

# Клинические особенности и тактика лечения больных множественной миеломой во время пандемии COVID-19

В.Н. Якимец<sup>1</sup>, Е.Н. Мисюрина<sup>1,2</sup>, Е.И. Желнова<sup>1,2</sup>, Е.А. Барях<sup>1,2,3,4</sup>, К.В. Яцков<sup>1</sup>, А.Б. Макешова<sup>1,2</sup>, Е.А. Каримова<sup>1</sup>, Е.Н. Зотина<sup>1,2</sup>, Е.Ю. Гришина<sup>1</sup>, Д.Э. Гаглоева<sup>1,2</sup>, М.А. Мингалимов<sup>1,2</sup>, Т.Н. Толстых<sup>1,2</sup>, Т.С. Чуднова<sup>1,2</sup>, О.Л. Кочнева<sup>1</sup>, Л.Т. Шимановская<sup>1</sup>, Ю.Ю. Поляков<sup>1,2</sup>

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

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

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

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

**Контакты:** Виталий Николаевич Якимец [vitaly.yakimets@yandex.ru](mailto:vitaly.yakimets@yandex.ru)

**Введение.** В марте 2020 г. врачи столкнулись с проблемой тяжелого течения коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с множественной миеломой. Это потребовало пересмотра ряда вопросов, связанных с отбором пациентов, разработкой профилактики и терапии инфекционных и иммунологических осложнений у больных данной категории в зависимости от характера и статуса основного заболевания и сроков проведенного специфического лечения.

**Цель исследования** – оценить степень тяжести основного заболевания, наиболее частые осложнения и характер течения COVID-19 у пациентов с множественной миеломой на разных этапах терапии (дебют заболевания, ремиссия, поддерживающая терапия, прогрессия/рефрактерное течение болезни).

**Материалы и методы.** С марта 2020 г. по май 2022 г. в Городскую клиническую больницу № 52 (Москва) были госпитализированы 89 пациентов с диагнозами множественной миеломы и коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. После оценки тяжести состояния принималось решение о тактике ведения больного, а также при необходимости по показаниям пациенту проводились специфическая противоопухолевая терапия по поводу множественной миеломы и лечение коронавирусной инфекции одновременно.

**Результаты.** Терапию коронавирусной инфекции проводили согласно действующим на тот момент клиническим рекомендациям Минздрава России. Она включала противовирусную, антикоагулянтную терапию, трансфузии свежезамороженной плазмы реконвалесцентов с высоким титром антител, введение генно-инженерных биологических препаратов и моноклональных антител, при необходимости выполняли антибактериальную, противогрибковую гормональную терапию. Также по показаниям проводили специфическую химиотерапию.

**Заключение.** Пациенты с множественной миеломой подвержены более высокому риску тяжелого течения COVID-19. На сегодняшний день проблема разработки адекватной терапевтической тактики ведения пациентов с множественной миеломой и коронавирусной инфекцией все еще остается актуальной. Требуется разработка оптимального протокола ведения таких пациентов с включением оценки прогностических факторов, определения четко сформированных показаний и противопоказаний к проведению химиотерапии и ее объемов и описания сопроводительной терапии.

**Ключевые слова:** множественная миелома, COVID-19, вирусные инфекции, химиотерапия, иммунодефицит

**Для цитирования:** Якимец В.Н., Желнова Е.И., Мисюрина Е.Н. и др. Клинические особенности и тактика лечения больных множественной миеломой во время пандемии COVID-19. Онкогематология 2023;18(4\_Прил):86–90. DOI: [https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4\(Suppl\)-86-90](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4(Suppl)-86-90)

