

# COVID-19 у пациентов с острыми лейкозами: опыт 3 лет пандемии

Т.С. Чуднова<sup>1,2</sup>, Е.Н. Мисюрина<sup>1,2</sup>, Е.А. Барях<sup>1,2,3,4</sup>, Т.Н. Толстых<sup>1,2</sup>, Л.Т. Шимановская<sup>1</sup>, Д.Э. Гаглоева<sup>1,2</sup>, Е.И. Желнова<sup>1</sup>, А.Б. Макешова<sup>1,2</sup>, К.В. Яцков<sup>1</sup>, Е.Н. Зотина<sup>1,2</sup>, Д.Д. Иванова<sup>1</sup>, М.А. Мингалимов<sup>1,2</sup>, О.Л. Кочнева<sup>1</sup>, Е.Ю. Гришина<sup>1</sup>, Ю.Ю. Поляков<sup>1,2</sup>, В.Н. Якимец<sup>1</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:** Татьяна Сергеевна Чуднова [chudnova.t.s@gmail.com](mailto:chudnova.t.s@gmail.com)

Пациенты с острыми лейкозами являются одной из наиболее уязвимых групп в отношении риска заражения SARS-CoV-2 и тяжелого течения коронавирусной инфекции. На протяжении первых 2 лет пандемии смертность пациентов с острыми лейкозами составляла 11–48 % в зависимости от типа лейкоза и лишь в 2022 г. достигла популяционных значений. Факторами риска тяжелого течения COVID-19 у пациентов с острыми лейкозами являются пожилой возраст, сопутствующая кардиальная патология, метаболический синдром, а также отсутствие ремиссии острого лейкоза. Химиотерапевтическое лечение, проведенное за месяц до госпитализации с диагнозом COVID-19, показало статистическую значимость во влиянии на госпитальную летальность лишь в группе пациентов с острыми миелоидными лейкозами. Несмотря на это, международным медицинским сообществом рекомендовано отложить начало химиотерапии до полного регресса клинических симптомов коронавирусной инфекции и получения отрицательного результата теста на SARS-CoV-2 для всех типов лейкозов. В настоящее время наиболее оптимальной тактикой является профилактика заражения SARS-CoV-2 с помощью вакцинации пациентов с острыми лейкозами, получающих программное противоопухолевое лечение. При недостаточном иммунологическом ответе на вакцинацию возможно использование вируснейтрализующих моноклональных антител как безопасный и эффективный метод первичной профилактики COVID-19.

**Ключевые слова:** острый лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, коронавирусная инфекция

**Для цитирования:** Чуднова Т.С., Мисюрина Е.Н., Барях Е.А. и др. COVID-19 у пациентов с острыми лейкозами: опыт 3 лет пандемии. Онкогематология 2023;18(4\_Прил):45–52. DOI: [https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4\(Suppl\)-45-52](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4(Suppl)-45-52)

## COVID-19 in patients with acute leukemia: 3 years' experience of pandemic

T.S. Chudnova<sup>1,2</sup>, E.N. Misyurina<sup>1,2</sup>, E.A. Baryakh<sup>1,2,3,4</sup>, T.N. Tolstykh<sup>1,2</sup>, L.T. Shimanovskaya<sup>1</sup>, D.E. Gagloeva<sup>1,2</sup>, E.I. Zhelnova<sup>1</sup>, A.B. Makeshova<sup>1,2</sup>, K.V. Yatskov<sup>1</sup>, E.N. Zotina<sup>1,2</sup>, D.D. Ivanova<sup>1</sup>, M.A. Mingalimov<sup>1,2</sup>, O.L. Kochneva<sup>1</sup>, E.Yu. Grishina<sup>1</sup>, Yu.Yu. Polyakov<sup>1,2</sup>, V.N. Yakimets<sup>1</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:** Tatiana Sergeevna Chudnova [chudnova.t.s@gmail.com](mailto:chudnova.t.s@gmail.com)

Patients with acute leukemia are one of the most vulnerable risk groups for infection with SARS-CoV-2 and severe course of coronavirus infection. During the first 2 years of the pandemic, the mortality rate of patients with acute

leukemia was 11–48 %, depending on leukemia type, and only reached population levels in 2022. Risk factors for severe COVID-19 in patients with acute leukemia are old age, concomitant cardiac pathology, metabolic syndrome, and the absence of acute leukemia remission. Chemotherapy administered one month before hospitalization with COVID-19 diagnosis showed statistical significance in influencing hospital mortality only in the group of patients with acute myeloid leukemia. Despite this, the international medical community has recommended delaying the start of chemotherapy until clinical symptoms of coronavirus infection have completely resolved and a negative test result for SARS-CoV-2 has been obtained for all types of leukemia. Currently, the most optimal tactic is to prevent SARS-CoV-2 infection by vaccinating patients with acute leukemia receiving antitumor treatment. If the immunological response to vaccination is insufficient, it is possible to use virus-neutralizing monoclonal antibodies as a safe and effective method of primary prevention of COVID-19.

**Keywords:** acute leukemia, acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia, coronavirus infection

**For citation:** Chudnova T.S., Misyurina E.N., Baryakh E.A. et al. COVID-19 in patients with acute leukemia: 3 years' experience of pandemic. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(4\_Suppl):45–52. (In Russ.). DOI: [https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4\(Suppl\)-45-52](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4(Suppl)-45-52)

## Введение

В конце 2019 г. — начале 2020 г. мировое здравоохранение столкнулось с серьезным испытанием в лице новой коронавирусной инфекции. Высококонтagioзная респираторная инфекция быстро распространилась по всему миру. В 2020 г. смертность от коронавирусной инфекции в мире составляла около 10 %, доходя до 30 % в некоторых странах [1]. С появлением эффективной патогенетической и этиотропной терапии COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019), а позднее с появлением омикрон-штамма коронавируса смертность значительно снизилась и в 2022 г. составила около 1–2 % [1]. Несмотря на то что 5 мая 2023 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о том, что коронавирусная инфекция больше не является мировой чрезвычайной угрозой в области здравоохранения [2], до сих пор продолжают выявляться новые случаи заражения SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) [3] и для некоторых групп пациентов COVID-19 все еще остается реальной угрозой.

