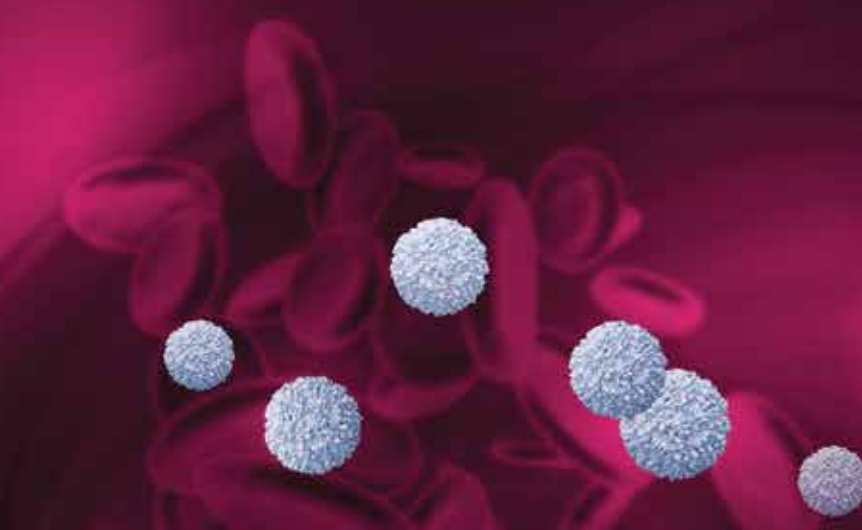


ISSN 2413-4023 (Online)
ISSN 1818-8346 (Print)

ONCOHEMATOLOGY SUPPLEMENT

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ 2023 • ТОМ 18 • № 4 ПРИЛОЖЕНИЕ



ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

4 ПРИЛОЖЕНИЕ
2023
Том 18 /
Volume 18

Журнал «Онкогематология» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет

импакт-фактор, зарегистрирован в базе данных Scopus, CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI).

Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе в EBSCO и DOAJ.

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<http://oncohematology.abvpress.ru>

Главная задача журнала «Онкогематология» – публикация современной информации о проведенных клинических, клиничко-экспериментальных и фундаментальных научных работах, диагностике и лечению онкогематологических заболеваний, а также вспомогательных материалов по всем актуальным проблемам, лежащим в плоскости тематики журнала.

Цель издания – информировать врачей разных специальностей, которые оказывают консультативную и лечебную помощь больным с онкогематологическими заболеваниями, о современных достижениях в этой области, включая новейшие методы диагностики и лечения злокачественных заболеваний системы крови. Журнал является междисциплинарным научным изданием, объединяющим врачей различных специальностей – гематологов, онкологов, хирургов, лучевых терапевтов, анестезиологов-реаниматологов, патологов, молекулярных биологов и др. – для создания комплексного междисциплинарного подхода к терапии в целях повышения эффективности лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

4^{ТОМ 18}
'23

ОСНОВАН В 2005 Г.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

Адрес редакции:
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Выпускающий редактор Н.В. Жукова
Корректор Т.Н. Помилуйко
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Руководитель проекта
А.Г. Прилепская, +7 (965) 319-10-53,
alla@abvpress.ru

*Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций
ПИ № ФС77-36928 от 21 июля 2009 г.*

**При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Онкогематология»
обязательна.**
**Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.**
**В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.**
ISSN 2413-4023 (Online)
ISSN 1818-8346 (Print)

Онкогематология. 2023. Том 18.
№ 4 (Приложение). 1–96.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2023
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42167.
Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор» 127273,
Москва, Сигнальный пр-д, 19.

Тираж 300 экз. Бесплатно.

<http://oncohematology.abvpress.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Зейналова Первин Айдыновна, д.м.н., профессор, заместитель директора онкологического центра, заведующий отделением онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя»; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Валиев Тимур Теймуразович, д.м.н., заведующий детским отделением химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры детской онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Клясова Галина Александровна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией клинической бактериологии микологии и противомикробной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Путшкін Вадим Вадимович, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по гематологии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы», заведующий отделом кооперированных исследований в гематологии/онкологии подростков и взрослых ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ларионова Вера Борисовна, д.м.н., профессор, член Многонациональной ассоциации поддерживающей помощи при раке (MASCC), заместитель председателя ассоциации по научному и перспективному развитию региональной общественной организации «Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии» (RASCC) (Москва, Россия)

ПОМОЩНИК ОТВЕТСТВЕННОГО СЕКРЕТАРЯ

Петрова Галина Дмитриевна, к.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алейникова Ольга Витальевна, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Республики Беларусь, директор управления по реализации национальных и международных проектов в детской гематологии/онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Голенков Анатолий Константинович, д.м.н., профессор, академик РАЕН, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», главный гематолог Московской области (Москва, Россия)

Гривцова Людмила Юрьевна, д.б.н., д.м.н., руководитель отдела лабораторной медицины Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Дубровин Михаил Михайлович, д.м.н., профессор, отдел ядерной медицины Детского исследовательского госпиталя св. Иуды (Мемфис, США)

Карачунский Александр Исаакович, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора — директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Криволапов Юрий Александрович, д.м.н., профессор, член панели патологов Европейской сети исследования лимфом, член Европейской рабочей группы исследования костного мозга, заведующий патологоанатомическим отделением клинической молекулярной морфологии Клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Менделеева Лариса Павловна, д.м.н., заместитель генерального директора по науке и инновациям — директор НИИ гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Минков Милен, д.м.н., доцент, заведующий Клиникой педиатрии и подростковой медицины с отделением неонатологии больницы Rudolfstiftung (Вена, Австрия)

Мякова Наталья Валерьевна, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по лечебной работе, заведующая отделением онкогематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Никитин Евгений Александрович, д.м.н., руководитель дневного стационара Городского гематологического центра ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Паровичникова Елена Николаевна, д.м.н., руководитель отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Пономарев Владимир Борисович, д.м.н., отдел радиологии Мемориального онкологического центра Слоана-Кеттеринга (Нью-Йорк, США)

Рукавицын Олег Анатольевич, д.м.н., профессор, начальник Гематологического центра ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, главный гематолог госпиталя (Москва, Россия)

Румянцев Юлия Васильевна, д.м.н., заведующая отделом исследования лимфопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Рябухина Юлия Евгеньевна, к.м.н., врач-гематолог, онколог, Онкологический центр Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (Москва, Россия)

Снеговой Антон Владимирович, д.м.н., заведующий отделением амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Усс Анатолий Леонидович, д.м.н., профессор, главный гематолог Минздрава Республики Беларусь, член Комитета по трансплантологии Совета Европы и Европейской группы по трансплантации костного мозга, руководитель Республиканского центра гематологии и трансплантации костного мозга (Минск, Республика Беларусь)

Фечина Лариса Геннадиевна, к.м.н., заслуженный врач РФ, заместитель главного врача по онкологии и гематологии ГБУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница № 1», руководитель Центра детской онкологии и гематологии (Екатеринбург, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Крыжановский Олег Игоревич, к.м.н., руководитель программы лечения злокачественных гематологических заболеваний медицинского онкологического центра «Alta Bates» (Калифорния, США)

Лукина Елена Алексеевна, д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического отделения редких заболеваний, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии лейкозов и патологии эритронов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Поддубная Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству, заведующая кафедрой онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, председатель Российского общества онкогематологов (Москва, Россия)

Россиес Виктор Анатольевич, к.м.н., врач высшей категории, заведующий гематологическим отделением ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. М.И. Калинина» (Самара, Россия)

Румянцев Александр Григорьевич, д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист-гематолог/онколог Минздрава России, член правления Союза педиатров (Москва, Россия)

Румянцев Сергей Александрович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета, советник ректората ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Талалаев Александр Гаврилович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России на базе ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», главный детский патологоанатом г. Москвы (Москва, Россия)

The journal "Oncohematology" is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses.

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an

impact factor; it is registered in the Scopus database, CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

The journal's electronic version is available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO and DOAJ.

ONCO HEMATOLOGY

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

<http://oncohematology.abvpress.ru>

The main purpose of the Oncohematology journal is to publish up-to-date information on clinical, experimental and fundamental scientific research, diagnostics and treatment options, as well as other materials on all relevant issues in oncohematology.

The journal's objectives are to inform various specialists who provide advisory and therapeutic assistance to patients with oncohematological diseases about current advances, including the latest methods for the diagnosis and treatment of malignant blood diseases. The journal is an interdisciplinary scientific publication uniting doctors of various specialties – hematologists, oncologists, surgeons, radiation therapists, intensive care specialist, pathologists, molecular biologists etc. – to form an interdisciplinary therapy approach in order to improve the treatment efficacy of patients with hematological malignancies.

4 Vol. 18
'23
SUPPLEMENT

FOUNDED IN 2005

Founder:
PH "ABV-Press"

Editorial Office:
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse, Build. 15,
Moscow, 115478.
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Managing Editor N.V. Zhukova
Proofreader T.N. Pomiluyko

Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Project Manager
A.G. Prilepskaya, +7 (965) 319-10-53,
alla@abvpress.ru

*The journal was registered at the Federal
Service for Surveillance of Communications,
Information Technologies,*

*and Mass Media (PI No. FS77-36928
dated 21 July 2009).*

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must
necessarily be made
to the "Onkogematologiya".**

**The editorial board is not responsible
for advertising content.**

**The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial board.**

ISSN 2413-4023 (Online)
ISSN 1818-8346 (Print)

Onkogematologiya. 2023. Volume 18.
No. 4. (Supplement). 1–96.
© PH "ABV-Press", 2023
Pressa Rossii catalogue index: 42167.
Printed at the Mediacolor LLC. 19,
Signalnyy Proezd, Moscow, 127273.
300 copies. Free distribution.

<http://oncohematology.abvpress.ru>

EDITOR-IN-CHIEF

Zeynalova, Pervin A., MD, PhD, Professor, Deputy Director of the Oncological Center, Head of Oncohematology Department, Clinical Hospital "Lapino 2" of the "Mother and Child" Group of companies; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University) (Moscow, Russia)

DEPUTIES OF EDITOR-IN-CHIEF

Valiev, Timur T., MD, PhD, Head of the Hemoblastoses Chemotherapy Children's Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation Department; Clinical Oncology Research Institute named after N.N. Trapeznikov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Professor at the Department of Children's Oncology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Klyasova, Galina A., MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory for Clinical Bacteriology, Mycology and Antimicrobial Therapy of the National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Ptushkin, Vadim V., MD, PhD, Professor, Deputy Chief Physician for hematology of S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; Head of Department of Cooperated Research in Adolescents / Adults Hematology / Oncology of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia; Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Larionova, Vera B., MD, PhD, Professor, Member of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC), Deputy Chairman for Scientific and Prospective Development of the Regional Public Organization of the Association Russian Society of Supportive care in Oncology (RASSC) (Moscow, Russia)

ASSISTANT OF EXECUTIVE SECRETARY

Petrova, Galina D., MD, PhD, Head of the Bone Marrow Transplantation Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation Department; Clinical Oncology Research Institute named after N.N. Trapeznikov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Aleynikova, Olga V., Associate Member of the National Academy of Science of the Republic of Belarus, Professor, Director of the Department for the Implementation of National and International Projects in Pediatric Hematology/Oncology of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Golenkov, Anatoly K., MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Natural Sciences, Head of Department of Clinical Hematology and Immune Therapy in M.F. Vladimirovsky Moscow Region Research Clinical Institute, Chief Hematologist of Moscow Region (Moscow, Russia)

Gritsova, Ludmila U., DSc, PhD, MD, PhD, Heads the Department of Laboratory Medicine, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Dobrovinn, Mikhail M., MD, PhD, Nuclear Medicine Division, St. Jude Children's Research Hospital (Memphis, USA)

Karachunsky, Alexander I., MD, PhD, Professor, Deputy General Director – Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia, Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Krivolapov, Yuriy A., MD, PhD, Professor, Member of Pathologists Panel of European Lymphomas Research Group, Member of European Bone Marrow Research Group, Head of Anatomico-Pathological Department of Clinical Molecular Morphology of E.E. Eichwald Clinics, I.I. Mechnikov North-West State Medical University of Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia)

Mendeleva, Larisa P., MD, PhD, Deputy General Director for Science and Innovation – Director of the Research Institute of Hematology and Transplantation of National Medical Research Center for Hematology of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Minkov, Milen, MD, PhD, Vienna Hospital Association Rudolfstiftung Hospital, Clinic of Pediatrics and Adolescent Medicine with Department for Neonatology (Vienna, Austria)

Myakova, Natalya V., MD, PhD, Professor, Deputy Chief Physician, Head of Oncohematology Department of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Nikitin, Evgeny A., MD, PhD, Head of the Day Hospital in Hematology Center of S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Parovichnikova, Elena N., MD, PhD, Head of Department of Chemotherapy of Hematological Malignancy, Hematopoiesis Depression and Bone Marrow Transplantation in National Medical Research Center for Hematology of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Ponomarev, Vladimir B., MD, PhD, Department of Radiology of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (New York, USA)

Rukavitsyn, Oleg A., MD, PhD, Professor, Head of Hematology Center of N. N. Burdenko General Military Clinical Hospital of Ministry of Defense of Russia, Chief Hematologist of the Hospital (Moscow, Russia)

Rumyantseva, Yulia V., MD, PhD, Head of Department of Lymphoproliferative Diseases Studies in Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia, Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Ryabukhina, Yulia E., MD, PhD, hematologist, oncologist; Oncological Center, Clinical Hospital "Lapino 2" of the "Mother and Child" Group of companies (Moscow, Russia)

Snegovoy, Anton V., MD, PhD, Head of the Department of Outpatient Chemotherapy (day patient facility); Clinical Oncology Research Institute named after N.N. Trapeznikov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Uss, Anatoly L., MD, PhD, Professor, Chief Hematologist of Ministry of Health of the Republic of Belarus, Member of Transplantation Committee of the Council of Europe and European Bone Marrow Transplantation Group, Head of Republican Center for Hematology and Bone Marrow Transplantation (Minsk, Republic of Belarus)

Fechina, Larisa G., MD, PhD, Honored Doctor of the Russian Federation, Deputy Chief Physician for Oncology and Hematology of Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Head of Center of Children's Oncology and Hematology (Yekaterinburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Krijanovski, Oleg I., MD, PhD, Director of Malignant Hematology Program "Alta Bates" Summit Medical Center (Berkeley, California, USA)

Lukina, Elena A., MD, PhD, Professor, Head of Clinical Research Department of Rare Diseases, Leading Researcher of the Department of Leukemia Chemotherapy and Erythron Pathology in National Medical Research Center for Hematology of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Poddubnaya, Irina V., MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Academic Affairs and International Cooperation, Head of Oncology and Palliative Medicine Department of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of Ministry of Health of Russia, Chairman of the Russian Society of Oncohematology (Moscow, Russia)

Rossiev, Viktor A., MD, PhD, Highest Grade Doctor, Head of Hematology Department in M.I. Kalinin Samara Regional Clinical Hospital (Samara, Russia)

Rumyantsev, Alexander G., MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Scientific Director of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia; Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia, Chief Pediatric Hematologist/Oncologist of Ministry of Health of Russia, Board Member of the Union of Pediatricians of Russia (Moscow, Russia)

Roumiantsev, Sergey A., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty, Rector's Advisor of Pediatrics in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Talalaev, Alexander G., MD, PhD, Professor, Head of Pathology Department in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia based in Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Chief Children's Pathologist of Moscow (Moscow, Russia)

Е.Н. Мисюрина, Е.А. Барях, Н.Ф. Фролова, О.Н. Котенко, З.Ю. Мутовина, С.С. Андреев,
Т.Н. Толстых, К.В. Яцков, Е.А. Каримова, А.Б. Макешова, О.А. Рукавицын,
А.В. Мисюрин, Ю.Ю. Поляков, М.А. Мингалимов, Т.С. Чуднова, Д.Э. Гаглоева,
Д.Д. Иванова, А.И. Конева, О.Л. Кочнева, Е.Н. Зотина, Е.Ю. Гришина,
Л.Т. Шимановская, В.Н. Якимец, Е.И. Желнова

**Основные терапевтические подходы к ведению больных онкогематологического
профиля с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). 10**

Д.Э. Гаглоева, Е.Н. Мисюрина, Т.Н. Толстых, Е.А. Барях, К.В. Яцков, Е.А. Каримова,
А.Б. Макешова, М.А. Мингалимов, Т.С. Чуднова, Д.Д. Иванова, А.И. Конева, О.Л. Кочнева,
Е.Н. Зотина, Е.Ю. Гришина, Л.Т. Шимановская, В.Н. Якимец, Е.И. Желнова

**Особенности лечения взрослых пациентов с острыми миелоидными лейкозами
в условиях пандемии COVID-19 40**

Т.С. Чуднова, Е.Н. Мисюрина, 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

COVID-19 у пациентов с острыми лейкозами: опыт 3 лет пандемии 45

Л.Т. Шимановская, Е.Н. Мисюрина, Е.А. Барях, Е.И. Желнова, К.В. Яцков, Т.С. Чуднова,
А.Б. Макешова, М.А. Мингалимов, Д.Д. Иванова, О.Л. Кочнева, Е.Н. Зотина,
Т.Н. Толстых, Е.Ю. Гришина, Д.Э. Гаглоева, Ю.Ю. Поляков, В.Н. Якимец, А.И. Конева

**Опыт лечения коронавирусной инфекции, ассоциированной с SARS-CoV-2,
у пациентов с острым миелоидным лейкозом старшей возрастной группы 53**

О.Л. Кочнева, Е.А. Барях, Е.Н. Мисюрина, Е.И. Желнова, К.В. Яцков, Т.С. Чуднова,
Ю.Ю. Поляков, А.Б. Макешова, М.А. Мингалимов, Д.Д. Иванова, Л.Т. Шимановская,
Е.Н. Зотина, Т.Н. Толстых, Е.Ю. Гришина, Д.Э. Гаглоева, В.Н. Якимец,
А.И. Конева, Е.А. Каримова

**Хронический лимфолейкоз в сочетании с COVID-19: особенности течения и факторы
неблагоприятного прогноза 64**

Ю.Ю. Поляков, Е.А. Барях, Е.Н. Мисюрина, Е.И. Желнова, К.В. Яцков, А.Б. Макешова,
М.А. Мингалимов, Т.Н. Толстых, Т.С. Чуднова, Д.Д. Иванова, А.И. Конева, О.Л. Кочнева,
Е.Н. Зотина, Д.Э. Гаглоева, Е.Ю. Гришина, Л.Т. Шимановская, В.Н. Якимец

**Прогностическая модель и факторы риска внутригоспитальной летальности
у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, сопряженной
с коронавирусной инфекцией: одноцентровое когортное исследование. 74**

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

**Клинические особенности и тактика лечения больных множественной миеломой
во время пандемии COVID-19 86**

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

Течение коронавирусной инфекции после трансплантации стволовых клеток крови 91

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 96

E.N. Misyurina, E.A. Baryakh, N.F. Frolova, O.N. Kotenko, Z.Yu. Mutovina, S.S. Andreev, T.N. Tolstykh, K.V. Yatskov, E.A. Karimova, A.B. Makeshova, O.A. Rukavitsyn, A.V. Misyurin, Yu.Yu. Polyakov, M.A. Mingalimov, T.S. Chudnova, D.E. Gagloeva, D.D. Ivanova, A.I. Koneva, O.L. Kochneva, E.N. Zotina, E.Yu. Grishina, L.T. Shimanovskaya, V.N. Yakimets, E.I. Zhelnova

Basic therapeutic approaches to the management of hematology/oncology patients with new coronavirus infection (COVID-19) 10

D.E. Gagloeva, E.N. Misyurina, T.N. Tolstykh, E.A. Baryakh, K.V. Yatskov, E.A. Karimova, A.B. Makeshova, M.A. Mingalimov, T.S. Chudnova, D.D. Ivanova, A.I. Koneva, O.L. Kochneva, E.N. Zotina, E.Yu. Grishina, L.T. Shimanovskaya, V.N. Yakimets, E.I. Zhelnova

Treatment features of adult patients with acute myeloid leukemia during the COVID-19 pandemic 40

T.S. Chudnova, E.N. Misyurina, 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

COVID-19 in patients with acute leukemia: 3 years' experience of pandemic 45

L.T. Shimanovskaya, E.N. Misyurina, E.A. Baryakh, E.I. Zhelnova, K.V. Yatskov, T.S. Chudnova, A.B. Makeshova, M.A. Mingalimov, D.D. Ivanova, O.L. Kochneva, E.N. Zotina, T.N. Tolstykh, E.Yu. Grishina, D.E. Gagloeva, Yu.Yu. Polyakov, V.N. Yakimets, A.I. Koneva

Treatment experience of coronavirus infection associated with SARS-CoV-2 in patients with acute myeloid leukemia in the older age group 53

O.L. Kochneva, E.A. Baryakh, E.N. Misyurina, E.I. Zhelnova, K.V. Yatskov, T.S. Chudnova, Yu.Yu. Polyakov, A.B. Makeshova, M.A. Mingalimov, D.D. Ivanova, L.T. Shimanovskaya, E.N. Zotina, T.N. Tolstykh, E.Yu. Grishina, D.E. Gagloeva, V.N. Yakimets, A.I. Koneva, E.A. Karimova

Chronic lymphocytic leukemia in combination with COVID-19: clinical features and unfavorable prognosis factors 64

Yu.Yu. Polyakov, E.A. Baryakh, E.N. Misyurina, E.I. Zhelnova, K.V. Yatskov, A.B. Makeshova, M.A. Mingalimov, T.N. Tolstykh, T.S. Chudnova, D.D. Ivanova, A.I. Koneva, O.L. Kochneva, E.N. Zotina, D.E. Gagloeva, E.Yu. Grishina, L.T. Shimanovskaya, V.N. Yakimets

Prognostic model and risk factors for hospital mortality in patients with diffuse large B-cell lymphoma associated with coronavirus infection: a single-center cohort study 74

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

Clinical features and treatment strategy for patients with multiple myeloma during the COVID-19 pandemic 86

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

Coronavirus infection after blood stem cell transplantation 91

INFORMATION FOR AUTHORS 96

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

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

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

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

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

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

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

Контакты: Елена Николаевна Мисюрина Misyurina_elena@mail.ru

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Contacts: Elena Nikolaevna Misyurina Misyurina_elena@mail.ru

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

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

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

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

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

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

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

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

Введение

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения

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

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

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

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

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

Вакцинация против COVID-19 онкогематологических больных

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

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

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

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

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

Таблица 1. Отечественные вакцины против возбудителя COVID-19

Table 1. Domestic vaccines against the COVID-19 pathogen

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

Таблица 2. Показания и противопоказания вакцин для особых групп пациентов

Table 2. Vaccine indications and contraindications for special patient groups

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

Бессрочными медицинскими противопоказаниями к вакцинации против COVID-19 являются:

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

Временными медицинскими противопоказаниями являются:

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

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

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

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

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

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

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

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

Основные подходы к терапии

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Этиотропная терапия

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

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

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

Общие показания для назначения МКА:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Патогенетическая терапия

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

Эти 2 направления способствуют дальнейшему высвобождению провоспалительных цитокинов

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

Клинико-лабораторные критерии цитокинового шторма

Основные критерии:

- лихорадка $>38^{\circ}\text{C}$;
- уровень СРБ >15 мг/л.

Дополнительные критерии:

- активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) ≥ 300 Ед/л;
- уровень ферритина >400 нг/мл;
- уровень D-димера ≥ 1500 нг/мл;
- количество нейтрофилов/лимфоцитов ≥ 10 ;
- уровень гемоглобина ≤ 90 г/л и тромбоцитов ≤ 110 тыс.;
- уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л;
- уровень IL-6 ≥ 15 пг/мл;
- уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) ≥ 100 Ед/л.

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

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

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

Глюкокортикостероиды

Показания для назначения:

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

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

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

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

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

Противопоказания для назначения генно-инженерной терапии:

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

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

Критерии эффективности терапии ГИБП:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Антикоагулянтная терапия

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

У пациентов, госпитализированных в инфекционный стационар, используют:

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

Пероральные антикоагулянты назначают только при отсутствии антикоагулянтов для парентерального введения.

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

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

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

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

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

Лабораторный мониторинг у пациентов, получающих антикоагулянты:

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

боцитов необходим подсчет уровня тромбоцитов по Фонио.