## Clinical features and treatment strategy for patients with multiple myeloma during the COVID-19 pandemic

V.N. Yakimets<sup>1</sup>, E.N. Misyurina<sup>1,2</sup>, E.I. Zhelnova<sup>1,2</sup>, E.A. Baryakh<sup>1,2,3,4</sup>, K.V. Yatskov<sup>1</sup>, A.B. Makeshova<sup>1,2</sup>, E.A. Karimova<sup>1</sup>, E.N. Zotina<sup>1,2</sup>, E.Yu. Grishina<sup>1</sup>, D.E. Gagloeva<sup>1,2</sup>, M.A. Mingalimov<sup>1,2</sup>, T.N. Tolstykh<sup>1,2</sup>, T.S. Chudnova<sup>1,2</sup>, O.L. Kochneva<sup>1</sup>, L.T. Shimanovskaya<sup>1</sup>, Yu.Yu. Polyakov<sup>1,2</sup>

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

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

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

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

**Contacts:** Vitaliy Nikolaevich Yakimets [vitaly.yackimets@yandex.ru](mailto:vitaly.yackimets@yandex.ru)

**Background.** In March 2020, doctors faced the problem of severe COVID-19 coronavirus infection in patients with multiple myeloma. This required a review of issues related to the selection of patients, 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 of multiple myeloma, the most common complications and features of the COVID-19 course in patients with multiple myeloma at different therapy stages (disease onset, remission, maintenance therapy, progression/refractory disease).

**Materials and methods.** From March 2020 to May 2022, 89 patients diagnosed with multiple myeloma and coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus were hospitalized at City Clinical Hospital No. 52 (Moscow). After assessing the severity, a decision was made on patient management, and if necessary, according to indications, the patient received specific antitumor therapy for multiple myeloma and treatment of coronavirus infection simultaneously.

**Results.** Treatment for coronavirus infection was carried out in accordance with the clinical recommendations of the Russian Ministry of Health at that time. It included antiviral, anticoagulant therapy, transfusions of fresh frozen convalescent plasma with a high titer of antibodies, genetically engineered biological drugs and monoclonal antibodies; if necessary, patients received antibacterial and antifungal, hormonal therapy. Specific chemotherapy was also administered according to indications.

**Conclusion.** Patients with multiple myeloma are at higher risk of severe COVID-19 infection. Today, the problem of developing adequate therapeutic tactics for managing patients with multiple myeloma and coronavirus infection still remains relevant. It is necessary to develop an optimal protocol for the management of such patients, including an assessment of prognostic factors, identification of clearly defined indications and contraindications for chemotherapy, and a description of supportive therapy.

**Keywords:** multiple myeloma, COVID-19, viral infections, chemotherapy, immunodeficiency

**For citation:** Yakimets V.N., Misyurina E.N., Zhelnova E.I. et al. Clinical features and treatment strategy for patients with multiple myeloma during the COVID-19 pandemic. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(4\_Suppl):86–90. (In Russ.). DOI: [https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4\(Suppl\)-86-90](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4(Suppl)-86-90)

## Введение

В марте 2020 г. перед врачами возникла проблема тяжелого течения коронавирусной инфекции у пациентов с множественной миеломой. Это потребовало пересмотра ряда вопросов, связанных с отбором пациентов, разработкой новой профилактической и терапевтической тактики [1].

Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, поражает дыхательную систему, что приводит к развитию респираторных симптомов. К основным проявлениям относят высокую температуру, кашель, затруднение дыхания и утомляемость.

Пациентов с множественной миеломой, получивших химиотерапию, часто сопровождает глубокий вторичный иммунодефицит, что делает их более подверженными инфекциям. При сопутствующей коронавирусной инфекции риск развития инфекционных осложнений, таких как бактериемия, сепсис, значительно возрастает [2]. У таких пациентов респираторные симптомы более выражены. У многих отмечается развитие пневмонии, которая может сопровождаться тяжелой дыхательной недостаточностью.

Также возможно развитие тромбозов [3], особенно в легочных сосудах, что может привести к прогрессивному ухудшению состояния.

Для того чтобы эффективно лечить таких пациентов, необходимы индивидуальные подходы к терапии. Врачи должны учитывать характер и статус основного заболевания, а также сроки проведенного специфического лечения. Стратегия ведения пациента включает профилактику и лечение вторичных инфекционных осложнений.

Таким образом, группа пациентов с множественной миеломой, получающих программную химиотерапию и инфицированных COVID-19, требует от врачей разработки новых подходов к лечению и уходу за больными этой категории с учетом специфических осложнений и рисков, связанных с их состоянием.

