 нг/мл;
 - количество нейтрофилов/лимфоцитов ≥ 10 ;
 - уровень гемоглобина ≤ 90 г/л и тромбоцитов ≤ 110 тыс.;
 - уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л;
 - уровень IL-6 ≥ 15 пг/мл;
 - уровень аспаратаминотрансферазы (АСТ) ≥ 100 Ед/л.

При наличии 1 основного и 1 дополнительного факторов верифицируют гипериммунную реакцию.

Терапия цитокинового шторма, синдрома активированных макрофагов включает следующие препараты (в монорежиме или в комбинации):

- глюкокортикостероиды (ГКС) (дексаметазон 16–24 мг/сут, метилпреднизолон 250 мг/сут) (только в стационаре!);
- селективные блокаторы семейства янус-киназ (барицитиниб, тофацитиниб) (табл. 4).
- генно-инженерные биологические препараты (ГИБП): блокаторы рецептора IL-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, левелимаб), блокаторы IL-6 (олокизумаб), антагонисты IL-1 (канакинумаб, анакинра) (см. табл. 4).

Глюкокортикостероиды

Показания для назначения:

- цитокиновый шторм (при сохранении лихорадки, маркеров системного воспалительного ответа, несмотря на применение ГИБП или при невозможности их использования);
- прогрессирование легочного процесса со снижением сатурации (уровень насыщения крови кислородом (SpO_2) $<94\%$);
- фаза консолидации с сохраняющейся гипоксемией ($\text{SpO}_2 <94\%$).

Режим дозирования ГКС при прогрессировании легочного процесса со снижением сатурации и в фазу консолидации с сохраняющейся гипоксемией: дексаметазон 8–16 мг внутривенно капельно за 1–2 введения в сутки.

Режим пульс-терапии ГКС при цитокиновом шторме/синдроме активации макрофагов:

- дексаметазон 24 мг внутривенно за 1–2 введения в сутки в течение 3 сут; затем 8–16 мг внутривенно за 1–2 введения в сутки;
- метилпреднизолон 250 мг внутривенно за 1–2 введения в сутки в течение 3 сут; затем 125 мг внутривенно 1 раз в сутки в течение 3 сут с переходом на дексаметазон в дозе 8–16 мг за 1–2 введения в сутки.

Постепенное снижение дозы ГКС с последующей отменой начинают при снижении уровня маркеров системного воспалительного ответа и восстановлении сатурации ($\text{SpO}_2 >94\%$), а также при присоединении вторичной инфекции (бактериальной и/или грибковой).

Противопоказания для назначения генно-инженерной терапии:

- сепсис;
- вирусный гепатит В;
- гиперчувствительность к любому компоненту препарата;
- повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) или АСТ более чем в 5 норм.

При нейтропении $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитопении $<50 \times 10^9/\text{л}$, а также пациентам после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток терапию цитокинового шторма проводят с осторожностью, дозы блокаторов IL-6 и рецептора IL-6 должны быть редуцированы. Предпочтительно дробное введение с интервалом в 1–2 дня для мониторинга ответа и инфекционных осложнений. Минимально эффективные/максимально допустимые дозы ГИБП у пациентов онкогематологического профиля представлены в табл. 5. С учетом частого снижения уровня лихорадки и СРБ после введения блокаторов IL-6/рецептора IL-6 основными маркерами являются улучшение самочувствия пациента, уменьшение дыхательной недостаточности, нормальный уровень прокальцитонина.

Критерии эффективности терапии ГИБП:

- снижение уровня лихорадки;
- снижение уровня СРБ;
- снижение уровня прочих маркеров системного воспалительного ответа.

Таблица 4. Схемы терапии селективными блокаторами семейства янус-киназ и генно-инженерными биологическими препаратами в зависимости от тяжести течения COVID-19 [22]

Table 4. Treatment regimens with selective Janus kinase family blockers and genetically engineered biological drugs depending on the severity of COVID-19 [22]

Течение COVID-19 COVID-19 course	Препарат Drug	Режим дозирования Dosage regimen
Легкое Mild	Барицитиниб или тофацитиниб Baricitinib or tofacitinib	Барицитиниб 4 мг 1 раз в день внутрь или тофацитиниб 10 мг 2 раза в день внутрь в течение 7–14 дней в монорежиме или с ГИБП при высоком риске прогрессирования Baricitinib 4 mg once a day orally or tofacitinib 10 mg twice a day orally for 7–14 days alone or with a GEBD if there is a high risk of progression
	Нетакимаб Netakimab	120 мг подкожно однократно (2 инъекции по 1 мл – 60 мг) 120 mg subcutaneously once (2 injections of 1 mL – 60 mg)
	Левилимаб Levilimab	162–324 мг внутривенно капельно однократно. При недостаточном эффекте повторить введение через 24–48 ч 162–324 mg intravenously as a single dose. If the effect is insufficient, repeat administration after 24–48 hours
	Олокизумаб Olokizumab	64–128 мг (1–2 флакона 160 мг/мл, 0,4 мл) внутривенно капельно. При недостаточном эффекте повторить введение через 24–48 ч. Суммарно вводить не более 256 мг 64–128 mg (1–2 bottles of 160 mg/mL, 0.4 mL) intravenously. If the effect is insufficient, repeat the administration after 24–48 hours. Administer no more than 256 mg in total
	Тоцилизумаб Tocilizumab	200 мг внутривенно. При недостаточном эффекте повторное введение через 12–48 ч. При нейтропении III–IV степеней доза может быть редуцирована в 2 раза 200 mg intravenously. If the effect is insufficient, repeat administration after 12–48 hours. For grades III–IV neutropenia, the dose can be reduced by 2 times
Среднетяжелое Moderate	Барицитиниб или тофацитиниб Baricitinib or tofacitinib	Барицитиниб 4 мг 1 раз в день внутрь или тофацитиниб 10 мг 2 раза в день внутрь в течение 7–14 дней в сочетании с ГИБП Baricitinib 4 mg once daily orally or tofacitinib 10 mg twice daily orally for 7–14 days in combination with GEBD
	Левилимаб Levilimab	324 мг внутривенно однократно. При недостаточном эффекте повторить введение через 24–48 ч 324 mg intravenously as a single dose. If the effect is insufficient, repeat administration after 24–48 hours
	Тоцилизумаб Tocilizumab	4–8 мг/кг внутривенно капельно. При отсутствии эффекта (сохранение лихорадки, повышенного уровня СРБ) повторить введение через 24–48 ч 4–8 mg/kg intravenously. If there is no effect (persistence of fever, increased CRP levels), repeat administration after 24–48 hours
	Сарилумаб Sarilumab	200–400 мг внутривенно капельно. При отсутствии эффекта (сохранение лихорадки, повышенного уровня СРБ) повторить введение через 12–24 ч 200–400 mg intravenously. If there is no effect (persistence of fever, increased CRP levels), repeat administration after 12–24 hours
	Олокизумаб Olokizumab	64–128 мг внутривенно капельно в монорежиме с повторным введением через 24–48 ч при отсутствии эффекта, либо в комбинации с тоцилизумабом, сарилумабом или левилимабом в 1-е сутки при высоком риске прогрессирования, либо в качестве повторного введения через 24–48 ч после введения тоцилизумаба, сарилумаба или левилимаба при недостаточном эффекте 64–128 mg intravenous alone with repeated administration after 24–48 hours if there is no effect, or in combination with tocilizumab, sarilumab or levilimab on day 1 with a high risk of progression, or as repeated administration 24–48 hours after administration of tocilizumab, sarilumab or levilimab if the effect is insufficient
	Канакинумаб Canakinumab	4–8 мг/кг. Разводят 150 мг в 1 мл воды для инъекций, далее вводят во флакон с 250 мл 5 % раствора глюкозы 4–8 mg/kg. Dilute 150 mg in 1 mL of water for injection, then add it to a bottle with 250 mL of 5 % glucose solution
Анакинра Anakinra	100 мг/сут подкожно в течение 7–10 дней 100 mg/day subcutaneously for 7–10 days	

Течение COVID-19 COVID-19 course	Препарат Drug	Режим дозирования Dosage regimen
Тяжелое Severe	Левелимаб Levilimab	324–648 мг внутривенно однократно. При недостаточном эффекте повторить введение через 24–48 ч 324–648 mg intravenously as a single dose. If the effect is insufficient, repeat administration after 24–48 hours
	Тоцилизумаб Tocilizumab	4–8 мг/кг внутривенно капельно. При отсутствии эффекта повторить введение через 24–48 ч 4–8 mg/kg intravenously. If there is no effect, repeat administration after 24–48 hours
	Сарилумаб Sarilumab	200–400 мг внутривенно капельно. При отсутствии эффекта (сохранение лихорадки, повышенного уровня СРБ) повторить введение через 24–48 ч 200–400 mg intravenously. If there is no effect (persistence of fever, increased CRP levels), repeat administration after 24–48 hours
	Олокизумаб Olokizumab	64–128 мг внутривенно капельно в качестве 2-го препарата в комбинации с тоцилизумабом, сарилумабом или левелимабом в 1-е сутки или в качестве повторного введения через 24–48 ч после первого введения тоцилизумаба, сарилумаба или левелимаба при недостаточном эффекте 64–128 mg intravenous as a 2 nd drug in combination with tocilizumab, sarilumab or levelimab on day 1 or as a repeat dose 24–48 hours after the first administration of tocilizumab, sarilumab or levelimab if the effect is insufficient
	Анакинра Anakinra	100–200 мг/сут 1–2 раза в день внутривенно в течение 1–3 дней, 100 мг 2 раза в день в 4-й день, 100 мг однократно в 5-й день 100–200 mg/day 1–2 times a day intravenously for 1–3 days, 100 mg 2 times a day on the 4 th day, 100 mg once on the 5 th day

Примечание. ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; СРБ – С-реактивный белок.

Note. GEBD – genetically engineered biological drugs; CRP – C-reactive protein.

Таблица 5. Минимально эффективные/максимально допустимые дозы генно-инженерных биологических препаратов у пациентов онкогематологического профиля

Table 5. Minimum effective/maximum permissible doses of genetically engineered biological drugs in hematology/oncology patients

Препарат Drug	Минимально эффективная доза, мг Minimum effective dose, mg	Максимально допустимая доза, мг Maximum permissible dose, mg
Тоцилизумаб* Tocilizumab*	200	800
Сарилумаб* Sarilumab*	200	400
Левелимаб Levilimab	162	972
Олокизумаб Olokizumab	64	256
Канакинумаб Canakinumab	150	750
Нетакимаб Netakimab	120	180
Анакинра Anakinra	700	1500

*При нейтропении III–IV степеней минимально эффективная доза может быть снижена в 2 раза.

*For grades III–IV neutropenia, the minimum effective dose can be reduced by 2 times.

Сохраняющиеся лихорадка и высокий уровень СРБ после однократного введения блокаторов ИЛ-6 на фоне лейкопении и лимфопении, как правило, свидетельствуют о продолжающемся цитокиновом шторме и диктуют необходимость повторного введения антицитокиновых препаратов, использования комбинаций, например ГКС и блокаторов ИЛ-6/рецептора ИЛ-6.

В случае появления выраженной лихорадки на фоне повышения уровня прокальцитонина необходим поиск возможного очага инфекции. Объем обследований может варьировать от КТ органов грудной полости, при которой сразу выявляется картина присоединившейся бактериальной инфекции, до расширенного спектра исследований: КТ органов брюшной полости, придаточных пазух носа, эхокардиография, посевы крови из вены, центрального венозного катетера, ротовой полости, прямой кишки, мочи, бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем.

