

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2022.

Содержание

Болезни и возбудители

Синяев А.А., Гриненко А.О., Попова М.О., Рогачева Ю.А., Спиридонова А.А., Власова Ю.Ю., Смирнова А.Г., Морозова Е.В., Лепик К.В., Михайлова Н.Б., Владовская М.Д., Бондаренко С.Н., Моисеев И.С., Кулагин А.Д.

196 Новая коронавирусная инфекция у реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

202 Федотов В.Д., Жестков А.В., Лямин А.В., Заславская М.И., Добротина И.С., Туличев А.А. Микробиом, обострение и прогрессирование ХОБЛ: есть ли выход?

213 Ткачев П.В., Гончаров А.Е., Дмитриев А.В. Умеренные бактериофаги энтерококков: генетические особенности и практическое применение

Антимикробные препараты

220 Захаренков И.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Белькова Ю.А. Потребление системных антибиотиков в России в 2017–2021 гг.: основные тенденции

226 Кароли Н.А., Ребров А.П. Некоторые проблемы, связанные с безопасностью антибактериальной терапии у больных COVID-19

Антибиотикорезистентность

236 Павлова А.С., Егорова А.Е., Крутова Н.Е., Саенко С.С., Михайлова Ю.В., Гусева А.Н., Чеботарь И.В., Подколзин А.Т., Кулешов К.В., Акимкин В.Г. Распространенность и характеристика БЛРС-продуцирующих штаммов *Salmonella enterica*, циркулирующих на территории России (2016–2020 гг.)

248 Позднякова-Филатова И.Ю., Загоскин А.А., Захарова М.В., Нагорных М.О. Анализ генов, кодирующих белки семейства МБЛ-подобных металлопротеиназ, штамма-деструктора компонентов нефти *Pseudomonas putida* BS3701

Микробиологическая диагностика

254 Азизов И.С., Мартинович А.А. Выявление *mcg-1*-опосредованной резистентности к полимиксинам у бактерий порядка *Enterobacteriales* методом нанесения хелаторов на диск с колистином

Опыт работы

261 Андреев С.С., Рязанцева Е.В., Мальцева Н.П., Мутовина З.Ю., Фомина Д.С., Лысенко М.А. Инфекционный эндокардит, вызванный *Corynebacterium amycolatum*, у пациента с COVID-19 тяжелого течения: описание клинического случая

268 Гординская Н.А., Борискина Е.В., Кряжев Д.В. Фенотипические и молекулярно-генетические особенности антибиотикорезистентности клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* в стационарах Нижнего Новгорода

274 Стрелкова Д.А., Рачина С.А., Кулешов В.Г., Бурмистрова Е.Н., Сычев И.Н., Ананичева Н.А., Васильева Ю.Ю., Чуркина Е.А. Микробиологический мониторинг пациентов с COVID-19 в ОРИТ: проспективное наблюдательное исследование

283 Гордина Е.М., Божкова С.А., Смирнова Л.Н. Влияние бактериофагов на биопленки *Staphylococcus aureus*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией

Новая коронавирусная инфекция у реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Синяев А.А. *, Гриненко А.О. *, Попова М.О., Рогачева Ю.А., Спиридонова А.А., Власова Ю.Ю., Смирнова А.Г., Морозова Е.В., Лепик К.В., Михайлова Н.Б., Владовская М.Д., Бондаренко С.Н., Моисеев И.С., Кулагин А.Д.

* авторы внесли равнозначный вклад в публикацию.

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Контактный адрес:
Александр Альбертович Синяев
Эл. почта: drsiniaev@yandex.ru

Ключевые слова: алло-ТГСК, ауто-ТГСК, COVID-19.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Изучить особенности течения и исходы COVID-19 у реципиентов аллогенной и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 44 взрослых (33 [75%] реципиента аллогенной ТГСК, 11 [25%] – аутологичной ТГСК), перенесших COVID-19 после трансплантации. Среди них преимущественно пациенты с диагнозом острый лейкоз – 18 (41%) и лимфома – 10 (22,7%). Медиана времени наблюдения с момента развития COVID-19 – 231 день (1–818), после ТГСК – 507,5 дней (14–3723). Оценивалась общая выживаемость (ОВ) и беспрогрессивная выживаемость методом Каплан – Майер и Лог-Ранк, а также характеристики течения COVID-19.

Результаты. Медиана времени развития коронавирусной инфекции от момента проведения ТГСК составила 122,5 дня (-1–3490). В нейтропении 3–4 степени на момент развития COVID-19 находились 12 пациентов (27,2%), нейтропении 1–2 степени – 16 (36,4%). У 16 (36,4%) реципиентов алло-ТГСК активно протекала реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) на момент развития COVID-19. Коронавирусная инфекция преимущественно протекала с легкой (19 пациентов; 43,2%) и средней (13 пациентов; 29,5%) степенью тяжести. Общая 200-дневная выживаемость с момента развития COVID-19 составила 78,8% (ДИ 95% [63,1–88,4]). Анемия ($p = 0,02$) и тромбоцитопения ($p = 0,01$) значительно ухудшают ОВ у пациентов с COVID-19 после трансплантации. Пациенты, переносившие РТПХ на момент возникновения COVID-19, имели лучшую выживаемость ($p = 0,02$). Сроки развития COVID-19 после ТГСК не влияли на выживаемость пациентов.