С первых месяцев пандемии было отмечено, что в тяжелой форме коронавирусная инфекция протекает не у всех групп населения. Значительная часть случаев протекает в легкой форме и не имеет тяжелых последствий. Таким образом, были выделены группы высокого риска тяжелого течения и смерти от COVID-19 в целях усиления мер доконтактной профилактики у таких пациентов. Выделены следующие факторы риска тяжелого течения коронавирусной инфекции: пожилой возраст, наличие сопутствующих хронических заболеваний, таких как сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы, хроническая обструктивная болезнь легких, курение, ожирение, острая почечная недостаточность, а также сопутствующая онкологическая патология [4].

Согласно данным исследования, проведенного в Китае, сопутствующая онкологическая патология явилась независимым фактором риска тяжелого и крайне тяжелого течения коронавирусной инфекции, а также смерти от COVID-19 [5]. Результаты последующих исследований подтвердили это, а также показали, что среди пациентов со злокачественными заболева-

ниями наиболее неблагоприятный прогноз наблюдается в когорте пациентов с гемобластозами [6–8].

Среди пациентов с гемобластозами наиболее высокий риск тяжелого течения коронавирусной инфекции и смерти от COVID-19 наблюдается у пациентов с острыми лейкозами, хроническим лимфолейкозом, множественной миеломой и неходжкинскими лимфомами [9–17]. Также одной из наиболее уязвимых групп пациентов с онкогематологическими заболеваниями показали себя больные, получавшие CAR-T-терапию (Chimeric Antigen Receptor T-cell), и пациенты после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, особенно в 1-й год после трансплантации [18, 19].

У пациентов с онкогематологическими заболеваниями осложняют течение коронавирусной инфекции следующие факторы: пожилой возраст, отсутствие ремиссии гематологического заболевания [11, 15], нейтропения [18, 20], сопутствующая кардиальная патология, заболевания печени, почечная недостаточность, а также анамнез курения [15].

## Острые лейкозы и COVID-19

По данным исследования Европейской гематологической ассоциации (European Hematology Association, ЕНА), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) ( $p = 0,002$ ) и острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) ( $p < 0,0001$ ) явились факторами риска смерти от COVID-19. Однако, по данным многофакторного анализа, только диагноз ОМЛ ( $p = 0,011$ ) среди всех гемобластозов показал статистически значимое влияние на риск летального исхода [15]. В когорте пациентов с острыми лейкозами наиболее неблагоприятный прогноз при сопутствующей коронавирусной инфекции имеют пациенты с ОМЛ [15, 18].

Наиболее высокие показатели смертности в когорте пациентов с ОМЛ наблюдались в 2020–2021 гг., когда она составляла 41–48 % [12, 13, 21–23]. С появлением омикрон-штамма SARS-CoV-2 смертность в данной когорте пациентов значительно снизилась [24]. При сравнении общей выживаемости в первую и вторую «волны» пандемии у пациентов с ОЛЛ статистически

значимых различий не выявлено. Смертность в первую и вторую «волны» пандемии в когорте взрослых пациентов с ОЛЛ составляла от 11 до 33 %, по данным разных регистров [14, 15, 25].

У пациентов с острыми лейкозами были выявлены следующие факторы риска тяжелого и крайне тяжелого течения коронавирусной инфекции: пожилой возраст, сопутствующая кардиальная патология, метаболический синдром, а также отсутствие ремиссии острого лейкоза [26].

С начала 2022 г., когда в популяции преобладающим стал омикрон-штамм SARS-CoV-2, течение коронавирусной инфекции претерпело значимые изменения. Заболевание стало протекать в более легкой форме у большинства пациентов, значимо снизилась летальность. По данным мировой статистики, смертность в общей популяции снизилась до 2 и 1 % в 2021 и 2022 гг. соответственно [1]. Однако пациенты, страдающие онкогематологическими заболеваниями, по-прежнему подвержены более высокому риску заражения и тяжелого течения COVID-19. Это обусловлено несколькими причинами. Вторичный иммунодефицит на фоне течения гемобластоза и проводимой химиотерапии приводит к высокому риску реинфекции, более слабому и менее продолжительному противоинфекционному иммунному ответу как после перенесенной инфекции, так и после вакцинации. Было установлено, что у пациентов с онкогематологическими заболеваниями гораздо дольше наблюдается персистенция SARS-CoV-2, чем в общей популяции [27].

В исследовании R. Arcani и соавт. у пациентов с онкогематологической патологией, в числе которых были также пациенты с ОМЛ и ОЛЛ, медиана выявления положительного результата теста на SARS-CoV-2 составила 21 день, тогда как у пациентов без онкогематологических заболеваний — 7 дней. Также было показано, что пациенты с гемобластозами имели более высокую максимальную вирусную нагрузку, что, по данным литературы, ассоциировано с более высоким риском тяжелого течения COVID-19 [27, 28].

Также N.E. Babady и соавт. в когорте пациентов с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями показали, что у больных гемобластозами период клиренса SARS-CoV-2 протекает почти в 2 раза дольше, чем у пациентов с солидными опухолями [29].