**Цель исследования** — оценить степень тяжести основного заболевания, наиболее частые осложнения и характер течения COVID-19 у пациентов с множественной миеломой на разных этапах терапии (дебют заболевания, ремиссия, поддерживающая терапия, прогрессия/рефрактерное течение болезни). С помощью анализа этих данных мы стремились к разработке более эффективных протоколов терапии пациентов с множественной миеломой и коронавирусной инфекцией для улучшения показателей выживаемости.

## Материалы и методы

С марта 2020 г. по май 2022 г. в связи с глобальной пандемией COVID-19 Городская клиническая больница № 52 (Москва) пошла по пути репрофилирования, став инфекционным стационаром для лечения пациентов с COVID-19. В течение этого периода в гематологическое отделение были госпитализированы 89 пациентов (30 (40 %) мужчин и 59 (60 %) женщин) с диагнозами множественной миеломы и COVID-19.

Все госпитализированные пациенты имели положительный результат теста полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2, а также пневмонию различной степени тяжести (от I до IV степени поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ)). Всем пациентам при поступлении проводили дообследование и терапию в полном объеме согласно действующим на тот момент опубликованным клиническим методическим рекомендациям по лечению коронавирусной инфекции, которые на протяжении всего периода пандемии неоднократно модернизировались.

Пациенты были разделены на группы по степени тяжести коронавирусной инфекции (от I до IV степени поражения легких по данным КТ), а также по стадии основного заболевания (с впервые выявленной множественной миеломой, получающие индукционную химиотерапию, поддерживающую терапию, прогрессия/рецидив).

После оценки тяжести состояния принималось решение о тактике ведения больного, а также при необходимости по показаниям пациенту проводили специфическую противоопухолевую терапию по поводу множественной миеломы и лечение коронавирусной инфекции одновременно.

## Результаты

Медиана возраста составила 64 (35–88) года.

Большинство госпитализированных пациентов имели среднетяжелое и тяжелое течение COVID-19. По степени поражения легочной ткани пациенты распределились следующим образом: 0 степень по данным КТ выявлена у 4 % ( $n = 3$ ) пациентов, I степень – у 7 % ( $n = 6$ ), II степень – у 30 % ( $n = 27$ ), III степень – у 39 % ( $n = 35$ ), IV степень – у 20 % ( $n = 18$ ).

Основным методом лечения коронавирусной инфекции была противовирусная, антикоагулянтная терапия, трансфузия свежезамороженной плазмы реконвалесцентов с высоким титром антител, введение генно-инженерных биологических препаратов и моноклональных антител, при необходимости – антибактериальная, противогрибковая гормональная терапия.

Показатель ранней летальности (в основном это первые 2 нед после госпитализации) среди всех пациентов с множественной миеломой составил 27 % ( $n = 24$ ). Данный показатель оказался существенно выше, чем у больных группы, сопоставимой по возрасту, стадии пневмонии по данным КТ, срокам заболевания коро-

навирусной инфекцией, но не страдающих множественной миеломой. Среди умерших больных 11 (46 %) пациентов были в дебюте множественной миеломы, 10 (41 %) – имели рефрактерное течение основного заболевания, 3 (13 %) – находились в ремиссии. Все пациенты данной группы поступили с тяжелыми степенями поражения легких (III–IV степени по данным КТ). Таким образом, главной причиной ранней летальности пациентов в дебюте множественной миеломы и при рефрактерном течении/ремиссии заболевания стало именно инфицирование коронавирусной инфекцией (тяжелое поражение легких).

Стоит отметить, что среди всех больных, поступивших с коронавирусной инфекцией, 2 (2 %) пациента были после тяжелого химиотерапевтического воздействия после аутологичной трансплантации костного мозга, имели миелотоксический агранулоцитоз и коронавирусную инфекцию. Несомненно, статус заболевания (дебют, ремиссия, рецидив) влияет на тяжесть и течение коронавирусной инфекции.