Причины гепаринорезистентности:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В целях элиминации провоспалительных цитокинов терапевтический плазмаферез с успехом применялся

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Рекомендуемая методика проведения терапевтического плазмообмена

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

Показания для проведения ТПО (табл. 9):

- У пациентов с высоким индексом массы тела ($>40 \text{ кг/м}^2$), которым требуются высокие дозы блокаторов IL-6, назначают сеанс плазмафереза/цитокиновой сорбции при уровнях СРБ >120 – 150 мг/л , ЛДГ $>400 \text{ ЕД/л}$, АСТ/АЛТ до 3–4 норм, лихорадке $>38,5^\circ\text{C}$, лимфопении $<1000 \text{ кл/мл}$, лейкопении $<4,0 \text{ тыс.}$
- При отсутствии эффекта от проводимой биологической терапии (3–4-е сутки терапии блокаторами IL-6/ГКС) следует рассмотреть ТПО/каскадную плазмофильтрацию, если уровень СРБ без тенденции

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

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

Проведение процедуры ТПО нецелесообразно:

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

Терапия пациентов с тяжелым рефрактерным течением COVID-19

Тяжелое рефрактерное течение — отрицательная динамика по данным КТ (поражение легочной ткани до II степени и выше) в сочетании с дыхательной недостаточностью ($\text{SpO}_2 < 94\%$) при отсутствии эффекта от предшествующей патогенетической терапии (альтернативных причин возникновения дыхательной недостаточности).

Циклофосфамид

Показания к назначению циклофосфамида:

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

Противопоказания к назначению циклофосфамида:

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

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

Режим дозирования

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

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

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

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

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

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

Критерии прекращения введения циклофосфамида:

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

Этопозид

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

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

Таблица 9. Показания для проведения терапевтического плазмообмена

Table 9. Indications for therapeutic plasma exchange

Показание Indication	Описание Description	Ближайший желаемый эффект Immediate desired effect
Исходно высокий уровень воспаления Initially high level of inflammation	Уровень СРБ >120–150 мг/л Активность ЛДГ >400 ЕД/л Уровень АСТ/АЛТ до 3–4 норм Индекс массы тела >40 кг/м² Лихорадка >38,5 °С Лимфопения <1000 кл/мл Лейкопения <4,0 тыс. Уровень ферритина >800 мкг/л CRP level >120–150 mg/L LDH >400 U/L AST/ALT level up to 3–4 norms Body mass index >40 kg/m² Fever >38.5 °C Lymphopenia <1000 cells/mL Leukopenia <4.0 thousand Ferritin level >800	Минимизация блокаторов IL-6 Минимизация интоксикационного синдрома Minimizing IL-6 blockers Minimizing intoxication syndrome
Отсутствие эффекта от проводимой биологической терапии No effect from biological therapy	Сохраняющийся субфебрилитет, несмотря на введение блокаторов IL-6/ГКС Снижение артериального давления Повышение уровня ферритина Отсутствие снижения/повышение уровня СРБ Повышение уровня D-димера Нарастание активности ЛДГ, АСТ/АЛТ, ГГТП Снижение уровней лимфоцитов, тромбоцитов, эритроцитов Появление/нарастание потребности в кислороде Persistent low-grade fever despite the administration of IL-6 blockers/GCS Lower blood pressure Increased ferritin levels No decrease/increase CRP levels Increased D-dimer levels Increased LDH, AST/ALT, GGTP Decreased levels of lymphocytes, platelets, red blood cells Appearance/increase in oxygen demand	Нормализация температуры тела, снижение уровня СРБ Normalization of temperature, reduction of CRP levels
Развитие синдрома, подобного тромботической микроангиопатии Development of a thrombotic microangiopathy-like syndrome	Снижение артериального давления Признаки тромбоза микроциркуляторного русла Десатурация, снижение уровня насыщения крови кислородом <92 % Lower blood pressure Signs of microvasculature thrombosis Desaturation, decrease in blood oxygen saturation level <92 % Лабораторно: Lab tests: Повышение уровня ЛДГ в 1,5–2 раза от нормы (отрицательная динамика), ферритина, D-димера, АСТ/АЛТ, билирубина Гемолитическая анемия и тромбоцитопения потребления Снижение уровня ADAMTS13 Increased LDH levels by 1.5–2 times (negative dynamics), ferritin, D-dimer, AST/ALT, bilirubin Hemolytic anemia and consumption thrombocytopenia Decreased ADAMTS13 level Рентгенологически: Visualization: Прогрессирование интерстициальных изменений в легочной ткани по типу «матового стекла» (5–7-е сутки терапии) Progression of interstitial changes in the lung tissue according to the “ground glass” type (5–7 days of therapy)	Снижение активности ЛДГ, восстановление уровня тромбоцитов, снижение потребности в кислороде Decrease in LDH activity, restoration of platelet levels, reduction in oxygen demand

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

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

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

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

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

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

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

- неинвазивная вентиляция легких >8 ч/сут,
- инвазивная вентиляция легких с индексом оксигенации <200;

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

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

Положительный клинический эффект расценивают:

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

Противопоказания для назначения этопозиды:

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

Мониторинг безопасности:

- развитие миелотоксического агранулоцитоза;
- оценка клинической эффективности;

Таблица 10. Схема терапии циклофосфамидом и этопозидом

Table 10. Cyclophosphamide and etoposide treatment regimen

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

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

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

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

Антибактериальная и противогрибковая терапия

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

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

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

Иммунохимиотерапия у пациентов с коронавирусной инфекцией

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

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

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

- бластоидный вариант лимфомы из клеток мантийной зоны с лейкемизацией.

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 11. Тактика проведения иммунохимиотерапии у реконвалесцентов COVID-19

Table 11. Tactics of immunochemotherapy in COVID-19 convalescents

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

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

Использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора

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

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

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

Межлекарственные взаимодействия при лечении пациентов с COVID-19

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

Для пациентов с онкогематологическими заболеваниями и новой коронавирусной инфекцией харак-

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

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

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

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

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

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

Препарат Drug	Клинически значи- мые сопутствующие препараты Clinically relevant concomitant medications	Проявления взаимодействия Manifestations of interaction	Комментарии Comments
Все иммуносупрес- сивные препараты All immunosuppressive drugs	Вакцины Vaccines	Снижение эффективности вакцин Reduced vaccine effectiveness	Индивидуальное определение сроков вакцинации (см. раздел «Вакцинация против COVID-19 онкогематологических больных») Individual determination of vaccination timing (see section “Vaccination against COVID-19 in hematology/oncology patients”)
Комбинации иммуно- супрессивных препаратов Combinations of immunosuppressive drugs	Риск тем выше, чем выше суммар- ная доза иммуносу- прессантов и чем большее их число использу- ется The higher the immunosuppressants total dose and the greater the number of them used, the higher the risk	Повышение риска вторичных инфек- ций, таких как: • типичные бактериальные инфекции (респираторные, урологические, катетер-ассоциированные инфекции кровотока, интраабдоминальные и др.); • оппортунистические инфекции: – вирусные (цитомегаловирус, вирус простого герпеса и др.); – грибковые (кандидоз, аспергиллез, пневмоцистоз); – микобактериозы Increased risk of secondary infections such as: • typical bacterial infections (respiratory, urological, catheter-associated bloodstream infections, intra-abdominal, etc.); • opportunistic infections: – viral (cytomegalovirus, herpes simplex virus, etc.); – fungal (candidiasis, aspergillosis, pneumocystis); – mycobacteriosis	Мониторинг клинических, лабораторных, инструменталь- ных показателей. При появле- нии признаков вторичных инфекций – обследование для верификации инфекцион- ного очага и патогена, макси- мально раннее назначение этиотропной антимикробной терапии Monitoring of clinical, laboratory, instrumental parameters. If signs of secondary infections appear – examination to verify the infectious focus and pathogen, the earliest possible administration of etiotropic antimicrobial therapy
		Повышение риска развития опухолей (лимфом, опухолей солидных орга- нов) – отсроченный эффект Increased risk of developing tumors (lymphomas, tumors of solid organs) – late effect	—
Глюкокортико- стероиды: метилпреднизолон дексаметазон преднизолон Glucocorticosteroids: methylprednisolone dexamethasone prednisolone	Макролиды Macrolides	Повышение концентрации и токсично- сти глюкокортикостероидов Increased concentration and toxicity of glucocorticosteroids	—
	Вориконазол Voriconazole		
	НПВП NSAIDs	Острые язвы ЖКТ Acute gastrointestinal ulcers	Избегать совместного приме- нения. При необходимости – добавление к терапии ИПП в профилактической дозе Avoid co-administration. If necessary, add a prophylactic dose of PPI to therapy
	Амфотерицин В Amphotericin B	Гипокалиемия Hypokalemia	Контроль и коррекция уровня калия Monitoring and correction of potassium levels
	Петлевые диуретики Loop diuretics		
	Фторхинолоны Fluoroquinolones	Тендиниты, разрыв сухожилий Tendonitis, tendon rupture	По возможности выбор альтер- нативных антибактериальных препаратов Whenever possible, choose alternative antibacterial drugs

Продолжение табл. 13
Continuation of table 13

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

Продолжение табл. 13
Continuation of table 13

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

Продолжение табл. 13
Continuation of table 13

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

Продолжение табл. 13
Continuation of table 13

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

Продолжение табл. 13
Continuation of table 13

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

Продолжение табл. 13
Continuation of table 13

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

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

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

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



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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

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

19. Pujari R., Thommana M.V., Ruiz Mercedes B. et al. Therapeutic options for COVID-19: a review. *Cureus* 2020;12(9):e10480. DOI: 10.7759/cureus.10480
20. Keith P., Day M., Perkins L. et al. Wells a novel treatment approach to the novel coronavirus: an argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19. *Critical Care* 2020;24:128. DOI: 10.1186/s13054-020-2836-4
21. Balaghali S., Dabbaghi R., Eshghi P. et al. Potential of therapeutic plasmapheresis in treatment of COVID-19 patients: immunopathogenesis and coagulopathy. *Transfus Apher Sci* 2020;59(6):102993. DOI: 10.1016/j.transci.2020.102993
22. Протокол терапии госпитализированных больных с COVID-19 в ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». Приказ № 871 от 02.12.2021. Treatment protocol for hospitalized patients with COVID-19 at the "City Clinical Hospital No. 52". Order No. 871 dated 02.12.2021. (In Russ.).
23. Kim J.S., Lee J.Y., Yang J.W. et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics* 2021;11(1):316–29. DOI: 10.7150/thno.49713
24. Clark W.F., Huang S.H.S., Walsh M.W. et al. Plasmapheresis for the treatment of kidney diseases. *Kidney Int* 2016;90:974–84. DOI: 10.1016/j.kint.2016.06.009
25. Nguyen T.C., Han Y.Y. Plasma exchange therapy for thrombotic microangiopathies. *Organogenesis* 2011;7(1):28–31. DOI: 10.4161/org.7.1.14027
26. Patel P., Nandwani V., Vanchiere J. et al. Use of therapeutic plasma exchange as a rescue therapy in 2009 pH1N1 influenza A – an associated respiratory failure and hemodynamic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12(2):e87–9. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181e2a569
27. Соколов А.А., Соколов Д.В., Певзнер Д.В. и др. Методы экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции: обзор возможностей. *Вестник анестезиологии и реаниматологии* 2020;17(4):31–40. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-31-40
Sokolov A.A., Sokolov D.V., Pevzner D.V. et al. Extracorporeal blood purification in the complex treatment of the novel coronavirus infection: the review of opportunities. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii* = Messenger of Anesthesiology and Resuscitation. 2020;17(4):31–40. (In Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-31-40
28. U.S. Food and Drug Administration. Emergency Use Authorizations. Available at: <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use-authorizations#COVID19ventilators>.
29. Adeli S.H., Asghari A., Tabarraei R. et al. Therapeutic plasma exchange as a rescue therapy in patients with coronavirus disease 2019: a case series. *Pol Arch Intern Med* 2020;130(5):455–8. DOI: 10.20452/pamw.15340
30. Altmayer V., Saheb S., Rohaut B. et al. Therapeutic plasma exchange in a critically ill Covid-19 patient. *J Clin Apher* 2021;36(1):179–82. DOI: 10.1002/jca.21830
31. Morath C., Weigand M.A., Zeier M. et al. Plasma exchange in critically ill COVID-19 patient. *Crit Care* 2020;24(1):481. DOI: 10.1186/s13054-020-03171-3
32. Fernandez J., Gratacos-Gines J., Olivas P. et al. for the Covid Clinic Critical Care (CCCC) Group Plasma Exchange. An effective rescue therapy in critically ill patients with coronavirus disease 2019 infection. *Crit Care Med* 2020;48(12):e1350–5. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004613
33. Hua T., Li M., Li X. Therapeutic plasma exchange therapy support for critical COVID-19: a case report. *Ther Apher Dial* 2021;25(4):533–6. DOI: 10.1111/1744-9987.13586
34. Keith P., Day M., Choe C. et al. The successful use of therapeutic plasma exchange for severe COVID-19 acute respiratory distress syndrome with multiple organ failure. *SAGE Open Med Case Rep* 2020;8:2050313X20933473. DOI: 10.1177/2050313X20933473
35. Zhang L., Zhai H., Ma S. et al. Efficacy of therapeutic plasma exchange in severe COVID-19 patients. *Br J Haematol* 2020;190(4):e181–3. DOI: 10.1111/bjh.16890
36. Ma J., Xia P., Zhou Y. et al. Potential effect of blood purification therapy in reducing cytokine storm as a late complication of critically ill COVID-19. *Clin Immunol* 2020;214:108408. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108408
37. Shi H., Zhou C., He P. et al. Successful treatment with plasma exchange followed by intravenous immunoglobulin in a critically ill patient with COVID-19. *Int J Antimicrob Agent* 2020;56(2):105974. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105974
38. Keith P.D., Wells A.H., Hodges J. et al. The therapeutic efficacy of adjunct therapeutic plasma exchange for septic shock with multiple organ failure: a single-center experience. *Crit Care* 2020;24:518. DOI: 10.1186/s13054-020-03241-6
39. Rimmer E., Houston B.L., Kumar A. et al. The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2014;18(6):699. DOI: 10.1186/s13054-014-0699-2
40. Knaup H., Stahl K., Schmidt B.M.W. et al. Early therapeutic plasma exchange in septic shock: a prospective open-label nonrandomized pilot study focusing on safety, hemodynamics, vascular barrier function, and biologic markers. *Crit Care* 2018;22(1):285. DOI: 10.1186/s13054-018-2220-9
41. Jaiswal V., Nasa P., Raouf M. et al. Therapeutic plasma exchange followed by convalescent plasma transfusion in critical COVID-19 – An exploratory study. *Int J Infect Dis* 2021;102:332–4. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.10.085
42. Varghese J., Subramanian P., Jayanthi V. Therapeutic plasma exchange using convalescent plasma replacement therapy in severe COVID-19 infections: a potential therapeutic option. *EMJ Innov* 2021;5(1):78–83.
43. Khamis F., Al-Zakwani I., Hashmi S.A. et al. Therapeutic plasma exchange in adults with severe COVID-19 infection. *Int J Infect Dis* 2020;99:214–8. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.06.064
44. Kamran S.M., Mirza Z.H., Naseem A. et al. Therapeutic plasma exchange for coronavirus disease-2019 triggered cytokine release syndrome: a retrospective propensity matched control study. *PLoS One* 2021;16(1):e0244853. DOI: 10.1371/journal.pone.0244853
45. Kaluzhskaya K.V., Polyakov Yu.Yu., Baryakh E.A. et al. Treatment and in hospital overall survival in hematological patients with grade 4 neutropenia and coronavirus infection. *Blood* 2021;138(Suppl 1):3391. DOI: 10.1182/blood-2021-147597
46. Государственный регистр лекарственных средств Минздрава России. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru>. State Register of Medicines of the Ministry of Health of Russia. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru>. (In Russ.).
47. Drugs.com.
48. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Андреев Д.А. и др. Клиническая фармакология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
Kukes V.G., Sychev D.A., Andreev D.A. et al. Clinical pharmacology. M.: GEOTAR-Media, 2018. (In Russ.).

Вклад авторов

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

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

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

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

Т.Н. Толстых, К.В. Яцков, Е.А. Каримова, А.Б. Макешова, М.А. Мингалимов, Т.С. Чуднова, Д.Э. Гаглоева, Д.Д. Иванова, А.И. Конева,

О.Л. Кочнева, Е.Н. Зотина, Е.Ю. Гришина, Л.Т. Шимановская, В.Н. Якимец: сбор и обработка данных;

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

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

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

Authors' contributions

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

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

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

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

T.N. Tolstykh, K.V. Yatskov, E.A. Karimova, A.B. Makeshova, M.A. Mingalimov, T.S. Chudnova, D.E. Gagloeva, D.D. Ivanova, A.I. Koneva,

O.L. Kochneva, E.N. Zotina, E.Yu. Grishina, L.T. Shimanovskaya, V.N. Yakimets: data collection and processing;

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

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

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

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

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

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

Особенности лечения взрослых пациентов с острыми миелоидными лейкозами в условиях пандемии COVID-19

Д.Э. Гаглоева^{1,2,3}, Е.Н. Мисюрина^{1,2}, Т.Н. Толстых^{1,2}, Е.А. Барях^{1,2,4,5}, К.В. Яцков¹, Е.А. Каримова¹, А.Б. Макешова^{1,2}, М.А. Мингалимов^{1,2,3}, Т.С. Чуднова^{1,2,3}, Д.Д. Иванова¹, А.И. Конева¹, О.Л. Кочнева¹, Е.Н. Зотина^{1,2}, Е.Ю. Гришина^{1,3}, Л.Т. Шимановская^{1,3}, В.Н. Якимец^{1,3}, Е.И. Желнова¹

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;

³ФГБУ «Государственный научный центр Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России»; Россия, 123098 Москва, ул. Живописная, 46;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁵ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Диана Эмзаровна Гаглоева gaglo-92@mail.ru

Введение. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – высокоагрессивное онкологическое заболевание крови и костного мозга, требующее проведения крайне токсичного химиотерапевтического лечения, массивной сопроводительной терапии для достижения стойкой ремиссии. В настоящее время отсутствуют работы по оказанию медицинской помощи пациентам данной группы в условиях сохраняющегося высокого риска присоединения коронавирусной инфекции. В данной работе представлены результаты лечения большой когорты пациентов с ОМЛ в условиях пандемии COVID-19.

Цель исследования – оценка особенностей клинического течения коронавирусной инфекции у пациентов с ОМЛ.

Материалы и методы. В ретроспективное когортное исследование были включены пациенты, госпитализированные в Городскую клиническую больницу № 52 (Москва) в период с марта 2020 г. по март 2022 г. Критерии включения в исследование: 1) диагностированный ОМЛ в течение последних 3 лет до развития пандемии COVID-19; 2) возраст старше 18 лет; 3) лабораторно подтвержденный SARS-CoV-2. Также оценивали статус ОМЛ (впервые выявленный ОМЛ, рецидив/резистентное течение, ремиссия), возраст, пол, индекс коморбидности, предшествующую противоопухолевую терапию ОМЛ и ее исходы.

Результаты. Среди 218 пациентов с острым лейкозом 60 (27,5 %) пациентов имели острый лимфоидный лейкоз, 158 (72,5 %) – ОМЛ. В отдельную группу были выделены пациенты с острым промиелоцитарным лейкозом – 20 (9 %) пациентов. Оценены статистические данные остальных 138 (63,5 %) пациентов с ОМЛ, показатели их выживаемости и летальности, выявлены основные прогностические факторы, влияющие на летальность и тяжесть течения коронавирусной инфекции. Также собственные результаты были сравнены с данными мировой статистики.

Заключение. Присоединение коронавирусной инфекции у пациентов с ОМЛ существенно ухудшает прогноз. Основными факторами, влияющими на тяжесть течения коронавирусной инфекции и показатели выживаемости и летальности, являются возраст, общесоматический статус пациентов, обусловленный наличием сопутствующих хронических заболеваний, развитие глубокой гипоплазии кроветворения, активное течение ОМЛ (дебют заболевания или резистентное течение).

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, COVID-19, коронавирусная инфекция, химиотерапия

Для цитирования: Гаглоева Д.Э., Мисюрина Е.Н., Толстых Т.Н. и др. Особенности лечения взрослых пациентов с острыми миелоидными лейкозами в условиях пандемии COVID-19. Онкогематология 2023;18(4_Прил):40–44. DOI: [https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4\(Suppl\)-40-44](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4(Suppl)-40-44)

Treatment features of adult patients with acute myeloid leukemia during the COVID-19 pandemic

D.E. Gagloeva^{1,2,3}, E.N. Misyurina^{1,2}, T.N. Tolstykh^{1,2}, E.A. Baryakh^{1,2,4,5}, K.V. Yatskov¹, E.A. Karimova¹, A.B. Makeshova^{1,2}, M.A. Mingalimov^{1,2,3}, T.S. Chudnova^{1,2,3}, D.D. Ivanova¹, A.I. Koneva¹, O.L. Kochneva¹, E.N. Zotina^{1,2}, E.Yu. Grishina^{1,3}, L.T. Shimanovskaya^{1,3}, V.N. Yakimets^{1,3}, E.I. Zhelnova¹

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;

³State Scientific Center of the Russian Federation — A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia; 46 Zhivopisnaya St., Moscow 123098, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁵N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Diana Emzarovna Gagloeva gaglo-92@mail.ru

Background. Acute myeloid leukemia (AML) is a highly aggressive oncological disease of the blood and bone marrow, requiring extremely toxic chemotherapy and massive supportive treatment to achieve stable remission. Currently, there is no work to provide medical care to these patients with a high risk of coronavirus infection. This paper presents treatment results of a large AML patient cohort during the COVID-19 pandemic.

Aim. To assess the clinical features of coronavirus infection in AML patients.

Materials and methods. A retrospective cohort study included patients hospitalized at City Clinical Hospital No. 52 (Moscow) between March 2020 and March 2022. Study inclusion criteria: 1) AML diagnosed within the last 3 years before the development of the COVID-19 pandemic; 2) age over 18 years; 3) laboratory confirmed SARS-CoV-2. AML status (newly diagnosed AML, relapse/refractory disease, remission), age, gender, comorbidity index, previous AML therapy and its outcomes were also assessed.

Results. Among 218 patients with acute leukemia, 60 (27.5 %) patients had acute lymphoid leukemia, 158 (72.5 %) had AML. Patients with acute promyelocytic leukemia were allocated to a separate group – 20 (9 %) patients. The statistical data of the remaining 138 (63.5 %) patients with AML, their survival and mortality rates were assessed, and the main prognostic factors influencing the mortality and severity of coronavirus infection were identified. Also, our own results were compared with world statistics.

Conclusion. Coronavirus infection in AML patients significantly worsens the prognosis. The main factors influencing the severity of coronavirus infection and survival and mortality rates are age, somatic status of patients due to the presence of concomitant chronic diseases, the development of deep hypoplasia of hematopoiesis, and the active AML status (disease onset or resistant course).

Keywords: acute myeloid leukemia, COVID-19, coronavirus infection, chemotherapy

For citation: Gagloeva D.E., Misyurina E.N., Tolstykh T.N. et al. Treatment features of adult patients with acute myeloid leukemia during the COVID-19 pandemic. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(4_Suppl):40–4. (In Russ.). DOI: [https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4\(Suppl\)-40-44](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4(Suppl)-40-44)

Введение

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — высоко-агрессивное опухолевое заболевание крови и костного мозга, требующее проведения крайне токсичного химиотерапевтического лечения, массивной сопроводительной терапии для достижения стойкой ремиссии [1, 2]. Успех лечения зависит от грамотной оценки рисков и подбора адекватной терапевтической тактики.

Начало пандемии COVID-19 обозначило перед мировым гематологическим сообществом ряд новых задач при лечении пациентов данной группы, поскольку не оставалось сомнений, что пациенты с ОМЛ оказываются в группе крайне высокого риска в случае присоединения SARS-CoV-2-ассоциированной инфекции вне зависимости от этапа лечения (дебют заболевания, рецидив/резистентное течение, период гипоплазии кроветворения после проведенного курса химиотерапии, ремиссия, требующая поддерживающей терапии или аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток) [3]. Требовалась разработка оптимального подхода к противоопухолевой терапии, а также методов лечения вирусной инфекции и ее профилактики.