В литературе описаны некоторые факторы дисфункции иммунной системы у пациентов с острыми лейкозами, которые могут приводить к сниженному иммунному ответу на вирусную инвазию и в итоге к более тяжелому течению коронавирусной инфекции. При ОМЛ это миелосупрессия и длительная нейтропения вследствие основного заболевания, а также противоопухолевого лечения и сниженного иммунного ответа у пожилых пациентов. При ОЛЛ также принимают во внимание миелосупрессию и нейтропению, преимущественно на фоне противоопухолевой тера-

пии, а также гипогаммаглобулинемию и В-клеточную дисфункцию при применении иммунотерапии [30].

Таким образом, пациентам с онкогематологическими заболеваниями, особенно с острыми лейкозами, по-прежнему требуется особый подход к профилактике и лечению коронавирусной инфекции, так как в данной когорте больных все еще остается риск развития тяжелого течения COVID-19, а также в связи с тем, что длительная персистенция SARS-CoV-2 может препятствовать программному противоопухолевому лечению из-за невозможности госпитализации таких пациентов в гематологические стационары.

### **Противоопухолевая терапия у пациентов с острыми лейкозами в период пандемии COVID-19**

Наиболее обсуждаемой проблемой с первых месяцев пандемии по настоящее время является тактика противоопухолевой терапии острых лейкозов как у пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией, так и у неинфицированных пациентов, находящихся в группе риска заражения SARS-CoV-2. С одной стороны, острый лейкоз, как лимфобластный, так и миелобластный, требует начала специфической противоопухолевой терапии в кратчайшие сроки с момента постановки диагноза и четкого соблюдения междокурсовых интервалов, так как считается, что задержка начала терапии и увеличение междокурсовых интервалов могут ухудшить результаты лечения, приводя к рискам резистентного течения и рецидива [31], а также повышают риск смерти от осложнений лейкоза до начала противоопухолевой терапии [32]. С другой стороны, длительная нейтропения, вторичный иммунодефицит на фоне химиотерапевтического воздействия повышают риски развития вторичных инфекций, в том числе вирусных [20].

Также на настоящий момент опубликовано большое количество работ, в которых описана высокая частота вторичных бактериальных, грибковых и вирусных инфекций, развивающихся на фоне коронавирусной инфекции у пациентов без иммунодефицита, что, наиболее вероятно, обусловлено снижением противоинфекционной защиты на фоне течения COVID-19 [33–35]. Таким образом, у пациентов с острыми лейкозами, находящихся в состоянии миелотоксического агранулоцитоза после проведенного курса химиотерапии, риск инфекционных осложнений на фоне COVID-19 гораздо выше, чем у пациентов с нейтропенией, но без COVID-19 и у пациентов с коронавирусной инфекцией вне миелотоксического агранулоцитоза.

По данным ЕНА, предшествующая химиотерапия (в течение 1 или 3 мес до момента госпитализации с диагнозом COVID-19) показала статистическую значимость в качестве предиктора летального исхода у пациентов с онкогематологическими заболеваниями только при однофакторном регрессионном анализе ( $p < 0,0001$ ), при многофакторном анализе

статистической значимости для данного фактора не выявлено [15]. Однако позднее были опубликованы результаты исследования ЕНА, в котором в анализ были включены только пациенты с ОМЛ и продемонстрировано, что пациенты, получавшие химиотерапевтическое лечение ОМЛ в течение 1 или 3 мес до момента госпитализации с диагнозом коронавирусной инфекции, имели более высокий риск смерти от COVID-19 [22].

В исследование L. Y. W. Lee и соавт. были включены 227 пациентов с онкогематологическими заболеваниями, 79 из них с лейкозами. Химиотерапия в течение 4 нед до момента госпитализации с диагнозом коронавирусной инфекции проводилась 108 пациентам. Был выполнен статистический анализ с учетом возраста и пола пациентов и показано, что пациенты, получавшие химиотерапию в течение месяца до дебюта коронавирусной инфекции, имели более высокий риск смерти от COVID-19, чем пациенты, которым химиотерапевтическое лечение не проводилось [10].

В связи с этим в большинстве случаев рекомендуется отложить начало химиотерапии или ее возобновление после межкурсового перерыва до полного регресса симптомов COVID-19 и элиминации SARS-CoV-2 (при получении как минимум 1 отрицательного результата полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2) [36, 37].

По данным исследований, оптимальная химиотерапевтическая тактика у пациентов с острыми лейкозами — отложить проведение противоопухолевого лечения до полного регресса симптомов коронавирусной инфекции [22]. Такой подход показал наилучшие результаты выживаемости в сравнении с тактикой продолжить химиотерапию в период течения коронавирусной инфекции или полностью прервать программу противоопухолевой терапии. Наиболее высокая летальность отмечена в группе пациентов, которым было полностью приостановлено программное лечение лейкоза, что, вероятно, связано с высоким риском рецидива или смерти от причин, ассоциированных с прогрессированием острого лейкоза [22].

Однако с учетом того, что у пациентов с острыми лейкозами часто наблюдаются сниженный противoinфекционный ответ и низкая частота сероконверсий, что приводит к длительной персистенции SARS-CoV-2, вплоть до 3 мес после заражения [27, 29, 38, 39], международное сообщество рекомендует редуцировать дозы химиопрепаратов у пациентов в ремиссии ОМЛ, отложить начало индукционной терапии у пациентов с впервые выявленным ОМЛ или перейти на менее токсичные режимы терапии, например азациитидин + венетоклакс, в целях минимизации риска заражения SARS-CoV-2 в случае роста заболеваемости COVID-19 в регионе [36, 37, 40].