Антикоагулянтная терапия

Антикоагулянтная терапия является неотъемлемой составляющей лечения новой коронавирусной инфекции. Антикоагулянты назначают всем пациентам, находящимся в стационаре, в профилактических или лечебных дозах (при наличии дополнительных факторов риска венозных тромбозных осложнений).

У пациентов, госпитализированных в инфекционный стационар, используют:

- нефракционированный гепарин (НФГ);
- низкомолекулярные гепарины (НМГ);
- синтетические антикоагулянты (фондапаринукс натрия).

Пероральные антикоагулянты назначают только при отсутствии антикоагулянтов для парентерального введения.

Нефракционированный гепарин. Режим дозирования НФГ: при нормальном уровне тромбоцитов и отсутствии гипокоагуляции по данным коагулограммы начальная доза гепарина составляет 10–12 Ед/кг/ч, проводится внутривенная постоянная инфузия. У пациентов с тромбоцитопенией стартовая доза может составлять 250–500 Ед/ч в зависимости от степени нейтропении.

Подбор дозы НФГ осуществляют по активированному частичному тромбопластиновому времени (АЧТВ), целевые значения 1,5 нормы (45–55 с). Первый контроль АЧТВ после перевода на прямой гепарин через 5–6 ч от начала инфузии. После подбора адекватной лечебной дозы гепарина контроль коагулограммы осуществляют ежедневно (табл. 6).

Низкомолекулярные гепарины (далтепарин натрия, надропарин кальция, эноксапарин натрия) назначают в профилактических или лечебных дозах в зависимости от степени тяжести COVID-19, наличия факторов риска развития тромботических осложнений, имеющих нарушения гемостаза (см. табл. 6, табл. 7).

Синтетические антикоагулянты (фондапаринукс натрия). Препарат назначают при гепарин-индуцированной тромбоцитопении у пациентов с гемобластомами. Профилактическая доза 2,5 мг/сут подкожно. Лечебная доза при терапии тромбгеморрагического васкулита и тромбоемболии легочной артерии 5 мг/сут при массе тела до 50 кг, 7,5 мг/сут при массе тела 50–100 кг, 10 мг/сут при массе тела >100 кг.

Пероральные антикоагулянты используют преимущественно на амбулаторном этапе лечения. Режим дозирования представлен в табл. 8.

Лабораторный мониторинг у пациентов, получающих антикоагулянты:

- целевые значения анти-Ха 0,4–0,8 МЕ/мл;
- контроль анти-Ха из интактной вены через 3–4 ч после 3-й инъекции;
- контроль коагулограммы (уровни фибриногена, протромбина, D-димера, АЧТВ, тромбиновое время);
- при гипофибриногемии <2 мг/дл дозу антикоагулянтов тщательно мониторируют, при тяжелой гипофибриногемии <1 мг/дл антикоагулянты отменяют;
- биохимический анализ крови (ЛДГ, АЛТ, АСТ, креатинин, СРБ, общий анализ мочи);
- клинический анализ крови (обязательна оценка уровня тромбоцитов к 7–8-му дню лечения в целях исключения признаков гепарин-индуцированной тромбоцитопении), при снижении уровня тром-

боцитов необходим подсчет уровня тромбоцитов по Фонио.

Причины гепаринорезистентности:

- высокий уровень белков острой фазы (СРБ, фибриногена, фактора VIII);
- высокий уровень фактора фон Виллебранда;
- низкая плазменная активность антитромбина III;
- гепарин-индуцированная тромбоцитопения 2-го типа.

Экстракорпоральная детоксикация и коррекция у пациентов с COVID-19 и гемобластомами

Плазмообмен, или высокообъемный плазмообмен, – одноэтапная процедура афереза, при которой объем эксфузии плазмы составляет 50–70 % от объема циркулирующей плазмы. В качестве замещающего раствора используют донорскую плазму, а также альбумин, кристаллоиды и др.

Каскадная плазмофильтрация – селективный мембранный метод афереза, основанный на двойной фильтрации плазмы, направленный на удаление из плазмы патологического субстрата без использования донорской плазмы или замещающих растворов.

Плазмаферез – неселективный метод экстракорпоральной гемокоррекции, в основе которого лежат удаление плазмы, выделенной из крови посредством центрифужной или мембранной технологии, и замещение ее компонентами крови или кровезаменителями.

Селективная гемосорбция цитокинов используется при тяжелом течении COVID-19 с прогрессированием дыхательной недостаточности на фоне резистентного к терапии цитокинового шторма.

Заместительная почечная терапия с использованием мембран с повышенной адсорбционной способностью и высокой точкой отсечки применяется для купирования цитокинового шторма и лечения острого почечного повреждения.

Селективная гемосорбция липосахаридов используется для терапии тяжелого осложненного течения COVID-19, проявляющегося сепсисом, септическим шоком.

Накопленный клинический опыт уже показал эффективность терапевтического плазмообмена (ТПО) при лечении таких заболеваний и патологических состояний, как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, атипичный гемолитико-уремический синдром, вторичные микроангиопатии, в том числе ДВС-синдром, антитело-опосредованное отторжение трансплантированной почки, васкулит, ассоциированный с действием антинейтрофильных цитоплазматических антител, криоглобулинемия, фокальный сегментарный гломерулосклероз, синдром Гудпасчера, катастрофический антифосфолипидный синдром, синдром Гийена–Барре и др. [19, 23–25].

В целях элиминации провоспалительных цитокинов терапевтический плазмаферез с успехом применялся

Таблица 6. Назначение антикоагулянтов в зависимости от группы пациентов [22]

Table 6. Administration of anticoagulants depending on the patient group [22]

Группа пациентов Patient group	Группа препара- тов Drug group	Целевые показатели Target parameters	Период применения Period of ad- ministration
Госпитализированные пациенты: Hospitalized patients: вне критических состояний гемостаза without critical hemostasis conditions без риска тромботических осложнений without risk of thrombotic complications с легким течением COVID-19 with mild COVID-19 со степенями поражения легоч- ной ткани по данным КТ 0–I with 0–I degrees of lung tissue damage according to CT data	Профилактиче- ские дозы НМГ, введение подкожное Prophylactic doses of LMWH, subcutaneous administration	Контроль анти-Ха-активности: 0,4–0,6 анти-Ха МЕ/мл Контроль анализа крови через 4 ч после введения НМГ, после 3–4 инъекций Control of anti-Xa activity: 0.4–0.6 anti-Xa IU/mL Monitoring the blood test 4 hours after LMWH administration, after 3–4 injections	Весь период госпитализа- ции During full hospitalization period
Госпитализированные пациенты: Hospitalized patients: вне критических состояний гемостаза without critical hemostasis conditions с риском развития тромботичес- ких осложнений with risk of thrombotic complications со средним и тяжелым течением COVID-19 with moderate and severe COVID-19 со степенями поражения легоч- ной ткани по данным КТ I–III with I–III degrees of lung tissue damage according to CT data	Профилактиче- ские/лечебные дозы НМГ или НФГ (выбор и доза препарата на усмотрение лечащего врача) Prophylactic/ therapeutic doses of LMWH or UFH (selection and dose of drug at the discretion of the attending physician)	Контроль анти-Ха-активности: 0,4– 0,6 анти-Ха МЕ/мл для профилактических доз НМГ Контроль анти-Ха-активности: 0,6–0,8 анти-Ха МЕ/мл для лечебных доз НМГ Контроль анти-Ха-активности через 4 ч после 3–4 введений НМГ Контроль дозы НФГ по АЧТВ, целевые значения 1,5 нормы (45–55 с). Первый контроль АЧТВ после перевода на НФГ через 5–6 ч от начала инфузии Control of anti-Xa activity: 0.4–0.6 anti-Xa IU/mL for LMWH prophylactic doses Control of anti-Xa activity: 0.6–0.8 anti-Xa IU/mL for LMWH therapeutic doses Monitoring anti-Xa activity 4 hours after 3–4 administrations of LMWH Monitoring UFH dose by APTT, target values are 1.5 times normal (45–55 seconds). First APTT control after switching to UFH 5–6 hours from the start of infusion	Весь период госпитали- зации During full hospitalization period
Пациенты, находящиеся в ОРИТ: Patients in the ICU: вне критических состояний гемостаза without critical hemostasis conditions с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 with severe and extremely severe COVID-19	Лечебные дозы НМГ или НФГ (выбор и доза препарата на усмотрение лечащего врача) Therapeutic doses of LMWH or UFH (selection and dose of drug at the discretion of the attending physician)	Контроль анти-Ха-активности: 0,6–0,8 анти-Ха МЕ/мл для лечебных доз НМГ Контроль анти-Ха-активности через 4 ч после 3–4 введений НМГ Контроль дозы НФГ по АЧТВ, целевые значения 1,5 нормы (45–55 с). Первый контроль АЧТВ после перевода на НФГ через 5–6 ч от начала инфузии Control of anti-Xa activity: 0.6–0.8 anti-Xa IU/mL for LMWH therapeutic doses Monitoring anti-Xa activity 4 hours after 3–4 administrations of LMWH Monitoring UFH dose by APTT, target values are 1.5 times normal (45–55 seconds). First APTT control after switching to UFH 5–6 hours from the start of infusion	Весь период нахождения в ОРИТ During full ICU period
Пациенты перед выпиской из стационара Patients before hospital discharge	Профилактика тромботических осложнений пероральными антикоагулянта- ми или профи- лактическими дозами НМГ Prevention of thrombotic complications with oral anticoagulants or prophylactic LMWH doses	Контроль анти-Ха-активности не требуется Control of anti-Xa activity is not required	Минимум 30 дней после выписки пациента из ста- ционара At least 30 days after the patient is discharged from the hospital

Примечание. НМГ – низкомолекулярный гепарин; НФГ – нефракционированный гепарин; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Note. LMWH – low molecular weight heparin; UFH – unfractionated heparin; APTT – activated partial thromboplastin time; ICU – intensive care unit.