В настоящее время человечеству удалось справиться с пандемией, однако иммунокомпрометированные пациенты, в частности с ОМЛ, все еще находятся в группе высокого риска развития COVID-19. В связи с этим проблема разработки оптимальных методов профилактики и лечения коронавирусной инфекции у таких пациентов остается актуальной.

Несмотря на большое количество работ, посвященных проблеме COVID-19, все еще мало публикаций, посвященных COVID-19 у пациентов с ОМЛ, особенностям клинического течения, лечения и профилактики COVID-19 у таких пациентов, чаще всего они представлены описанием частных клинических случаев, а не анализом большой когорты пациентов [4–13]. Одним из самых крупных исследований по данной проблеме является исследование Европейской ассоциации гематологов EPICVIDENA [14]. В российских источниках подобных работ нет.

С 2020 по 2022 г. Городская клиническая больница № 52 (Москва), как ряд других лечебных учреждений, была перепрофилирована для лечения пациентов с SARS-CoV-2. Гематологическая служба Городской клинической больницы № 52 в этот период времени оказывала медицинскую помощь пациентам гематологического

профиля (в том числе с ОМЛ) с присоединением коронавирусной инфекции. Это дало возможность накопить опыт ведения таких пациентов, что в настоящее время позволяет провести ретроспективный анализ данных большой когорты пациентов с ОМЛ и COVID-19.

Основная цель исследования — оценка особенностей клинического течения коронавирусной инфекции у пациентов с ОМЛ. Вторичная цель — оценка тяжести течения COVID-19, показателей выживаемости и летальности, распределение пациентов по группам риска в зависимости от статуса ОМЛ.

Материалы и методы

В ретроспективное когортное исследование были включены пациенты, госпитализированные в Городскую клиническую больницу № 52 в период с марта 2020 г. по март 2022 г. Критерии включения в исследование: 1) диагностированный ОМЛ в течение последних 3 лет до развития пандемии COVID-19; 2) возраст старше 18 лет; 3) лабораторно подтвержденный SARS-CoV-2. Также оценивали такие критерии, как статус ОМЛ (впервые выявленный ОМЛ, рецидив/резистентное течение, ремиссия), возраст, пол, индекс коморбидности, предшествующая противоопухолевая терапия ОМЛ и ее исходы.

Результаты

За период с марта 2020 г. по март 2022 г. в Городской клинической больнице № 52 были пролечены более 1 тыс. пациентов, имеющих онкогематологическое заболевание и COVID-19. Среди них 218 (19 %) пациентов имели острый лейкоз: 60 (27,5 %) — острый лимфоидный лейкоз, 158 (72,5 %) — ОМЛ. В отдельную группу были выделены пациенты с острым промиелоцитарным лейкозом — 20 (9 %) больных. Были проанализированы данные остальных 138 (63,5 %) пациентов с ОМЛ.

В данной когорте преобладали пациенты женского пола: 73 (52 %) женщин и 65 (48 %) мужчины. Медиана возраста составила 60 (46–71) лет. Размах выборки — 18–71 год. Около половины пациентов ($n = 72$ (52 %)) имели 2 и более хронических сопутствующих заболевания, в том числе гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, злокачественное новообразование.

Также оценивался статус острого лейкоза на момент диагностики коронавирусной инфекции: 31 (22 %) пациент находился в ремиссии ОМЛ, в то время как у 73 (53 %) пациентов ОМЛ был выявлен впервые, а 34 (25 %) имели рецидив или резистентное течение заболевания. Таким образом, 107 (78 %) пациентов имели активное течение ОМЛ на момент диагностики COVID-19.

Распределение пациентов данной группы по тяжести течения коронавирусной инфекции: 0 степень повреждения легочной ткани по данным компьютерной томографии выявлена у 13 (9 %) пациентов, I степень — у 42 (31 %), II степень — у 46 (33 %), III–IV степени —

у 37 (27 %). Перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии потребовался 62 (45 %) пациентам.

Показатель летальности составил 50 %. Был оценен риск летальности от COVID-19 пациентов с ОМЛ. Выделены факторы риска тяжелого течения коронавирусной инфекции: возраст, высокий индекс коморбидности, развитие миелотоксического агранулоцитоза, III–IV степени повреждения легочной ткани по данным компьютерной томографии. Однако по результатам данного исследования наиболее важным фактором риска тяжелого течения ОМЛ и COVID-19 оказалось активное течение ОМЛ ($p < 0,001$).

Обсуждение

По сравнению с данными мировой литературы, в частности исследования EPICOVIDENA, наши результаты, отражающие тяжесть состояния, существенно отличались. Как и в настоящем исследовании, в EPICOVIDENA более 60 % пациентов имели тяжелое и критическое течение коронавирусной инфекции, однако перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии потребовался лишь 21,1 % пациентов. Вероятно, эта статистическая разница обусловлена различным формированием выборки, так как в исследовании EPICOVIDENA были включены также пациенты, которым госпитализация не требовалась, в то время как в нашем исследовании всем 100 % пациентов требовалась госпитализация в круглосуточный стационар по тяжести не только коронавирусной инфекции, но и течения острого лейкоза. Также обращает на себя внимание различие в процентном соотношении пациентов с активным течением ОМЛ: 78 % в нашем исследовании против 45 % в выборке EPICOVIDENA. Различия в выборке обусловлены статусом коморбидности. Доля пациентов с 2 и более хроническими сопутствующими заболеваниями составила 52 %, в то время как в исследовании EPICOVIDENA этот показатель равнялся 45,1 %. Эти различия сказались не только на тяжести течения коронавирусной инфекции, но и на показателях летальности: 50 % в нашем исследовании против 46,4 % в EPICOVIDENA.

Заключение

С учетом собственных данных Городской клинической больницы № 52, а также данных мировой литературы можно сделать вывод, что присоединение коронавирусной инфекции у пациентов с ОМЛ существенно ухудшает прогноз. Основными факторами, влияющими на тяжесть течения коронавирусной инфекции и показатели выживаемости и летальности, являются возраст, общесоматический статус пациентов, обусловленный наличием сопутствующих хронических заболеваний (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, злокачественные новообразования), развитие глубокой гипоплазии кроветворения, активное течение ОМЛ (дебют заболевания или резистентное течение).

Согласно данным исследований, посвященных проблеме COVID-19 у пациентов с ОМЛ, наиболее оптимальной терапевтической тактикой ведения таких пациентов является отсроченное лечение, если это возможно. Однако более 30 % пациентов, госпитализированных в Городскую клиническую больницу № 52, требовалось незамедлительное начало противоопухолевой терапии. В таком случае пациенту должна быть оказана в полном объеме противоопухолевая и сопроводительная терапия ОМЛ согласно существующим протоколам лечения одновременно с этиотропной (противовирусная терапия, терапия вируснейтрализующими антителами), патогенетической и симптоматической терапией коронавирусной инфекции.

Не менее важной проблемой остается профилактика коронавирусной инфекции на всех этапах лечения. В настоящее время, несмотря на ликвидирование статуса пандемии, в гематологической службе Городской клинической больницы № 52 продолжают соблюдаться противоэпидемические мероприятия: госпитализируются пациенты с отрицательным результатом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2; при поступлении выполняется второй ПЦР-тест; курс высокодозной химиотерапии пациенты получают в отдельных боксах; ограничены посещения родственников. Всем пациентам с ОМЛ перед курсом химиотерапии проводится профилактика развития коронавирусной инфекции вируснейтрализующими антителами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Программное лечение заболеваний системы крови. Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2012. 1056 с.
Program treatment of blood system diseases. Diagnostic algorithms and treatment protocols for blood system diseases. Ed.: V.G. Savchenko. Moscow: Praktika, 2012, 1056 p. (In Russ.).
2. Döhner H., Estey E., Grimwade D. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2022;140(12):1345–77. DOI: 10.1182/blood.2022016867
3. Толстых Т.Н., Барях Е.А., Гаглоева Д.Э. и др. Особенности ведения пациентов с коронавирусной инфекцией и острым миелоидным лейкозом. *Гематология и трансфузиология* 2023;68(2):53.
Tolstykh T.N., Baryakh E.A., Gagloeva D.E. et al. Management of patients with coronavirus infection and acute myeloid leukemia. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and transfusiology* 2023;68(2):53. (In Russ.).
4. Zakurdaeva K., Gavrilina O.A., Vasileva A.N., Dubov S. COVID-19 and hematologic diseases: risk factors and long-term follow-up of CHRONOS19 Registry. *J Clin Oncol* 2021;39(15_suppl). DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e18715
5. Palanques-Pastor T., Megías-Vélicat J.E., Martínez P. 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
6. Fagundes E.M., Neto N.N., Caldas L.M. Mortality by COVID-19 in adults with acute myeloid leukemia: a survey with hematologists in Brazil. *Ann Hematol* 2021;101(4):923–5. DOI: 10.1007/s00277-021-04659-w
7. Ghandili S., Pfefferle S., Roedl K. 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
8. Taurino D., Frigeni M., Grassi A. Concurrent diagnosis of acute myeloid leukemia and symptomatic COVID-19 infection: a case report successfully treated with azacitidine-venetoclax combination. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2021;13(1):e2021057. DOI: 10.4084/MJHID.2021.057
9. Ferrara F., Zappasodi P., Roncoroni E. et al. Impact of COVID-19 on the treatment of acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2020;34(8):2254–6. DOI: 10.1038/s41375-020-0925-7
10. Núñez-Torrón C., García-Gutiérrez V., Tenorio-Núñez M.C. et al. Poor outcome in patients with acute leukemia on intensive chemotherapy and COVID-19. *Bone Marrow Transplant* 2021;56(1):267–9. DOI: 10.1016/j.clml.2021.01.004
11. 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
12. Demichelis-Gómez R., Alvarado-Ibarra M., Vázquez-Chávez J. 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
13. Buyuktas D., Acar K., Sucak G. COVID-19 infection in patients with acute leukemia: Istanbul experience. *AI J Blood Res* 2021;11(4):427–37.
14. 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

Вклад авторов

Д.Э. Гаглоева, Е.Н. Мисюрина, Т.Н. Толстых: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, написание статьи, окончательное одобрение рукописи;
 Е.А. Барях: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение рукописи;
 К.В. Яцков: окончательное одобрение рукописи;
 Е.А. Каримова, А.Б. Макешова, М.А. Мингалимов, Т.С. Чуднова, Д.Д. Иванова, А.И. Конева, О.Л. Кочнева, Е.Н. Зотина, Е.Ю. Гришина, В.Н. Якимец: сбор и обработка данных;
 Л.Т. Шимановская: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных;
 Е.И. Желнова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

D.E. Gagloeva, E.N. Misyurina, T.N. Tolstykh: concept and design development, data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;
 E.A. Baryakh: data collection and processing, data analysis and interpretation, final article approval;
 K.V. Yatskov: final article approval;
 E.A. Karimova, A.B. Makeshova, M.A. Mingalimov, T.S. Chudnova, D.D. Ivanova, A.I. Koneva, O.L. Kochneva, E.N. Zotina, E.Yu. Grishina, V.N. Yakimets: data collection and processing;
 L.T. Shimanovskaya: data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation;
 E.I. Zhelnova: concept and design development, data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Э. Гаглоева / D.E. Gagloeva: <https://orcid.org/0000-0001-6254-5362>
 Е.Н. Мисюрина / E.N. Misyurina: <https://orcid.org/0000-0003-2419-4850>
 Т.Н. Толстых / T.N. Tolstykh: <https://orcid.org/0000-0001-7308-0927>
 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>
 Е.А. Каримова / E.A. Karimova: <https://orcid.org/0000-0001-7603-1741>
 А.Б. Макешова / A.B. Makeshova: <https://orcid.org/0000-0002-0414-2554>
 М.А. Мингалимов / M.A. Mingalimov: <https://orcid.org/0000-0002-8491-2140>
 Т.С. Чуднова / T.S. Chudnova: <https://orcid.org/0000-0002-8012-1640>
 Д.Д. Иванова / D.D. Ivanova: <https://orcid.org/0009-0004-3632-9198>
 А.И. Конева / A.I. Koneva: <https://orcid.org/0009-0000-0569-0838>
 О.Л. Кочнева / O.L. Kochneva: <https://orcid.org/0000-0003-1338-8203>
 Е.Н. Зотина / E.N. Zotina: <https://orcid.org/0000-0001-9692-2541>
 Е.Ю. Гришина / E.Yu. Grishina: <https://orcid.org/0000-0002-9104-1216>
 Л.Т. Шимановская / L.T. Shimanovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9401-7991>
 В.Н. Якимец / V.N. Yakimets: <https://orcid.org/0009-0006-4736-0187>
 Е.И. Желнова / E.I. Zhelnova: <https://orcid.org/0000-0002-0343-9348>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. 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.

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

Т.С. Чуднова^{1,2}, Е.Н. Мисюрина^{1,2}, Е.А. Барях^{1,2,3,4}, Т.Н. Толстых^{1,2}, Л.Т. Шимановская¹, Д.Э. Гаглоева^{1,2}, Е.И. Желнова¹, А.Б. Макешова^{1,2}, К.В. Яцков¹, Е.Н. Зотина^{1,2}, Д.Д. Иванова¹, М.А. Мингалимов^{1,2}, О.Л. Кочнева¹, Е.Ю. Гришина¹, Ю.Ю. Поляков^{1,2}, В.Н. Якимец¹

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: Татьяна Сергеевна Чуднова 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^{1,2}, E.N. Misyurina^{1,2}, E.A. Baryakh^{1,2,3,4}, T.N. Tolstykh^{1,2}, L.T. Shimanovskaya¹, D.E. Gagloeva^{1,2}, E.I. Zhelnova¹, A.B. Makeshova^{1,2}, K.V. Yatskov¹, E.N. Zotina^{1,2}, D.D. Ivanova¹, M.A. Mingalimov^{1,2}, O.L. Kochneva¹, E.Yu. Grishina¹, Yu.Yu. Polyakov^{1,2}, V.N. Yakimets¹

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: Tatiana Sergeevna Chudnova 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 гемобластомами [6–8].

Среди пациентов с гемобластомами 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⁺-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, АШН 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 α и β -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, иммунокомпromетированные 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., Páles 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 I., 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. Clinical guidelines Acute myeloid leukemia, 2020. Available at: 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. 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. (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. 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. (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. 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. (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. 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. (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. 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. (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.

Опыт лечения коронавирусной инфекции, ассоциированной с SARS-CoV-2, у пациентов с острым миелоидным лейкозом старшей возрастной группы

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

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

²ФГАУ 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;

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

Контакты: Лилия Тагировна Шимановская vagizova2016@list.ru

Цель исследования – изучение течения COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) у пожилых пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), анализ факторов риска неблагоприятного исхода.

Материалы и методы. В работе представлен собственный опыт лечения пожилых (возраст ≥65 лет) пациентов с ОМЛ и сопутствующей коронавирусной инфекцией в гематологических отделениях Городской клинической больницы № 52 (Москва) в период с марта 2020 г. по июнь 2022 г. Подтвержденным диагнозом COVID-19 считали на основании положительного результата полимеразной цепной реакции мазка из рото- и носоглотки на SARS-CoV-2 и/или типичной рентгенологической картины на компьютерной томограмме легких.

Результаты. Проведен анализ клинических, лабораторно-инструментальных данных 59 пациентов (30 (51 %) мужчин, 29 (49 %) женщин) с ОМЛ и COVID-19. Всем пациентам проводили лечение COVID-19 согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России. Медиана возраста составила 71 (65–91) год. Впервые был верифицирован ОМЛ у 27 % госпитализированных, из них в ремиссии заболевания были 12 %. За месяц до госпитализации 36 % пациентов проводилась противоопухолевая терапия, у 19 % пациентов зафиксировано резистентное течение ОМЛ. Противоопухолевую терапию citarabiном в малых дозах по витальным показаниям проводили 17 % госпитализированных. Летальный исход зарегистрирован в 64 % случаев, в 24 % причиной смерти явилось тяжелое течение COVID-19. На неблагоприятный исход повлияли присоединение вторичной бактериальной флоры, резистентное течение ОМЛ и пожилой возраст больных.

Заключение. Доконтактная профилактика моноклональными антителами, внедрение вакцинации больных, возможно, являются основными методами предотвращения инфицирования и тяжелого течения COVID-19.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз пожилых, коронавирусная инфекция, COVID-19, инфекционное осложнение

Для цитирования: Шимановская Л.Т., Мисюрина Е.Н., Барях Е.А. и др. Опыт лечения коронавирусной инфекции, ассоциированной с SARS-CoV-2, у пациентов с острым миелоидным лейкозом старшей возрастной группы. Онкогематология 2023;18(4_Прил):53–63. DOI: [https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4\(Suppl\)-53-63](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4(Suppl)-53-63)

Treatment experience of coronavirus infection associated with SARS-CoV-2 in patients with acute myeloid leukemia in the older age group

L.T. Shimanovskaya¹, E.N. Misyurina^{1,2}, E.A. Baryakh^{1,2,3,4}, E.I. Zhelnova^{1,2}, K.V. Yatskov¹, T.S. Chudnova^{1,2}, A.B. Makeshova^{1,2}, M.A. Mingalimov^{1,2}, D.D. Ivanova¹, O.L. Kochneva¹, E.N. Zotina^{1,2}, T.N. Tolstykh^{1,2}, E.Yu. Grishina¹, D.E. Gagulova^{1,2}, Yu.Yu. Polyakov^{1,2}, V.N. Yakimets¹, A.I. Koneva¹

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: Liliya Tagirovna Shimanovskaya vagizova2016@list.ru

Aim. To study the course of COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019) in elderly patients with acute myeloid leukemia (AML), to analyze risk factors for unfavorable outcome.

Materials and methods. The paper presents our own experience in the treatment of elderly (age ≥ 65 years) patients with AML and concomitant coronavirus infection in the hematology departments of City Clinical Hospital No. 52 (Moscow) from March 2020 to June 2022. The diagnosis of COVID-19 was considered confirmed based on a positive result of the polymerase chain reaction of an oropharyngeal and nasopharyngeal swab for SARS-CoV-2 and/or a typical radiological picture on a computed tomogram of the lungs.

Results. An analysis of clinical, laboratory and instrumental data of 59 patients (30 (51 %) men, 29 (49 %) women) with AML and COVID-19 was carried out. All patients were treated for COVID-19 in accordance with the Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)" of the Russian Ministry of Health. Median age was 71 (65–91) years. AML was first verified in 27 % of hospitalized patients; 12 % were in remission of the disease. A month before hospitalization, 36 % of patients received antitumor therapy, and 19 % of patients had refractory AML. 17 % of hospitalized patients received antitumor therapy with cytarabine in small doses for vital indications. Death was recorded in 64 % of cases, in 24 % the cause of death was severe COVID-19. The unfavorable outcome was influenced by addition of secondary bacterial flora, refractory AML course and elderly age of patients.

Conclusion. Pre-exposure prophylaxis with monoclonal antibodies and vaccination of patients may be the main methods of preventing infection and severe course of COVID-19.

Keywords: acute myeloid leukemia in the elderly, coronavirus infection, COVID-19, infectious complication

For citation: Shimanovskaya L.T., Misyurina E.N., Baryakh E.A. et al. Treatment experience of coronavirus infection associated with SARS-CoV-2 in patients with acute myeloid leukemia in the older age group. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(4_Suppl):53–63. (In Russ.). DOI: [https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4\(Suppl\)-53-63](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4(Suppl)-53-63)

Введение

Лечение пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) является сложной задачей во всем мире. С возрастом риск его развития увеличивается. Так, у пациентов моложе 65 лет частота встречаемости составляет 1,3 случая на 100 тыс. населения, тогда как у лиц старше 65 лет — 12,2 случая на 100 тыс. населения. Средний возраст верификации диагноза составляет 68 лет [1].

В настоящее время остается актуальной проблема высокой летальности, прежде всего пожилых пациентов с ОМЛ. Причинами этому служат коморбидность больных, зачастую вторичный генез гемобластоza (вторичный ОМЛ), токсичность противоопухолевой терапии, развитие тяжелых инфекционных осложнений на фоне глубокого вторичного иммунодефицита. Ситуация значительно осложнилась с началом пандемии новой коронавирусной инфекции в 2020 г.

В декабре 2019 г. новый коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) впервые был выявлен в Китае и стремительно распространился по всему миру. Новый вирус вызвал более 525 млн подтвержденных случаев заражения и более 6,2 млн смертей [2], демонстрируя уровень летальности от 5 до 7 % [3]. Ввиду быстрого роста числа новых случаев заражения по всему миру и высокого уровня летальности 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии COVID-19 [4].

Как показал метаанализ клинических исследований, около 30 % больных нуждались в госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии,

а уровень смертности в этой группе приближался к 39 % [5]. Мировые данные установили, что основными факторами риска тяжелого течения коронавирусной инфекции, ассоциированной с SARS-CoV-2, являются ожирение, гипертоническая болезнь, сахарный диабет и пожилой возраст. С течением времени также стало известно, что наличие паранеопластических процессов, в том числе гемобластозов, усугубляло течение новой коронавирусной инфекции. Наиболее высокая частота заболеваемости и смертности в пандемию наблюдалась среди гематологических пациентов.

Согласно зарубежным данным, более 80 % гематологических больных нуждались в стационарном лечении и примерно 50 % имели тяжелое течение COVID-19. Приблизительно 15 % пациентов требовалась госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии, а уровень смертности был достаточно высок и составлял от 30 до 40 % [6]. Уровень инфицирования у гематологических больных выше в сравнении с населением в целом. Например, пациенты с острыми лейкозами имеют глубокую иммуносупрессию, миелосупрессию, что и делает их более уязвимыми перед COVID-19. Более того, лица с иммунодефицитом подвержены значительно высокому риску присоединения вторичной бактериальной и/или грибковой инфекции.

Так, D. Yang и соавт. отметили чрезвычайно высокую летальность (>50 %) у гематологических больных, особенно длительное время находившихся в COVID-стационарах [7]. Китайскими исследователями был проведен ретроспективный анализ госпитализированных

пациентов с гемобластозами и COVID-19. Результаты показали, что заболеваемость COVID-19 у госпитализированных больных была одинаковой как с наличием гемобластоза, так и без него, однако тяжесть течения COVID-19 и связанный с ним уровень смертности были выше в 1-й группе в сравнении со 2-й (62 % против 0 %; $p = 0,002$) [8].

К аналогичному выводу пришли F. Martín-Moro и соавт. в проведенном ими исследовании [9]. Авторы отметили более тяжелое течение COVID-19 у гематологических больных и высокую летальность в данной когорте по сравнению с другими госпитализированными пациентами. Данный факт был связан с наличием глубокого иммунодефицита в этой группе пациентов, в том числе вследствие противоопухолевой терапии. Миелосупрессия после проведения интенсивной химиотерапии, длительное пребывание в стационаре способствуют присоединению вторичной инфекции, затяжному течению COVID-19, а также длительной персистенции вируса.

Европейская гематологическая ассоциация опубликовала результаты одного из крупнейших многоцентровых исследований, посвященных COVID-19 у взрослых пациентов с ОМЛ. В реестр EPICVIDENA были включены 388 взрослых пациентов с ОМЛ и COVID-19 в период с февраля 2020 г. по октябрь 2021 г. Тяжелое и критическое течение коронавирусной инфекции среди всех пациентов отмечалось у 41 и 21 % соответственно. Летальный исход от коронавирусной инфекции, ассоциированной с SARS-CoV-2, был зарегистрирован у 20 % пациентов. У пациентов, которым проводилось противоопухолевое лечение острого лейкоза менее чем за 3 мес до инфицирования SARS-CoV-2, отмечена более высокая летальность вследствие COVID-19. Низкая общая выживаемость наблюдалась у больных с COVID-19 в период с января 2020 г. по август 2020 г. (первая «волна»), чем у пациентов после сентября 2020 г. (41 % против 25 %; $p < 0,0001$) [10]. В настоящее время это наиболее обширный обзор данных по пациентам с ОМЛ и COVID-19.

