

Течение коронавирусной инфекции после трансплантации стволовых клеток крови

Е.Ю. Гришина¹, Е.Н. Мисюрина^{1,2}, Е.И. Желнова^{1,2}, Е.А. Барях^{1,2,3,4}, К.В. Яцков¹, А.Б. Макешова^{1,2}, Е.А. Каримова¹, Е.Н. Зотина^{1,2}, Д.Э. Гаглоева^{1,2}, В.Н. Якимец¹, М.А. Мингалимов^{1,2}, Т.Н. Толстых^{1,2}, Ю.Ю. Поляков^{1,2}, Т.С. Чуднова^{1,2}, О.Л. Кочнева¹, Л.Т. Шимановская¹

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

Контакты: Екатерина Юрьевна Гришина grishinae.y@yandex.ru

Введение. В марте 2020 г. перед специалистами в области онкогематологии возникла проблема тяжелого течения коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов, перенесших курс высокодозной химиотерапии и аутологичную или аллогенную трансплантацию костного мозга. Это потребовало пересмотра ряда вопросов, связанных с отбором пациентов для проведения трансплантации стволовых клеток крови (ТСКК), разработкой новой профилактической и терапевтической тактики, направленной на терапию инфекционных и иммунологических осложнений у больных данной категории в зависимости от характера и статуса основного заболевания и сроков проведенного лечения.

Цель исследования – оценить степень тяжести, наиболее типичные осложнения и характер течения COVID-19 у пациентов в раннем и позднем посттрансплантационном периодах.

Материалы и методы. Проведен анализ данных пациентов после ТСКК с активной коронавирусной инфекцией, госпитализированных в гематологическое отделение в период с 2020 по 2021 г. Всего госпитализированы 25 пациентов: 4 – после аллогенной трансплантации, 21 – после аутологичной. По срокам проведения ТСКК пациенты были разделены на 2 группы: ранний период (РТП) (2–90-й день после ТСКК) – 14 пациентов, поздний период (ПТП) (3–24 мес после ТСКК) – 11 пациентов.

Результаты. Тяжелое течение коронавирусной инфекции (III–IV степеней тяжести по данным компьютерной томографии) чаще наблюдалось у пациентов группы РТП (65 %), чем в группе ПТП (18 %). Частота развития дыхательной недостаточности составила 70 и 36 % в группах РТП и ПТП соответственно. В группе РТП агранулоцитоз и развитие тяжелых инфекционных осложнений (бактериальных, грибковых и вирусных) наблюдались значительно чаще, чем в группе ПТП, что потребовало назначения антибактериальной терапии групп резерва и противогрибковой терапии. Летальность в группе РТП составила 35 %, в то время как в группе ПТП летальных исходов не зарегистрировано. Медиана срока госпитализации пациентов групп РТП и ПТП составила 20 и 13 дней соответственно.

Заключение. Пациенты в ранний период после ТСКК подвержены более высокому риску развития инфекции нижних дыхательных путей, чаще нуждаются в госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии и имеют большие риски летального исхода от COVID-19. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами не противопоказана в случае развития лейкопении и агранулоцитоза в данной группе пациентов.

Ключевые слова: трансплантация стволовых клеток, COVID-19, множественная миелома, вирусные инфекции, лимфопролиферативное заболевание

Для цитирования: Гришина Е.Ю., Мисюрина Е.Н., Желнова Е.И. и др. Течение коронавирусной инфекции после трансплантации стволовых клеток крови. Онкогематология 2023;18(4_Прил):91–5. DOI: [https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4\(Suppl\)-91-95](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4(Suppl)-91-95)

Coronavirus infection after blood stem cell transplantation

E. Yu. Grishina¹, E. N. Misyurina^{1,2}, E. I. Zhelnova^{1,2}, E. A. Baryakh^{1,2,3,4}, K. V. Yatskov¹, A. B. Makeshova^{1,2}, E. A. Karimova¹, E. N. Zotina^{1,2}, D. E. Gagloeva^{1,2}, V. N. Yakimets¹, M. A. Mingalimov^{1,2}, T. N. Tolstykh^{1,2}, Yu. Yu. Polyakov^{1,2}, T. S. Chudnova^{1,2}, O. L. Kochneva¹, L. T. Shimanovskaya¹