Пациентам с ОЛЛ рекомендуется также откладывать начало системной противоопухолевой терапии в случае активного течения COVID-19, однако при на-

личии нейтролейкемии интратекальное введение цитостатиков следует продолжить [41]. Также рекомендуется не снижать дозы глюкокортикостероидов при лечении ОЛЛ, учитывая их ключевую роль в курсах химиотерапии ОЛЛ [42]. Что касается применения аспарагиназы у пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией, рекомендуется использовать ее с большой осторожностью под тщательным мониторингом системы свертывания крови с учетом высокого риска тромбообразования у пациентов с COVID-19 [42]. Пациентам с Ph<sup>+</sup>-ОЛЛ рекомендован переход на режим применения ингибиторов тирозинкиназ в комбинации с глюкокортикостероидами, а также следует воздержаться от цитотоксической химиотерапии [41, 43]. Пациентам, получающим поддерживающую терапию, рекомендовано отложить специфическую противоопухолевую терапию как минимум на 2 нед после разрешения симптомов коронавирусной инфекции [41].

Согласно рекомендациям Американской ассоциации гематологов (American Society of Hematology, ASH) и ECIL 9 (European Conference on Infections in Leukaemia), Европейская конференция по инфекциям при лейкозии), в случае положительного результата теста на SARS-CoV-2 у пациентов с впервые выявленным острым лейкозом индукционную терапию следует отложить до получения отрицательного результата ПЦР-теста [26, 37].

### Нейтропения и COVID-19 у пациентов с острыми лейкозами

Влияние нейтропении на прогноз COVID-19 у пациентов с острыми лейкозами до сих пор остается неоднозначным. По данным исследования, проведенного M. Stahl и соавт. ( $n = 60$ ), нейтропения в течение 7 дней до верификации диагноза коронавирусной инфекции, а также в течение 28 дней после перенесенной инфекции явилась независимым фактором риска смерти от COVID-19 [20]. Однако, по данным исследования ЕНА, в которое были включены 388 пациентов с ОМЛ, нейтропения как фактор риска неблагоприятного прогноза COVID-19 не показала статистической значимости при многофакторном регрессионном анализе [22].

Схожие данные были получены в централизованном многоцентровом исследовании CCC19 (The COVID-19 & Cancer Consortium), в которое были включены 4966 пациентов с активными онкологическими заболеваниями ( $n = 2420$ ) и онкологическими заболеваниями в анамнезе ( $n = 2546$ ). В исследование вошли 1097 пациентов с онкогематологическими заболеваниями, в том числе с острыми лейкозами. В данном исследовании нейтропения не показала статистической значимости для прогноза COVID-19, в то время как повышенный уровень нейтрофилов оказал статистически значимое влияние на риск тяжелого течения коронавирусной инфекции и смерти от COVID-19 [44]. В нескольких исследованиях также подтверждено влияние повышенного числа нейтрофилов на риск



развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) при коронавирусной инфекции и смерти от COVID-19 [45, 46].

Было показано, что нейтрофилы инициируют повреждение легочной ткани вследствие инфильтрации ткани легких и гиперпродукции различных цитокинов, что приводит к развитию цитокинового шторма и ОРДС [47, 48]. В связи с этим возник вопрос о возможности использования гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) у пациентов с COVID-19. В клинических исследованиях было показано, что применение Г-КСФ ассоциировано с более высокой частотой госпитализаций при COVID-19, более частым развитием дыхательной недостаточности и более высоким риском смерти от коронавирусной инфекции [49–52].

Несмотря на противоречивые данные о влиянии нейтропении на течение коронавирусной инфекции, ASH рекомендует рассмотреть применение Г-КСФ у пациентов с острыми лейкозами с бессимптомной и легкой формами COVID-19 в целях минимизации периода нейтропении [36, 37]. При среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19 использование Г-КСФ не рекомендовано в связи с риском развития тяжелого повреждения легких и ОРДС [26, 36].

Согласно российским клиническим рекомендациям по лечению острых лейкозов, применение Г-КСФ не рекомендовано в большинстве протоколов лечения ОМЛ и ОЛЛ [53, 54].

### Вакцинация

Согласно результатам исследований вакцин на основе матричной РНК (мРНК), эффективность вакцинации у пациентов с ОМЛ и ОЛЛ составляет 80 и 96 % соответственно [55–57]. Частота сероконверсий у пожилых пациентов с ОМЛ, получающих терапию гипометилирующими агентами в комбинации с венетоклаксом, по данным литературы, составляет около 96 % [56]. Неэффективность вакцинации была отмечена только в группе пациентов с ОЛЛ, которым проводилась терапия анти-CD20-моноклональными антителами [55]. В литературе не было найдено данных по эффективности российских вакцин (Спутник V, КовиВак, ЭпиВакКорона) у пациентов с острыми лейкозами. Однако с учетом хорошего иммунного ответа у пациентов данной группы при использовании мРНК-вакцин иммунизация пациентов с острыми лейкозами с использованием вакцин российского производства представляется целесообразной.

### Лечение коронавирусной инфекции у пациентов с острыми лейкозами

На данный момент не существует российских клинических рекомендаций по лечению пациентов с COVID-19 и острыми лейкозами. На протяжении всей пандемии пациенты данной когорты получали лечение согласно Временным методическим рекомендациям «Профи-

лактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России.