Аналогичные результаты были получены в проспективном многоцентровом исследовании, которое включило пациентов с ОМЛ старше 16 лет с момента верификации COVID-19 и до разрешения болезни. В результате более высокая летальность наблюдалась у пожилых пациентов с гемобластозами и SARS-CoV-2. Также исследователи пришли к выводу, что более высокий риск неблагоприятного исхода в пандемию COVID-19 был у пациентов с активным течением ОМЛ по сравнению с пациентами в ремиссии заболевания. У пациентов с ОМЛ, получивших 2 и более предшествующие линии противоопухолевой терапии, также отмечена более высокая госпитальная летальность [11].

Впервые выявленный острый лейкоз, с одной стороны, требует безотлагательного начала химиотерапии, но с другой — проводимая противоопухолевая терапия на фоне COVID-19 увеличивает риск тяжелого течения

коронавирусной инфекции и присоединения вторичной инфекции.

На данный момент не разработаны единые клинические рекомендации по лечению гематологических больных с сопутствующей COVID-19 ввиду немногочисленности накопленных данных, поэтому принятие клинических решений происходит персонализировано, зачастую эмпирически.

Таким образом, ведение пациентов с гемобластомами и COVID-19 является крайне затруднительной задачей для врача, требующей междисциплинарного сотрудничества между гематологами, инфекционистами и клиническими фармакологами.

Цель исследования — изучение течения COVID-19 у пожилых пациентов с ОМЛ, анализ факторов риска неблагоприятного исхода.

Материалы и методы

В ретроспективное одноцентровое исследование были включены пациенты в возрасте ≥ 65 лет с диагнозом ОМЛ на разных стадиях заболевания (впервые верифицированный, на фоне терапии, ремиссия заболевания, резистентное течение), госпитализированные в отделения гематологии и химиотерапии, гематологии и высокодозной химиотерапии, гематологической реанимации Городской клинической больницы № 52 (Москва) в период с марта 2020 г. по июнь 2022 г., перепрофилированных на прием больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Включение пациента определялось датой его поступления в стационар, а в качестве конечной точки исследования принимали исходы госпитализации: выписка или летальный исход.

Пациентам с впервые выявленным ОМЛ, а также с подозрением на рецидив заболевания проводили цитологическое, иммунофенотипическое (проточная цитометрия) исследования аспирата костного мозга. Всем больным выполняли комплекс обследований согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России; оценку соматического статуса по шкале Восточной совместной группы по изучению онкологических заболеваний (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), шкале оценки тяжести состояния пациента (National Early Warning Score, NEWS); для объективизации коморбидного статуса определяли индекс коморбидности Чарлсона; проводили компьютерную томографию органов грудной клетки, при необходимости — ультразвуковое исследование и/или компьютерную томографию органов брюшной полости и малого таза для уточнения наличия возможных инфекционных осложнений.

Сведения о ранее перенесенной коронавирусной инфекции, вакцинации, статусе гематологического заболевания на момент госпитализации были получены из медицинской документации пациентов.

Диагноз COVID-19 был подтвержден на основании положительного результата теста при проведении полимеразной цепной реакции мазка из рото- и носоглотки на SARS-CoV-2 и/или типичной рентгенологической картины на компьютерной томограмме легких. Выраженность вирусной пневмонии оценивали по данным компьютерной томографии органов грудной клетки по степеням тяжести от I до IV. Комплексное лечение в рамках коронавирусной инфекции проводили в соответствии с действующими на момент госпитализации Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России. Сопроводительную терапию (антибактериальную, противогрибковую и др.) осуществляли в зависимости от клинических показаний. Части больных по витальным показаниям была начата противоопухолевая терапия на фоне сопутствующей коронавирусной инфекции.

Статистический анализ выполняли с применением программного обеспечения для обработки данных R-thon 3.11. Для определения факторов риска летального исхода проводили однофакторный и многофакторный регрессионные анализы методом логистической регрессии. В многофакторный анализ были включены переменные, показавшие статистическую значимость при однофакторном анализе. Также из многофакторного анализа были удалены переменные, демонстрирующие мультиколлинеарность, в целях повышения прогностической точности модели. Для всех переменных, включенных в однофакторный и многофакторный регрессионные анализы, рассчитывали показатель отношения шансов (ОШ). Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$.

Прогностическую точность регрессионной модели оценивали с помощью построения ROC-кривой и расчета площади под ней. Также выполняли анализ 30-дневной выживаемости методом Каплана–Майера с построением кривых выживаемости для следующих факторов: проводимое противоопухолевое лечение (не более месяца) до госпитализации в COVID-стационар и в период пребывания в нем, агранулоцитоз, статус заболевания в период госпитализации в COVID-стационар, «волны» пандемии.

Для оценки уровня статистической значимости использовали *log-rank*-тест с расчетом уровня *log-rank p*. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$.

Результаты

Проведен анализ клинических, лабораторно-инструментальных данных 59 пациентов (30 (51 %) мужчин, 29 (49 %) женщин) с ОМЛ и COVID-19, получавших лечение в стационаре. Медиана длительности госпитализации составила 10 дней.

Медиана возраста составила 71 (65–91) год. У 86 % пациентов при поступлении был выявлен

положительный результат полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2 в мазке из рото-/носоглотки.

Характеристика течения COVID-19 у больных на момент госпитализации представлена в табл. 1.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов по течению COVID-19 при поступлении ($n = 59$)

Table 1. General characteristics of patients according to COVID-19 course upon admission ($n = 59$)

Характеристика Characteristic	n (%)
Степень поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии: The degree of lung tissue damage according to computed tomography:	
0	5 (8)
I	26 (44)
II	18 (31)
III–IV	10 (17)
Дыхательная недостаточность при поступлении: Respiratory failure on admission:	
отсутствует absent	23 (39)
I степени I degree	25 (42)
II степени II degree	10 (17)
III степени III degree	1 (2)
Течение COVID-19: COVID-19 course:	
легкое mild	9 (15)
среднетяжелое moderate	42 (71)
тяжелое severe	8 (14)

Был проведен анализ исследуемой когорты по основным факторам риска развития тяжелой формы коронавирусной инфекции (табл. 2).

Соматический статус по шкале ECOG у 60 % больных оценен в 3–4 балла. Пациенты исследуемой когорты имели высокий уровень коморбидности – средний индекс коморбидности Чарлсона составил 7 баллов с тенденцией к более высоким показателям в группе летального исхода.

За время нахождения в стационаре впервые диагностировали ОМЛ у 27 % ($n = 16$) больных, в ремиссии заболевания были 12 % ($n = 7$). За месяц до госпитализации 36 % ($n = 21$) пациентов проводилась противоопухолевая терапия по разным терапевтическим схемам; 19 % ($n = 11$) составила группа пациентов с резистентным течением ОМЛ и сопутствующей коронавирусной инфекцией, практически все нуждались в циторедуктивном лечении ввиду гиперлейкоцитоза. Противоопухолевую терапию цитарабином в малых дозах проводили 17 % ($n = 10$) госпитализированных;

Таблица 2. Факторы риска развития тяжелой формы COVID-19 ($n = 59$)
Table 2. Risk factors for developing severe COVID-19 ($n = 59$)

Фактор риска Risk factor	n (%)
Сердечно-сосудистые заболевания Cardiovascular diseases	44 (75)
Сахарный диабет Diabetes mellitus	13 (22)
Агранулоцитоз Agranulocytosis	42 (71)
Ожирение Obesity	8 (14)

6 пациентов этой группы скончались от септических осложнений и агрессивного течения коронавирусной инфекции с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). На момент поступления 71 % ($n = 42$) больных были в состоянии агранулоцитоза.

За время госпитализации по тяжести состояния 64 % ($n = 38$) больных нуждались в лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии, все они погибли. Вторичные бактериальные осложнения, в том числе инфекция кровотока, явились причиной высокой летальности. Тяжелое течение коронавирусной инфекции было констатировано в 24 % ($n = 9$) случаев, что стало причиной смерти. Остальные 12 % ($n = 4$) пациентов погибли от бурного прогрессирования гематологического заболевания, острого нарушения мозгового кровообращения, массивной тромбоэмболии легочной артерии, тампонады сердца.

Из всей проанализированной группы только 5 пациентов были вакцинированы против COVID-19 (Спутник V).

При однофакторном регрессионном анализе статистическую значимость показали следующие факторы: сердечно-сосудистые заболевания – у 75 % ($n = 44$) пациентов ($p = 0,027$; ОШ 4,000; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,172–13,653); сахарный диабет – у 22 % ($n = 13$; $p = 0,040$; ОШ 9,231; 95 % ДИ 1,106–77,029); агранулоцитоз – у 71 % ($n = 42$; $p < 0,001$; ОШ 13,813; 95 % ДИ 3,546–53,805); сепсис – у 66 % ($n = 25$; $p < 0,001$; ОШ 26,600; 95 % ДИ 5,232–135,237); пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии – у 64 % ($n = 38$; $p < 0,001$; ОШ 36,125; 95 % ДИ 8,034–162,424); наличие дыхательной недостаточности при поступлении – у 61 % ($n = 36$; $p < 0,001$; ОШ 22,667; 95 % ДИ 5,616–91,479); уровень С-реактивного белка > 80 мг/л ($p = 0,037$; ОШ 1,007; 95 % ДИ 1,000–1,013); уровень лактатдегидрогеназы > 350 Ед/л ($p = 0,047$; ОШ 1,002; 95 % ДИ 1,001–1,003); уровень иммуноглобулинов класса G в исходе ($p = 0,020$; ОШ 0,566; 95 % ДИ 0,350–0,915), статус по шкале NEWS > 4 ($p < 0,001$; ОШ 3,066; 95 % ДИ 1,658–5,671) (табл. 3).

По результатам многофакторного регрессионного анализа статистически значимыми явились сепсис

($p = 0,043$; ОШ 2,77; 95 % ДИ 1,1–9,75), уровень С-реактивного белка более 80 мг/л ($p < 0,001$; ОШ 4,84; 95 % ДИ 2,03–11,31), агранулоцитоз ($p = 0,002$; ОШ 5,43; 95 % ДИ 1,6–15,06) (табл. 4).

Оценка прогностической точности модели логистической регрессии представлена на рис. 1.

При сравнении госпитальной выживаемости методом Каплана–Майера в зависимости от «волны» пандемии COVID-19 не выявлено статистически значимых различий между исследуемыми группами (рис. 2).

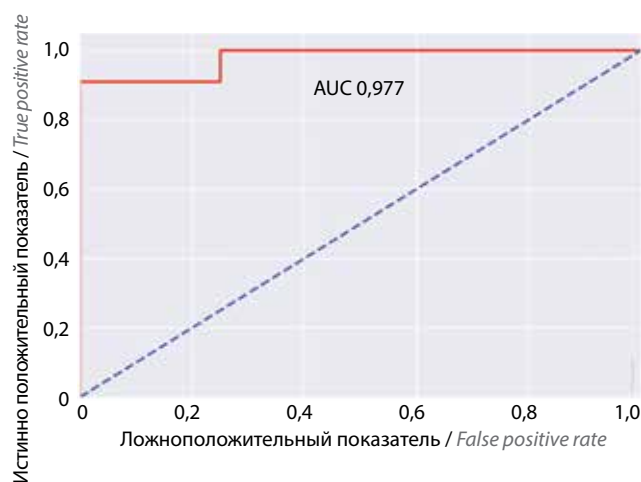
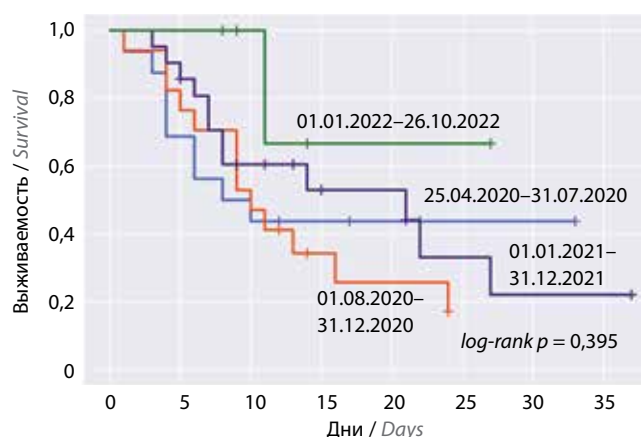


Рис. 1. Оценка прогностической точности модели логистической регрессии. AUC – площадь под ROC-кривой

Fig. 1. Assessing the predictive accuracy of a logistic regression model. AUC – area under curve



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk							
25.04.2020– 31.07.2020	16	11	7	4	3	2	2
01.08.2020– 31.12.2020	17	13	8	4	3	1	1
01.01.2021– 31.12.2021	21	17	10	6	6	3	2
01.01.2022– 26.10.2022	5	5	3	1	1	1	0

Рис. 2. Показатели госпитальной выживаемости пациентов анализируемой группы методом Каплана–Майера в разные «волны» пандемии COVID-19

Fig. 2. Hospital survival rates in the analyzed group using the Kaplan–Meier method in different “waves” of the COVID-19 pandemic

Таблица 3. Результаты регрессионного однофакторного анализа
Table 3. Results of univariate regression analysis

Фактор Factor	<i>p</i>	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Возраст Age	0,749	1,013	0,933–1,100
Сердечно-сосудистые заболевания Cardiovascular diseases	0,027	4,000	1,172–13,653
Сахарный диабет Diabetes mellitus	0,040	9,231	1,106–77,029
Индекс коморбидности Чарлсона Charlson comorbidity index	0,154	1,230	0,925–1,636
Ожирение Obesity	0,102	0,274	0,058–1,291
Агранулоцитоз Agranulocytosis	<0,001	13,813	3,546–53,805
Пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии Therapy in the intensive care unit	<0,001	36,125	8,034–162,424
Оценка по NEWS (National Early Warning Score) NEWS (National Early Warning Score) score	<0,001	3,066	1,658–5,671
Сепсис Sepsis	<0,001	26,600	5,232–135,237
Статус заболевания: Disease status:			
отсутствие ремиссии no remission	0,226	0,494	0,158–1,549
впервые выявленное newly diagnosed	0,017	13,043	1,560–107,701
ремиссия remission	0,273	0,4	0,0778–2,062
Химиотерапия до госпитализации Chemotherapy before hospitalization	0,381	0,615	0,208–1,824
Химиотерапия во время госпитализации Chemotherapy during hospitalization	0,686	1,355	0,311–5,904
Поражение легких Lung damage			
Степень поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии при поступлении: The degree of lung tissue damage according to computed tomography:			
I	0,220	2,000	0,660–6,056
II	0,726	0,815	0,259–2,565
III–IV	0,371	2,145	0,403–11,418
пневмония смешанного генеза pneumonia of mixed origin	0,101	3,870	0,768–19,497
Дыхательная недостаточность при поступлении: Respiratory failure on admission:	<0,001	22,667	5,616–91,479
III степени III degree	<0,001	35,625	6,824–185,985
II степени II degree	0,327	3,030	0,329–27,837
I степени I degree	<0,001	22,667	5,616–91,479

Окончание табл. 3

End of table 3

Фактор Factor	<i>p</i>	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Терапия Therapy			
Плазма реконвалесцента по COVID-19 COVID-19 convalescent plasma	0,686	1,355	0,311–5,904
Противовирусная терапия Antiviral therapy	0,832	1,143	0,332–3,937
Ремдесивир Remdesivir	0,184	0,376	0,089–1,593
Глюкокортикостероиды Glucocorticosteroids	0,452	0,6	0,159–2,268
Генно-инженерная биологическая терапия Genetic engineering biological therapy	0,832	1,123	0,386–3,270
Антикоагулянтная терапия Anticoagulant therapy	0,946	0,962	0,311–2,971
Противогрибковая терапия Antifungal therapy	0,055	3,441	0,973–12,166
Лабораторные данные Lab tests			
D-димер D-dimer	0,143	1,000	0,999–1,004
C-реактивный белок C-reactive protein	0,037	1,007	1,000–1,013
Ферритин Ferritin	0,855	1,000	0,999–1,000
Лактатдегидрогеназа Lactate dehydrogenase	0,047	1,002	1,001–1,003
Фибриноген Fibrinogen	0,430	1,106	0,861–1,419
Лейкоциты Leukocytes	0,145	1,023	0,991–1,056
Лимфоциты Lymphocytes	0,142	1,180	0,946–1,474
Тромбоциты Platelets	0,335	0,996	0,988–1,004
IgG (при поступлении) IgG (on admission)	0,920	1,000	0,998–1,002
IgG (в исходе) IgG (in outcome)	0,268	0,998	0,997–1,000
IgM (в исходе) IgM (in outcome)	0,020	0,566	0,350–0,915

Примечание. Здесь и в табл. 4: Ig – иммуноглобулин.
Note. Here and in table 4: Ig – immunoglobulin.

Таблица 4. Результаты регрессионного многофакторного анализа

Table 4. Results of multivariate regression analysis

Фактор Factor	<i>p</i>	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Сепсис Sepsis	0,043	2,77	1,1–9,75
С-реактивный белок C-reactive protein	<0,001	4,84	2,03–11,31
Лактатдегидрогеназа Lactate dehydrogenase	0,03	2,42	1,19–6,74
Дыхательная недостаточность III степени Respiratory failure III degree	0,311	0,99	0,97–1,02
Сердечно-сосудистые заболевания Cardiovascular diseases	0,11	1,006	0,98–1,93
Агранулоцитоз Agranulocytosis	0,002	5,43	1,6–15,06
Сахарный диабет Diabetes mellitus	0,305	1,27	0,71–4,63
IgM (в исходе) IgM (in outcome)	0,329	1,84	0,76–10,1
Противогрибковая терапия Antifungal therapy	0,56	1,03	0,64–2,08

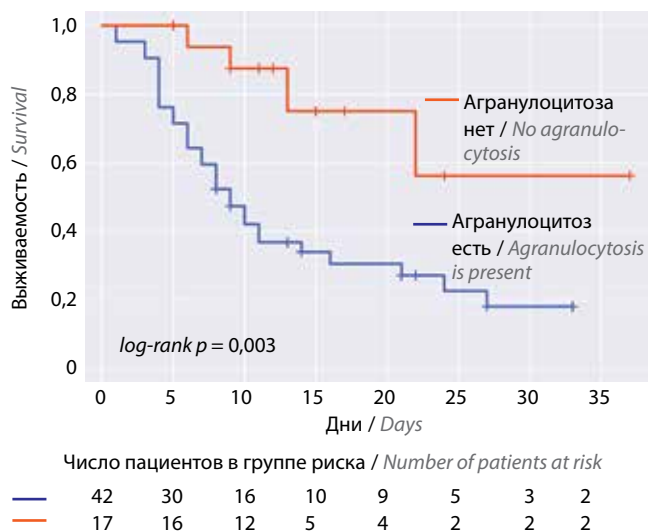


Рис. 3. Показатели госпитальной выживаемости пациентов анализируемой группы методом Каплана–Мейера в пандемию COVID-19 в зависимости от наличия агранулоцитоза при поступлении
Fig. 3. Hospital survival rates in the analyzed group using the Kaplan–Meier method during the COVID-19 pandemic depending on the presence of agranulocytosis at admission

Наличие агранулоцитоза у пациентов исследуемой когорты на момент поступления в COVID-стационар значительно повлияло на неблагоприятный исход (рис. 3).

Как показали результаты исследования, проведение химиотерапии за месяц до госпитализации и во время пребывания в COVID-стационаре не

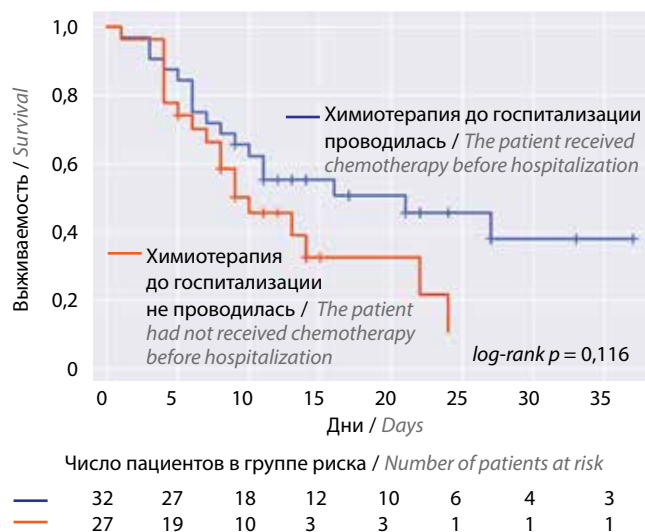
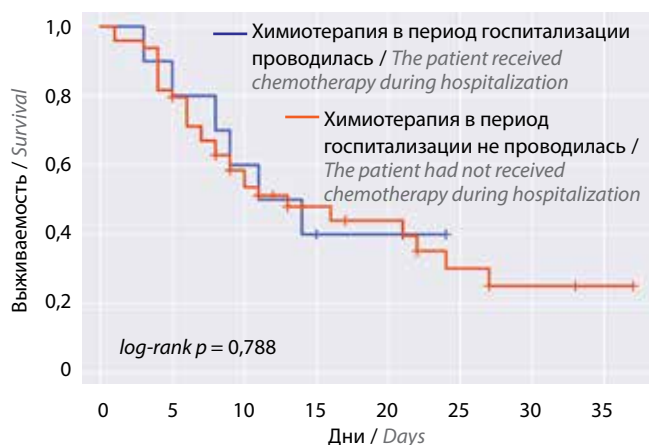


Рис. 4. Показатели госпитальной выживаемости пациентов анализируемой группы методом Каплана–Мейера в зависимости от проводимого противоопухолевого лечения (не более месяца) до госпитализации в COVID-стационар
Fig. 4. Hospital survival rates in the analyzed group using the Kaplan–Meier method depending on the antitumor treatment (no more than a month) before hospitalization in the COVID hospital

оказало статистически значимого влияния на исход заболевания (рис. 4, 5).

Согласно полученным результатам исследования пациенты в состоянии ремиссии заболевания по ОМЛ имели лучшую госпитальную выживаемость (рис. 6).



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk								
—	10	8	6	3	3	1	1	1
—	49	38	22	12	10	6	4	3

Рис. 5. Показатели госпитальной выживаемости пациентов анализируемой группы методом Каплана–Мейера в зависимости от проведения противоопухолевой терапии в период пребывания в COVID-стационаре

Fig. 5. Hospital survival rates in the analyzed group using the Kaplan–Meier method depending on antitumor therapy during hospitalization in COVID hospital

Терапевтическая тактика коронавирусной инфекции, ассоциированной с SARS-CoV-2, зависела от клинических, лабораторно-инструментальных данных. Лечебная стратегия различалась в каждую «волну» COVID-19, вызванную разными штаммами вируса по причине разработки новых лекарственных препаратов.

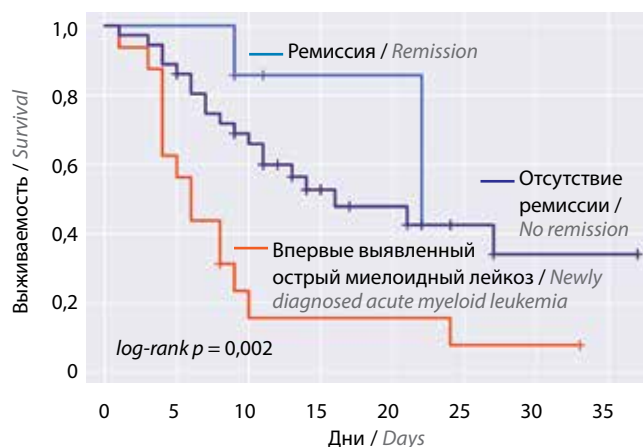
В период первой «волны» пандемии активно применялась плазма реконвалесцента COVID-19 (CoVrec). Данная тактика основывалась на концепции пассивной иммунизации, включающей введение антител от доноров-реконвалесцентов, обладающих вируснейтрализующей активностью к данному вирусу.

Трансфузия антиковидной плазмы была выполнена 10 пациентам исследуемой группы в разные сроки от начала заболевания. Скрининг уровня антител после терапии плазмы CoVrec не проводился. В результате 7 человек скончались, 2 из них — от развития ОРДС, остальные — от сепсиса.

Таким образом, судить об эффективности использования плазмы CoVrec в ускорении элиминации вируса, а также динамике прироста антител не представляется возможным ввиду небольшой выборки больных.

Больным проводилась этиотропная терапия следующими препаратами: ритонавир + лопинавир (в первую «волну»), ремдесивир, фавипиравир, ритонавир + нирматрелвир. Ритонавир + нирматрелвир эмпирически был эффективен на фоне лечения другими противовирусными препаратами в случаях длительной персистенции вируса, а также в отношении штамма омикрон.