Таблица 7. Режим дозирования низкомолекулярных гепаринов для лечения COVID-19 у больных гемобластомами [22]

Table 7. Dosage regimen of low molecular weight heparins for COVID-19 treatment in patients with hematological malignancies [22]

Препарат Drug	Профилактическая доза Prophylactic dose	Промежуточная доза Intermediate dose	Лечебная доза Therapeutic dose
Далтепарин натрия Dalteparin sodium	Подкожно 5000 анти-Ха МЕ/мл 1 раз в сутки Subcutaneously 5000 anti-Xa IU/mL once a day	Подкожно 5000 анти-Ха МЕ/мл 2 раза в сутки Subcutaneously 5000 anti-Xa IU/mL 2 times a day	Подкожно 100 анти-Ха МЕ/мл 2 раза в сутки Subcutaneously 100 anti-Xa IU/mL 2 times a day
Надропарин кальция Nadroparin calcium	Подкожно 3800 анти-Ха МЕ/мл (0,4 мл) 1 раз в сутки при массе тела ≤70 кг или 5700 анти-Ха МЕ/мл (0,6 мл) 1 раз в сутки при массе тела >70 кг Subcutaneously 3800 anti-Xa IU/mL (0.4 mL) once daily for body weight ≤70 kg or 5700 anti-Xa IU/mL (0.6 mL) once daily for body weight >70 kg	Подкожно 5700 анти-Ха МЕ/мл (0,6 мл) 2 раза в сутки Subcutaneously 5700 anti-Xa IU/mL (0.6 mL) 2 times a day	Подкожно 86 анти-Ха МЕ/мл 2 раза в сутки Subcutaneously 86 anti-Xa IU/mL 2 times a day
Эноксапарин натрия Enoxaparin sodium	Подкожно 4000 анти-Ха МЕ/мл (40 мг) 1 раз в сутки Subcutaneously 4000 anti-Xa IU/mL (40 mg) once a day	Подкожно 4000 анти-Ха МЕ/мл (40 мг) 2 раза в сутки, возможно увеличе- ние до 50 МЕ/мл (0,5 мг/кг) 2 раза в сутки Subcutaneously 4000 anti-Xa IU/mL (40 mg) 2 times a day, possibly increasing to 50 IU/mL (0.5 mg/kg) 2 times a day	Подкожно 100 анти-Ха МЕ/мл (1 мг/кг) 2 раза в сутки, при кли- ренсе креатинина 15–30 мл/мин 1 мг/кг 1 раз в сутки Subcutaneously 100 anti-Xa IU/mL (1 mg/kg) 2 times a day, with creatinine clearance 15–30 mL/min 1 mg/kg once a day

Таблица 8. Режим дозирования низкомолекулярных гепаринов для лечения COVID-19 у больных гемобластомами [22]

Table 8. Dosage regimen of low molecular weight heparins for COVID-19 treatment in patients with hematological malignancies [22]

Препарат Drug	Профилактическая доза Prophylactic dose	Лечебная доза Therapeutic dose
Ривароксабан Rivaroxaban	10 мг 1 раз в сутки 10 mg once daily	Лечение ТГВ/ТЭЛА: 15 мг 2 раза в сутки в течение 21 сут, затем 20 мг 1 раз в сутки не менее 3 мес Лечение ФП: 15–20 мг 1 раз в сутки Treatment of DVT/PE: 15 mg 2 times a day for 21 days, then 20 mg 1 time a day for at least 3 months Treatment of AF: 15–20 mg once daily
Апиксабан Apixaban	2,5 мг 2 раза в сутки 2.5 mg 2 times a day	Лечение ТГВ/ТЭЛА: 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 сут, затем 5 мг 2 раза в сутки как минимум 3 мес Лечение ФП: 5 мг 2 раза в сутки Treatment of DVT/PE: 10 mg twice daily for 7 days, then 5 mg twice daily for at least 3 months Treatment of AF: 5 mg 2 times a day
Дабигатрана этексилат Dabigatran etexilate	110 мг 2 раза в сутки; 75 мг 2 раза в сутки у больных с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин 110 mg 2 times a day; 75 mg 2 times a day in patients with creatinine clearance 30–49 mL/min	Лечение ТГВ/ТЭЛА: после как минимум 5 сут введения лечебных доз парентеральных антикоагулянтов 150 мг 2 раза в сутки не менее 3 мес Лечение ФП: 150 мг 2 раза в сутки Treatment of DVT/PE: after at least 5 days of parenteral anticoagulants in therapeutic doses 150 mg 2 times a day for at least 3 months Treatment of AF: 150 mg 2 times a day

Примечание. ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоз легочной артерии; ФП – фибрилляция предсердий.

Note. DVT – deep vein thrombosis; PE – pulmonary embolism; AF – atrial fibrillation.

для лечения тяжелых случаев ОРДС еще во время глобальной пандемии гриппа H1N1 в 2009 г. Уже тогда были получены данные о заметном снижении уровней IL-6 и СРБ после процедуры без развития каких-либо нежелательных явлений. Есть сообщения, демонстрирующие снижение концентрации ключевых провоспа-

лительных цитокинов у пациентов с септическим шоком в результате применения ТПО [26].

Уже с апреля 2020 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США дало разрешение на экстренное использование системы афереза Spectra Optia с адсорбционным

картриджем Derigo D2000 для лечения пациентов в возрасте старше 18 лет с подтвержденным COVID-19, имеющейся или угрожаемой дыхательной недостаточностью, поступивших в ОРИТ. Применение ТПО позволяет снизить уровень провоспалительных цитокинов и уменьшить явления цитокинового шторма, также должно снизить потребность в использовании комбинации антицитокиновых препаратов широкого спектра, что позволит избежать негативных эффектов полипрагмазии и уменьшить финансовые затраты на лечение этих пациентов [16, 27, 28].

В дальнейшем применение ТПО получило известное распространение при лечении цитокинового шторма у больных с COVID-19, что и нашло отражение в ряде публикаций в виде демонстраций отдельных случаев и серий наблюдений, иллюстрирующих положительный эффект его воздействия. При этом ТПО применялся в виде 1–3 процедур, проводившихся ежедневно или через день. Главным показанием к этому методу было критическое состояние больных, характеризовавшееся рефрактерностью к проводимой терапии, тяжелой гипоксемией на фоне ОРДС и септического шока с потребностью в подавляющем большинстве случаев в инвазивной вентиляции легких и вазопрессорах. В 2 наблюдениях на фоне критического состояния диагностированы артериальные и венозные тромбозы, причем в одном из них диагностирован катастрофический антифосфолипидный синдром. Ярким эффектом ТПО было немедленное улучшение клинического состояния на фоне быстрого и значительного снижения уровней маркеров воспаления и/или воспалительных цитокинов (как правило, IL-6). Исход болезни, как правило, был благоприятным, в том числе у пациента с катастрофическим антифосфолипидным синдромом, летальный исход констатирован только в единичных случаях [16, 29–38].

Есть информация, что ТПО с использованием плазмы здоровых доноров при сепсисе может значительно повысить активность ADAMTS13 при одновременном снижении уровня фактора фон Виллебранда. ТПО также потенциально способен удалять активированные прокоагулянтные белки, заменив их природными антикоагулянтами донорской плазмы [16, 17].

Поскольку целевая группа, использующая ТПО при сепсисе, как правило, получает лечение в условиях ОРИТ, важнейшим аспектом является безопасность процедуры с учетом критического состояния пациентов. Опубликованный опыт свидетельствует о незначительном числе нежелательных явлений, в том числе у лиц пожилого возраста [16, 38–40].

В настоящее время продолжается накопление опыта и в литературе уже имеются указания на применение ТПО в качестве терапевтического метода во время текущей пандемии COVID-19 не только в целях купирования цитокинового шторма, но и для предотвращения и лечения коагуляционных осложнений. Предварительные данные ретроспективного китайского иссле-

дования подтвердили безопасность метода, а также показали возможность его раннего применения для предотвращения тяжелого течения болезни. Также имеются пока единичные сообщения о компенсации удаленной во время ТПО плазмы плазмой реконвалесцента COVID-19 [16, 17, 41–44].

Принимая во внимание имеющийся исходный иммунодефицит у онкогематологических пациентов, в целях попытки избежать полипрагмазии при назначении иммуномодулирующей терапии, направленной на купирование выраженности воспаления, экстракорпоральные методы, в том числе ТПО, плазмаферез, каскадная плазмофильтрация, цитосорбция, могут рассматриваться в качестве одного из методов лечения новой коронавирусной инфекции в сочетании с другими методами экстракорпоральной детоксикации и гемокоррекции, официально вошедшими во Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России [10]. Они включают селективную гемосорбцию цитокинов, заместительную почечную терапию с использованием мембран с повышенной адсорбционной способностью и высокой точкой отсечки, плазмообмен или селективную плазмофильтрацию при возникновении бактериального сепсиса и септического шока.

Рекомендуемая методика проведения терапевтического плазмообмена

Продолжительность процедуры составляет около 2 ч. За 1 сеанс удаляется 3/4 объема циркулирующей плазмы со скоростью эксфузии 40–50 мл/мин. Рекомендуемая скорость кровотока 120–150 мл/мин. Для предотвращения свертывания крови в экстракорпоральном контуре проводится гепаринизация в дозе 2,5–7,7 тыс/Ед (в зависимости от показателей гемостаза). Для профилактики аллергической реакции на введение донорской плазмы до и после процедуры рекомендовано внутривенное введение метипреда в дозе 125–250 мг. В целях минимизации уровня иммуносупрессии в условиях блокады освобожденных рецепторов после удаления циркулирующих иммунных комплексов метипред можно заменить на человеческий IgG в средней дозе 5 г. Частота процедур плазмообмена колеблется от 1 до 4 [17].

Показания для проведения ТПО (табл. 9):

- У пациентов с высоким индексом массы тела (>40 кг/м²), которым требуются высокие дозы блокаторов IL-6, назначают сеанс плазмафереза/цитокиновой сорбции при уровнях СРБ >120 – 150 мг/л, ЛДГ >400 ЕД/л, АСТ/АЛТ до 3–4 норм, лихорадке $>38,5$ °С, лимфопении <1000 кл/мл, лейкопении $<4,0$ тыс.
- При отсутствии эффекта от проводимой биологической терапии (3–4-е сутки терапии блокаторами IL-6/ГКС) следует рассмотреть ТПО/каскадную плазмофильтрацию, если уровень СРБ без тенденции

к снижению или повышен, сохраняется лихорадка $>37,0$ °С, нарастает десатурация/появляется потребность в кислороде, увеличивается уровень ЛДГ на 50–100 ЕД/л от исходного значения, прогрессируют лейкопения и лимфопения, снижены уровни гемоглобина, эритроцитов, возрастают уровни АСТ/АЛТ, ферритина.

- Развитие синдрома, подобного тромботической микроангиопатии (6–8-е сутки лечения): снижение уровня СРБ, увеличение уровня ЛДГ до 1,5–2 раз от исходного, десатурация (появление/нарастание потребности в кислороде), прогрессирующая лимфопения, нарастание уровня D-димера, снижение уровня гемоглобина, тромбоцитопения <180 тыс., снижение уровня ADAMTS13.

Проведение процедуры ТПО нецелесообразно:

- при прогрессирующем нарастании уровня ЛДГ >900 – 1000 ЕД/л в течение нескольких суток;
- увеличении уровня ЛДГ после проведенной процедуры;
- неадекватном снижении уровня ЛДГ менее чем на 30 %;
- снижении уровня тромбоцитов более чем на 50 тыс.;
- усугублении анемии;
- усугублении десатурации.

Терапия пациентов с тяжелым рефрактерным течением COVID-19

Тяжелое рефрактерное течение – отрицательная динамика по данным КТ (поражение легочной ткани до II степени и выше) в сочетании с дыхательной недостаточностью ($SpO_2 <94$ %) при отсутствии эффекта от предшествующей патогенетической терапии (альтернативных причин возникновения дыхательной недостаточности).

Циклофосфамид

Показания к назначению циклофосфамида:

- отрицательная динамика по данным КТ (поражение легочной ткани до II степени и выше), несмотря на проведенную биологическую терапию;
- сохраняющаяся в течение 36 ч после последнего введения ГИБП клиническая картина дыхательной недостаточности или отрицательная динамика дыхательной недостаточности, требующая продленной оксигенотерапии с потоком более 10 л/мин для достижения сатурации кислорода ≥ 92 % и/или неинвазивной вентиляции легких и/или высокопоточной оксигенации;
- тяжелое течение COVID-19 (согласно актуальным Временным методическим рекомендациям Минздрава России).