С начала пандемии терапия COVID-19 претерпела значимые изменения и шагнула от патогенетической в сторону этиотропной терапии. В начале 2020 г. в качестве основной терапевтической опции применялась комбинация лопинавир + ритонавир (калетра), препарат, зарегистрированный для лечения вируса иммунодефицита человека. Также были попытки использовать в качестве противовирусной терапии рибавирин и препараты рекомбинантного интерферона  $\alpha$  и  $\beta$ -1b [58]. Позднее, в первой половине 2020 г., в качестве патогенетической терапии начали использовать гидроксихлорохин и в 4-й версии Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России впервые появляется тоцилизумаб (рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина 6), рекомендованный к применению при крайне тяжелом течении коронавирусной инфекции [59].

Также в течение 2020 г. в мире в условиях отсутствия вакцин для профилактики COVID-19 к терапии добавляются методы пассивной иммунизации [60]. В 6-й версии Временных методических рекомендаций появляются рекомендации по использованию антиковидной патогенредуцированной плазмы. В числе показаний к применению антиковидной плазмы были легкое и среднетяжелое течение коронавирусной инфекции у пациентов с иммунодефицитом и персистенция SARS-CoV-2 (подтвержденная положительным результатом лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР) более 3 нед [61]. Позднее в 2020 г. стали использоваться глюкокортикостероиды для лечения пациентов с дыхательной недостаточностью [60, 62], ингибиторы янус-киназ (барицитиниб, тофацитиниб), расширился спектр применяемой генно-инженерной биологической терапии (олокизумаб, левилимаб, сарилумаб — антитела к интерлейкину 6 и канакинумаб — гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина 1b), впервые начато применение ремдесивира, а также в сопроводительную терапию включено использование антикоагулянтов (нефракционированный гепарин и низкомолекулярные гепарины) [62].

В 2021 г. на смену антиковидной плазме пришел иммуноглобулин человека против COVID-19 [63], в мире стали появляться вируснейтрализующие моноклональные антитела к SARS-CoV-2 [64]. Они показали клиническую эффективность в улучшении прогноза заболевания и снижении смертности от COVID-19, а также в сокращении периода персистенции SARS-CoV-2 и длительности госпитализации [64, 65].

### Заключение

Несмотря на появление антиковидных вакцин, иммунокомпрометированные пациенты по-прежнему

остались уязвимой группой в отношении риска заражения SARS-CoV-2, а также более тяжелого течения коронавирусной инфекции, чем в общей популяции [64]. Также отмечено, что у пациентов с иммунодефицитом, особенно страдающих онкогематологическими заболеваниями, дольше происходит элиминация вируса и чаще наблюдается персистенция SARS-CoV-2 [27, 39]. Таким образом, необходим особый подход к профилактике и лечению COVID-19 у пациентов данной группы.

В 2023 г. в группе пациентов с онкогематологическими заболеваниями, в частности с острыми лейкозами, наиболее целесообразным представляется подход, ориентированный на профилактику заражения SARS-CoV-2 и раннее начало противовирусной тера-

пии в случае заболевания COVID-19. Такой подход позволит минимизировать число госпитализаций по поводу коронавирусной инфекции и предотвратить прерывание программного противоопухолевого лечения в случае выявления положительного результата ПЦР-теста на SARS-CoV-2. Таким образом, необходимо проводить вакцинацию пациентов с острыми лейкозами. В случае отсутствия оптимального иммунного ответа на вакцинацию возможно применение вируснейтрализующих моноклональных антител (тиксагевимаб + цилгавимаб, бамланивимаб и этесевимаб, касиривимаб + имдевимаб), показавших высокую эффективность в качестве доконтактной профилактики у ослабленных пациентов и пациентов с иммунодефицитом [24, 64, 65].