В целях купирования гиперактивации иммунной системы в 53 % ($n = 31$) случаев назначали патогене-



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk								
—	7	7	4	2	2	1	1	1
—	16	9	2	2	2	1	1	0
—	36	30	22	11	9	5	3	3

Рис. 6. Показатели госпитальной выживаемости пациентов анализируемой группы методом Каплана–Мейера в зависимости от статуса острого миелоидного лейкоза

Fig. 6. Hospital survival rates in the analyzed group using the Kaplan–Meier method depending on acute myeloid leukemia status

тическую терапию антагонистами интерлейкинов 1, 6. Среди получивших генно-инженерную биологическую терапию 68 % ($n = 21$) погибли. Несмотря на проведенную терапию ГИБП, у 9 пациентов из 31 развилось тяжелое течение COVID-19, что стало причиной летального исхода.

В последнюю «волну» пандемии активное применение нашли вируснейтрализующие антитела, такие как регданвимаб, сотровимаб, тиксагевимаб + цилгавимаб. Данная терапия была проведена лишь 6 пациентам, в связи с чем оценить эффективность применения данных препаратов не представляется возможным. Глюкокортикостероиды в стандартной дозе, установленной действующими на момент госпитализации временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», использовались у 19 % ($n = 11$) пациентов с вирусной пневмонией, наличием дыхательной недостаточности, из них 7 умерли от вторичной бактериальной флоры, 1 — от ОРДС на фоне тяжелого течения COVID-19.

Профилактику тромботических осложнений на фоне коронавирусной инфекции выполняли 66 % ($n = 39$) больных, у остальных пациентов от проведения антикоагулянтной терапии было решено воздержаться по причине глубокой тромбоцитопении ($<10 \times 10^9/\text{л}$) часто с наличием геморрагического синдрома. Респираторную поддержку выполняли всем пациентам с дыхательной недостаточностью. Антибактериальную терапию в связи с присоединением бактериальных осложнений (бактериальная пневмония, инфекция кровотока, мочевого тракта и другие) проводили 86 % ($n = 51$) пациентов исследуемой группы, большинству

требовалась ее эскалация в зависимости от клинической ситуации. Противогрибковые препараты в лечебных, а не профилактических, целях получали 36 % ($n = 21$) пациентов.

Обсуждение

В настоящем исследовании проведен анализ факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов старшей возрастной группы с ОМЛ на фоне COVID-19. Для данной когорты характерен отягощенный коморбидный фон (наличие сопутствующих заболеваний, в частности гемобластоза, уязвимость к присоединению вторичных инфекционных агентов, предрасположенность к развитию неадекватной активации иммунной системы), что потенциально увеличивает риск неблагоприятного исхода. Полученные результаты подтвердили данный факт. Стоит отметить, что непосредственно от тяжелого течения COVID-19 умерли 9 из 38 пациентов. Остальные больные погибли от бактериальных осложнений.

Одним из наиболее значимых факторов риска летального исхода явился агранулоцитоз опухолевого или миелотоксического генеза.

Несмотря на глубокую нейтропению, части пациентов проводилась терапия ингибиторами интерлейкинов 1, 6 в случаях тяжелого клинического течения COVID-19 [12] как единственный вариант подавить цитокиновый шторм и предотвратить развитие ОРДС и синдрома полиорганной недостаточности.

Так, итальянские коллеги называли тоцилизумаб терапией спасения, оценив его эффективность в клинической практике при лечении тяжелого течения COVID-19 [13].

Высокая госпитальная летальность больных, которым была инициирована генно-инженерная биоло-

гическая терапия, наиболее вероятно связана с назначением данной группы препаратов пациентам с уже развившимся цитокиновым штормом, тяжелым поражением легких и зачастую с декомпенсацией сопутствующих заболеваний. Проведение противоопухолевого лечения больным на фоне COVID-19 значимо не повлияло на исход.

Таким образом, существует необходимость разработки критериев для определения четких показаний к началу противоопухолевого лечения на фоне COVID-19 и оптимальных сроков возобновления следующего курса химиотерапии после перенесенной коронавирусной инфекции.

Анализ данной когорты показал высокую госпитальную летальность с учетом состояния глубокого иммунодефицита больных, несмотря на проводимое лечение COVID-19, вторичных бактериальных и грибковых инфекций. Данное клиническое одноцентровое исследование подчеркнуло необходимость выработки прежде всего профилактических стратегий у пожилых больных с острыми лейкозами.

Заключение

В настоящее время недостаточно данных клинических рандомизированных исследований по вопросам профилактики новой коронавирусной инфекции у онкогематологических больных. Доконтактная профилактика моноклональными антителами, внедрение вакцинации больных, возможно, являются основными методами предотвращения инфицирования и тяжелого течения COVID-19, а также длительной персистенции вируса, затрудняющей своевременное начало специфической противоопухолевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shallis R.M., Wang R., Davidoff A. et al. Epidemiology of acute myeloid leukemia: recent progress and enduring challenges. *Blood Rev* 2019;36:70–87. DOI: 10.1016/j.blre.2019.04.005
2. Mackenzie J.S., Smith D.W. COVID-19 – a novel zoonotic disease: a review of the disease, the virus, and public health measures. *Asia Pac J Public Health* 2020;32(4):145–53. DOI: 10.1177/1010539520931326
3. Kahathuduwa C., Dhanasekara C., Chin S.H. Case fatality rate in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Prev Med J Pr* 2021;30;62(2):311–20. DOI: 10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.2.1627
4. World Health Organization. WHO Corona Virus (COVID-19) Dash Board. Available at: <https://covid19.who.int> (accessed on 17 June 2022).
5. Abate S.M., Ahmed Ali S., Mantfardo B. et al. Rate of intensive care unit admission and outcomes among patients with coronavirus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020;15:e0235653. DOI: 10.1371/journal.pone.0235653
6. Regalado-Artamendi I., Jiménez-Ubieto A., Hernández-Rivas J.A. et al. Risk factors and mortality of COVID-19 in patients with lymphoma: a multicenter study. *Hemasphere* 2021;5(3):e538. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000538
7. COVID-19 Lessons from Wuhan: Frequently Asked Questions [Internet]. Available at: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-lessons-from-wuhan> (accessed on 16 June 2020).
8. He W., Chen L., Chen L. et al. COVID-19 in persons with hematological cancers. *Leukemia* 2020;34(6):1637–45. DOI: 10.1038/s41375-020-0836-7
9. Martín-Moro F., Marquet J., Piris M. et al. Survival study of hospitalised patients with concurrent COVID-19 and haematological malignancies. *Br J Haematol* 2020;190(1):16–20. DOI: 10.1111/bjh.16801
10. 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
11. Cai J., Sun W., Huang J. et al. Indirect virus transmission in cluster of COVID-19 cases, Wenzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020;26(6):1343–5. DOI: 10.3201/eid2606.200412

12. Hemmelgarn B.R., Manns B.J., Quan H. et al. Adapting the Charlson comorbidity index for use in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2003;42(1):125–32. DOI: 10.1016/s0272-6386(03)00415-3
13. Jensen M.D., Ryan D.H., Apovian C.M. et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):102–38. DOI: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee

Вклад авторов

Л.Т. Шимановская: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;
 Е.Н. Мисюрин, Е.А. Барях, Е.И. Желнова, К.В. Яцков: разработка концепции исследования;
 Т.С. Чуднова: анализ полученных данных;
 А.Б. Макешова, М.А. Мингалимов, Д.Д. Иванова, О.Л. Кочнева, Е.Н. Зотина, Т.Н. Толстых, Е.Ю. Гришина, Д.Э. Гаглоева, Ю.Ю. Поляков, В.Н. Якимец, А.И. Конева: разработка тактики лечения.

Authors' contributions

L.T. Shimanovskaya: article writing, reviewing of publications on the article's topic;
 E.N. Misyurina, E.A. Baryakh, E.I. Zhelnova, K.V. Yatskov: developing the research concept;
 T.S. Chudnova: data analysis;
 A.B. Makeshova, M.A. Mingalimov, D.D. Ivanova, O.L. Kochneva, E.N. Zotina, T.N. Tolstykh, E.Yu. Grishina, D.E. Gagloeva, Yu.Yu. Polyakov, V.N. Yakimets, A.I. Koneva: development of treatment tactics.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Т. Шимановская / L.T. Shimanovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9401-7991>
 Е.Н. Мисюрин / E.N. Misyurina: <https://orcid.org/0000-0003-2419-4850>
 Е.А. Барях / E.A. Baryakh: <https://orcid.org/0000-0001-6880-9269>
 Е.И. Желнова / E.I. Zhelnova: <https://orcid.org/0000-0002-0343-9348>
 К.В. Яцков / K.V. Yatskov: <https://orcid.org/0000-0003-0125-9068>
 Т.С. Чуднова / T.S. Chudnova: <https://orcid.org/0000-0002-8012-1640>
 А.Б. Макешова / A.B. Makeshova: <https://orcid.org/0000-0002-0414-2554>
 М.А. Мингалимов / M.A. Mingalimov: <https://orcid.org/0000-0002-8491-2140>
 Д.Д. Иванова / D.D. Ivanova: <https://orcid.org/0009-0004-3632-9198>
 О.Л. Кочнева / O.L. Kochneva: <https://orcid.org/0000-0003-1338-8203>
 Е.Н. Зотина / E.N. Zotina: <https://orcid.org/0000-0001-9692-2541>
 Т.Н. Толстых / T.N. Tolstykh: <https://orcid.org/0000-0001-7308-0927>
 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>
 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>
 А.И. Конева / A.I. Koneva: <https://orcid.org/0009-0000-0569-0838>

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:** 09.09.2023.

Article submitted: 12.08.2023. **Accepted for publication:** 09.09.2023.

Хронический лимфолейкоз в сочетании с COVID-19: особенности течения и факторы неблагоприятного прогноза

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

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: Ольга Львовна Кочнева olga_kochneva@mail.ru

Введение. В конце 2019 г. была зарегистрирована новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2. В марте 2020 г. в Москве выявлены первые случаи COVID-19. Пациенты с хроническим лимфолейкозом, характеризующимся глубокой иммунной дисфункцией, имеют факторы риска развития тяжелого течения вирусного заболевания.

Цель исследования – выявление факторов риска госпитальной летальности, тяжелого течения COVID-19, а также оптимизация терапевтических и профилактических мер.

Материалы и методы. В анализ включены 238 пациентов (142 (59 %) мужчины и 96 (41 %) женщин) с хроническим лимфолейкозом и COVID-19 с медианой возраста 66 (37–90) лет, находившиеся на стационарном лечении в Городской клинической больнице № 52 (Москва) в период с апреля 2020 г. по апрель 2023 г. Для сравнения показателей госпитальной летальности и тяжести течения COVID-19 пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от периода госпитализации: 2020–2021 и 2022–2023 гг., что коррелирует с преобладанием определенных вариантов SARS-CoV-2 с декабря 2021 г. и изменением эпидемиологической обстановки в г. Москве.

Результаты. Общий показатель госпитальной летальности в 2020–2021 гг. составил 25 % ($n = 45$). Возраст старше 73 лет являлся значимым неблагоприятным фактором у мужчин. Сердечно-сосудистые заболевания повышают риск летального исхода в 2,3 раза. Пациенты с индексом коморбидности Чарлсона 6 и более имеют в 2,2 раза больший риск летального исхода. Наличие в анамнезе 1 и более линий иммунохимиотерапии в 1,5 раза увеличивало риск госпитальной летальности. Рецидив/прогрессирование заболевания являлись факторами неблагоприятного прогноза в отношении выживаемости пациентов. Значимым фактором неблагоприятного прогноза также оказалась стадия С по Binet. При изучении всех случаев летальных исходов ($n = 51$) выявлены такие осложнения, как миелотоксический агранулоцитоз, вторичные бактериальные осложнения и тяжелое интерстициальное поражение легочной паренхимы >75 %.

Заключение. Коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, представляет собой инфекционную угрозу среди пациентов с хроническим лимфолейкозом и может оказывать влияние на режим и тактику противоопухолевой терапии. Применение полного комплекса профилактических мероприятий, вакцинации и превентивной доконтактной профилактики в данной когорте больных имеет большое значение.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, коронавирусная инфекция, госпитальная летальность

Для цитирования: Кочнева О.Л., Барях Е.А., Мисюрина Е.Н. и др. Хронический лимфолейкоз в сочетании с COVID-19: особенности течения и факторы неблагоприятного прогноза. Онкогематология 2023;18(4_Прил):64–73. DOI: [https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4\(Suppl\)-64-73](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4(Suppl)-64-73)

Chronic lymphocytic leukemia in combination with COVID-19: clinical features and unfavorable prognosis factors

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

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: Ol'ga L'vovna Kochneva olga_kochneva@mail.ru

Background. At the end of 2019, a new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus was registered. In March 2020, the first cases of COVID-19 were detected in Moscow. Patients with chronic lymphocytic leukemia, characterized by profound immune dysfunction, have risk factors for severe viral disease.

Aim. To identify risk factors for hospital mortality and severe course of COVID-19, as well as to optimize therapeutic and preventive measures.

Materials and methods. The analysis included 238 patients (142 (59 %) men and 96 (41 %) women) with chronic lymphocytic leukemia and COVID-19 with a median age of 66 (37–90) years, who were hospitalized at City Clinical Hospital No. 52 (Moscow) between April 2020 and April 2023. To compare hospital mortality and severity of COVID-19, patients were divided into 2 groups depending on the hospitalization period: 2020–2021 and 2022–2023, which correlates with the prevalence of some SARS-CoV-2 variants from December 2021 and changes in Moscow epidemiological situation.

Results. Overall hospital mortality rate in 2020–2021 was 25 % ($n = 45$). Age over 73 years was a significant unfavorable factor in men. Cardiovascular diseases increase the risk of death by 2.3 times. Patients with a Charlson Comorbidity Index of 6 or more have a 2.2 times greater risk of death. A history of 1 or more lines of immunochemotherapy increased the risk of hospital mortality by 1.5 times. Relapse/progression of the disease were factors of unfavorable prognosis for patient survival. Binet stage C also showed a significant unfavorable prognosis. When studying all cases of death ($n = 51$), complications such as myelotoxic agranulocytosis, secondary bacterial complications and severe interstitial pulmonary damage >75 % were identified.

Conclusion. Coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 represents an infectious threat among patients with chronic lymphocytic leukemia and may affect the regimen and tactics of antitumor therapy. The use of a full range of preventive measures, vaccination and pre-exposure prophylaxis in this cohort of patients is of great importance.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, coronavirus infection, hospital mortality

For citation: Kochneva O.L., Baryakh E.A., Misyurina E.N. et al. Chronic lymphocytic leukemia in combination with COVID-19: clinical features and unfavorable prognosis factors. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(4_Suppl): 64–73. (In Russ.). DOI: [https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4\(Suppl\)-64-73](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4(Suppl)-64-73)

Введение

В конце 2019 г. в Ухань (Китай), по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), впервые была зарегистрирована вспышка новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [1]. Этому заболеванию 11 февраля 2020 г. ВОЗ присвоила название COVID-19 (COroNaVIrus Disease 2019) [1]. Распространение COVID-19 получило масштаб всемирной пандемии и отразилось кризисом в общественном здравоохранении. В марте 2020 г. зарегистрированы первые случаи заболевания в г. Москве, тогда же Городская клиническая больница № 52 (Москва), в том числе гематологическая служба, была перепрофилирована для приема пациентов с подозрением на COVID-19.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — опухолевое заболевание, характеризующееся нарушением иммунных реакций на распространенные патогены в контексте глубокой иммунной дисрегуляции, отражающейся в гипогаммаглобулинемии, качественных и количественных дефектах В- и Т-клеток, включая нарушение ответа на вакцинацию, и лимфопении, а также во врожденной иммунной дисфункции и нейтропении [2]. Специфическая противоопухолевая терапия усугубля-

ет степень иммунной дисфункции [2], и данный факт позволяет предположить высокий риск тяжелого течения COVID-19. В то же время иммунодефицит может стать терапевтическим ресурсом в борьбе с гипериммунными реакциями в патогенезе COVID-19.

Цель исследования — выявление факторов неблагоприятного прогноза и тяжелого течения COVID-19, а также оптимизация терапевтических и профилактических мер. С учетом изменения эпидемической напряженности в начале пандемии основной задачей исследования являлось определение факторов госпитальной летальности, а с 2022 г. — факторов тяжелого течения COVID-19.

Материалы и методы

В анализ были включены 238 пациентов (142 (59 %) мужчины и 96 (41 %) женщин) с ХЛЛ и COVID-19 с медианой возраста 66 (37–90) лет, находившиеся на стационарном лечении в Городской клинической больнице № 52 в период с апреля 2020 г. по апрель 2023 г.

Данные, представленные в медицинских картах стационарного больного, получены из Единой медицинской информационно-аналитической системы

(ЕМИАС) г. Москвы. Анамнестические данные статуса и динамики ХЛЛ получены по результатам сбора анамнеза лечащим врачом и в системе ЕМИАС. Оценены половозрастные, анамнестические, клинико-лабораторные данные, проанализирована лечебная тактика как ХЛЛ, так и COVID-19. Основными патогенетическими ресурсами в терапии COVID-19 стало применение антицитокиновой генно-инженерной биологической терапии, вируснейтрализующих моноклональных антител, у пациентов с развитием вторичных бактериальных осложнений проводили поэтапную эскалацию антимикробной терапии. Всем пациентам назначали этиотропную противовирусную терапию (ремдесивир, молнупиравир) и превентивную антикоагулянтную профилактику тромбозомболических осложнений. Жизнеугрожающих тромботических и геморрагических осложнений в данной когорте не выявлено. Проведен анализ гуморального ответа у пациентов, длительность наблюдения за которыми позволяла оценить этот фактор. Пациенты, получившие не менее 1 дозы вакцины против SARS-CoV-2, считались вакцинированными. Сероконверсию (как после вакцинации, так и в период инфицирования COVID-19) определяли при наличии сывороточных иммуноглобулинов класса G (IgG) к SARS-CoV-2 >10 ЕД/л.

Для проведения сравнения показателей госпитальной летальности и тяжести течения COVID-19 пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от периода госпитализации: 2020–2021 и 2022–2023 гг., что коррелирует с преобладанием определенных вариантов SARS-CoV-2 с декабря 2021 г. и изменением эпидемиологической обстановки в г. Москве. В табл. 1 приведены исходные характеристики пациентов.

Статистические методы, применяемые для анализа данных пациентов группы 2020–2021 гг. Анализ данных выполняли в программе IBM SPSS Statistics версии 26. Разделение совокупности на группы проводили по медиане, а также по 1-му и 3-му квартилям. Данные о выживаемости анализировали с применением кривых выживаемости по методу Каплана–Майера с расчетом медианы наблюдения и сравнением групп по *log-rank*-критерию. Поиск порогового значения показателей проводили с использованием ROC-анализа с расчетом площади под ROC-кривой, ее (площади) доверительного интервала и индекса Юдена. Применяли таблицы сопряженности с использованием χ^2 -критерия и точного критерия Фишера, а также с расчетом рисков, отношения рисков и его 95 % доверительного интервала. Для сравнения 2 групп также применяли критерий Стьюдента (модификация Уэлча) с оценкой доверительного интервала различия.

Результаты

По статусу заболевания больные ХЛЛ распределились следующим образом: без терапии (тактика «наблюдай и жди») — 30 % ($n = 72$), клинико-гематологическая ремиссия — 20 % ($n = 47$), впервые выявленное

заболевание — 5 % ($n = 13$), рецидив — 3 % ($n = 7$), прогрессия — 17 % ($n = 41$), частичная ремиссия — 1 % ($n = 2$), в процессе терапии/статус не определен — 24 % ($n = 56$) (см. табл. 1). Тяжесть течения COVID-19 определяли такими параметрами, как степень поражения легочной ткани (0, I–II, III–IV степени поражения по данным компьютерной томографии), длительность пребывания в стационаре, объем проводимой патогенетической и этиотропной терапии COVID-19, терапия в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Всего за время наблюдения зарегистрирован 51 летальный исход, среди которых 45 (88 % от всего числа летальных исходов) приходится на первые 2 года пандемии, что обуславливает интерес к изучению факторов неблагоприятного исхода в этой группе пациентов. Оценивались такие параметры, как возраст, соматический статус (по шкале коморбидности Чарлсона), статус ХЛЛ на момент COVID-19, предшествующая иммунохимиотерапия, пребывание в отделениях интенсивной терапии, показатели сероконверсии.

Проанализированы лабораторные показатели (уровни лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, фибриногена, D-димера) пациентов при поступлении (табл. 2). С учетом характерного для ХЛЛ лейкоцитоза периферической крови, относительного лимфоцитоза эти показатели не учитывались в клинической практике как критерий динамики инфекционного процесса.

Для анализа влияния уровня С-реактивного белка общая выборка была разделена по медиане — 51,1 мг/л. Кривые выживаемости для этих 2 групп пациентов представлены на рис. 1. Медианы наблюдения составили 39,5 и 33,4 сут соответственно. При применении *log-rank*-критерия выявлено статистически значимое влияние уровня С-реактивного белка на выживаемость пациентов ($p < 0,05$).

Общий показатель госпитальной летальности в группе 2020–2021 гг. составил 25 % ($n = 45$). Возраст являлся значимым неблагоприятным фактором у мужчин. Так, возраст ≥ 73 лет повышал риск смерти пациента в 3 раза ($p < 0,05$). Аналогичный анализ у женщин показал, что влияние возраста не только не значимо, но и было далеко от пропорционального характера. Анализ данных пациентов 4 возрастных групп свидетельствовал о том, что наибольшему риску подвергаются пациентки в возрастной группе 61–66 лет. Сравнение этой группы с группой более молодых пациентов (<60 лет) указывало на значимое различие ($p < 0,05$). Медиана наблюдения за пациентами группы <60 лет составила 37,2 сут, группы 61–66 лет — 19,5 сут.

Одним из ожидаемых факторов ухудшения прогноза лечения является наличие у пациентов сердечно-сосудистых заболеваний. Кривые общей выживаемости для 2 групп (пациенты с данным диагнозом и без него) представлены на рис. 2. Медианы наблюдения составили 34,4 и 39,5 сут соответственно. При применении

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Table 1. Initial characteristics of patients

Характеристика Characteristic	2020–2021 (n = 178)	2022–2023 (n = 60)	Всего (n = 238) Total (n = 238)	p
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	66 (37–90)	65,5 (43–90)	66 (37–90)	0,74
Пол, n (%): Gender, n (%):				
мужской male	111 (62)	31 (52)	142 (59)	0,171205
женский female	67 (38)	29 (48)	96 (41)	0,171205
Статус ХЛЛ, n (%): CLL status, n (%):				
без терапии (тактика «наблюдай и жди») without therapy (watch & wait)	49 (27,5)	23 (38)	72 (30)	0,14324
ремиссия remission	34 (19)	13 (22)	47 (20)	0,708593
впервые выявленный newly diagnosed	13 (7)	—	13 (5)	0,042465
рецидив relapse	3 (2)	4 (6,5)	7 (3)	0,069543
прогрессия progression	34 (19)	7 (12)	41 (17)	0,23687
частичная ремиссия partial remission	1 (0,5)	1 (1,5)	2 (1)	0,441442
в процессе терапии/не определен during therapy/not determined	44 (25)	12 (20)	56 (24)	0,488038
Терапия ХЛЛ, n (%): CLL therapy, n (%):				
без противоопухолевой терапии without antitumor therapy	70 (40)	23 (38)	93 (39)	—
1 линия и более противоопухолевой терапии в анамнезе history of 1 or more antitumor therapy lines	108 (60)	37 (62)	145 (61)	—
таргетная терапия ХЛЛ CLL targeted therapy	18 (10)	18 (30)	36 (15)	0,000589
Течение COVID-19 (степень поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии), n (%): COVID-19 course (degree of lung tissue damage according to computed tomography), n (%):				
0	11 (6)	13 (22)	26 (10)	0,001897
I–II	97 (54)	34 (56)	131 (55)	0,880839
III–IV	70 (40)	13 (22)	83 (35)	0,012783
Генно-инженерная биологическая терапия, n (%) Genetic engineering biological therapy, n (%)	137 (77)	51 (85)	188 (79)	0,205155
Терапия вируснейтрализующими моноклональными антителами, n (%) Therapy with virus-neutralizing monoclonal antibodies, n (%)	0	39 (65)	39 (16)	—
Антибактериальная терапия, n (%) Antibacterial therapy, n (%)	134 (75)	32 (53)	166 (70)	0,00196
Терапия в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, n (%) Therapy in the intensive care unit, n (%)	54 (30)	10 (16)	64 (27)	0,043687
Вакцинированные, n (%) Vaccinated, n (%)	22 (12)	22 (36)	44 (18)	0,0000795
Летальность, n (%) Mortality, n (%)	45 (25)	6 (10)	51 (21)	0,011256

Примечание. ХЛЛ — хронический лимфолейкоз.