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

Contacts: Ekaterina Yur'evna Grishina grishinae.y@yandex.ru

Background. In March 2020, oncohematologists faced the problem of severe COVID-19 coronavirus infection in patients after a high-dose chemotherapy and autologous or allogeneic bone marrow transplantation. This required a review of issues related to the selection of patients for blood stem cell transplantation (HSCT), the development of new preventive and therapeutic tactics aimed at treating infectious and immunological complications in patients of this category, depending on the nature and status of the underlying disease and the timing of treatment.

Aim. To assess the severity, most typical complications and course of COVID-19 in patients during early and late post-transplant periods.

Materials and methods. We analyzed the data of patients after HSCT with active coronavirus infection hospitalized in the hematology department from 2020 to 2021. A total of 25 patients were hospitalized: 4 after allogeneic transplantation, 21 after autologous transplantation. According to the timing of HSCT, patients were divided into 2 groups: early period (ETP) (2–90 days after HSCT) – 14 patients, late period (LTP) (3–24 months after HSCT) – 11 patients.

Results. Severe coronavirus infection (grades III–IV according to computed tomography) was more often observed in patients in the ETP group (65 %) than in the LTP group (18 %). The incidence of respiratory failure was 70 and 36 % in the ETP and LTP groups, respectively. In the ETP group, agranulocytosis and the development of severe infectious complications (bacterial, fungal and viral) were observed significantly more often than in the LTP group, which required the appointment of reserve groups antibacterial therapy and antifungal therapy. Mortality in the ETP group was 35 %, while no deaths were recorded in the LTP group. The median duration of hospitalization for patients in the ETP and LTP groups was 20 and 13 days, respectively.

Conclusion. Patients early after HSCT are at higher risk of developing lower respiratory tract infections, are more likely to require hospitalization in the intensive care unit, and have a greater risk of death from COVID-19. Therapy with genetically engineered biological drugs is not contraindicated in the case of leukopenia and agranulocytosis in this group of patients.

Keywords: stem cell transplantation, COVID-19, multiple myeloma, viral infections, lymphoproliferative disease

For citation: Grishina E.Yu., Misyurina E.N., Zhelnova E.I. et al. Coronavirus infection after blood stem cell transplantation. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(4_Suppl):90–5. (In Russ.). DOI: [https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4\(Suppl\)-91-95](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4(Suppl)-91-95)

Введение

В марте 2020 г. перед специалистами в области онкогематологии возникла проблема тяжелого течения коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов, перенесших курс высокодозной химиотерапии и аутологичную или аллогенную трансплантацию костного мозга. Это потребовало пересмотра ряда вопросов, связанных с отбором пациентов для проведения трансплантации костного мозга, разработкой новой профилактической и терапевтической тактики, направленной на терапию инфекционных и иммунологических осложнений у больных данной категории в зависимости от характера и статуса основного заболевания и сроков проведенного лечения.

Реципиенты аутологичных и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, у которых развивается COVID-19, имеют низкую общую выживаемость. Эти данные подчеркивают необходимость строгого наблюдения и агрессивного лечения реципиентов данной когорты [1].

Результаты международных исследований показывают, что у пациентов после трансплантации костного мозга COVID-19 может привести к серьезным осложнениям, таким как острая респираторная недостаточность, пневмония и развитие сепсиса [2].