Противопоказания к назначению циклофосфамида:

- возраст ≥ 75 лет;
- клинический манифестирующий синдром полиорганной недостаточности (>2 баллов по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment));

- острое почечное повреждение, требующее проведения заместительной почечной терапии;
- клинически значимая бактериальная или грибковая инфекция;
- уровень прокальцитонина $>1,0$ нг/л;
- уровень АСТ/АЛТ выше в 10 раз от верхней границы нормы;
- цирроз печени (класс С по шкале Чайлда–Пью).

Режим дозирования

При массе тела <90 кг циклофосфамид назначают в 1-й день в нагрузочной дозе 200 мг внутривенно, затем по 100 мг/сут внутривенно с ежедневной оценкой клинической и лабораторной динамики (гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты крови).

При массе тела >90 кг циклофосфамид назначают в 1-й день в нагрузочной дозе 400 мг внутривенно, затем по 200 мг/сут с ежедневной оценкой клинической и лабораторной динамики (гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты крови).

При тяжелой печеночной недостаточности (класс В по шкале Чайлда–Пью) рекомендовано снижение дозы на 25 %, при классе С по шкале Чайлда–Пью препарат не назначают.

При тяжелой почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации <10 мл/мин) рекомендовано снижение дозы на 50 %.

Положительный клинический эффект расценивают как снижение потребности в оксигенотерапии с потоком <5 л/мин обязательно в сочетании с явным уменьшением патологически измененных зон легких по данным КТ. Прекращение введения циклофосфамида ранее достижения указанных эффектов опасно развитием «эффекта отдачи» в виде прогрессирования поражения легких.

При назначении циклофосфамида необходимо оценивать критерии безопасности и эффективности терапии [22].

Критерии прекращения введения циклофосфамида:

- повышение уровня АСТ/АЛТ более чем в 3 раза;
- развитие миелотоксического агранулоцитоза;
- переход на низкопоточный кислород (6 л/мин) и положительная динамика по данным КТ органов грудной клетки.

Этопозид

Этопозид подавляет пролиферацию быстроделющихся клеток за счет ингибирования топоизомеразы II. Препарат оказывает действие за счет повреждения ДНК: блокирует митоз, вызывая гибель клеток в фазе G_2 и поздней фазе S митотического цикла. Высокие концентрации препарата вызывают лизис клеток в премитотической фазе, а также подавляют проникновение нуклеотидов через плазматическую мембрану, что препятствует синтезу и восстановлению ДНК.

При COVID-19 вирус SARS-CoV-2 неспецифически активирует CD8⁺-положительные цитотоксические

Таблица 9. Показания для проведения терапевтического плазмообмена

Table 9. Indications for therapeutic plasma exchange

Показание Indication	Описание Description	Ближайший желаемый эффект Immediate desired effect
Исходно высокий уровень воспаления Initially high level of inflammation	Уровень СРБ >120–150 мг/л Активность ЛДГ >400 ЕД/л Уровень АСТ/АЛТ до 3–4 норм Индекс массы тела >40 кг/м ² Лихорадка >38,5 °С Лимфопения <1000 кл/мл Лейкопения <4,0 тыс. Уровень ферритина >800 мкг/л CRP level >120–150 mg/L LDH >400 U/L AST/ALT level up to 3–4 norms Body mass index >40 kg/m ² Fever >38.5 °C Lymphopenia <1000 cells/mL Leukopenia <4.0 thousand Ferritin level >800	Минимизация блокаторов IL-6 Минимизация интоксикационного синдрома Minimizing IL-6 blockers Minimizing intoxication syndrome
Отсутствие эффекта от проводимой биологической терапии No effect from biological therapy	Сохраняющийся субфебрилитет, несмотря на введение блокаторов IL-6/ГКС Снижение артериального давления Повышение уровня ферритина Отсутствие снижения/повышение уровня СРБ Повышение уровня D-димера Нарастание активности ЛДГ, АСТ/АЛТ, ГГТП Снижение уровней лимфоцитов, тромбоцитов, эритроцитов Появление/нарастание потребности в кислороде Persistent low-grade fever despite the administration of IL-6 blockers/GCS Lower blood pressure Increased ferritin levels No decrease/increase CRP levels Increased D-dimer levels Increased LDH, AST/ALT, GGTP Decreased levels of lymphocytes, platelets, red blood cells Appearance/increase in oxygen demand	Нормализация температуры тела, снижение уровня СРБ Normalization of temperature, reduction of CRP levels
Развитие синдрома, подобного тромботической микроангиопатии Development of a thrombotic microangiopathy-like syndrome	Снижение артериального давления Признаки тромбоза микроциркуляторного русла Десатурация, снижение уровня насыщения крови кислородом <92 % Lower blood pressure Signs of microvasculature thrombosis Desaturation, decrease in blood oxygen saturation level <92 % Лабораторно: Lab tests: Повышение уровня ЛДГ в 1,5–2 раза от нормы (отрицательная динамика), ферритина, D-димера, АСТ/АЛТ, билирубина Гемолитическая анемия и тромбоцитопения потребления Снижение уровня ADAMTS13 Increased LDH levels by 1.5–2 times (negative dynamics), ferritin, D-dimer, AST/ALT, bilirubin Hemolytic anemia and consumption thrombocytopenia Decreased ADAMTS13 level Рентгенологически: Visualization: Прогрессирование интерстициальных изменений в легочной ткани по типу «матового стекла» (5–7-е сутки терапии) Progression of interstitial changes in the lung tissue according to the “ground glass” type (5–7 days of therapy)	Снижение активности ЛДГ, восстановление уровня тромбоцитов, снижение потребности в кислороде Decrease in LDH activity, restoration of platelet levels, reduction in oxygen demand

Примечание. СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартат-аминотрансфераза; IL – интерлейкин; ГКС – глюкокортикостероиды; ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза.

Note. CRP – C-reactive protein; LDH – lactate dehydrogenase; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; IL – interleukin; GCS – glucocorticosteroids; GGTP – gamma-glutamyl transpeptidase.

T-лимфоциты, которые не только пролиферируют, но и секретируют большое количество цитокинов и хемокинов: IL-2, IL-7, фактор, стимулирующий колонии гранулоцитов, интерферон γ , индуцибельный белок 10, хемоаттрактант моноцитов 1, макрофагальный воспалительный белок 1 α и фактор некроза опухоли α , вызывая явление, известное как цитокиновый шторм. При этом происходит разобщение между цитотоксическими T-лимфоцитами и презентующими вирусные антигены макрофагами. Такие макрофаги тоже оказываются активированными и не возвращаются к состоянию покоя из-за отсутствия нормального взаимодействия с T-клетками.

Этопозид подавляет рост продуцирующих цитокины клеток, но это не единственный положительный эффект от применения данного препарата при лечении COVID-19. Следующими, но не менее значимыми результатами действия этопозиды являются восстановление нормального взаимодействия T-лимфоцитов и макрофагов, развитие специфического цитотоксического клеточного ответа, направленного против SARS-CoV-2, своевременная остановка излишней активации макрофагов и остановка развития фиброза.

С учетом описанного механизма действия этопозиды ниже представлены схемы лечения (в комбинации с циклофосфамидом и в монорежиме) пациентов с COVID-19 [22].

Показания для назначения циклофосфамида в сочетании с этопозидом при COVID-ассоциированной пневмонии тяжелой степени (табл. 10):

- 10-й день заболевания COVID-19;
- объем поражения легочной паренхимы >25 % (II–IV степени по данным КТ);
- отсутствие положительного ответа или недостаточный ответ на терапию ГИБП в течение 36–72 ч:
 - сохраняющаяся клиническая картина дыхательной недостаточности, требующая продленной оксигенотерапии с потоком >5 л/мин,

- неинвазивная вентиляция легких >8 ч/сут,
- инвазивная вентиляция легких с индексом оксигенации <200;
- лабораторные показатели:
 - увеличение уровня D-димера,
 - уровень ферритина >300 мкг/л,
 - тенденция к нарастанию активности ЛДГ (>350 ЕД/л) в сравнении с нормальными показателями или умеренно повышенными;
- отсутствие стабилизации или положительной клинической картины и лабораторной динамики за 3 дня терапии циклофосфамидом (суммарная доза 600 мг) в монорежиме.

При достижении положительного клинического ответа у больного до окончания проведения полного курса циклофосфамид + этопозид введение препаратов может быть прекращено раньше.

Положительный клинический эффект расценивают:

- как снижение потребности в оксигенотерапии с потоком <4–5 л/мин (или минимальные потоки 2–3 л/мин);
- значительное уменьшение патологически измененных зон легких по данным КТ;
- SpO₂ ≥94 % на атмосферном воздухе, снижение частоты дыхательных движений.

Противопоказания для назначения этопозиды:

- гиперчувствительность (кожная сыпь, крапивница, зуд кожи, анафилактические реакции);
- тяжелые нарушения функции почек и печени (повышение уровней печеночных ферментов >5 норм);
- активный бактериальный процесс (повышение уровня прокальцитонина >2,5 нг/мл);
- активная грибковая инфекция;
- беременность и период грудного вскармливания.

Мониторинг безопасности:

- развитие миелотоксического агранулоцитоза;
- оценка клинической эффективности;

Таблица 10. Схема терапии циклофосфамидом и этопозидом

Table 10. Cyclophosphamide and etoposide treatment regimen

Препарат Drug	Доза Dose	День введения Day of administration	Метод введения Route of administration
Циклофосфамид Cyclophosphamide	200 мг/сут 200 mg/day	1–3-й дни курса Days 1–3 of the course	Внутривенно, капельно, инфузия до 60 мин Intravenously, drip, infusion up to 60 minutes
Циклофосфамид Cyclophosphamide	100 мг/сут 100 mg/day	4–8-й дни курса Days 4–8 of the course	Внутривенно, капельно, инфузия до 60 мин Intravenously, drip, infusion up to 60 minutes
Этопозид Etoposide	По 50 мг 2 раза в сутки 50 mg 2 times a day	4–8-й дни курса Days 4–8 of the course	Внутривенно, капельно, инфузия до 60 мин Intravenously, drip, infusion up to 60 minutes

Примечание. Суммарная доза циклофосфамида за курс 1100 мг. Суммарная доза этопозиды за курс 500 мг. Оценка клинического эффекта на 7–8-й день курса.

Note. The total dose of cyclophosphamide per course is 1100 mg. The total dose of etoposide per course is 500 mg. Assessment of clinical effect on the 7th–8th day of the course.

- оценка динамики развития дыхательной недостаточности (в том числе по степени респираторной поддержки).

Антибактериальная и противогрибковая терапия

Частым осложнением течения COVID-19 у больных онкогематологического профиля является присоединение вторичной инфекции (бактериальная флора, ассоциированная с пребыванием в ОРИТ и вентиляцией легких, клостридиальные колиты на фоне предшествующей антибактериальной терапии). В случаях присоединения COVID-19 на фоне миелотоксического или опухолевого агранулоцитоза антибактериальная терапия проводится по общим правилам для пациентов с гемобластомами и фебрильной нейтропенией (мониторинг очагов инфекции, маркеров системного воспаления, бактериологические исследования). Профилактическое назначение антибиотиков не показано.

Инвазивный аспергиллез и инвазивный кандидоз являются наиболее частыми грибковыми осложнениями у онкогематологических пациентов с COVID-19. Мукормикоз в российской популяции больных гемобластомами с новой коноравирусной инфекцией встречается редко. Препаратами выбора для лечения инвазивного аспергиллеза являются вориконазол и изавуконазол, инвазивного кандидоза — эхинокандины. При подтвержденной кандидемии показана обязательная смена центрального венозного катетера.