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Mathieu E., Ritchie H., Rodés-Guirao L. et al. Coronavirus (COVID-19) Deaths. Available at: <https://ourworldindata.org/covid-deaths>.
- Gregory A. Covid-19 is no longer a global health emergency, says WHO. Available at: <https://www.theguardian.com/world/2023/may/05/covid-19-no-longer-global-health-emergency-world-health-organization>.
- Worldometr. COVID-19 coronavirus pandemic. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
- Dessie Z.G., Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis* 2021;21(1):855. DOI: 10.1186/s12879-021-06536-3
- Liang W., Guan W., Chen R. et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21(3):335–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6
- Rubinstein S., Lynch R.C., Desai A. et al. Severity of SARS-CoV-2 infection in patients with hematologic malignancies: a COVID-19 and Cancer Consortium (CCC19) registry analysis. *Blood* 2020;136:28–30. DOI: 10.1182/blood-2020-141937
- Roel E., Pistillo A., Recalde M. et al. Cancer and the risk of coronavirus disease 2019 diagnosis, hospitalisation and death: a population-based multistate cohort study including 4 618 377 adults in Catalonia, Spain. *Int J Cancer* 2022;150(5):782–94. DOI: 10.1002/ijc.33846
- Russell B., Moss C.L., Shah V. et al. Risk of COVID-19 death in cancer patients: an analysis from Guy's Cancer Centre and King's College Hospital in London. *Br J Cancer* 2021;125(7):939–47. DOI: 10.1038/s41416-021-01500-z
- Várnai C., Pálles C., Arnold R. et al. Mortality among adults with cancer undergoing chemotherapy or immunotherapy and infected with COVID-19. *JAMA Netw Open* 2022;5(2):e220130. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.0130. Erratum in: *JAMA Netw Open* 2022;5(4):e2210276.
- Lee L.Y.W., Cazier J.B., Starkey T. et al. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1309–16. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30442-3
- Passamonti F., Cattaneo C., Arcaini L. et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol* 2020;7(10):e737–45. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30251-9
- García-Suárez J., de la Cruz J., Cedillo Á. et al. Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: lessons from a large population-based registry study. *J Hematol Oncol* 2020;13(1):133. DOI: 10.1186/s13045-020-00970-7
- Palanques-Pastor T., Megías-Vericat J.E., Martínez P. et al. Characteristics, clinical outcomes, and risk factors of SARS-COV-2 infection in adult acute myeloid leukemia patients: experience of the PETHEMA group. *Leuk Lymphoma* 2021;62(12):2928–38. DOI: 10.1080/10428194.2021.1948031
- Ribera J.M., Morgades M., Coll R. et al. Frequency, clinical characteristics and outcome of adults with acute lymphoblastic leukemia and COVID 19 infection in the first vs. second pandemic wave in Spain. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021;21(10):e801–9. DOI: 10.1016/j.clml.2021.06.024
- Pagano L., Salmanton-García 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
- Visco C., Marcheselli L., Mina R. et al. A prognostic model for patients with lymphoma and COVID-19: a multicentre cohort study. *Blood Adv* 2022;6(1):327–38. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005691. Erratum in: *Blood Adv* 2023;7(6):1065.
- Merli M., Ferrarini L., Merli F. et al. SARS-CoV-2 infection in patients with chronic lymphocytic leukemia: The Italian Hematology Alliance on COVID-19 cohort. *Hematol Oncol* 2023;41(1):128–38. DOI: 10.1002/hon.3092
- Piñana J.L., Martino R., García-García I. et al. Risk factors and outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies. *Exp Hematol Oncol* 2020;9:21. DOI: 10.1186/s40164-020-00177-z
- Mushtaq M.U., Shahzad M., Chaudhary S.G. et al. Impact of SARS-CoV-2 in hematopoietic stem cell transplantation and chimeric antigen receptor T cell therapy recipients. *Transplant Cell Ther* 2021;27(9):796.e1–7. DOI: 10.1016/j.jctc.2021.07.005
- Stahl M., Narendra V., Jee J. et al. Neutropenia in adult acute myeloid leukemia patients represents a powerful risk factor for COVID-19 related mortality. *Leuk Lymphoma* 2021;62(8):1940–8. DOI: 10.1080/10428194.2021.1885664
- Demichelis-Gómez R., Alvarado-Ibarra M., Vasquez-Chávez J. et al. Treating acute leukemia during the COVID-19 pandemic in an environment with limited resources: a multicenter experience in four Latin American countries. *JCO Glob Oncol* 2021;7:577–84. DOI: 10.1200/GO.20.00620
- Marchesi F., Salmanton-García J., Emarah Z. et al. COVID-19 in adult acute myeloid leukemia patients: a long-term follow-up study from the European Hematology Association survey (EPICOVIDEHA). *Haematologica* 2023;108(1):22–33. DOI: 10.3324/haematol.2022.280847