В многоцентровом немецком исследовании выявлены следующие факторы риска смертности: инфи-

цирование SARS-CoV-2 ≤ 365 дней после трансплантации стволовых клеток крови (ТСКК), возраст >60 лет, отсутствие ремиссии гематологического заболевания, иммуносупрессивная терапия циклоспорином. Факторами риска развития среднетяжелого или тяжелого заболевания являются сопутствующая иммуносупрессивная терапия и возраст >40 лет [3]. У пациентов после аллогенной ТСКК выявлен повышенный риск смертности после инфицирования COVID-19 по сравнению с общей популяцией без значительного улучшения в ходе пандемии. Факторы риска включают возраст, раннее инфицирование после аллогенной ТСКК и активную иммуносупрессию [4].

COVID-19 может вызывать снижение иммунной реконструкции и повреждение иммунной системы пациента, что может привести к осложнениям и ухудшению результатов трансплантации [5].

Более специфическое изучение изменений в иммунной системе у пациентов после трансплантации, которые вызывает COVID-19, позволяет идентифицировать потенциальные мишени для терапевтического вмешательства и разработки новых лечебных стратегий [5]. Это может включать меры для поддержки иммунной функции, регулирования воспалительного ответа и улучшения реконструкции иммунной системы у пациентов, что, в свою очередь, может повысить выживаемость и улучшить результаты трансплантации [4].

Важным аспектом ведения пациентов после трансплантации костного мозга является обеспечение регулярного и своевременного тестирования на вирус. Ранняя диагностика инфекции может позволить быстро начать лечение и принять меры по изоляции пациента, чтобы предотвратить распространение вируса.

С учетом результатов существующих исследований и клинического опыта пациенты после трансплантации костного мозга представляют особую группу риска в контексте COVID-19. Подходы к их наблюдению должны быть основаны на последних научных данных и рекомендациях специалистов, чтобы обеспечить наилучшую защиту от инфекции.

Цель исследования — оценить степень тяжести, наиболее типичные инфекционные осложнения и характер течения COVID-19, объем проведенного лечения, необходимость использования антибактериальной и противогрибковой терапии у гематологических пациентов в раннем и позднем посттрансплантационных периодах.

Материалы и методы

Проведен анализ данных пациентов после ТСКК с активной коронавирусной инфекцией, госпитализированных в гематологическое отделение московского многопрофильного стационара (стационар был полностью перепрофилирован для работы по профилю COVID-19) в период с 2020 по 2021 г. Срок от проведения ТСКК до диагностики коронавирусной инфекции составлял от 2 дней до 24 мес. Среднее время от трансплантации до постановки диагноза COVID-19 — 34 (3–120) мес для реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Все пациенты были госпитализированы с положительным результатом на SARS-CoV-2 (0–7-й дни течения вирусной инфекции). При поступлении осуществляли весь комплекс необходимых диагностических мероприятий для определения тяжести течения инфекции. Лечение коронавирусной инфекции вели, согласно Временным методическим рекомендациям, с использованием противовирусных препаратов, генно-инженерных биологических препаратов, глюкокортикостероидов, антикоагулянтной терапии. Генно-инженерные биологические препараты использовались в случае лабораторного подтверждения цитокинового шторма. Контроль эффективности антикоагулянтной терапии проводили с учетом уровня анти-Ха-активности плазмы. По показаниям выполняли необходимую сопроводительную терапию согласно срокам трансплантации костного мозга (иммуносупрессивные препараты и др.).

Мы провели анализ тяжести течения инфекции, наиболее типичных инфекционных осложнений, объема проведенного лечения, оценили необходимость использования антибактериальной и противогрибковой терапии у гематологических пациентов в раннем и позднем посттрансплантационных периодах.

Результаты

Всего были госпитализированы 25 пациентов: 4 — после аллогенной трансплантации, 21 — после аутологичной. По срокам проведения ТСКК пациенты были разделены на 2 группы: ранний период (РТП) (2–90 дней после ТСКК) — 14 пациентов, поздний период (ПТП) (3–24 мес после ТСКК) — 11 пациентов. Медиана возраста пациентов составила 50 (20–71) лет. Число мужчин и женщин было сопоставимо — 50 % мужчин и 50 % женщин.