Нередко у пациентов — реконвалесцентов COVID-19 отмечается присоединение вирусной инфекции (цитомегаловируса, вируса простого герпеса типов 1, 2, 6), пневмоцистной пневмонии.

Иммунохимиотерапия у пациентов с коронавирусной инфекцией

Показания для проведения химиотерапии на фоне COVID-19 можно разделить на витальные и срочные.

К витальным показаниям относятся ситуации, когда отложить химиотерапию не представляется возможным в связи с манифестацией, прогрессированием и рецидивом заболевания, требующими проведения лечения в условиях COVID-стационара. К ним относятся:

- острые лейкозы (на этапе индукции/консолидации), агрессивные неходжкинские лимфомы, особенно в дебюте при большой опухолевой массе, синдроме сдавления, тяжелой опухолевой интоксикации или на этапе до достижения ремиссии (диффузная В-крупноклеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта, высокоагрессивная В-клеточная лимфома, периферические Т-клеточные лимфомы и др.);
- синдром Рихтера;
- индолентные лимфомы/В-клеточный хронический лимфолейкоз, осложненные гемолизом, иммунной тромбоцитопенией, опухолевым агранулоцитозом и др.;

- бластоидный вариант лимфомы из клеток мантийной зоны с лейкокемизацией.

Срочные показания — клинические ситуации, когда нельзя отложить противоопухолевую терапию на длительный срок из-за риска прогрессирования заболевания, но есть возможность добиться стабилизации состояния больного по COVID-19 (консолидация очагов поражения легочной ткани, исчезновение интоксикационного синдрома, отрицательные результаты ПЦР-теста, появление противовирусного иммунного ответа) и выписать его на 2-недельный карантин. К ним относятся:

- острые лейкозы (на этапе поддерживающей терапии);
- агрессивные неходжкинские лимфомы при локальных стадиях, небольшой опухолевой массе, отсутствии симптомов интоксикации, достигнутой ремиссии на фоне предшествующих курсов полихимиотерапии (есть возможность выписать больного на 2-недельный карантин без риска прогрессирования заболевания);
- лимфома Ходжкина (первичная и резистентная/рецидивирующая);
- индолентные неходжкинские лимфомы (генерализованные, bulky disease, В-симптомы);
- хронический лимфолейкоз с del17p.

Если у пациента со срочными показаниями персистирует COVID-19, несмотря на проведение этиотропной терапии, необходимо тщательно взвесить возможные риски/пользу химиотерапии на фоне активной коронавирусной инфекции.

Использование анти-CD20-моноклональных антител (ритуксимаб, обинутузумаб)

Использование МКА в сочетании с химиотерапией статистически значительно повышает эффективность противоопухолевой терапии. В то же время терапия анти-CD20-МКА препятствует формированию полноценного противовирусного (анти-COVID) иммунитета. В период эпидемии новой коронавирусной инфекции противоопухолевая терапия проводится в полном объеме с включением в протоколы анти-CD20-МКА в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями. Особенности терапевтической тактики включают обязательную вакцинацию пациентов и активное тестирование на SARS-CoV-2 в процессе лечения. Предпочтение должно отдаваться протоколам с амбулаторным введением препаратов (если это возможно в соответствии с клиническими рекомендациями), максимально ограничиваются посещения клиники и активно используются телемедицинские консультации.

В случаях необходимости проведения химиотерапии по витальным показаниям на фоне COVID-19 введение анти-CD20-МКА исключают из программы на этапе острой инфекции.

Тактика проведения иммунохимиотерапии у реконвалесцентов COVID-19 представлена в табл. 11.

Таблица 11. Тактика проведения иммунохимиотерапии у реконвалесцентов COVID-19

Table 11. Tactics of immunochemotherapy in COVID-19 convalescents

Иммунный статус реконвалесцента COVID-19 Immune status of COVID-19 convalescent	Тактика противоопухолевой терапии Tactics of antitumor therapy
Положительный результат ПЦР-теста, IgG к SARS-CoV-2 отсутствуют Positive PCR test result, absent IgG to SARS-CoV-2	Анти-CD20-моноклональные антитела не вводятся, химиотерапия проводится по витальным/срочным показаниям на фоне этиотропной терапии COVID-19, активный мониторинг состояния пациента Anti-CD20 monoclonal antibodies are not administered, chemotherapy only according to vital/urgent indications with etiotropic COVID-19 therapy, active monitoring of patient's condition
Отрицательный результат ПЦР-теста, IgG к SARS-CoV-2 отсутствуют Negative PCR test result, absent IgG to SARS-CoV-2	Иммунохимиотерапия в полном объеме, активное тестирование на SARS-CoV-2 в процессе лечения, вакцинация Full immunochemotherapy, active testing for SARS-CoV-2 during treatment, vaccination
Отрицательный результат ПЦР-теста, IgG к SARS-CoV-2 в достаточном титре Negative PCR test result, IgG to SARS-CoV-2 in sufficient titer	Иммунохимиотерапия в полном объеме Full immunochemotherapy

Примечание. ПЦР – полимеразная цепная реакция; Ig – иммуноглобулин.
Note. PCR – polymerase chain reaction; Ig – immunoglobulin.

Использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора

Пациентам с нейтропенией (после химиотерапии, вследствие опухолевого поражения, вирусной инфекции и т.д.) на фоне новой коронавирусной инфекции не рекомендуется введение Г-КСФ из-за риска усиления цитокинового шторма.

В то же время летальность пациентов с нейтропенией IV степени и COVID-19 превышает 60 % [45]. Это диктует необходимость более активного применения Г-КСФ для профилактики фебрильной нейтропении, расширив показания к первичной профилактике при проведении курсов химиотерапии с риском фебрильной нейтропении, превышающим 10 %. Предпочтение в период пандемии отдается пролонгированным формам (пэгфилграстим в дозе 6 мг или эмпэгфилграстим в дозе 7,5 мг подкожно однократно не менее чем через 24 ч после окончания введения химиопрепаратов).

Нозологии и проводимые курсы иммунохимиотерапии, требующие введения Г-КСФ, представлены в табл. 12.

Межлекарственные взаимодействия при лечении пациентов с COVID-19

Межлекарственное взаимодействие – изменение эффективности и безопасности препарата под действием другого лекарственного средства, ксенобиотиков, пищи. Межлекарственные взаимодействия могут снижать эффективность применяемых препаратов, повышать токсичность и происходят на любом уровне: фармацевтическом, фармакокинетическом и фармакодинамическом.

Для пациентов с онкогематологическими заболеваниями и новой коронавирусной инфекцией харак-

Таблица 12. Лимфопролиферативные заболевания и программы иммунохимиотерапии, требующие введения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов

Table 12. Lymphoproliferative diseases and immunochemotherapy programs requiring the granulocyte colony-stimulating factors administration

Нозология Disease	Курсы Courses
Диффузная В-крупноклеточная лимфома, лимфома Беркитта Diffuse large B-cell lymphoma, Burkitt's lymphoma	R-CHOP, DA-R-EPOCH, R-Hyper-CVAD, DHAP, ESHAP, ICE, GDP, MINE
Лимфома из клеток мантийной зоны Mantle cell lymphoma	R-CHOP, VR-CAP, R-Hyper-CVAD, R-MaxiCHOP
Лимфома маргинальной зоны Marginal zone lymphoma	R-CHOP
Лимфома Ходжкина Hodgkin's lymphoma	BEACOPP-эскалированный BEACOPP-escalated BEACOPP-14
Множественная миелома Multiple myeloma	DCEP
Нодальные Т-клеточные лимфомы Nodal T-cell lymphomas	CHOP, DA-EPOCH, ESHAP, ICE
Фолликулярная лимфома Follicular lymphoma	R-CHOP, G-CHOP

терен высокий риск нежелательных лекарственных реакций и межлекарственных взаимодействий, в том числе тяжелых. Высокий риск развития нежелательных

Таблица 13. Межлекарственные взаимодействия лекарственных препаратов, наиболее часто применяющихся при лечении COVID-19

Table 13. Drug-drug interactions of drugs most commonly used in COVID-19 treatment

Препарат Drug	Клинически значимые сопутствующие препараты Clinically relevant concomitant medications	Проявления взаимодействия Manifestations of interaction	Комментарии Comments
Все иммуносупрессивные препараты All immunosuppressive drugs	Вакцины Vaccines	Снижение эффективности вакцин Reduced vaccine effectiveness	Индивидуальное определение сроков вакцинации (см. раздел «Вакцинация против COVID-19 онкогематологических больных») Individual determination of vaccination timing (see section “Vaccination against COVID-19 in hematology/oncology patients”)
Комбинации иммуносупрессивных препаратов Combinations of immunosuppressive drugs	Риск тем выше, чем выше суммарная доза иммуносупрессантов и чем больше их число используется The higher the immunosuppressants total dose and the greater the number of them used, the higher the risk	Повышение риска вторичных инфекций, таких как: <ul style="list-style-type: none"> • типичные бактериальные инфекции (респираторные, урологические, катетер-ассоциированные инфекции кровотока, интраабдоминальные и др.); • оппортунистические инфекции: <ul style="list-style-type: none"> – вирусные (цитомегаловирус, вирус простого герпеса и др.); – грибковые (кандидоз, аспергиллез, пневмоцистоз); – микобактериозы Increased risk of secondary infections such as: <ul style="list-style-type: none"> • typical bacterial infections (respiratory, urological, catheter-associated bloodstream infections, intra-abdominal, etc.); • opportunistic infections: <ul style="list-style-type: none"> – viral (cytomegalovirus, herpes simplex virus, etc.); – fungal (candidiasis, aspergillosis, pneumocystis); – mycobacteriosis 	Мониторинг клинических, лабораторных, инструментальных показателей. При появлении признаков вторичных инфекций – обследование для верификации инфекционного очага и патогена, максимально раннее назначение этиотропной антимикробной терапии Monitoring of clinical, laboratory, instrumental parameters. If signs of secondary infections appear – examination to verify the infectious focus and pathogen, the earliest possible administration of etiotropic antimicrobial therapy
		Повышение риска развития опухолей (лимфом, опухолей солидных органов) – отсроченный эффект Increased risk of developing tumors (lymphomas, tumors of solid organs) – late effect	–
Глюкокортикостероиды: метилпреднизолон дексаметазон преднизолон Glucocorticosteroids: methylprednisolone dexamethasone prednisolone	Макролиды Macrolides	Повышение концентрации и токсичности глюкокортикостероидов Increased concentration and toxicity of glucocorticosteroids	–
	Вориконазол Voriconazole		
	НПВП NSAIDs	Острые язвы ЖКТ Acute gastrointestinal ulcers	Избегать совместного применения. При необходимости – добавление к терапии ИПП в профилактической дозе Avoid co-administration. If necessary, add a prophylactic dose of PPI to therapy
	Амфотерицин В Amphotericin B	Гипокалиемия Hypokalemia	Контроль и коррекция уровня калия Monitoring and correction of potassium levels
	Петлевые диуретики Loop diuretics		
Фторхинолоны Fluoroquinolones	Тендиниты, разрыв сухожилий Tendonitis, tendon rupture	По возможности выбор альтернативных антибактериальных препаратов Whenever possible, choose alternative antibacterial drugs	