23. Martínez P., Palanques Pastor T., Lopez Lorenzo J.L. et al. Impact of SARS-CoV-2 infection in acute myeloid leukemia patients: experience of the pethema registry. *Blood* 2020;136:7–8. DOI: 10.1182/blood-2020-138471
24. Modemann F., Ghandili S., Schmiedel S. et al. COVID-19 and adult acute leukemia: our knowledge in progress. *Cancers (Basel)* 2022;14(15):3711. DOI: 10.3390/cancers14153711
25. Chiaretti S., Bonifacio M., Agrippino R. et al. COVID-19 infection in acute lymphoblastic leukemia over 15 months of the pandemic. A Campus ALL report. *Haematologica* 2022;107(8):1955–9. DOI: 10.3324/haematol.2021.280289
26. Cesaro S., Ljungman P., Mikulska M. et al. Recommendations for the management of COVID-19 in patients with haematological malignancies or haematopoietic cell transplantation, from the 2021 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 9). *Leukemia* 2022;36(6):1467–80. DOI: 10.1038/s41375-022-01578-1
27. Arcani R., Colle J., Cauchois R. et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with haematologic malignancies and COVID-19 suggest that prolonged SARS-CoV-2 carriage is an important issue. *Ann Hematol* 2021;100(11):2799–803. DOI: 10.1007/s00277-021-04656-z
28. Kawasuji H., Morinaga Y., Tani H. et al. SARS-CoV-2 RNAemia with a higher nasopharyngeal viral load is strongly associated with disease severity and mortality in patients with COVID-19. *J Med Virol* 2022;94(1):147–53. DOI: 10.1002/jmv.27282
29. Babady N.E., Cohen B., McClure T. et al. Variable duration of viral shedding in cancer patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2022;43(10):1413–5. DOI: 10.1017/ice.2021.378
30. Gur I., Giladi A., Isenberg Y.N. et al. COVID-19 in patients with hematologic malignancies: clinical manifestations, persistence, and immune response. *Acta Haematol* 2022;145(3):297–309. DOI: 10.1159/000523872
31. Singh S., Singh J., Paul D., Jain K. Treatment of acute leukemia during COVID-19: focused review of evidence. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021;21(5):289–94. DOI: 10.1016/j.clml.2021.01.004
32. Martín-Moro F., Núñez-Torrón C., Pérez-Lamas L. et al. The impact of lockdown during the COVID-19 pandemic on newly acute myeloid leukemia patients: single-centre comparative study between 2019 and 2020 cohorts in Madrid. *Leuk Res* 2021;101:106518. DOI: 10.1016/j.leukres.2021.106518
33. Ripa M., Galli L., Poli A. et al. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clin Microbiol Infect* 2021;27(3):451–7. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.10.021
34. Samantaryay S., Karan P., Sharma A. et al. Prevalence, presentation and outcome of secondary bloodstream infections among COVID-19 patients. *Infect Disord Drug Targets* 2022;22(5):e180422203723. DOI: 10.2174/1871526522666220418093450
35. Jing Y., Luo L., Chen Y. et al. SARS-CoV-2 infection causes immunodeficiency in recovered patients by downregulating CD19 expression in B cells via enhancing B-cell metabolism. *Sig Transduct Target Ther* 2021;6:345. DOI: 10.1038/s41392-021-00749-3
36. Zeidan A.M., Boddu P.C., Patnaik M.M. et al. Special considerations in the management of adult patients with acute leukaemias and myeloid neoplasms in the COVID-19 era: recommendations from a panel of international experts. *Lancet Haematol* 2020;7(8):e601–12. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30205-2
37. Tallman M., Rollig C., Zappasodi P. et al. COVID-19 and acute myeloid leukemia: frequently asked questions. 2022. Available at: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-acute-myeloid-leukemia>.
38. Ghandili S., Pfefferle S., Roedl K. et al. Challenges in treatment of patients with acute leukemia and COVID-19: a series of 12 patients. *Blood Adv* 2020;4(23):5936–41. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002543
39. Altamirano-Molina M., Pacheco-Modesto I., Amado-Tineo J. Prolonged viral shedding of SARS-CoV-2 in patients with acute leukemia. *Hematol Transfus Cell Ther* 2022;44(2):299–300. DOI: 10.1016/j.htct.2021.11.017
40. Recommendations for the management of patients with AML during the COVID19 outbreak: a statement from the NCRI AML Working Party. Available at: <https://www.rcpath.org/static/d23030b6-7379-4f80-9ed9178c5f864343/Recommendations-for-the-management-of-patients-with-acute-myeloid-leukaemia-AML-during-the-COVID19-outbreak.pdf>.
41. Stock W., Patel A.A., O'Dwyer K. et al. American Society of Hematology. COVID-19 and adult ALL: frequently asked questions. Available at: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-all>
42. Brissot E., Labopin M., Baron F. et al. Management of patients with acute leukemia during the COVID-19 outbreak: practical guidelines from the acute leukemia working party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2021;56(3):532–5. DOI: 10.1038/s41409-020-0970-x
43. Foà R., Bonifacio M., Chiaretti S. et al. Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in Italy during the COVID-19 pandemic: a Campus ALL study. *Br J Haematol* 2020;190(1):e3–5. DOI: 10.1111/bjh.16758
44. Grivas P., Khaki A.R., Wise-Draper T.M. et al. Association of clinical factors and recent anticancer therapy with COVID-19 severity among patients with cancer: a report from the COVID-19 and Cancer Consortium. *Ann Oncol* 2021;32(6):787–800. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.02.024
45. Liu X., Zhang R., He G. Hematological findings in coronavirus disease 2019: indications of progression of disease. *Ann Hematol* 2020;99(7):1421–8. DOI: 10.1007/s00277-020-04103-5
46. Henry B., Cheruiyot I., Vikse J. et al. Lymphopenia and neutrophilia at admission predicts severity and mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Acta Biomed* 2020;91(3):e2020008. DOI: 10.23750/abm.v91i3.10217
47. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A. et al. Targeting potential drivers of COVID-19: neutrophil extracellular traps. *J Exp Med* 2020;217(6):e20200652. DOI: 10.1084/jem.20200652
48. Effah C.Y., Drokow E.K., Agboyibor C. et al. Neutrophil-dependent immunity during pulmonary infections and inflammations. *Front Immunol* 2021;12:689866. DOI: 10.3389/fimmu.2021.689866
49. Zhang A.W., Morjaria S., Kaltsas A. et al. The effect of neutropenia and filgrastim (G-CSF) on cancer patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Clin Infect Dis* 2022;74(4):567–74. DOI: 10.1093/cid/ciab534
50. Lasagna A., Muzzana M., Pedrazzoli P. Lights and shadows on the role of rhG-CSF in cancer patients during the COVID-19 pandemic and future perspectives of research. *Immunotherapy* 2021;13(17):1369–72. DOI: 10.2217/imt-2021-0219
51. Sereno M., Jimenez-Gordo A.M., Baena-Espinar J. et al. A multicenter analysis of the outcome of cancer patients with neutropenia and COVID-19 optionally treated with granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF): a comparative analysis. *Cancers (Basel)* 2021;13(16):4205. DOI: 10.3390/cancers13164205
52. Nawar T., Morjaria S., Kaltsas A. et al. Granulocyte-colony stimulating factor in COVID-19: Is it stimulating more than just the bone marrow? *Am J Hematol* 2020;95(8):E210–13. DOI: 10.1002/ajh.25870
53. Клинические рекомендации. Острые миелоидные лейкозы, 2020. Доступно по: [https://old.oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/ostrye\\_mieloidnye\\_lejkozy.pdf](https://old.oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/ostrye_mieloidnye_lejkozy.pdf). Clinical guidelines Acute myeloid leukemia, 2020. Available at: [https://old.oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/ostrye\\_mieloidnye\\_lejkozy.pdf](https://old.oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/ostrye_mieloidnye_lejkozy.pdf). (In Russ.).
54. Клинические рекомендации. Острые лимфобластные лейкозы, 2020. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/oll.pdf>. Clinical guidelines Acute lymphoblastic leukemia, 2020. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/oll.pdf>. (In Russ.).
55. Greenberger L.M., Saltzman L.A., Senefeld J.W. et al. Antibody response to SARS-CoV-2 vaccines in patients with hematologic malignancies. *Cancer Cell* 2021;39(8):1031–3. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.07.012