Медиана наблюдения за выжившими составила 20 (7–60) дней в группе РТП и 13 (7–50) дней в группе ПТП.

Нозологии были распределены следующим образом: лимфопролиферативные заболевания — 72 %, множественная миелома — 12 %, апластическая анемия — 8 %, хронический миелолейкоз — 8 %.

При сравнении 2 групп были выявлены статистически значимые различия. Тяжелое течение коронавирусной инфекции (III–IV степеней тяжести по данным компьютерной томографии) чаще наблюдалось у пациентов групп РТП (65 %), чем в группе ПТП (18 %) ($p = 0,021$). В свою очередь, пациенты с I–II степенями тяжести по данным компьютерной томографии составили 82 % в группе ПТП и 35 % в группе РТП ($p = 0,033$). В кислородной поддержке нуждались 70 % пациентов группы РТП, в то время как в группе ПТП — 36 %. У пациентов группы РТП чаще наблюдался миелотоксический агранулоцитоз — в 65 % случаев, у пациентов группы ПТП — в 18 % ($p = 0,022$). Развитие тяжелых инфекционных осложнений (бактериальных, грибковых и вирусных) выявлено у 100 % пациентов группы РТП и у 45 % пациентов группы ПТП ($p = 0,002$).

Самыми распространенными инфекционными осложнениями были бактериальная пневмония и бактериемия, ассоциированная с грамотрицательными полирезистентными штаммами. Антибактериальная терапия групп резерва (карбапенемы, полипептиды) потребовалась только пациентам группы РТП (57 %) ($p = 0,003$). Осложнения неинфекционного характера, такие как инфаркт миокарда 2-го типа, венозные тромбозноэмболические осложнения, реактивация вирусных гепатитов, зафиксированы только в группе РТП (35 %). Назначение противогрибковой терапии потребовалось в 100 % случаев в группе РТП и только в 27 % случаев в группе ПТП ($p = 0,001$).

Терапию генно-инженерными биологическими препаратами проводили большинству пациентов (90 %) в обеих группах, в том числе данное лечение назначали в период миелотоксического агранулоцитоза, во время которого развивался цитокиновый шторм. Трети пациентам (35 %) группы РТП повторно вводили биологические препараты. В терапии пациентов использовалась плазма COVREC в 35 % случаев в группе РТП и в 9 % случаев в группе ПТП.

Летальность в группе РТП составила 35 %, в то время как в группе ПТП летальных исходов не зарегистрировано ($p = 0,027$).

Медиана срока госпитализации пациентов групп РТП и ПТП составила 20 и 13 дней соответственно.

Заключение

Пациенты после трансплантации костного мозга представляют уязвимую группу с повышенным риском тяжелого течения COVID-19 и неблагоприятных исходов [6]. Поэтому осуществление специализированного мониторинга, ранней диагностики и применение эффективных стратегий лечения и профилактики необходимы в условиях риска заболевания коронавирусной инфекцией.

Важным аспектом ведения пациентов после трансплантации костного мозга является обеспечение регу-

лярного и своевременного тестирования на вирус. Ранняя диагностика инфекции может позволить быстро начать лечение и принять меры по изоляции пациента, чтобы предотвратить распространение вируса.