Note. CLL — chronic lymphocytic leukemia.

Таблица 2. Исходные лабораторные показатели пациентов всей когорты

Table 2. Initial laboratory parameters of entire cohort patients

Показатель Parameter	Значение Value
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Leukocytes, $\times 10^9/\text{L}$	11,8 (0,7–485)
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Lymphocytes, $\times 10^9/\text{L}$	6,2 (0–441)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Platelets, $\times 10^9/\text{L}$	155,5 (9–505)
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	124 (40–171)
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/L	53 (0–443)
Лактатдегидрогеназа, Ед/л Lactate dehydrogenase, U/L	302 (136–5814)
D-димер, г/л D-dimer, g/L	241 (0–6075)
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	6,7 (1,89–13,9)

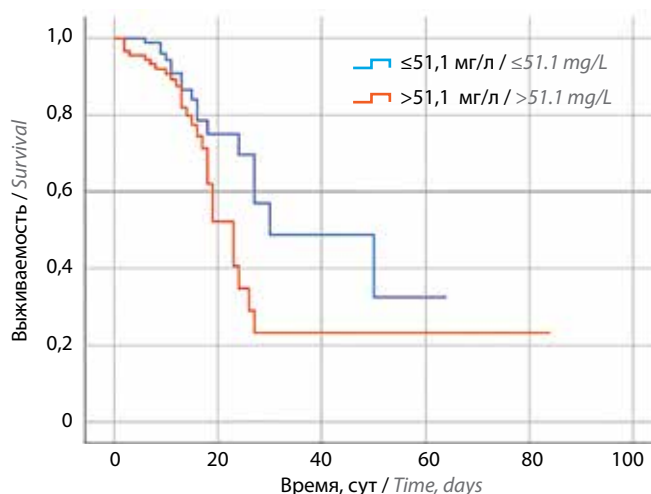


Рис. 1. Кривые выживаемости пациентов в зависимости от уровня С-реактивного белка (на момент поступления в стационар)
Fig. 1. Patient survival curves depending on the C-reactive protein level (at the time of hospital admission)

log-rank-критерия выявлено статистически значимое влияние наличия сердечно-сосудистых заболеваний на выживаемость пациентов ($p < 0,05$). При использовании χ^2 -критерия и точного критерия Фишера также получено статистически значимое различие этих групп (в обоих случаях $p < 0,01$). Риск в целевой группе составил 0,33, в группе сравнения – 0,15. Отношение рисков составило 2,28 при доверительном интервале 1,24–4,21. Таким образом, сердечно-сосудистые заболевания повышают риск летального исхода в 2,3 раза с нижним пределом по доверительному интервалу 1,2.

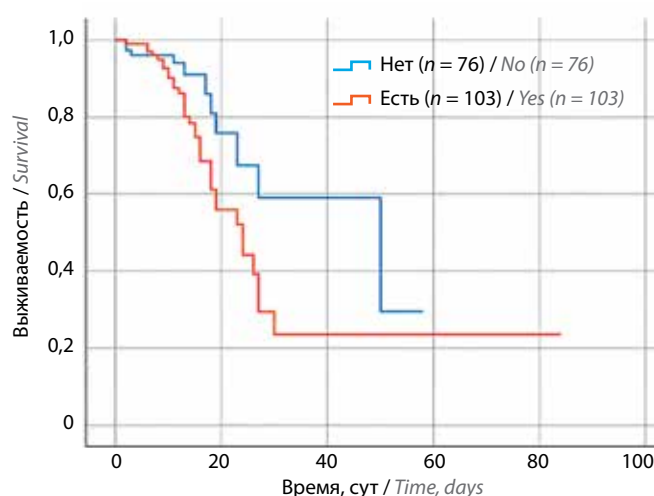


Рис. 2. Кривые выживаемости пациентов в зависимости от наличия сердечно-сосудистых заболеваний
Fig. 2. Patient survival curves depending on the presence of cardiovascular diseases

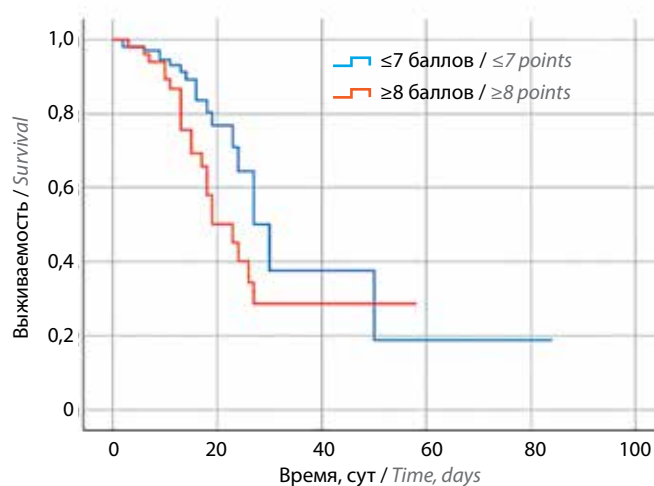


Рис. 3. Кривые выживаемости пациентов в зависимости от индекса коморбидности Чарлсона
Fig. 3. Patient survival curves depending on the Charlson comorbidity index

Для анализа влияния коморбидности применяли индекс коморбидности Чарлсона. Общая выборка была разделена по медиане: ≤ 7 и ≥ 8 баллов. Кривые общей выживаемости для 2 групп представлены на рис. 3. Медианы наблюдения составили 41,8 и 22,2 сут соответственно. При применении *log-rank*-критерия выявлено статистически значимое влияние этого фактора на выживаемость пациентов ($p < 0,01$). Для определения порогового значения был применен индекс Юдена. Индекс давал 2 потенциальных пороговых значения: первый – с высокой чувствительностью, второй – с высокой специфичностью. Поскольку целью было выявление групп риска, использовано первое пороговое значение, которое составило 5,5 балла. Таким образом, по результатам исследования, пациенты с индексом коморбидности Чарлсона 6 и более имеют в 2,2 раза больший риск летального исхода.

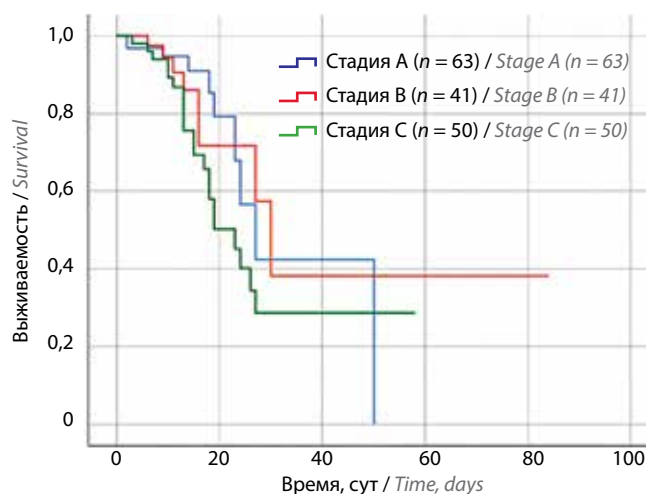


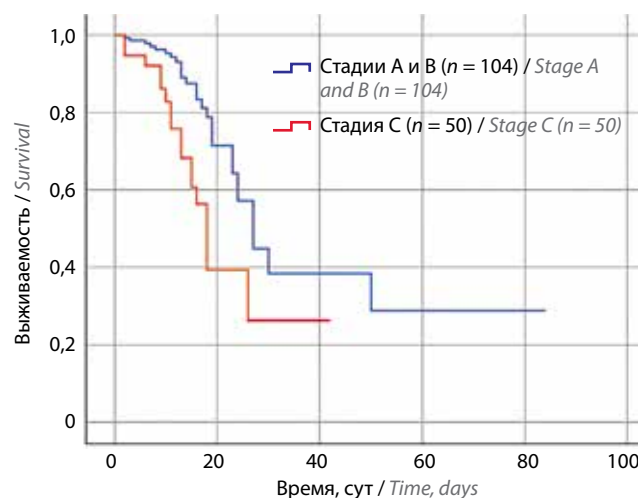
Рис. 4. Кривые выживаемости пациентов в зависимости от стадии по Binet
Fig. 4. Patient survival curves depending on Binet stage

Наличие в анамнезе 1 и более линий иммунохимиотерапии в 1,5 раза увеличивало риск госпитальной летальности. Длительность стационарного лечения у пациентов, ранее получавших противоопухолевую терапию, статистически значимо больше на 4,1 сут (при доверительном интервале этой величины 0,85–7,41), чем у пациентов без специфического лечения. Пациентам, получавшим ранее и/или находящимся в процессе противоопухолевой терапии на момент верификации COVID-19 ($n = 108$ (60 % от всей когорты)), в 70 % ($n = 77$) случаев проводилась анти-CD20-терапия моноклональными антителами. Летальность в этой группе составила 27 %.

Рецидив/прогрессирование заболевания являлись фактором неблагоприятного прогноза в отношении выживаемости пациентов с ХЛЛ: летальность составила 47 % против 14,7 % у больных в состоянии ремиссии. Значимым фактором неблагоприятного прогноза также была стадия С по Binet ($p < 0,05$) (рис. 4).

Достоверными факторами риска госпитальной летальности, связанной с COVID-19 ($p < 0,05$), были терапия в условиях ОРИТ и развитие вторичных бактериальных осложнений (применение антибактериальной терапии 2-й линии).

Оценка гуморального ответа. Прогностическая ценность IgM и IgG не вызывает сомнений. В настоящем исследовании фокус внимания был направлен на использование количественных значений уровня антител сразу после госпитализации и через 10 сут после начала лечения. Повышение уровня IgG в крови у пациентов через 10 сут после начала лечения статистически значимо увеличивало вероятность успешного лечения в 1,9 раза (с нижним пределом по доверительному интервалу 1,4). Оценка гуморального ответа ($n = 59$) отображала наличие прироста IgG к SARS-CoV-2 на 10–14-е сутки болезни у 44 % пациентов, среди которых не выявлено летальных исходов, 1/3 из них составили вакцинированные пациенты. Отсутствие гуморального ответа являлось статистически значимым фактором



риска госпитальной летальности у 25 % пациентов ($p < 0,05$).

Обсуждение

В 2020 г., в начале пандемии, появились систематические обзоры среди аналогичной когорты больных у авторов из Европы и США.

В августе 2020 г. L.Y. Lee и соавт. опубликовали данные проспективного исследования, по результатам которого выявлены факторы, влияющие на исход COVID-19 у пациентов онкологического профиля, получавших химиотерапию. Такими факторами явились возраст старше 73 лет, мужской пол, наличие сопутствующих заболеваний, в частности сердечно-сосудистой патологии. Не было выявлено статистически значимых различий в общей выживаемости пациентов, которые получали противоопухолевую терапию за 4 нед до заболевания COVID-19, и тех, кому противоопухолевая терапия не проводилась [3].

В отношении пациентов с ХЛЛ в сентябре 2020 г. A.R. Mato и соавт. провели анализ основных характеристик, которые могли быть предикторами снижения общей выживаемости в этой когорте. Показатель госпитальной летальности составил 37 %. Выдвинуты первые гипотезы о возможном влиянии предшествующей иммунохимиотерапии на тяжесть течения COVID-19. Была выдвинута гипотеза, что дисфункция гуморального и клеточного иммунитета при нелеченом ХЛЛ может подвергать пациентов, находящихся в режиме наблюдения, особому риску. Также в проанализированной когорте применение ингибиторов тирозинкиназы Брутона было наиболее распространенным методом лечения ХЛЛ, и с учетом отсутствия влияния на общую выживаемость было предположено, что ингибирование тирозинкиназы Брутона может модулировать иммунный ответ посредством блокады провоспалительных цитокинов в легочной ткани и переход от поляризованных макрофагов M1 к макрофагам M2, тем самым смягчая гипериммунную реакцию [4].

В европейском исследовании L. Scarfo и соавт. показатель госпитальной летальности в первый год пандемии составил 31 % (период наблюдения 30 сут). Тяжелое течение COVID-19 также было связано с более пожилым возрастом (≥ 65 лет). Интересен тот факт, что частота госпитализаций по поводу тяжелой формы COVID-19 была ниже ($p < 0,05$) у пациентов, получавших ибрутиниб, по сравнению с пациентами, которым назначали другие схемы лечения [4].

В феврале 2022 г. опубликован анализ московской когорты пациентов с ХЛЛ и COVID-19 [5]. В исследование включены 136 пациентов, часть из которых в том числе получали стационарное лечение по поводу COVID-19 в Городской клинической больнице № 52 ($n = 119$; 87,5 %). Уровень смертности от COVID-19 составил 29,4 %. Не выявлено различий в исходах заболевания, основанных на разных схемах лечения ХЛЛ, однако показатели выживаемости у пациентов, не получавших лечения, были значительно выше, чем у тех, кому проводилось какое-либо специфическое лечение ХЛЛ. Были зарегистрированы случаи повторного заражения SARS-CoV-2 (8,4 %) среди пациентов с ХЛЛ. Не выявлено различий в общей выживаемости в данной когорте в отношении проводимой патогенетической терапии COVID-19.

В настоящем исследовании мы проанализировали течение COVID-19 у госпитализированных пациентов с ХЛЛ за весь период пандемии (с апреля 2020 г. по апрель 2023 г.). В первые годы пандемии получен опыт ведения пациентов с В-клеточным ХЛЛ (В-ХЛЛ) и верифицированной новой коронавирусной инфекцией. Начиная с декабря 2021 г. смертность от COVID-19 значительно снизилась, течение COVID-19 объективно стало легче: в динамике прослеживаются уменьшение длительности пребывания в стационаре, отсутствие пациентов с тяжелым поражением легочной ткани и летальных исходов в 2023 г. (рис. 5, 6).

За годы пандемии Минздравом России выпущено 17 версий Временных методических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, последняя версия 17 от 14.12.2022 более не корректировалась. Объем таких терапевтических ресурсов, как применение антицитокиновой генно-инженерной биологической терапии и вируснейтрализующих моноклональных

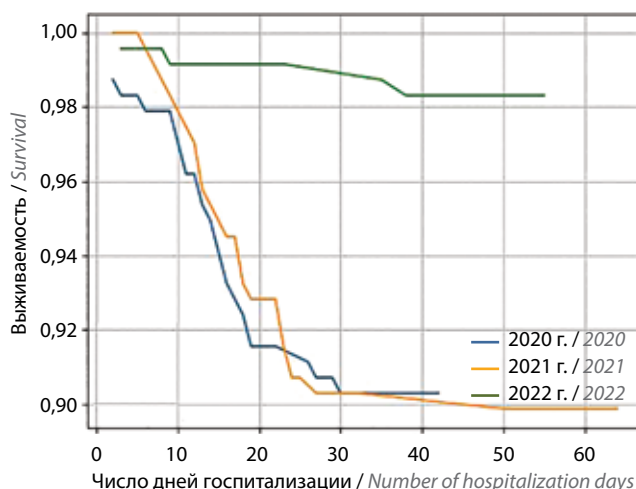


Рис. 5. Кривые выживаемости пациентов в зависимости от длительности госпитализации по годам

Fig. 5. Patient survival curves depending on hospitalization duration by year

антител, в 2022–2023 гг. преобладал над антибактериальной терапией (рис. 7).

Сероконверсия в 2022 г. среди проанализированных пациентов ($n = 23$) составила 95 % (табл. 3). Данный факт можно объяснить широким охватом вакцинации в городе и наличием у пациентов признаков повторного заражения COVID-19, что приводит к уменьшению сроков появления сывороточных IgG к SARS-CoV-2. В 2023 г. сероконверсия не оценивалась.

Таблица 3. Оценка гуморального ответа

Table 3. Humoral response assessment

Год Year	Число пациентов Number of patients	Нет ответа, n (%) No response, n (%)	Иммуноглобулины класса G >10 Ед/л, n (%) Immunoglobulins G >10 U/L, n (%)
2021	66	30 (46)	36 (54)
2022	23	1 (5)	22 (95)

Сравнение динамики показателей летальности и тяжести течения COVID-19 по годам отражает улучшение эпидемиологической обстановки и снижение летальности в этой когорте.

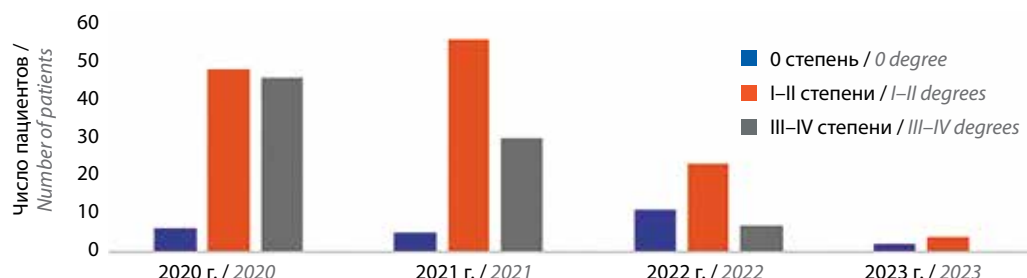


Рис. 6. Степень поражения легочной ткани по данным мультиспиральной компьютерной томографии

Fig. 6. Degree of lung tissue damage according to multispiral computed tomography

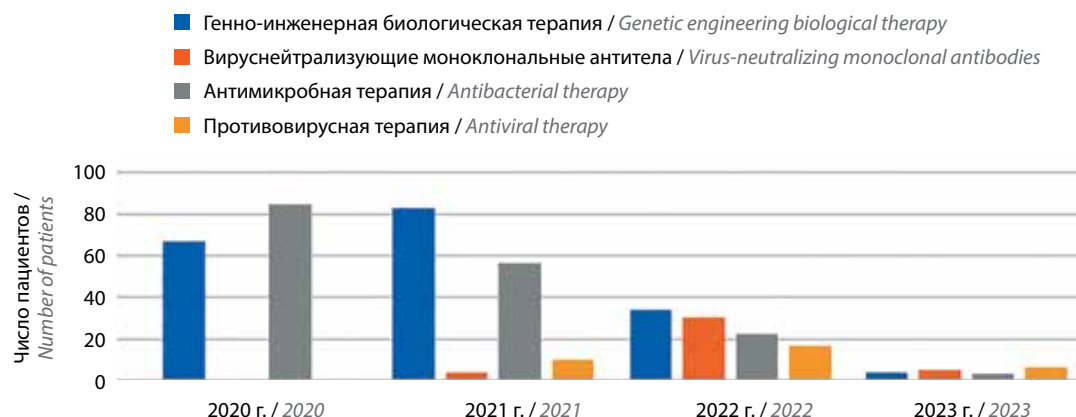


Рис. 7. Объем патогенетической терапии COVID-19 в 2020–2023 гг.

Fig. 7. Pathogenetic therapy for COVID-19 in 2020–2023

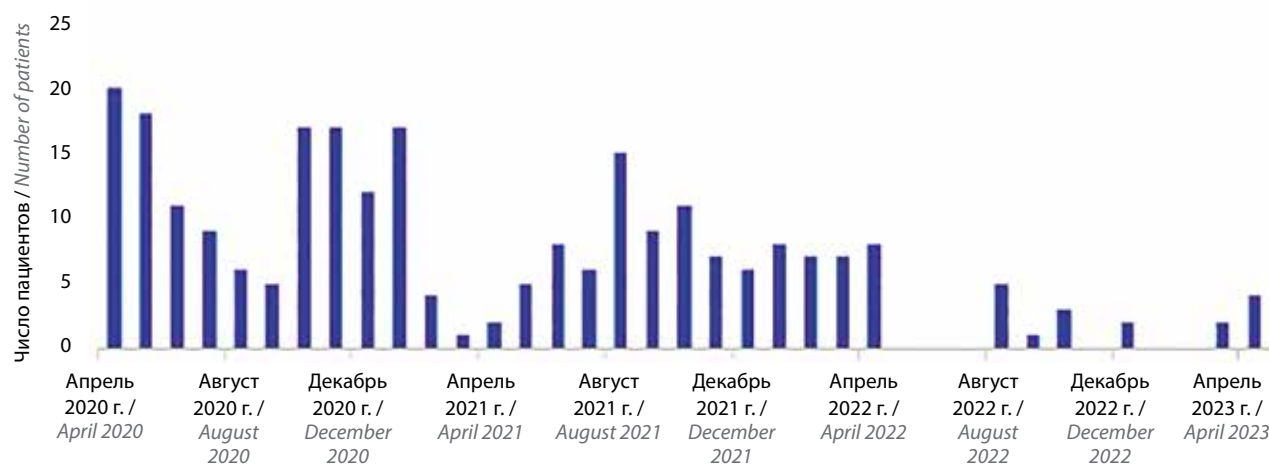


Рис. 8. Распределение числа госпитализированных пациентов с В-клеточным хроническим лимфолейкозом и COVID-19

Fig. 8. Distribution of hospitalized patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and COVID-19

При изучении всех случаев летального исхода ($n = 51$) выявлено, что 19 % ($n = 10$) пациентов в ходе терапии достигли миелотоксического агранулоцитоза, 49 % ($n = 25$) имели вторичные бактериальные осложнения, в ходе терапии им применялась комбинированная антимикробная терапия 2-й и 3-й линий, у 72 % ($n = 37$) пациентов развилось тяжелое интерстициальное поражение легких (>75 % поражения легочной паренхимы). Таким образом, танатогенез носит комбинированный и многофакторный характер.

Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России обновлялись по мере появления новых клинических стратегий, направленных на улучшение эпидемической обстановки, что отразилось на динамике применения терапевтических ресурсов, используемых для борьбы с COVID-19. Так, в начале пандемии за 2020–2021 г. 40 % ($n = 76$) пациентов имели тяжелое течение COVID-19, распространенное поражение паренхимы легочной ткани (III–IV степени), среди них летальный исход наступил в 46 % случаев, что обуславливало

потребность в проведении интенсивной терапии в отделениях ОРИТ. Пребывание в ОРИТ явилось фактором риска неблагоприятного исхода ($p < 0,005$).

В основе патогенеза развития интерстициального поражения легких при COVID-19 лежит гипериммунная реакция по типу цитокинового шторма, спровоцированная острой вирусной инфекцией [7]. Поэтому уже в июне 2020 г., согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России версии 7 [7], пациентам наряду с симптоматическим и этиотропным лечением в большинстве случаев рекомендована иммуносупрессивная терапия, что стало основополагающим фактором к началу антицитокиновой терапии и применения генно-инженерной биологической терапии.

Однако обращает на себя внимание тот факт, что с декабря 2021 г., несмотря на резкий прирост уровня заболевших COVID-19 среди общей популяции населения, число пациентов с В-ХЛЛ, нуждающихся в стационарном лечении, значительно снизилось. По данным ВОЗ, с декабря 2021 г. обозначен новый

штамм SARS-CoV-2, вызывающий беспокойство — омикрон B.1.1.529 (Omicron). К этому периоду времени изменения затронули много аспектов, влияющих на картину заболеваемости: внедрение в клиническую практику патогенетической профилактики и терапии осложнений, этиотропной терапии, пассивная иммунизация, расширено представление и накоплен опыт о возможных осложнениях, разработаны методы профилактики. Также важную роль сыграло внедрение вакцинации и популяризация ее среди иммунокомпromетированных пациентов онкогематологического профиля.