56. Candoni A., Callegari C., Zannier M.E. et al. Antibody response to mRNA vaccination for COVID-19 in patients with AML receiving hypomethylating agents alone or with venetoclax. *Blood Adv* 2022;6(10):3068–71. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006949
57. Jain A.G., Dong N.C., Ball S. et al. Responses to SARS-CoV-2 vaccines in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Blood* 2021;138:217. DOI: 10.1182/blood-2021-151669
58. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 3 (03.03.2020). Минздрав России. Доступно по: [https://www.amursma.ru/upload/docs/COVID/VMR/Vremennye\\_MR\\_COVID-19\\_03.03.2020\\_versija\\_3\\_6-6\\_ver1.pdf](https://www.amursma.ru/upload/docs/COVID/VMR/Vremennye_MR_COVID-19_03.03.2020_versija_3_6-6_ver1.pdf). Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 3 (03.03.2020). Ministry of Health of Russia. Available at: [https://www.amursma.ru/upload/docs/COVID/VMR/Vremennye\\_MR\\_COVID-19\\_03.03.2020\\_versija\\_3\\_6-6\\_ver1.pdf](https://www.amursma.ru/upload/docs/COVID/VMR/Vremennye_MR_COVID-19_03.03.2020_versija_3_6-6_ver1.pdf). (In Russ.).
59. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 4 (27.03.2020). Минздрав России. Доступно по: [https://www.amursma.ru/upload/docs/COVID/VMR/COVID19\\_recomend\\_v4.pdf](https://www.amursma.ru/upload/docs/COVID/VMR/COVID19_recomend_v4.pdf). Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 4 (27.03.2020). Ministry of Health of Russia. Available at: [https://www.amursma.ru/upload/docs/COVID/VMR/COVID19\\_recomend\\_v4.pdf](https://www.amursma.ru/upload/docs/COVID/VMR/COVID19_recomend_v4.pdf). (In Russ.).
60. Ader F., Bauer J. What progress has been made in treatment of immunocompromised COVID-19 patients? *Infect Dis Now* 2022;52(8S):S12–5. DOI: 10.1016/j.idnow.2022.09.009
61. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020). Минздрав России. Доступно по: [https://www.amursma.ru/upload/docs/COVID/VMR/COVID-19\\_v6.pdf](https://www.amursma.ru/upload/docs/COVID/VMR/COVID-19_v6.pdf). Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 6 (28.04.2020). Ministry of Health of Russia. Available at: [https://www.amursma.ru/upload/docs/COVID/VMR/COVID-19\\_v6.pdf](https://www.amursma.ru/upload/docs/COVID/VMR/COVID-19_v6.pdf). (In Russ.).
62. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8 (03.09.2020). Минздрав России. Доступно по: [https://www.amursma.ru/upload/docs/COVID/VMR/030902020\\_COVID-19\\_v8.pdf](https://www.amursma.ru/upload/docs/COVID/VMR/030902020_COVID-19_v8.pdf). Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 8 (03.09.2020). Ministry of Health of Russia. Available at: [https://www.amursma.ru/upload/docs/COVID/VMR/030902020\\_COVID-19\\_v8.pdf](https://www.amursma.ru/upload/docs/COVID/VMR/030902020_COVID-19_v8.pdf). (In Russ.).
63. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021). Минздрав России. Доступно по: [https://www.amursma.ru/upload/docs/COVID/VMR/VMR\\_COVID-19\\_Versiya\\_11\\_07.05.2021.pdf](https://www.amursma.ru/upload/docs/COVID/VMR/VMR_COVID-19_Versiya_11_07.05.2021.pdf). Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 11 (07.05.2021). Ministry of Health of Russia. Available at: [https://www.amursma.ru/upload/docs/COVID/VMR/VMR\\_COVID-19\\_Versiya\\_11\\_07.05.2021.pdf](https://www.amursma.ru/upload/docs/COVID/VMR/VMR_COVID-19_Versiya_11_07.05.2021.pdf). (In Russ.).
64. Klank D., Claus B., Bergner R. et al. Single center experience using monoclonal COVID-19 antibodies in the management of immunocompromised patients with COVID-19. *Microorganisms* 2022;10(12):2490. DOI: 10.3390/microorganisms10122490
65. Owen C., Robinson S., Christofides A. et al. A Canadian perspective: monoclonal antibodies for pre- and post-exposure protection from COVID-19 in vulnerable patients with hematological malignancies. *Curr Oncol* 2022;29(6):3940–9. DOI: 10.3390/currconcol29060315

#### Вклад авторов

Т.С. Чуднова: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;

Е.Н. Мисюрина: разработка концепции статьи;

Е.А. Барях, Т.Н. Толстых, Л.Т. Шимановская, Д.Э. Гаглоева, Е.И. Желнова, А.Б. Макешова, К.В. Яцков, Е.Н. Зотина, Д.Д. Иванова, М.А. Мингалимов, О.Л. Кочнева, Е.Ю. Гришина, Ю.Ю. Поляков, В.Н. Якимец: обзор публикаций по теме статьи.

#### Authors' contributions

T.S. Chudnova: article writing, reviewing of publications on the article's topic;

E.N. Misyurina: developing the research concept;

E.A. Baryakh, T.N. Tolstykh, L.T. Shimanovskaya, D.E. Gagloeva, E.I. Zhelnova, A.B. Makeshova, K.V. Yatskov, E.N. Zotina, D.D. Ivanova, M.A. Mingalimov, O.L. Kochneva, E.Yu. Grishina, Yu.Yu. Polyakov, V.N. Yakimets: reviewing of publications on the article's topic.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

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

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>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**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:** 19.07.2023. **Принята к публикации:** 17.09.2023.

**Article submitted:** 19.07.2023. **Accepted for publication:** 17.09.2023.