Препарат Drug	Клинически значимые сопутствующие препараты Clinically relevant concomitant medications	Проявления взаимодействия Manifestations of interaction	Комментарии Comments
Генно-инженерные биологические препараты – блокаторы интерлейкинов 6, 1 и их рецепторов: тоцилизумаб (актемра) левилимаб (илсира) сарилумаб (кевзара) олокизумаб (артлегия) анакинра (кинерет) канакинумаб (иларис) Genetically engineered biological drugs – blockers of interleukins 6, 1 and their receptors: tocilizumab (actemra) levilimab (ilsira) sarilumab (kevzara) olokizumab (artlegia) anakinra (kineret) canakinumab (ilaris)	НПВП NSAIDs	Повышение риска дивертикулита, язвы ЖКТ, в том числе осложненной Increased risk of diverticulitis, gastrointestinal ulcers, including complicated ones	Избегать совместного применения. При необходимости – добавление к терапии ИПП в профилактической дозе Avoid co-administration. If necessary, add a prophylactic dose of PPI to therapy
	Противосудорожные препараты Anticonvulsants	Усиление метаболизма, снижение эффективности противосудорожных препаратов Increased metabolism, decreased effectiveness of anticonvulsants	Проведение терапевтического лекарственного мониторинга Therapeutic drug monitoring
	Амиодарон Amiodarone	Усиление метаболизма, снижение эффективности амиодарона Increased metabolism, decreased effectiveness of amiodarone	Контроль электрокардиографии не реже 1 раза в 5 дней Electrocardiography monitoring at least once every 5 days
	Апиксабан, ривароксабан Apixaban, rivaroxaban	Усиление метаболизма, повышение риска тромбозов Increased metabolism, increased risk of thrombosis	Избегать совместного применения (назначение возможно через 7 дней после введения генно-инженерных биологических препаратов) Avoid co-administration (prescription is possible 7 days after the administration of genetically engineered biological drugs)
Барicitиниб Baricitinib	НПВП NSAIDs	Повышение риска дивертикулита, язвы ЖКТ, в том числе осложненной Increased risk of diverticulitis, gastrointestinal ulcers, including complicated ones	Избегать совместного применения. При необходимости – добавление к терапии ИПП в профилактической дозе Avoid co-administration. If necessary, add a prophylactic dose of PPI to therapy
Тофациитиниб Tofacitinib	НПВП NSAIDs	Повышение риска дивертикулита, язвы ЖКТ, в том числе осложненной Increased risk of diverticulitis, gastrointestinal ulcers, including complicated ones	Избегать совместного применения. При необходимости – добавление к терапии ИПП в профилактической дозе Avoid co-administration. If necessary, add a prophylactic dose of PPI to therapy
	Макролиды Macrolides	Повышение концентрации и токсичности тофациитиниба Increased concentrations and toxicity of tofacitinib	Избегать совместного применения Avoid co-administration
	Вориконазол Voriconazole		
Карбамазепин Carbamazepine	Снижение концентрации и эффективности тофациитиниба Decreased concentrations and efficacy of tofacitinib	—	
Иммуноглобулин человека против COVID-19 (КОВИД-глобулин) Human immunoglobulin against COVID-19 (COVID-globulin)	Значимых межлекарственных взаимодействий не выявлено No significant drug-drug interactions were identified	—	

Продолжение табл. 13
Continuation of table 13

Препарат Drug	Клинически значи- мые сопутствующие препараты Clinically relevant concomitant medications	Проявления взаимодействия Manifestations of interaction	Комментарии Comments
Бамланивимаб + этесевимаб Bamlanivimab + etesevimab		Значимых межлекарственных взаимодействий не выявлено No significant drug-drug interactions were identified	—
Сотровимаб Sotrovimab			
Касиривимаб + имдевиамб Casirivimab + imdevimab			
Тиксагевимаб + цилгавимаб Tixagevimab + cilgavimab			
Регданвимаб Regdanvimab			
Молнупиравир Molnupiravir			
Нирматлрвир + ритонавир Nirmatrelvir + ritonavir	Циклоспорин Такролимус Сиролимус Cyclosporine Tacrolimus Sirolimus	Повышение концентрации и токсично- сти иммуносупрессантов Increased concentration and toxicity of immunosuppressants	Избегать совместного применя- ния. При необходимости – мо- ниторинг концентрации препарата в крови Avoid co-administration. If necessary, monitor blood drug concentration
	Акалабрутиниб Бозутиниб Брентуксимаб ведотин Венетоклакс Винбластин Винкрестин Дазатиниб Занубрутиниб Ибрутиниб Мидостаурин Нилотиниб Церитиниб Руксолитиниб Иматиниб Acalabrutinib Bosutinib Brentuximab vedotin Venetoclax Vinblastine Vincristine Dasatinib Zanubrutinib Ibrutinib Midostaurin Nilotinib Ceritinib Ruxolitinib Imatinib	Повышение концентрации и риска развития нежелательных побочных реакций, в том числе неожиданных и жизнеугрожающих Increased concentration and risk of developing adverse side effects, including unexpected and life-threatening ones	Избегать совместного применения Avoid co-administration

Препарат Drug	Клинически значи- мые сопутствующие препараты Clinically relevant concomitant medications	Проявления взаимодействия Manifestations of interaction	Комментарии Comments
Нирматлрвир + ритонавир Nirmatrelvir + ritonavir	Варфарин Warfarin	Усиление эффекта варфарина, повышение риска кровотечений, в том числе жизнеугрожающих Increased warfarin effect, increased risk of bleeding, including life-threatening bleeding	Избегать совместного применения, выбор альтернативного антикоагулянта (НМГ, НФГ). Возобновление терапии варфарином через 7–14 дней после окончания терапии нирматлрвиром + ритонавиром под тщательным контролем международного нормализованного отношения Avoid co-administration; choose an alternative anticoagulant (LMWH, UFH). Restart warfarin therapy 7–14 days after completion of nirmatrelvir + ritonavir therapy under close international normalized ratio monitoring
	Ривароксабан Апиксабан Rivaroxaban Apixaban	Повышение концентрации антикоагулянтов, повышение риска кровотечений Increased anticoagulants concentration, increased risk of bleeding	Избегать совместного применения, выбор альтернативного антикоагулянта (НМГ, НФГ). Возобновление терапии через 7–14 дней после окончания терапии нирматлрвиром + ритонавиром Avoid co-administration; choose an alternative anticoagulant (LMWH, UFH). Restart of therapy 7–14 days after completion of nirmatrelvir + ritonavir therapy
	Дабигатран Dabigatran	Повышение плазменной концентрации вследствие повышения абсорбции, повышение риска кровотечений Increased plasma concentration due to increased absorption, increased risk of bleeding	
	Дигоксин Digoxin	Повышение концентрации дигоксина Increased digoxin concentrations	Тщательный мониторинг сывороточной концентрации дигоксина при совместном применении Carefully monitor serum digoxin concentrations during co-administration.
	Статины Statins	Повышение концентрации и риска развития тяжелых нежелательных реакций (острый гепатит, рабдомиолиз) Increased concentration and risk of severe adverse reactions (acute hepatitis, rhabdomyolysis)	Совместное применение не рекомендуется Co-administration is not recommended
	Антиаритмики: амиодарон пропафенон флекаинид и др. Antiarrhythmics: amiodarone propafenone, flecainide, etc.	Повышение риска аритмий, в том числе жизнеугрожающих Increased risk of arrhythmias, including life-threatening ones	Избегать совместного применения Avoid co-administration
	Антиконвульсанты: карбамазепин фенобарбитал фенитоин Anticonvulsants: carbamazepine phenobarbital phenytoin	Уменьшение концентрации и снижение противовирусной эффективности нирматлрвира + ритонавир Повышение концентрации и токсичности карбамазепина Снижение концентрации и эффективности фенобарбитала и фенитоина Decreased concentrations and decreased antiviral effectiveness of nirmatrelvir + ritonavir Increased concentration and toxicity of carbamazepine Decreased concentration and effectiveness of phenobarbital and phenytoin	Избегать совместного применения. Выбор альтернативных противосудорожных препаратов Avoid co-administration. Choosing alternative anticonvulsants

Препарат Drug	Клинически значимые сопутствующие препараты Clinically relevant concomitant medications	Проявления взаимодействия Manifestations of interaction	Комментарии Comments
Нирматлрвир + ритонавир Nirmatrelvir + ritonavir	Вориконазол Voriconazole	Снижение концентрации и эффективности вориконазола Decreased concentration and effectiveness of voriconazole	Избегать совместного применения Выбор альтернативного антимикотика или противовирусного препарата Avoid co-administration. Choosing an alternative antimycotic or antiviral drug
	Изавуконазол Кетоконазол Итраконазол Isavuconazole Ketoconazole Itraconazole	Повышение концентрации и токсичности кетоконазола, итраконазола и нирматлрвира Increased concentrations and toxicity of ketoconazole, itraconazole and nirmatrelvir	Избегать совместного применения В исследованиях продемонстрировано повышение плазменных концентраций и токсичности Рекомендован выбор альтернативных антимикотиков Avoid co-administration. Studies have demonstrated increased plasma concentrations and toxicity Recommended choice of alternative antimycotics
	Рифампицин Rifampicin	Снижение концентрации и эффективности нирматлрвира + ритонавира Decreased concentration and effectiveness of nirmatrelvir + ritonavir	Избегать совместного применения Avoid co-administration
	Зверобой продырявленный Hypericum perforatum	Снижение концентрации и потеря эффективности нирматлрвира + ритонавира Decreased concentrations and loss of nirmatrelvir + ritonavir efficacy	Избегать совместного применения Avoid co-administration
Фавипиравир Favipiravir	Петлевые диуретики Loop diuretics	Гиперурикемия Hyperuricemia	Контроль уровня мочевой кислоты до начала терапии и после ее окончания Monitoring uric acid levels before and after therapy
	НПВП, парацетамол NSAIDs, paracetamol	Увеличение вероятности повышения уровня трансаминаз Increased likelihood of elevated transaminases	Избегать совместного применения. При необходимости — контроль уровней аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, билирубина не реже 1 раза в 3 дня Avoid co-administration. If necessary, monitor the levels of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, bilirubin at least once every 3 days
Ремдесивир Remdesivir	Гидроксихлорохин Hydroxychloroquine	Неэффективность ремдесивира Ineffectiveness of remdesivir	Избегать совместного применения Avoid co-administration