Отдельные варианты SARS-CoV-2 внесены ВОЗ в список вызывающих беспокойство: альфа-штамм (с октября 2020 г.), бета-штамм (с декабря 2020 г.), гамма-штамм (с января 2020 г.), дельта-штамм (с апреля 2021 г.), омикрон-штамм (с декабря 2021 г.). Пики увеличения заболеваемости носят характер вспышек и также отражаются на графике прироста числа пациентов, нуждающихся в госпитализации (на рис. 8 приведен график числа пациентов с В-ХЛЛ и COVID-19, госпитализированных в Городскую клиническую больницу № 52). Несмотря на прирост заболеваемости в эпоху омикрона, отмечается значительный спад числа пациентов, нуждающихся в стационарном лечении, что отражает более легкое

течение COVID-19, в том числе у иммунокомпromетированных пациентов.

В исследовании С.У. Niemann и соавт. проведен анализ общей выживаемости среди пациентов с ХЛЛ в эпоху штамма омикрон. Авторы также выделяют более низкие показатели смертности при ХЛЛ наряду с более легкой формой заболевания в фоновой популяции, однако сохраняется оправданность превентивной терапии COVID-19 у пациентов с В-ХЛЛ, у которых выявлен положительный результат теста на SARS-CoV-2 [8].

Заключение

Коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, представляет собой инфекционную угрозу среди пациентов с ХЛЛ. Несмотря на снижение порога заболеваемости коронавирусной инфекцией в общей популяции, сохраняется угроза развития тяжелого течения COVID-19 среди пациентов с наличием иммунной дисфункции. Также персистенция COVID-19 ограничивает возможности проведения полноценной противоопухолевой терапии, что может повлиять на течение и прогноз ХЛЛ. Применение полного комплекса профилактических мероприятий, вакцинации и также превентивной доконтактной профилактики в данной когорте больных имеет большое значение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Health Organization. WHO Corona Virus (COVID-19) Dash Board. Available at: <https://covid19.who.int> (accessed on 17 June 2022).
2. Forconi F., Moss P. Perturbation of the normal immune system in patients with CLL. *Blood* 2015;126(5):573–81. DOI: 10.1182/blood-2015-03-567388
3. Lee L.Y., Cazier J.B., Angelis V. et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10241):1919–26. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31173-9. Epub 2020 May 28. Erratum in: *Lancet* 2020;396(10250):534.
4. Mato A.R., Roeker L.E., Lamanna N. et al. Outcomes of COVID-19 in patients with CLL: a multicenter international experience. *Blood* 2020;136(10):1134–43. DOI: 10.1182/blood.2020006965
5. Scarfo L., Chatzikonstantinou T., Rigolin G.M. et al. COVID-19 severity and mortality in patients with chronic lymphocytic leukemia: a joint study by ERIC, the European Research Initiative on CLL, and CLL Campus. *Leukemia* 2020;34(9):2354–63. DOI: 10.1038/s41375-020-0959-x
6. Kochneva O.L., Kislova M., Zhelnova E.I. et al. COVID-19 in patients with chronic lymphocytic leukemia: a Moscow observational study. *Leuk Lymphoma* 2022;63(7):1607–16. DOI: 10.1080/10428194.2022.2034157
7. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (июнь 2020 г.). Минздрав России. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 7. Russian Ministry of Health, June 2020. (In Russ.).
8. Niemann C.U., da Cunha-Bang C., Helleberg M. et al. Patients with CLL have a lower risk of death from COVID-19 in the Omicron era. *Blood* 2022;140(5):445–50. DOI: 10.1182/blood.2022016147

Вклад авторов

О.Л. Кочнева: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;

Е.А. Барях: разработка концепции исследования;

Е.Н. Мисюрина, Е.И. Желнова, К.В. Яцков: разработка дизайна исследования;

Т.С. Чуднова, Ю.Ю. Поляков: сбор данных;

А.Б. Макешова, М.А. Мингалимов, Д.Д. Иванова, Л.Т. Шимановская, Е.Н. Зотина, Т.Н. Толстых, Е.Ю. Гришина, Д.Э. Гаглоева, В.Н. Якимец, А.И. Конева, Е.А. Каримова: разработка тактики лечения.

Authors' contributions

O.L. Kochneva: article writing, reviewing of publications on the article's topic;

E.A. Baryakh: developing the research concept;

E.N. Misyurina, E.I. Zhelnova, K.V. Yatskov: developing the research design;

T.S. Chudnova, Yu.Yu. Polyakov: data collection;

A.B. Makeshova, M.A. Mingalimov, D.D. Ivanova, L.T. Shimanovskaya, E.N. Zotina, T.N. Tolstikh, E.Yu. Grishina, D.E. Gagloeva, V.N. Yakimets, A.I. Koneva, E.A. Karimova: development of treatment tactics.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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>

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

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

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

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: 10.08.2023. **Принята к публикации:** 10.10.2023.

Article submitted: 10.08.2023. **Accepted for publication:** 10.10.2023.

Прогностическая модель и факторы риска внутригоспитальной летальности у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, сопряженной с коронавирусной инфекцией: одноцентровое когортное исследование

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

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: Юрий Юрьевич Поляков yurij.polyakov86@yandex.ru

Введение. Коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная SARS-CoV-2, ставит перед гематологами новые вызовы, подчеркивая уязвимость пациентов со злокачественными гематологическими новообразованиями, в частности с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ). Выявление факторов риска внутригоспитальной летальности необходимо для последующей стратификации пациентов на группы риска, что позволит в дальнейшем проведение риск-ориентированной терапии.

Цель исследования – разработка прогностической модели и выявление факторов риска внутригоспитальной летальности пациентов с ДВКЛ, сопряженной с COVID-19.

Материалы и методы. В промежуточное ретроспективное исследование были включены 112 пациентов с иммуногистохимически подтвержденным диагнозом ДВКЛ, коронавирусной инфекцией, верифицированной на основании полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2, и вирусной пневмонией, ассоциированной с COVID-19. Для определения факторов риска внутригоспитальной летальности проведен многофакторный (логистическая регрессия) статистический анализ. Конечной точкой исследования явилась бинарная переменная – жизненный статус больного (выписан живым или летальный исход).

Результаты и заключение. Из 112 пациентов 24 умерли. Ввиду ограниченного числа пациентов по сравнению с количеством предикторов и с целью избежать переобучения применяли двухэтапный подход построения прогностической модели. В однофакторном анализе статистически значимыми на период госпитализации были статус гематологического заболевания (полная ремиссия/частичная ремиссия, прогрессия/рецидив, *de novo*), положительный результат ПЦР, уровни С-реактивного белка >6 мг/л, тромбоцитов <100 тыс/мкг, гемоглобина <120 г/л, альбумина <35 г/л, лактатдегидрогеназы >248 ЕД/л, D-димера >500 нг/мл и степень поражения ткани легких по данным компьютерной томографии >50 % (II степень и выше), дыхательная недостаточность I степени и выше. Финальная модель построена путем минимизации информационного критерия Акаике. В итоговую модель вошли положительный результат ПЦР, дыхательная недостаточность II степени, статус гематологического заболевания (рецидив/прогрессия) и уровень альбумина на момент госпитализации в стационар.

Ключевые слова: прогностическая модель, внутригоспитальная летальность, диффузная В-крупноклеточная лимфома, коронавирусная инфекция

Для цитирования: Поляков Ю.Ю., Барях Е.А., Мисюрина Е.Н. и др. Прогностическая модель и факторы риска внутригоспитальной летальности у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, сопряженной с коронавирусной инфекцией: одноцентровое когортное исследование. Онкогематология 2023;18(4_Прил):74–85. DOI: [https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4\(Suppl\)-74-85](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4(Suppl)-74-85)

Prognostic model and risk factors for hospital mortality in patients with diffuse large B-cell lymphoma associated with coronavirus infection: a single-center cohort study

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

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: Yuriy Yr'evich Polyakov yurij.polyakov86@yandex.ru

Background. Coronavirus disease (COVID-19), caused by SARS-CoV-2, presents new challenges to hematologists, highlighting the vulnerability of patients with hematological malignancies, in particular with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Identification of hospital mortality risk factors is necessary for subsequent stratification of patients into risk groups, which will allow further risk-based therapy.

Aim. To develop a prognostic model and identify risk factors for hospital mortality in patients with DLBCL associated with COVID-19.

Materials and methods. The interim retrospective study included 112 patients with an immunohistochemically confirmed diagnosis of DLBCL, coronavirus infection verified based on polymerase chain reaction (PCR) for SARS-CoV-2, and viral pneumonia associated with COVID-19. To determine the risk factors for hospital mortality, a multivariate (logistic regression) statistical analysis was performed. The study end point was a binary variable – the patient vital status (discharged alive or died).

Results and conclusion. Of the 112 patients, 24 died. Due to the limited number of patients compared to the number of predictors and to avoid overfitting, a two-stage approach to constructing a predictive model was used. In univariate analysis, statistically significant during hospitalization were the hematological disease status (complete remission/partial remission, progression/relapse, *de novo*), positive PCR result, C-reactive protein level >6 mg/L, platelets <100 thousand/ μ L, hemoglobin <120 g/L, albumin <35 g/L, lactate dehydrogenase >248 U/L, D-dimer >500 ng/mL and the degree of lung tissue damage according to computed tomography >50 % (grade II and above), respiratory failure I degrees and higher. The final model was constructed by minimizing the Akaike information criterion. The final model included a positive PCR result, stage II respiratory failure, hematologic disease status (relapse/progression), and albumin level at the time of hospital admission.

Keywords: prognostic model, hospital mortality, diffuse large B-cell lymphoma, coronavirus infection

For citation: Polyakov Yu.Yu., Baryakh E.A., Misyurina E.N. et al. Prognostic model and risk factors for hospital mortality in patients with diffuse large B-cell lymphoma associated with coronavirus infection: a single-center cohort study. *Onkogematologiya=Oncohematology* 2023;18(4_Suppl):74–85. (In Russ.). DOI: [https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4\(Suppl\)-74-85](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4(Suppl)-74-85)

Введение

COVID-19 — заболевание, вызываемое коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), было классифицировано Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как пандемия 11 марта 2020 г.

COVID-19 имеет глобальный резонанс и представляет собой серьезную угрозу для пациентов онкогематологического профиля. В международных публикациях имеются данные о частоте встречаемости и клинической картине COVID-19 при лимфопролиферативных заболеваниях (ЛПЗ) в целях выявления факторов, которые связаны с тяжелыми осложнениями и летальными исходами. Пациенты с ЛПЗ наиболее уязвимы к коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, что только частично связано с отрицательным влиянием противоопухолевых режимов на иммунную систему [1, 2].

Клиническая картина неоднородная — начиная от легких гриппоподобных проявлений до жизнеугрожающей дыхательной недостаточности (ДН). Летальный исход во многом зависит от возраста пациентов. Так, коэффициент смертности низкий среди детей в возрасте 5–9 лет, однако среди лиц старше 30 лет наблюдается рост по экспоненте. Возрастные коэффициенты летальности варьируют от 0,001 % в возрасте 5–9 лет до 8,29 % в возрасте старше 80 лет.

Пациенты с ЛПЗ наиболее подвержены высокому риску инфекции, так как у них наблюдается тяжелая коморбидность по сравнению с общей популяцией, а также они чаще посещают медицинские учреждения и получают специфическую противоопухолевую терапию, которая снижает противовирусный ответ.

Согласно данным ВОЗ, наиболее часто встречающимся подтипом ЛПЗ является диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ). Иммунохимиотерапия

с включением ритуксимаба, особенно при В-клеточных лимфомах, в настоящее время считается стандартом терапии. Наряду с лимфодеплецией ряд внутренних факторов способствует иммуносупрессивному статусу у больных данной группы. Наиболее часто встречающиеся признаки при дебюте заболевания — гипогаммаглобулинемия, нейтропения, лимфопения.

Пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями особенно уязвимы к инфекциям вследствие гуморальной и клеточной иммунной дисфункции, режимов цитотоксической химиотерапии, иммунохимиотерапии, пожилого возраста и наличия сопутствующих заболеваний. Инфекция, вызванная острым респираторным заболеванием SARS-CoV-2, возбудителем пандемии COVID-19, стала одной из основных причин летальности во всем мире и непропорционально затронула эту группу пациентов [3, 4].

Лимфопролиферативные заболевания — гетерогенная группа злокачественных патологий, которые приводят к множественным дисфункциям врожденного и приобретенного иммунитета, что часто включает низкие уровни иммуноглобулинов сыворотки. Повреждение клеточного и гуморального иммунитета в таких случаях приводит к риску различных инфекций, включая COVID-19. В большинстве гематологических выборок пациенты с ЛПЗ не представлены в достаточной степени — лишь в небольшом количестве исследований описано клиническое течение заболевания, в том числе прогностические модели, в относительно небольших когортах [5–7].

Ведущей причиной смертности является острый респираторный дистресс-синдром, возникновение которого связано с высвобождением провоспалительных медиаторов, интенсивным иммунным ответом и эндотелиальным повреждением [8, 9].

Мы представляем результаты одноцентрового когортного исследования в целях улучшения помощи пациентам с ДВКЛ и COVID-19 и прогнозирования исходов заболевания.

Цель исследования — разработка прогностической модели и выявление факторов риска внутригоспитальной летальности пациентов с ДВКЛ, сопряженной с COVID-19.

Материалы и методы

С апреля 2020 г. по декабрь 2022 г. на базе гематологической службы Городской клинической больницы № 52 (Москва) наблюдались 112 пациентов (в возрасте старше 18 лет) с ДВКЛ в сочетании с COVID-19. Критериями включения были диагноз ДВКЛ, установленный в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей гемопоэза, и инфекция COVID-19, подтвержденная лабораторно методом обратной транскриптазной полимеразной цепной реакции (ПЦР) носоглоточных смывов в соответствии со стандартизованными национальными рекомендациями. Настоящее исследование было одобрено локальным этическим комитетом Го-

родской клинической больницы № 52. Письменные информированные согласия были получены от всех пациентов.

Для определения предикторов и факторов риска внутригоспитальной летальности выполнен многофакторный (логистическая регрессия) статистический анализ. Конечной точкой исследования явилась бинарная переменная — жизненный статус больного (выписан живым или летальный исход). Список независимых переменных (предварительного одномерного анализа) на момент госпитализации в стационар включал пол, возраст, статус гематологического заболевания, индекс коморбидности Чарлсона, клинические проявления, результат ПЦР, COVID-ассоциированные иммуноглобулины, показатели гемограммы (уровни лимфоцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина), уровни С-реактивного белка, D-димера, иммуноглобулинов классов М и G, альбумина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), наличие факта проведения химиотерапии в течение месяца, предшествующего манифестации COVID-19, использование в рамках специфической терапии анти-CD20-моноклональных антител за последние 12 мес, степень поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии, ДН, линии химиотерапии.

В рамках описательной статистики количественные показатели были представлены значением медианы и интерквартильным разбросом, категориальные показатели — частотой и процентами. Для сравнения количественных показателей между когортами умерших и выживших пациентов применяли непараметрический критерий Манна–Уитни, для категориальных — точный тест Фишера. Для построения кривых выживаемости использовали метод Каплана–Майера.

Прогностическая модель была построена следующим образом. На начальном этапе с учетом ограниченного объема выборки по сравнению с числом показателей были отобраны только признаки, статистически значимо ассоциированные с исходом на уровне $p < 0,25$. Идея уровня $p < 0,25$ заключалась в том, что он больше стандартного 0,05, чтобы на начальном этапе не пропустить потенциально важные прогностические факторы. Далее важность признаков была рассчитана для 1000 бутстрэп-перестановок с повторениями путем минимизации информационного критерия Акаике. Показатели, вошедшие в более чем 70 % моделей, были включены в финальную прогностическую модель. Наконец, исходя из анализа кривых Каплана–Майера, для итоговой модели были выделены 3 группы риска (низкий, средний и высокий). Для сравнения выживаемости между построенными группами применяли регрессионный анализ Кокса (с оценкой отношения рисков (ОР)).

Результаты

В проведенном промежуточном исследовании были проанализированы клинические характеристики

всех госпитализированных пациентов с ДВКЛ в сочетании с COVID-19. Сравнивали клинические, лабораторные, рентгенологические параметры для выявления предикторов, которые в совокупности потенциально могли бы повлиять на неблагоприятный исход заболевания (внутригоспитальную летальность).

В наше ретроспективное исследование включены 112 пациентов (58 мужчин, 54 женщины).

В группе выживших пациентов медиана возраста составила 59 (43,8–70) лет, в группе пациентов с летальным исходом – 66 (51,5–74) лет (табл. 1).

Распределение пациентов по возрасту: 20–39 лет – 15,2 %, 40–59 лет – 33,9 %, 60 лет и старше – 50,9 %. Статус гематологического заболевания: ремиссия установлена у 35 (31,3 %) пациентов, рецидив/прогрессия – у 33 (29,5 %), стабилизация – у 33 (29,5 %), впервые выявленная ДВКЛ – у 11 (9,8 %). Индекс коморбидности Чарлсона – 5. Структура клинических проявлений в зависимости от их распространенности: слабость отмечалась у 111 (99,1 %) пациентов, фебрильная температура тела – у 64 (57,1 %), кашель – у 57 (50,9 %), одышка – у 38 (33,9 %), субфебрильная температура тела – у 9 (8 %), диарейный синдром – у 7 (6,3 %). Положительный результат ПЦР имели 73 (65,2 %) пациента, COVID-ассоциированные иммуноглобулины <10 ЕД/л – 59 (52,7 %). В клиническом анализе крови: абсолютное число лимфоцитов <650 кл/мкл выявлено у 65 (58 %) пациентов, количество лейкоцитов <4 тыс/мкл – у 60 (53,6 %), тромбоцитов <100 тыс/мкл – у 31 (27,7 %), уровни гемоглобина <120 г/л – у 76 (67,9 %), С-реактивного белка >6 мг/л – у 107 (95,5 %), D-димера >500 нг/мл – у 14 (12,5 %), иммуноглобулинов класса М <130 мг/дл – у 80 (71,4 %), класса G <1000 мг/дл или >1400 мг/дл – у 78 (69,6 %), альбумина <35 г/л – у 63 (56,3 %), активность ЛДГ >248 ЕД/л – у 79 (70,5 %) (см. табл. 1).

При госпитализации у пациентов преобладала среднетяжелая степень поражения легочной ткани – в 38 (33,9 %) случаях. ДН I степени выявлена у 32 (28,6 %) пациентов, ДН II степени – у 13 (11,6 %). Иммунохимиотерапия ДВКЛ в течение предшествующих 1–1,5 мес до манифестации COVID-19 проводилась 73 пациентам, среди них летальность составила 27,4 %. Результаты ретроспективного исследования демонстрируют, что после 1-й линии иммунохимиотерапии летальность составляет 20,8 %, после 2-й и последующей линий – 23,7 %. Анти-CD20-моноклональные антитела в течение 1 года до инфицирования SARS-CoV-2 применялись в рамках специфической иммунотерапии ДВКЛ у 85 пациентов, среди них летальность составила 22,4 %; среди 10 пациентов, у которых анти-CD20-моноклональные антитела использовались более 1 года, летальность – 10 % (см. табл. 1).

Таким образом, как видно из табл. 1, были выявлены статистически значимые различия между группами выписанных и умерших пациентов по следующим показателям при госпитализации: ПЦР-статус,

количество лимфоцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, уровни С-реактивного белка, гемоглобина, альбумина, ЛДГ, D-димера, ДН II степени, степень повреждения легочной ткани по данным компьютерной томографии.

В рассматриваемой когорте 24 (21,4 %) пациента умерли в период госпитализации, медиана которой составила 13 (1–46) дней. Общая выживаемость пациентов представлена на рис. 1.

Раннее выявление случаев COVID-19 высокого риска остается важнейшей задачей в клиническом лечении. Таким образом, оценка внутригоспитальной летальности является крайне важной для оптимизации лечения пациентов с агрессивным течением гемобластоза в сочетании с COVID-19.

Согласно нашей стратегии построения прогностической модели, на начальном этапе выбраны показатели, различающиеся между исследуемыми группами на уровне $p < 0,25$. Далее среди лишь этих показателей была рассчитана оценка важности признаков для 1000 бутстрэп-перестановок с повторениями. Результаты представлены в табл. 2.

Таким образом, итоговая модель выживаемости включала показатели, вошедшие в более чем 70 % моделей, а именно: уровень альбумина при госпитализации, статус гематологического заболевания, ДН II степени и положительный результат ПЦР-теста. Каждый из этих показателей является бинарным и представляется 1 из 2 значений – 0 или 1 (табл. 3). Финальный показатель представляет собой их сумму, следовательно, риск летального исхода пациента характеризуется значениями от 0 до 4. Для удобства шкала оценки риска смерти от 0 до 4 была далее категоризирована на уровни «низкий» (0–1), «средний» (2) и «высокий» (3–4) (рис. 2).

Отношение рисков при сравнении групп среднего и низкого риска составило 2,55 (95 % доверительный интервал 1,63–100,1; $p = 0,015$), при сравнении групп низкого и высокого риска – 3,81 (95 % доверительный интервал 5,87–344,3; $p < 0,001$) (см. табл. 3).