В зависимости от стадии заболевания по классификации Durie–Salmon распределение пациентов было следующим: I стадия – 3 % ( $n = 3$ ), IIА стадия – 16 % ( $n = 14$ ), IIВ стадия – 4 % ( $n = 3$ ), IIIА стадия – 31 % ( $n = 28$ ), IIIВ стадия – 33 % ( $n = 29$ ), стадия не определена у 13 % ( $n = 12$ ) пациентов. Распределение пациентов в зависимости от статуса основного заболевания: активная миелома, в том числе впервые выявленная, – 36 % ( $n = 32$ ), частичная ремиссия – 24 % ( $n = 21$ ), очень хорошая частичная ремиссия – 6 % ( $n = 5$ ), ремиссия более 1 года – 13 % ( $n = 12$ ), прогрессия/рецидив – 21 % ( $n = 19$ ).

Несмотря на наличие III–IV степеней поражения легких по данным КТ, пациентам по показаниям проводили курсы химиотерапии, включающие бортезомиб ( $n = 38$ ), леналидомид ( $n = 15$ ), моноклональные антитела, такие как даратумумаб, изатуксимаб, элтузумаб ( $n = 17$ ). В связи с тяжестью состояния и высоким риском опасных для жизни осложнений у 9 пациентов химиотерапия не проводилась до стабилизации по коронавирусной инфекции. Их состояние по статусу миеломной болезни позволило отложить начало курса химиотерапии на некоторый период. Вместо этого приоритет отдавался лучшей сопроводительной терапии, которая направлена на поддержание и улучшение общего состояния больного.

## Обсуждение

Пациенты с множественной миеломой подвержены высокому риску тяжелого течения COVID-19. По данным различных исследований, факторами риска низкой выживаемости после COVID-19 при множественной миеломе являются пожилой возраст, мужской пол, неконтролируемое/активное заболевание и/или заболевание высокого риска, множественные сопутствующие заболевания (преимущественно сердечно-сосудистые, легочные и почечные), воспалительная

реакция, негроидная раса, тяжелое/критическое течение COVID-19, пребывание в отделении интенсивной терапии, повышенное количество лимфоцитов, отсутствие вакцинации и недавняя системная противоопухолевая терапия [1].

Быстрое появление новых вирусных мутаций поддерживает заболеваемость COVID-19, хотя течение заболевания становится менее тяжелым. Тем не менее существуют определенные группы населения с множественной миеломой, которые по-прежнему мгновенно реагируют на вакцины и подвержены риску тяжелых и потенциально опасных для жизни прорывных инфекций. Эти данные подтверждают возможное ускользание от иммунного ответа по крайней мере некоторых вариантов COVID-19 [2].

Имеющиеся в настоящее время рекомендации и подробные алгоритмы по ведению пациентов с множественной миеломой во время пандемии COVID-19 по-прежнему основаны на консенсусе и в меньшей степени являются доказательными, хотя важная информация была реализована в течение последних 3 лет [3]. Таким образом, включения людей с ослабленным иммунитетом в базовые испытания вакцин, проспективные когортные исследования помогут защитить пациентов с множественной миеломой от COVID-19 [4].

С другой стороны, профилактические меры должны быть строго продолжены, даже на этапах вакцинации и после нее. Пациентам с множественной миеломой следует вводить обновленные бустерные вакцины,

предпочтительно основанные на матричных РНК [5]. Гематологическое сообщество с нетерпением ожидает новых моноклональных антител, нацеленных на новые варианты SARS-CoV-2 для профилактического применения. В случае инфекции COVID-19 пациентам с множественной миеломой следует предлагать пероральные противовирусные препараты, поскольку они сохраняют эффективность против новых штаммов COVID-19.

Новые возможности, такие как использование искусственных нейронных сетей, на основе простых лабораторных показателей являются многообещающими для создания полезных моделей для прогнозирования клинического исхода COVID-19, и эти методы могут быть применены к пациентам с множественной миеломой в ближайшем будущем [6].