Препарат Drug	Клинически значимые сопутствующие препараты Clinically relevant concomitant medications	Проявления взаимодействия Manifestations of interaction	Комментарии Comments	
Нефракционированный гепарин Unfractionated heparin	НПВП NSAIDs	Повышение риска кровотечений, острых язв верхних отделов ЖКТ, в том числе осложненных Increased risk of bleeding, acute ulcers of the upper GIT, including complicated ones	Избегать совместного применения. При необходимости – добавление к терапии ИПП в профилактической дозе Avoid co-administration. If necessary, add a prophylactic dose of PPI to therapy	
	Антиагреганты Antiplatelet agents	Повышение риска кровотечений Increased risk of bleeding	Избегать совместного применения. При необходимости – добавление к терапии ИПП в профилактической дозе Avoid co-administration. If necessary, add a prophylactic dose of PPI to therapy	
	Антикоагулянты Anticoagulants			
	Цефоперазон + сульбактам Cefoperazone + sulbactam			Контроль коагулограммы Coagulogram monitoring
	Нинтеданиб Nintedanib			
	Инсулин и пероральные сахароснижающие препараты Insulin and oral hypoglycemic drugs	Гипогликемия Hypoglycemia	Контроль гликемии Glycemic control	
	иАПФ и БРА ACE inhibitors and ARBs	Гиперкалиемия Hyperkalemia	Контроль и коррекция уровня электролитов Monitoring and correction of electrolyte levels	
Низкомолекулярные гепарины: далтепарин эноксапарин надропарин бемипарин парнапарин Low molecular weight heparins: dalteparin enoxaparin nadroparin bemiparin parnaparin	НПВП NSAIDs	Повышение риска развития острых язв верхних отделов ЖКТ, в том числе осложненных Increased risk of acute upper GIT ulcers, including complicated ones	Избегать совместного применения. При необходимости – добавление к терапии ИПП в профилактической дозе Avoid co-administration. If necessary, add a prophylactic dose of PPI to therapy	
		Повышение риска кровотечений Increased risk of bleeding	Контроль коагулограммы Coagulogram monitoring	
	Антиагреганты, антикоагулянты Antiplatelet agents, anticoagulants	Повышение риска кровотечений Increased risk of bleeding	Контроль коагулограммы Coagulogram monitoring	
	Декстраны Dextrans			
Апиксабан Apixaban	НПВП NSAIDs	Повышение риска развития острых язв верхних отделов ЖКТ, в том числе осложненных Increased risk of acute upper GIT ulcers, including complicated ones	Избегать совместного применения. При необходимости – добавление к терапии ингибиторов ИПП в профилактической дозе Avoid co-administration. If necessary, add a prophylactic dose of PPI to therapy	

Продолжение табл. 13
Continuation of table 13

Препарат Drug	Клинически значимые сопутствующие препараты Clinically relevant concomitant medications	Проявления взаимодействия Manifestations of interaction	Комментарии Comments	
Апиксабан Apixaban	Вориконазол Voriconazole	Увеличение плазменных концентраций апиксабана, повышение риска кровотечений Increased plasma apixaban concentrations, increased risk of bleeding	Избегать совместного применения. Выбор альтернативного антикоагулянта Avoid co-administration. Choosing an alternative anticoagulant	
	Макролиды Macrolides			
	Рифампицин Rifampicin	Снижение плазменных концентраций апиксабана, повышение риска тромбозов Decreased plasma apixaban concentrations, increased risk of thrombosis		
	Карбамазепин Carbamazepine			
	Антиагреганты Antiplatelet agents	Повышение риска кровотечений Increased risk of bleeding		—
	Антикоагулянты Anticoagulants			Контроль коагулограммы Coagulogram monitoring
Ривароксабан Rivaroxaban	Антиагреганты Antiplatelet agents	Повышение риска кровотечений Increased risk of bleeding	—	
	Антикоагулянты Anticoagulants			
	НПВП NSAIDs	Повышение риска развития острых язв верхних отделов ЖКТ, в том числе осложненных Increased risk of acute upper GIT ulcers, including complicated ones	Избегать совместного применения. При необходимости — добавление к терапии ИПП в профилактической дозе Avoid co-administration. If necessary, add a prophylactic dose of PPI to therapy	
	Макролиды Macrolides	Повышение концентрации ривароксабана, повышение риска кровотечений Increased rivaroxaban concentrations, increased risk of bleeding	Избегать совместного применения. Выбор альтернативного антикоагулянта Avoid co-administration. Choosing an alternative anticoagulant	
	Флуконазол Вориконазол Fluconazole Voriconazole			
Рифампицин Rifampicin	Снижение концентрации ривароксабана, повышение риска тромбозов Decreased rivaroxaban concentrations, increased risk of thrombosis			
Дабигатран Dabigatran	Антиагреганты Antiplatelet agents	Повышение риска кровотечений Increased risk of bleeding	—	
	Антикоагулянты Anticoagulants			
	НПВП NSAIDs	Повышение риска развития острых язв верхних отделов ЖКТ, в том числе осложненных Increased risk of acute upper GIT ulcers, including complicated ones	Избегать совместного применения. При необходимости — добавление к терапии ИПП в профилактической дозе Avoid co-administration. If necessary, add a prophylactic dose of PPI to therapy	
	Амиодарон Amiodarone	Повышение концентрации дабигатрана, повышение риска кровотечений Increased dabigatran concentrations, increased risk of bleeding	Избегать совместного применения. Выбор альтернативного антикоагулянта Avoid co-administration. Choosing an alternative anticoagulant	

Препарат Drug	Клинически значимые сопутствующие препараты Clinically relevant concomitant medications	Проявления взаимодействия Manifestations of interaction	Комментарии Comments
Дабигатран Dabigatran	Макролиды Macrolides	Повышение концентрации дабигатрана, повышение риска кровотечений Increased dabigatran concentrations, increased risk of bleeding	Избегать совместного применения. Выбор альтернативного антикоагулянта Avoid co-administration. Choosing an alternative anticoagulant
	Рифампицин Rifampicin	Снижение концентрации дабигатрана, повышение риска тромбозов Decreased dabigatran concentrations, increased risk of thrombosis	
Циклофосфамид Cyclophosphamide	Метронидазол Metronidazole	Галлюцинации, психоз Hallucinations, psychosis	Избегать совместного применения Avoid co-administration
	Ганцикловир Валганцикловир Ganciclovir Valganciclovir	Усугубление миелотоксичности, острое почечное повреждение Worsening myelotoxicity, acute kidney damage	
	Дигоксин Digoxin	Снижение всасывания, снижение эффективности дигоксина Decreased absorption, decreased digoxin efficacy	Проведение терапевтического лекарственного мониторинга Therapeutic drug monitoring
	Карбамазепин Carbamazepine	Увеличение концентрации и токсичности циклофосфамида Increased concentration and toxicity of cyclophosphamide	Избегать совместного применения. При необходимости – проведение терапевтического лекарственного мониторинга Avoid co-administration. If necessary, therapeutic drug monitoring
Этопозид Etoposide	Карбамазепин Carbamazepine	Снижение концентрации и эффективности этопозида Decreased concentration and effectiveness of etoposide	Избегать совместного применения Avoid co-administration
	Флуконазол Fluconazole	Повышение концентрации и токсичности этопозида Increased concentration and toxicity of etoposide	
	Линезолид Linezolid	Повышение риска периферической полинейропатии Increased risk of peripheral polyneuropathy	
	Метронидазол Metronidazole		
	Нитрофураны Nitrofurans		

Примечание. Наличие межлекарственных взаимодействий не исключает комбинированное применение лекарственных препаратов, однако требует более тщательного мониторинга безопасности. Перечень межлекарственных взаимодействий не является исчерпывающим, касается только препаратов, наиболее часто используемых для лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями, сопутствующей патологией и COVID-19. Макролиды – эритромицин, кларитромицин, в наименьшей степени – азитромицин. Антикоагулянты – низкомолекулярные гепарины (НМГ), нефракционированный гепарин (НФГ), апиксабан, ривароксабан, дабигатран, варфарин. Антиагреганты – низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, клопидогрель, прасугрел, тикагрелор. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты (метамизол натрия, диклофенак, кеторолак, кетопрофен и др.); ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ИПП – ингибиторы протонной помпы; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл, периндоприл и др.); БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина (лозартан, валсартан, кандесартан и др.).

Note. The presence of drug-drug interactions does not exclude co-administration of drugs, but requires more careful monitoring of safety. The list of drug-drug interactions is not exhaustive; it concerns only the drugs most often used to treat patients with hematological malignancies, comorbidity and COVID-19. Macrolides – erythromycin, clarithromycin, to the least extent – azithromycin. Anticoagulants – low molecular weight heparins (LMWH), unfractionated heparin (UFH), apixaban, rivaroxaban, dabigatran, warfarin. Antiplatelet agents – low doses of acetylsalicylic acid, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor. NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs (metamizole sodium, diclofenac, ketorolac, ketoprofen, etc.); GIT – gastrointestinal tract; PPI – proton pump inhibitors; ACE inhibitors – angiotensin-converting enzyme inhibitors (captopril, enalapril, perindopril, etc.); ARBs – angiotensin receptor blockers (losartan, valsartan, candesartan, etc.).



Схема протокола лечения пациентов с COVID-19. ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ГКС – глюкокортикостероиды
Treatment protocol for patients with COVID-19. GEBP – genetically engineered biological drugs; GCS – glucocorticosteroids

реакций обусловлен как течением основного заболевания, коморбидностью, нарушением функции почек и/или печени, так и необходимостью назначения большого количества лекарственных препаратов для лечения COVID-19 (полифармация).

Взаимодействия применяемых для лечения новой коронавирусной инфекции препаратов представлены в табл. 13 [46–48].

На рисунке представлен общий подход к терапии пациентов с COVID-19 [22].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Xiong J., Lipsitz O., Nasri F. et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: a systematic review. *J Affect Disord* 2020;277:55–64. DOI: 10.1016/j.jad.2020.08.001
- Ksiazek T.G., Erdman D., Goldsmith C.S. et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2020;348(20):1953–66. DOI: 10.1056/NEJMoa030781
- Bhatraju P.K., Ghassemieh B.J., Nichols M. et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region – case series. *N Engl J Med* 2020;382(21):2012–22. DOI: 10.1056/NEJMoa2004500
- Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395(10223):507–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- Guan W., Ni Z., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382(18):1708–20. DOI: 10.1056/nejmoa2002032
- Memish Z.A., Zumla A.I., Al-Hakeem R.F. et al. Family cluster of middle east respiratory syndrome coronavirus infections. *N Engl J Med* 2013;368:2487–94. DOI: 10.1056/nejmoa1303729
- Langerbeins P., Hallek M. COVID-19 in patients with hematologic malignancy. *Blood* 2022;140(3):236–52. DOI: 10.1182/blood.2021012251
- <https://covid19.who.int/>.
- <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
- Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021). Минздрав России. Доступно по: http://static.consultant.ru/obj/file/doc/minzdrav_271221.pdf. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 14. Russian Ministry of Health, 27.12.2021 (In Russ.). Available at: http://static.consultant.ru/obj/file/doc/minzdrav_271221.pdf.
- Horby P., Lim S., Emberson J.R. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – preliminary report. *N Engl J Med* 2021;384(8):693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
- Wong C.K., Lam C.W.K., Wu A.K.L. et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol* 2004;136(1):95–103. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x
- Baillie J.K., Digard P. Influenza – time to target the host? *N Engl J Med* 2013;369(2):191–3. DOI: 10.1056/NEJMcibr1304414
- Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020;368(6490):473–4. DOI: 10.1126/science.abb8925
- Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the ‘Cytokine Storm’ in COVID-19. *J Infect* 2020;80(6):607–13. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037
- Фролова Н.Ф., Томилина Н.А., Столяревич Е.С. и др. Применение терапевтического плазмообмена при тяжелом течении COVID-19 у больных с почечной недостаточностью. Опыт ГКБ 52 с обзором литературы. *Нефрология и диализ* 2022;24(2):279–91. DOI: 10.28996/2618-9801-2022-2-279-291
- Frolova N.F., Tomilina N.A., Loss K.E. et al. The use of therapeutic plasma exchange in the severe forms of COVID-19 in patients with renal failure. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis* 2022;24(2):279–91. (In Russ.). DOI: 10.28996/2618-9801-2022-2-279-291
- Tabibi S., Tabibi T., Conic R.R.Z. et al. Therapeutic plasma exchange: a potential management strategy for critically ill COVID-19 patients. *J Intensive Care Med* 2020;35(9):827–35. DOI: 10.1177/0885066620940259
- Chang J.C. Sepsis and septic shock: endothelial molecular pathogenesis associated with vascular microthrombotic disease. *Thromb J* 2019;17:10. DOI: 10.1186/s12959-019-0198-4