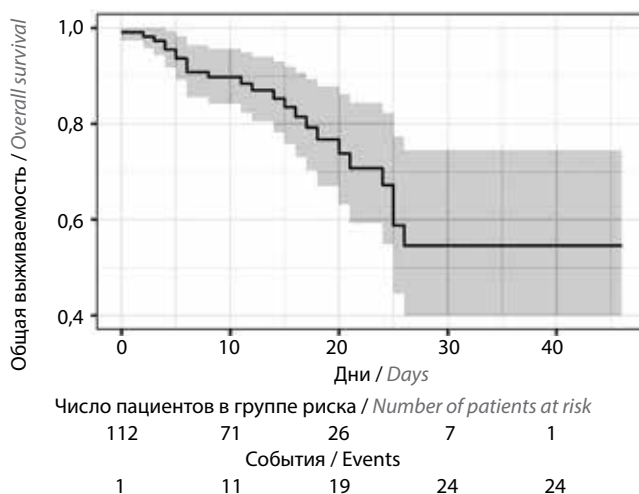


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов представленной когорты
Fig. 1. Overall survival of patients in the presented cohort

Таблица 1. Инициальные характеристики больных ($n = 112$)Table 1. Initial characteristics of patients ($n = 112$)

Показатель Parameter	Выжившие пациенты ($n = 88$) Surviving patients ($n = 88$)	Умершие пациенты ($n = 24$) Died patients ($n = 24$)	p
Пол, n (%): Gender, n (%):			
женский female	40 (74,1)	14 (25,9)	0,357
мужской male	48 (82,8)	10 (17,2)	
Возраст, лет Age, years	59 (43,8–70)	66 (51,5–74)	0,235
Гематологическое заболевание, n (%): Hematological disease, n (%):			
нет no	66 (83,5)	13 (16,5)	0,075
есть yes	22 (66,7)	11 (33,3)	
Кардиальная патология, n (%): Cardiac pathology, n (%):			
нет no	46 (80,7)	11 (19,3)	0,648
есть yes	42 (76,4)	13 (23,6)	
Тромбоз, n (%): Thrombosis, n (%):			
нет no	76 (78,4)	21 (21,6)	1
есть yes	12 (80)	3 (20)	
Сахарный диабет, n (%): Diabetes mellitus, n (%):			
нет no	82 (80,4)	20 (19,6)	0,217
есть yes	6 (60)	4 (40)	
Болезни почек, n (%): Kidney diseases, n (%):			
нет no	72 (81,8)	16 (18,2)	0,158
есть yes	16 (66,7)	8 (33,3)	
Заболевания легких, n (%): Lung diseases, n (%):			
нет no	81 (78,6)	22 (21,4)	1
есть yes	7 (77,8)	2 (22,2)	
Другие заболевания, n (%): Other diseases, n (%):			
нет no	39 (81,2)	9 (18,8)	0,645
есть yes	49 (76,6)	15 (23,4)	
Количество дней от первых симптомов до госпитализации Number of days from first symptoms to hospitalization	8 (5–12)	7 (5,8–11,3)	0,703
Слабость, n (%): Weakness, n (%):			
нет no	1 (100)	0	1
есть yes	87 (78,4)	24 (21,6)	

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Показатель Parameter	Выжившие пациенты (n = 88) Surviving patients (n = 88)	Умершие пациенты (n = 24) Died patients (n = 24)	p
Кашель, n (%): Cough, n (%): нет no есть yes	41 (74,5) 47 (82,5)	14 (25,5) 10 (17,5)	0,361
Субфебрильная температура тела, n (%): Low-grade fever, n (%): нет no есть yes	80 (77,7) 8 (88,9)	23 (22,3) 1 (11,1)	0,681
Фебрильная температура тела, n (%): Febrile fever, n (%): нет no есть yes	35 (72,9) 53 (82,8)	13 (27,1) 11 (17,2)	0,248
Одышка, n (%): Dyspnea, n (%): нет no есть yes	58 (78,4) 30 (78,9)	16 (21,6) 8 (21,1)	1
Диарея, n (%): Diarrhea, n (%): нет no есть yes	82 (78,1) 6 (85,7)	23 (21,9) 1 (14,3)	1
Положительный результат ПЦР, n (%): Positive PCR result, n (%): нет no есть yes	36 (92,3) 52 (71,2)	3 (7,7) 21 (28,8)	0,014
Антитела IgG, n (%): IgG antibodies, n (%): отклонение от нормы abnormal отсутствуют missing норма normal	48 (81,4) 25 (67,6) 15 (93,8)	11 (18,6) 12 (32,4) 1 (6,3)	0,097
Лимфоциты, 10 ⁹ /мл Lymphocytes, 10 ⁹ /mL	0,65 (0,4–0,9)	0,2 (0,1–0,45)	<0,001
Лейкоциты, тыс. Leukocytes, thousand	4,4 (2,7–6,8)	1,5 (0,68–3,7)	<0,001
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/L	53,5 (20,4–125,3)	129,6 (55–340)	0,002
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	6,41 (4,3–8,3)	5,63 (4,05–7,85)	0,427
Тромбоциты, тыс. Platelets, thousand	193,5 (123–262,5)	73,5 (27,8–162,8)	<0,001

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Показатель Parameter	Выжившие пациенты (n = 88) Surviving patients (n = 88)	Умершие пациенты (n = 24) Died patients (n = 24)	p
Уровень гемоглобина, n (%): Hemoglobin level, n (%):			
норма normal	34 (94,4)	2 (5,6)	0,006
отклонение от нормы abnormal	54 (71,1)	22 (28,9)	
IgM, n (%):			
отклонение от нормы abnormal	61 (76,3)	19 (23,8)	0,725
отсутствуют missing	24 (82,8)	5 (17,2)	
норма normal	3 (100)	0	
IgG, n (%):			
отклонение от нормы abnormal	58 (74,4)	20 (25,6)	0,208
отсутствуют missing	22 (84,6)	3 (15,4)	
норма normal	8 (100)	0	
Уровень альбумина, n (%): Albumin level, n (%):			
отклонение от нормы abnormal	40 (63,5)	23 (36,5)	<0,001
норма normal	48 (98)	1 (2)	
Активность лактатдегидрогеназы, n (%): Lactate dehydrogenase, n (%):			
отклонение от нормы abnormal	30 (90,9)	3 (9,1)	0,045
норма normal	58 (73,4)	21 (26,6)	
Анти-CD20-моноклональные антитела, n (%): Anti-CD20 monoclonal antibodies, n (%):			
нет no	14 (77,8)	4 (22,2)	1
есть yes	74 (78,7)	20 (21,3)	
Анти-CD20-моноклональные антитела, n (%): Anti-CD20 monoclonal antibodies, n (%):			
нет no	13 (76,5)	4 (23,5)	0,849
в течение года within a year	66 (77,6)	19 (22,4)	
более 1 года more than 1 year	9 (90)	1 (10)	
Химиотерапия за 1–1,5 мес до госпитализации, n (%): Chemotherapy 1–1.5 months before hospitalization, n (%):			
нет no	35 (89,7)	4 (10,3)	0,052
есть yes	53 (72,6)	20 (27,4)	
Химиотерапия на фоне COVID-19 за период госпитализации, n (%): Chemotherapy with concomitant COVID-19 during hospitalization, n (%):			
нет no	69 (78,4)	19 (21,6)	1
есть yes	19 (79,2)	5 (20,8)	

Окончание табл. 1

End of table 1

Показатель Parameter	Выжившие пациенты (n = 88) Surviving patients (n = 88)	Умершие пациенты (n = 24) Died patients (n = 24)	p
Дыхательная недостаточность I степени, n (%): Respiratory failure degree I, n (%): нет no есть yes	65 (81,2) 23 (71,9)	15 (18,8) 9 (28,1)	0,312
Дыхательная недостаточность II степени, n (%): Respiratory failure degree II, n (%): нет no есть yes	84 (84,8) 4 (30,8)	15 (15,2) 9 (69,2)	<0,001
Дыхательная недостаточность III степени, n (%): Respiratory failure degree III, n (%): нет no есть yes	87 (78,4) 1 (100)	24 (21,6) 0	1
Вакцинация, n (%): Vaccination, n (%): позитивная positive отсутствует missing негативная negative	9 (90) 39 (69,6) 40 (87)	1 (10) 17 (30,4) 6 (13)	0,078
Химиотерапия, n (%): Chemotherapy, n (%): 1-й линии 1 st line 2-й линии и более 2 nd line or more не было no	57 (79,2) 29 (76,3) 2 (100)	15 (20,8) 9 (23,7) 0	0,883
Уровень D-димера, n (%): D-dimer level, n (%): отклонение от нормы abnormal отсутствует missing норма normal	6 (42,9) 53 (80,3) 29 (90,6)	8 (57,1) 13 (19,7) 3 (9,4)	0,002
Степень повреждения легочной ткани по данным компьютерной томографии, n (%): Degree of lung tissue damage according to computed tomography, n (%): 0 I II III IV	20 (80) 17 (89,5) 35 (92,1) 15 (62,5) 1 (16,7)	5 (20) 2 (10,5) 3 (7,9) 9 (37,5) 5 (83,3)	<0,001
IPi (Международный прогностический индекс), n (%): IPi (International Prognostic Index), n (%): 0 1	16 (94,1) 72 (75,8)	1 (5,9) 23 (24,2)	0,115
Коморбидность, n (%): Comorbidity, n (%): 0 1	23 (79,3) 65 (78,3)	6 (20,7) 18 (21,7)	1

Примечание. Здесь и в табл. 2: ПЦР – полимеразная цепная реакция; Ig – иммуноглобулин.

Note. Here and in table 2: PCR – polymerase chain reaction; Ig – immunoglobulin.

Таблица 2. Относительная важность признаков, рассчитанная для 1000 бутстрэп-перестановок с повторениями
Table 2. Relative significance of parameters calculated for 1000 bootstrap permutations with repetitions

Показатель при госпитализации Parameter at hospitalization	%
Альбумин Albumin	89,7
Статус гематологического заболевания (рецидив/прогрессия) Hematologic disease status (relapse/progression)	76,3
Положительный результат ПЦР Positive PCR result	73,3
Дыхательная недостаточность II степени Respiratory failure stage II	70,7
Степень повреждения легочной ткани по данным компьютерной томографии Degree of lung tissue damage according to computed tomography	68,8
Гемоглобин Hemoglobin	68,2
Заболевания почек Kidney diseases	66,9
Лактатдегидрогеназа Lactate dehydrogenase	61,8
Химиотерапия за 1–1,5 мес до госпитализации Chemotherapy during 1–1.5 months before hospitalization	59,4
Возраст Age	59,2
Тромбоциты Platelets	59,1
Фебрильная температура тела Febrile fever	59,0
Лейкоциты Leukocytes	54,6
Лимфоциты Lymphocytes	51,5
Сахарный диабет Diabetes mellitus	51,3
С-реактивный белок C-reactive protein	48,7
IPI (Международный прогностический индекс) IPI (International Prognostic Index)	36,6
Вакцинация Vaccination	26,8
D-димер D-dimer	23,2
Антитела IgG IgG antibodies	11,6

Согласно проведенному исследованию, был выделен следующий алгоритм подсчета баллов.

Расчет факторов риска внутригоспитальной летальности: каждый выявленный параметр необходимо сравнивать с пороговым значением. Показатели делятся на категории, для которых начисляется 1 балл в соответствии с выверенным параметром (табл. 4).

Обсуждение

В настоящем промежуточном ретроспективном исследовании проведена оценка внутригоспитальной летальности пациентов с ДВКЛ, сопряженной с COVID-19. Исследование проведено на базе гематологической службы Городской клинической больницы № 52. Наша прогностическая модель успешно применяется для госпитализированных пациентов. На сегодняшний день это крупнейшее исследование, результаты которого могут оказать влияние на клиническую практику, оно включает большую когорту пациентов ($n = 112$), госпитализированных по каналу скорой медицинской помощи или переведенных из других лечебно-профилактических учреждений, и наиболее длительный период наблюдения к настоящему времени (с апреля 2020 г. по декабрь 2023 г.).

В целом мы представляем выводы для популяции с широким распределением по возрасту больных с ДВКЛ с различным статусом заболевания. По результатам настоящего исследования, летальность пациентов с ДВКЛ является высокой (21,4 %), что не соответствует данным ретроспективных выборок случаев ЛПЗ, в частности ДВКЛ, в международной литературе или злокачественных гематологических заболеваний в общем [3].

Наш анализ включал примерно равное число мужчин ($n = 54$) и женщин ($n = 58$), а также показал, что демографические характеристики были статистически незначимыми. Однако в исследовании С. Visco и соавт. мужской пол был связан со значительно более высоким риском смерти в случаях лимфомы и COVID-19 [10]. В аналогичном анализе J.C. Martínez и соавт. пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями часто имели факторы риска тяжелого течения COVID-19, такие как пожилой возраст и мужской пол [11]. Поскольку пожилой возраст неизменно связан с худшими исходами COVID-19, этот показатель для многих пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями увеличивает исходный риск тяжелого течения COVID-19. Кроме этого, сопутствующие заболевания, такие как ожирение, сердечно-сосудистые патологии, заболевания легких, почек и сахарный диабет, также являются факторами риска тяжелого течения COVID-19 [10, 11]. Среди них заболевания почек, по-видимому, более последовательно связаны с худшими исходами в когортах пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями и COVID-19. Наш анализ также отражает, что заболевания почек преобладают из

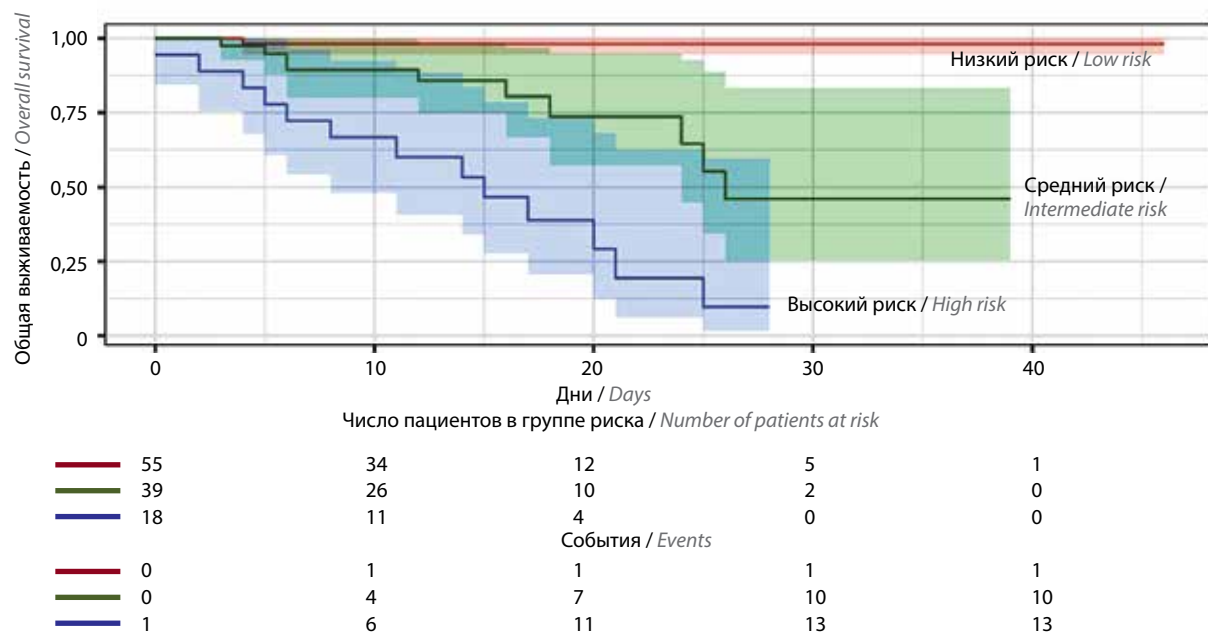


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов в прогностической модели
Fig. 2. Overall survival of patients in a prognostic model

Таблица 3. Шкала летальности пациентов в прогностической модели
Table 3. Scale of patient mortality in a prognostic model

Риск Risk	Летальность, n (%) Mortality, n (%)	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	p
Низкий (0–1) Low (0–1)	55 (1,8)	1	
Средний (2) Intermediate (2)	39 (25,6)	2,55 (1,63–100,1)	0,015
Высокий (3–4) High (3–4)	18 (72,2)	3,81 (5,87–344,3)	<0,001
Общий Overall	112 (21,4)		

сопутствующих патологий и связаны с наихудшим прогнозом.

Негативная роль лимфопении в прогностической модели С. Visco и соавт. [10], а также в нашем исследовании связана с нарушенным гуморальным и клеточно-опосредованным иммунным ответом, ассоциированным со сниженной сероконверсией.

Тромбоцитопения как в прогностической модели С. Visco и соавт. [10], так и в нашем анализе отражает уровень острого воспаления, когда высвобождаются провоспалительные медиаторы и происходит системное острое эндотелиальное повреждение.

Результаты нашего промежуточного анализа соответствуют данным исследования С. Visco и соавт. [10], что может содействовать изменению некоторых обыч-

Таблица 4. Алгоритм оценки внутригоспитальной летальности пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, сопряженной с COVID-19
Table 4. Algorithm for hospital mortality assessing of patients with diffuse large B-cell lymphoma associated with COVID-19

Показатель Parameter	Балл Score
Статус гематологического заболевания (рецидив/прогрессия) Hematologic disease status (relapse/progression)	1
Дыхательная недостаточность II степени и выше Respiratory failure degree II or more	1
Положительный результат ПЦР Positive PCR result	1
Уровень альбумина <35 г/л Albumin level <35 g/L	1

Примечание. ПЦР – полимеразная цепная реакция.
Note. PCR – polymerase chain reaction.

ных сложившихся представлений о влиянии проводимой специфической терапии ДВКЛ на частоту летальных исходов. Не получено различий в показателях выживаемости пациентов, получавших иммунохимиотерапию (≤6 мес). Это подтверждается и в других исследованиях с участием пациентов с лимфомами, но отличается от данных, которые обычно докладываются в случаях солидных опухолей, когда активная терапия ассоциируется с высоким риском летального исхода. Как отмечалось в других исследованиях, анти-CD20-терапия не изменяла краткосрочных прогнозов, как и количество предыдущих линий специфической терапии ДВКЛ [10, 11].

Таким образом, по нашим результатам, отмена специфической терапии ДВКЛ не является оправданной, так как присутствие активного заболевания в любом случае ассоциируется с высоким риском смерти как в нашем, так и в других исследованиях [10, 11].

В анализе J.C. Martínez и соавт. тяжесть течения COVID-19 была связана со степенью воспаления и последующим иммунным ответом, при этом цитокиновый шторм ассоциирован с худшими результатами [11]. Это привело к разработке прогностических моделей, включающих маркеры воспаления, иммунитета. Аномальные биомаркеры воспаления и иммунной дисрегуляции были связаны с увеличением частоты тяжелых форм COVID-19. Они включают С-реактивный белок, интерлейкин 6, фактор некроза опухоли α , ферритин и D-димер. В нашей промежуточной модели также сопоставимы данные по С-реактивному белку и D-димеру, которые являются факторами риска внутригоспитальной летальности, однако не вошли в итоговую модель.

Лактатдегидрогеназа играет важную роль в биохимических процессах. Повышенная активность ЛДГ может свидетельствовать о повреждении клеток, гипоксии. Следует также учитывать, что повышенная активность ЛДГ может быть связана с другими состояниями, в том числе с ишемией сердца и патологическими процессами, которые протекают с вовлечением легких, почек, печени, мышц. Повышенная активность ЛДГ выявляется при различных злокачественных новообразованиях. В ряде исследований показана повышенная активность ЛДГ при тяжелой ДН, вызванной COVID-19 и полиорганной недостаточностью вследствие COVID-19 [10, 11].

В данной работе проанализирована возможность использования определения активности ЛДГ у пациентов с ДВКЛ и COVID-19. Наш анализ подчеркивает потенциальное использование ЛДГ в качестве биомаркера для раннего определения тяжести COVID-19. В подавляющем большинстве исследований показана значительная разница между уровнями ЛДГ у пациентов с тяжелым и легким течением COVID-19. Пр продемонстрировано 6-кратное увеличение вероятности

тяжелого течения COVID-19 у пациентов с повышенным уровнем ЛДГ. В нашем исследовании повышенный уровень ЛДГ также наблюдался в группе пациентов с тяжелым течением COVID-19 и стал важным предиктором внутригоспитальной летальности. Данный результат указывает на важную связь повышенного уровня ЛДГ с тяжестью течения COVID-19. Однако при многофакторном анализе ЛДГ не вошел в основную модель и был вытеснен более сильными параметрами.

В исследовании Y. Xu и соавт. продемонстрировано, что гипоальбуминемия наиболее часто встречается у пациентов с COVID-19 с тяжелым течением заболевания. Более того, уровни сывороточного альбумина постепенно увеличивались после антиковидной терапии у пациентов как с нормальным уровнем альбумина при поступлении, так и с гипоальбуминемией [12]. Потребление незаменимых аминокислот из-за репликации вируса, ингибирования транскрипции и клиренса альбумина может быть причиной гипоальбуминемии у пациентов с COVID-19. В работе Y. Xu и соавт. уровень сывороточного альбумина <35 г/л наблюдался у 74 % пациентов с COVID-19, в данной когорте было обнаружено, что уровень D-димера был значительно повышен у пациентов с гипоальбуминемией [12]. В нашем исследовании динамический анализ сывороточного альбумина показал, что уровень альбумина можно использовать в качестве биомаркера для прогнозирования исхода COVID-19.

Заключение

Разработанная прогностическая модель должна стать дополнительным инструментом для прогнозирования риска внутригоспитальной летальности пациентов с ДВКЛ, сопряженной с коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. Она позволяет улучшить понимание патогенеза заболевания и лечение пациентов с COVID-19 и тем самым поможет врачам максимально сосредоточиться на наиболее нуждающихся пациентах, которые находятся в группе высокого риска внутригоспитальной летальности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375–90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569
2. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022;36(7):1720–48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2
3. Liang W., Guan W., Chen R. et al. Cancer patients with SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21(3):335–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6
4. Zhang L., Zhu F., Xie L. et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol* 2020;31(7):894–901. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.296
5. Regalado-Artamendi I., Jiménez-Ubieto A., Hernández-Rivas J.Á. et al. Risk factors and mortality of COVID-19 in patients with lymphoma: a multicenter study. *Hemasphere* 2021;5(3):e538. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000538
6. Lamure S., Duléry R., Di Blasi R. et al. Determinants of outcome in Covid-19 hospitalized patients with lymphoma: a retrospective

- multicentric cohort study. *EClinicalMedicine* 2020;27:100549. DOI: 10.1016/j.eclim.2020.100549
7. Bonuomo V., Ferrarini I., Dell'Eva M. et al. COVID-19 (SARS-CoV-2 infection) in lymphoma patients: a review. *World J Virol* 2021;10(6):312–25. DOI: 10.5501/wjv.v10.i6.312
 8. Moore J.L., Ganapathiraju P.V., Kurtz C.P., Wainscoat B. A 63-year-old woman with a history of non-Hodgkin lymphoma with persistent SARS-CoV-2 infection who was seronegative and treated with convalescent plasma. *Am J Case Rep* 2020;21:e927812. DOI: 10.12659/AJCR.927812
 9. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239–42. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
 10. 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
 11. Martinez J.C., Sica R.A., Stockerl-Goldstein K., Rubinstein S.M. COVID-19 in patients with hematologic malignancies: outcomes and options for treatments. *Acta Haematol* 2022;145(3):244–56. DOI: 10.1159/000522436
 12. Xu Y., Yang H., Wang J. et al. Serum albumin levels are a predictor of COVID-19 patient prognosis: evidence from a single cohort in chongqing, China. *Int J Gen Med* 2021;14:2785–97. DOI: 10.2147/IJGM.S312521

Вклад авторов

Ю.Ю. Поляков: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи;
 Е.А. Барях: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи, административная поддержка;
 Е.Н. Мисюрина: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, административная поддержка;
 Е.И. Желнова: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, административная поддержка;
 К.В. Яцков, М.А. Мингалимов, Т.Н. Толстых, Т.С. Чуднова, Д.Д. Иванова, О.Л. Кочнева: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных;
 А.Б. Макешова, А.И. Конева, Е.Н. Зотина, Д.Э. Гаглоева, Е.Ю. Гришина, Л.Т. Шимановская, В.Н. Якимец: сбор и обработка данных.

Authors' contributions

Yu.Yu. Polyakov: concept and design development, data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing;
 E.A. Baryakh: concept and design development, data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing, administrative support;
 E.N. Misyurina: concept and design development, data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, administrative support;
 E.I. Zhelnova: data collection and processing, data analysis and interpretation, administrative support;
 K.V. Yatskov, M.A. Mingalimov, T.N. Tolstykh, T.S. Chudnova, D.D. Ivanova, O.L. Kochneva: data collection and processing, data analysis and interpretation;
 A.B. Makeshova, A.I. Koneva, E.N. Zotina, D.E. Gagloeva, E.Yu. Grishina, L.T. Shimanovskaya, V.N. Yakimets: data collection and processing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Ю. Поляков / Yu.Yu. Polyakov: <https://orcid.org/0009-0007-8389-6269>
 Е.А. Барях / E.A. Baryakh: <https://orcid.org/0000-0001-6880-9269>
 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>
 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>
 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>
 Д.Д. Иванова / D.D. Ivanova: <https://orcid.org/0009-0004-3632-9198>
 А.И. Конева / A.I. Koneva: <https://orcid.org/0009-0000-0569-0838>
 О.Л. Кочнева / O.L. Kochneva: <https://orcid.org/0000-0003-1338-8203>
 Е.Н. Зотина / E.N. Zotina: <https://orcid.org/0000-0001-9692-2541>
 Д.Э. Гаглоева / D.E. Gagloeva: <https://orcid.org/0000-0001-6254-5362>
 Е.Ю. Гришина / E.Yu. Grishina: <https://orcid.org/0000-0002-9104-1216>
 Л.Т. Шимановская / L.T. Shimanovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9401-7991>
 В.Н. Якимец / V.N. Yakimets: <https://orcid.org/0009-0006-4736-0187>

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: 01.08.2023. **Принята к публикации:** 27.09.2023.

Article submitted: 01.08.2023. **Accepted for publication:** 27.09.2023.

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

В.Н. Якимец¹, 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}, Е.Ю. Гришина¹, Д.Э. Гаглюева^{1,2}, М.А. Мингалимов^{1,2}, Т.Н. Толстых^{1,2}, Т.С. Чуднова^{1,2}, О.Л. Кочнева¹, Л.Т. Шимановская¹, Ю.Ю. Поляков^{1,2}

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

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

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

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

Контакты: Виталий Николаевич Якимец 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. Yakimets¹, 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}, E.Yu. Grishina¹, D.E. Gagloeva^{1,2}, M.A. Mingalimov^{1,2}, T.N. Tolstykh^{1,2}, T.S. Chudnova^{1,2}, O.L. Kochneva¹, L.T. Shimanovskaya¹, Yu.Yu. Polyakov^{1,2}

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

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

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

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

Contacts: Vitaliy Nikolaevich Yakimets 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 перепрофилирования, 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 свежзамороженной 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 % ($n = 3$), ПА стадия — 16 % ($n = 14$), ПВ стадия — 4 % ($n = 3$), ППА стадия — 31 % ($n = 28$), ПВ 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, элутузумаб ($n = 17$). 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 (EPICVIDEHA). *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.

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.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию журнала «Онкогематология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами:

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

– при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),

– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, онкогематология (ОГ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу larionova1951@yandex.ru с пометкой «Ответственному секретарю. Публикация в ОГ». С обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