### Заключение

Несмотря на то что Всемирная организация здравоохранения объявила о завершении пандемии COVID-19, на сегодняшний день проблема разработки адекватной терапевтической тактики ведения пациентов с множественной миеломой и коронавирусной инфекцией все еще остается актуальной [7]. Требуется разработка оптимального протокола ведения таких пациентов с включением оценки прогностических факторов, определения четко сформированных показаний и противопоказаний к проведению химиотерапии и ее объемов и описания сопроводительной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ford L., Lee C., Pray I.W. et al. Epidemiologic characteristics associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) antigen-based test results, real-time reverse transcription polymerase chain reaction (rRT-PCR) cycle threshold values, subgenomic RNA, and viral culture results from university testing. *Clin Infect Dis* 2021;73(6):e1348–55. DOI: 10.1093/cid/ciab303
2. Fernandez-Cruz A., Puyuelo A., Nunez Martin-Buitrago L. et al. Higher mortality of hospitalized haematologic patients with COVID-19 compared to non-haematologic is driven by thrombotic complications and development of ARDS: an age-matched cohorts study. *Clin Infect Pract* 2022;13:100137. DOI: 10.1016/j.clinpr.2022.100137
3. Ho M., Zanzwar S., Buadi F.K. et al. Risk factors for severe infection and mortality in patients with COVID-19 in patients with multiple myeloma and AL amyloidosis. *Am J Hematol* 2023;98(1):49–55. DOI: 10.1002/ajh.26762
4. Pagano L., Salmanton-Garcia J., Marchesi F. et al. COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA). *J Hematol Oncol* 2021;14(1):168. DOI: 10.1186/s13045-021-01177-0
5. Korompoki E., Gavriatopoulou M., Fotiou D. et al. Late-onset hematological complications post COVID-19: an emerging medical problem for the hematologist. *Am J Hematol* 2022;97(1):119–28. DOI: 10.1002/ajh.26384
6. Korompoki E., Gavriatopoulou M., Hicklen R.S. et al. Epidemiology and organ specific sequelae of post-acute COVID19: a narrative review. *J Infect* 2021;83(1):1–16. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.05.004
7. Terpos E., Engelhardt M., Cook G. et al. Management of patients with multiple myeloma in the era of COVID-19 pandemic: a consensus paper from the European Myeloma Network (EMN). *Leukemia* 2020;34(8):2000–11. DOI: 10.1038/s41375-020-0876-z
8. Ludwig H., Sonneveld P., Facon T. et al. COVID-19 vaccination in patients with multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. *Lancet Haematol* 2021;8(12):e934–46. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00278-7

**Вклад авторов**

В.Н. Якимец: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, получение данных для анализа, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;  
 Е.Н. Мисюрина, Е.И. Желнова: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;  
 Е.А. Барях, К.В. Яцков, А.Б. Макешова, Е.Ю. Гришина: получение данных для анализа;  
 Е.А. Каримова, Е.Н. Зотина, Д.Э. Гаглоева, М.А. Мингалимов: написание текста статьи;  
 Т.Н. Толстых, Т.С. Чуднова, О.Л. Кочнева, Л.Т. Шимановская: обзор публикаций по теме статьи;  
 Ю.Ю. Поляков: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных.

**Authors' contributions**

V.N. Yakimets: 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, E.Yu. Grishina: obtaining data for analysis;  
 E.A. Karimova, E.N. Zotina, D.E. Gagloeva, M.A. Mingalimov: article writing;  
 T.N. Tolstykh, T.S. Chudnova, O.L. Kochneva, L.T. Shimanovskaya: reviewing of publications of the article's theme;  
 Yu.Yu. Polyakov: research design development, analysis of the obtained data.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

В.Н. Якимец / V.N. Yakimets: <https://orcid.org/0009-0006-4736-0187>  
 Е.Н. Мисюрина / 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>  
 Е.Ю. Гришина / E.Yu. Grishina: <https://orcid.org/0000-0002-9104-1216>  
 Д.Э. Гаглоева / D.E. Gagloeva: <https://orcid.org/0000-0001-6254-5362>  
 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>  
 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>  
 Ю.Ю. Поляков / Yu.Yu. Polyakov: <https://orcid.org/0009-0007-8389-6269>

**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.