19. Pujari R., Thommana M.V., Ruiz Mercedes B. et al. Therapeutic options for COVID-19: a review. *Cureus* 2020;12(9):e10480. DOI: 10.7759/cureus.10480
20. Keith P., Day M., Perkins L. et al. Wells a novel treatment approach to the novel coronavirus: an argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19. *Critical Care* 2020;24:128. DOI: 10.1186/s13054-020-2836-4
21. Balagholi S., Dabbaghi R., Eshghi P. et al. Potential of therapeutic plasmapheresis in treatment of COVID-19 patients: immunopathogenesis and coagulopathy. *Transfus Apher Sci* 2020;59(6):102993. DOI: 10.1016/j.transci.2020.102993
22. Протокол терапии госпитализированных больных с COVID-19 в ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». Приказ № 871 от 02.12.2021. Treatment protocol for hospitalized patients with COVID-19 at the "City Clinical Hospital No. 52". Order No. 871 dated 02.12.2021. (In Russ.).
23. Kim J.S., Lee J.Y., Yang J.W. et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics* 2021;11(1):316–29. DOI: 10.7150/thno.49713
24. Clark W.F., Huang S.H.S., Walsh M.W. et al. Plasmapheresis for the treatment of kidney diseases. *Kidney Int* 2016;90:974–84. DOI: 10.1016/j.kint.2016.06.009
25. Nguyen T.C., Han Y.Y. Plasma exchange therapy for thrombotic microangiopathies. *Organogenesis* 2011;7(1):28–31. DOI: 10.4161/org.7.1.14027
26. Patel P., Nandwani V., Vanchiere J. et al. Use of therapeutic plasma exchange as a rescue therapy in 2009 pH1N1 influenza A – an associated respiratory failure and hemodynamic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12(2):e87–9. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181e2a569
27. Соколов А.А., Соколов Д.В., Певзнер Д.В. и др. Методы экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции: обзор возможностей. *Вестник анестезиологии и реаниматологии* 2020;17(4):31–40. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-31-40
Sokolov A.A., Sokolov D.V., Pevzner D.V. et al. Extracorporeal blood purification in the complex treatment of the novel coronavirus infection: the review of opportunities. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii = Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2020;17(4):31–40. (In Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-31-40
28. U.S. Food and Drug Administration. Emergency Use Authorizations. Available at: <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use-authorizations#COVID19ventilators>.
29. Adeli S.H., Asghari A., Tabarraei R. et al. Therapeutic plasma exchange as a rescue therapy in patients with coronavirus disease 2019: a case series. *Pol Arch Intern Med* 2020;130(5):455–8. DOI: 10.20452/pamw.15340
30. Altmayer V., Saheb S., Rohaut B. et al. Therapeutic plasma exchange in a critically ill Covid-19 patient. *J Clin Apher* 2021;36(1):179–82. DOI: 10.1002/jca.21830
31. Morath C., Weigand M.A., Zeier M. et al. Plasma exchange in critically ill COVID-19 patient. *Crit Care* 2020;24(1):481. DOI: 10.1186/s13054-020-03171-3
32. Fernandez J., Gratacos-Gines J., Olivas P. et al. for the Covid Clinic Critical Care (CCCC) Group Plasma Exchange. An effective rescue therapy in critically ill patients with coronavirus disease 2019 infection. *Crit Care Med* 2020;48(12):e1350–5. DOI: 10.1097/CCM.00000000000004613
33. Hua T., Li M., Li X. Therapeutic plasma exchange therapy support for critical COVID-19: a case report. *Ther Apher Dial* 2021;25(4):533–6. DOI: 10.1111/1744-9987.13586
34. Keith P., Day M., Choe C. et al. The successful use of therapeutic plasma exchange for severe COVID-19 acute respiratory distress syndrome with multiple organ failure. *SAGE Open Med Case Rep* 2020;8:2050313X20933473. DOI: 10.1177/2050313X20933473
35. Zhang L., Zhai H., Ma S. et al. Efficacy of therapeutic plasma exchange in severe COVID-19 patients. *Br J Haematol* 2020;190(4):e181–3. DOI: 10.1111/bjh.16890
36. Ma J., Xia P., Zhou Y. et al. Potential effect of blood purification therapy in reducing cytokine storm as a late complication of critically ill COVID-19. *Clin Immunol* 2020;214:108408. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108408
37. Shi H., Zhou C., He P. et al. Successful treatment with plasma exchange followed by intravenous immunoglobulin in a critically ill patient with COVID-19. *Int J Antimicrob Agent* 2020;56(2):105974. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105974
38. Keith P.D., Wells A.H., Hodges J. et al. The therapeutic efficacy of adjunct therapeutic plasma exchange for septic shock with multiple organ failure: a single-center experience. *Crit Care* 2020;24:518. DOI: 10.1186/s13054-020-03241-6
39. Rimmer E., Houston B.L., Kumar A. et al. The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2014;18(6):699. DOI: 10.1186/s13054-014-0699-2
40. Knaup H., Stahl K., Schmidt B.M.W. et al. Early therapeutic plasma exchange in septic shock: a prospective open-label nonrandomized pilot study focusing on safety, hemodynamics, vascular barrier function, and biologic markers. *Crit Care* 2018;22(1):285. DOI: 10.1186/s13054-018-2220-9
41. Jaiswal V., Nasa P., Raouf M. et al. Therapeutic plasma exchange followed by convalescent plasma transfusion in critical COVID-19 – An exploratory study. *Int J Infect Dis* 2021;102:332–4. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.10.085
42. Varghese J., Subramanian P., Jayanthi V. Therapeutic plasma exchange using convalescent plasma replacement therapy in severe COVID-19 infections: a potential therapeutic option. *EMJ Innov* 2021;5(1):78–83.
43. Khamis F., Al-Zakwani I., Hashmi S.A. et al. Therapeutic plasma exchange in adults with severe COVID-19 infection. *Int J Infect Dis* 2020;99:214–8. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.06.064
44. Kamran S.M., Mirza Z.H., Naseem A. et al. Therapeutic plasma exchange for coronavirus disease-2019 triggered cytokine release syndrome; a retrospective propensity matched control study. *PLoS One* 2021;16(1):e0244853. DOI: 10.1371/journal.pone.0244853
45. Kaluzhskaya K.V., Polyakov Yu. Yu., Baryakh E.A. et al. Treatment and in hospital overall survival in hematological patients with grade 4 neutropenia and coronavirus infection. *Blood* 2021; 138(Suppl 1):3391. DOI: 10.1182/blood-2021-147597
46. Государственный регистр лекарственных средств Минздрава России. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru>. State Register of Medicines of the Ministry of Health of Russia. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru>. (In Russ.).
47. Drugs.com.
48. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Андреев Д.А. и др. Клиническая фармакология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
Kukes V.G., Sychev D.A., Andreev D.A. et al. *Clinical pharmacology*. М.: GEOTAR-Media, 2018. (In Russ.).

Вклад авторов

Е.Н. Мисюрина: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, предоставление материалов, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи, окончательное одобрение рукописи;

Е.А. Барях: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение рукописи;

Н.Ф. Фролова, О.Н. Котенко, З.Ю. Мутовина: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, предоставление материалов;

С.С. Андреев: сбор и обработка данных, предоставление материалов;

Т.Н. Толстых, К.В. Яцков, Е.А. Каримова, А.Б. Макешова, М.А. Мингалимов, Т.С. Чуднова, Д.Э. Гаглоева, Д.Д. Иванова, А.И. Конева, О.Л. Кочнева, Е.Н. Зотина, Е.Ю. Гришина, Л.Т. Шимановская, В.Н. Якимец: сбор и обработка данных;

О.А. Рукавицын: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение рукописи;

А.В. Мисюрин, Ю.Ю. Поляков: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных;

Е.И. Желнова: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, предоставление материалов, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions
E.N. Misyurina: concept and design development, data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;

E.A. Baryakh: concept and design development, data collection and processing, data analysis and interpretation, final article approval;

N.F. Frolova, O.N. Kotenko, Z.Yu. Mutovina: concept and design development, data collection and processing, provision of research materials;

S.S. Andreev: data collection and processing, provision of research materials;

T.N. Tolstykh, K.V. Yatskov, E.A. Karimova, A.B. Makeshova, M.A. Mingalimov, T.S. Chudnova, D.E. Gagloeva, D.D. Ivanova, A.I. Koneva, O.L. Kochneva, E.N. Zotina, E.Yu. Grishina, L.T. Shimanovskaya, V.N. Yakimets: data collection and processing;

O.A. Rukavitsyn: data collection and processing, data analysis and interpretation, final article approval;

A.V. Misyurin, Yu.Yu. Polyakov: data collection and processing, data analysis and interpretation;

E.I. Zhelnova: concept and design development, data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors
Е.Н. Мисюрина / E.N. Misyurina: <https://orcid.org/0000-0003-2419-4850>

Е.А. Барях / E.A. Baryakh: <https://orcid.org/0000-0001-6880-9269>

Т.Н. Толстых / T.N. Tolstykh: <https://orcid.org/0000-0001-7308-0927>

К.В. Яцков / K.V. Yatskov: <https://orcid.org/0000-0003-0125-9068>

Е.А. Каримова / E.A. Karimova: <https://orcid.org/0000-0001-7603-1741>

А.Б. Макешова / A.B. Makeshova: <https://orcid.org/0000-0002-0414-2554>

О.А. Рукавицын / O.A. Rukavitsyn: <https://orcid.org/0000-0002-1309-7265>

А.В. Мисюрин / A.V. Misyurin: <https://orcid.org/0000-0003-1349-2879>

Ю.Ю. Поляков / Yu.Yu. Polyakov: <https://orcid.org/0009-0007-8389-6269>

М.А. Мингалимов / M.A. Mingalimov: <https://orcid.org/0000-0002-8491-2140>

Т.С. Чуднова / T.S. Chudnova: <https://orcid.org/0000-0002-8012-1640>

Д.Э. Гаглоева / D.E. Gagloeva: <https://orcid.org/0000-0001-6254-5362>

Д.Д. Иванова / D.D. Ivanova: <https://orcid.org/0009-0004-3632-9198>

А.И. Конева / A.I. Koneva: <https://orcid.org/0009-0000-0569-0838>

О.Л. Кочнева / O.L. Kochneva: <https://orcid.org/0000-0003-1338-8203>

Е.Н. Зотина / E.N. Zotina: <https://orcid.org/0000-0001-9692-2541>

Е.Ю. Гришина / E.Yu. Grishina: <https://orcid.org/0000-0002-9104-1216>

Л.Т. Шимановская / L.T. Shimanovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9401-7991>

В.Н. Якимец / V.N. Yakimets: <https://orcid.org/0009-0006-4736-0187>

Е.И. Желнова / E.I. Zhelnova: <https://orcid.org/0000-0002-0343-9348>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 01.09.2023. **Принята к публикации:** 17.10.2023.

Article submitted: 01.09.2023. **Accepted for publication:** 17.10.2023.