Пациенты в ранний период после ТСКК подвержены более высокому риску развития инфекции нижних дыхательных путей, чаще нуждаются в назначении противогрибковых препаратов, антибактериальных препаратов групп резерва и имеют большие риски летального исхода от COVID-19. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами не противопоказана в случае развития лейкопении и агранулоцитоза в данной группе пациентов. В результате проведенного анализа не выявлено различий в показателях выживаемости пациентов после аутологичной и аллогенной ТСКК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shah G.L., DeWolf S., Lee Y.J. et al. Favorable outcomes of COVID-19 in recipients of hematopoietic cell transplantation. *J Clin Invest* 2020;130(12):6656–67. DOI: 10.1172/JCI1141777
2. Sharma A., Bhatt N.S., Martin A.S. et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in haematopoietic stem-cell transplantation recipients: an observational cohort study. *Lancet Haematol* 2021;8(3):e185–93. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30429-4
3. Ljungman P., de la Camara R., Mikulska M. et al. COVID-19 and stem cell transplantation; results from an EBMT and GETH multicenter prospective survey. *Leukemia* 2021;35(10):2885–94. DOI: 10.1038/s41375-021-01302-5
4. Schaffrath J., Brummer C., Wolff D. et al. High mortality of COVID-19 early after allogeneic stem cell transplantation: a retrospective multicenter analysis on behalf of the german cooperative transplant study group. *Transplant Cell Ther* 2022;28(6):337.e1–0. DOI: 10.1016/j.jtct.2022.03.010
5. Sherman A.C., Cheng C.A., Swank Z. et al. Impact of donor and recipient SARS-CoV-2 vaccination or infection on immunity after hematopoietic cell transplantation. *Transplant Cell Ther* 2023;29(5):337.e1–5. DOI: 10.1016/j.jtct.2023.01.025
6. Giammarco S., Sica S., Metafuni E. et al. Impact of COVID 19 pandemic on hematopoietic stem cell transplantation activities: Report from a single center. *Transfus Apher Sci* 2023;62(4):103708 DOI: 10.1016/j.transci.2023.103708

Вклад авторов

Е.Ю. Гришина: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, получение данных для анализа, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;

Е.Н. Мисюрин, Е.И. Желнова: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;

Е.А. Барях, К.В. Яцков, А.Б. Макешова, М.А. Мингалимов, Ю.Ю. Поляков: получение данных для анализа;

Е.А. Каримова, Е.Н. Зотина, Д.Э. Глаголева, В.Н. Якимец: написание текста статьи;

Т.Н. Толстых, Т.С. Чуднова, О.Л. Кочнева, Л.Т. Шимановская: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

E.Yu. Grishina: research design development, analysis of the obtained data, obtaining data for analysis, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

E.N. Misyurina, E.I. Zhelnova: research design development, analysis of the obtained data;

E.A. Baryakh, K.V. Yatskov, A.B. Makeshova, M.A. Mingalimov, Yu.Yu. Polyakov: obtaining data for analysis;

E.A. Karimova, E.N. Zotina, D.E. Gagloeva, V.N. Yakimets: article writing;

T.N. Tolstykh, T.S. Chudnova, O.L. Kochneva, L.T. Shimanovskaya: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

Е.Н. Мисюрин / E.N. Misyurina: <https://orcid.org/0000-0003-2419-4850>

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

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

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

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

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

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

Д.Э. Гаглюева / D.E. Gagloeva: <https://orcid.org/0000-0001-6254-5362>
 В.Н. Якимец / V.N. Yakimets: <https://orcid.org/0009-0006-4736-0187>
 М.А. Мингалимов / M.A. Mingalimov: <https://orcid.org/0000-0002-8491-2140>
 Т.Н. Толстых / T.N. Tolstykh: <https://orcid.org/0000-0001-7308-0927>
 Ю.Ю. Поляков / Yu.Yu. Polyakov: <https://orcid.org/0009-0007-8389-6269>
 Т.С. Чуднова / T.S. Chudnova: <https://orcid.org/0000-0002-8012-1640>
 О.Л. Кочнева / O.L. Kochneva: <https://orcid.org/0000-0003-1338-8203>
 Л.Т. Шимановская / L.T. Shimanovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9401-7991>

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 12.08.2023. **Принята к публикации:** 25.09.2023.

Article submitted: 12.08.2023. **Accepted for publication:** 25.09.2023.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Материал напечатан при поддержке компании ООО «АстраЗенека Фармасыютикалз».



123110 г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр.1., 30 этаж, БЦ «Око»
 Телефон +7(495)799-56-99
www.astrazeneca.com, www.az-most.ru
 Номер одобрения: RU-19436. Дата одобрения: 18.12.2023. Дата истечения 17.12.2025.