Выводы. Особенности течения коронавирусной инфекции в данной группе являются наличие цитопении и РТПХ. Общая выживаемость составила 78,8%. Реципиенты ТГСК относятся к группе высокого риска летальности, требуется совершенствование методов профилактики и лечения COVID-19, наиболее перспективным является использование вирус-нейтрализующих моноклональных антител.

Original Article

COVID-19 infection in hematopoietic stem cell transplant recipients

Siniaev A.A., Grinenko A.O., Popova M.O., Rogacheva Yu.A., Spiridonova A.A., Vlasova Yu.Yu., Smirnova A.G., Morozova E.V., Lepik K.V., Mikhailova N.B., Vladovskaya M.D., Bondarenko S.N., Moiseev I.S., Kulagin A.D.

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Saint-Petersburg, Russia

Contacts:
Aleksandr A. Siniaev
E-mail: drsiniaev@yandex.ru

Key words: COVID-19, allogeneic, autologous, hematopoietic stem cell transplantation, HSCT.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

Objective. To assess the course and outcomes of COVID-19 in recipients of allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplant (HSCT).

Materials and methods. The retrospective study included 44 adult recipients (allogeneic – 33 [75%] and autologous – 11 [25%] of HSCT who diagnosed with COVID-19 after transplantation. Group mostly represented by acute leukemia – 18 (41%) and lymphoma – 10 (22.7%). The median follow-up time since the development of COVID-19 was 231 days (1–818 days), after HSCT – 507.5 days (14–3723 days). Overall and progression-free survival was assessed using the Kaplan–Meier and Log-Rank method. We also evaluated the characteristics of the course of a new coronavirus infection.

Results. Median time for the development of COVID-19 from the moment of HSCT was 122.5 days (-1–3490 days). Twelve patients (27.2%) were in grade 3–4 neutropenia at the time of COVID-19 diagnosis, 16 (36.4%) patients were in grade 1–2 neutropenia. Sixteen (48.4%) allo-HSCT recipients had active graft-versus-host disease (GVHD) at the time of COVID-19 development. Disease severity was mild in 19 (43.2%) and moderate in 13 (29.5%) patients. Overall, 200-day survival from the onset of COVID-19 was 78.8% (95% CI [63.1–88.4]). Anemia ($p = 0.02$) and thrombocytopenia ($p = 0.01$) significantly decrease OS in patients with COVID-19 after HSCT. Patients with GVHD at the time of COVID-19 onset had a better survival rate ($p = 0.02$). The timing of COVID-19 development after HSCT did not affect outcomes.

Conclusions. The key points of the course of COVID-19 in HSCT recipients are the presence of cytopenia and graft-versus-host disease. Overall survival was 78.8%.

Синяев А.А., Гриненко А.О. и соавт.

Введение

Пациенты с онкогематологическими заболеваниями находятся в группе высокого риска развития инфекционных осложнений, особенно реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [1, 2]. Согласно имеющимся крупнейшим работам, реципиенты ТГСК, перенесшие COVID-19, имеют показатели общей выживаемости менее 80%. Тяжелое течение коронавирусной инфекции, потребовавшее перевода пациентов в отделение интенсивной терапии, составляет до 20%. До сих пор остаются неясными ключевые факторы риска, влияющие на летальность в данной группе пациентов, а имеющиеся данные противоречивы. Основными фигурирующими факторами риска являются возраст, пол, диагноз основного заболевания, время развития COVID-19. НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой занимает лидирующую позицию по трансплантационной активности в России, и нам удалось сохранить допандемийный объем проводимых трансплантаций без ухудшения результатов [3]. Это позволяет внести наш вклад в изучение данного вопроса. Аналогичных работ в России на настоящий момент нет, что подчеркивает ее актуальность.

Цель исследования — изучить особенности течения и исходы новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у реципиентов аллогенной и аутологичной ТГСК.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Данное исследование является ретроспективным, наблюдательным, одноцентровым. В него были включены реципиенты как аллогенной, так и аутологичной ТГСК старше 18 лет, которые перенесли COVID-19 после проведенной трансплантации костного мозга.

Пациенты и методы

С апреля 2020 по август 2022 г. COVID-19 была диагностирована у 44 реципиентов аллогенной и аутологичной ТГСК, проходящих наблюдение и лечение в нашем центре. Среди них – преимущественно пациенты с острыми лейкозами: миелоидный (29,6%), лимфобластный (11,4%), а также с лимфомами: неходжкинские лимфомы (13,6%), лимфома Ходжкина (9,1%). Медиана возраста составила 37 лет (18–77). Среди них мужчины – 29 (65,9%), женщины – 15 (34,1%). У 33 пациентов (75%) ТГСК проводилась в рамках стандарта терапии, и лишь у 11 пациентов (25%) – в качестве терапии спасения на фоне прогрессирования основного заболевания или отсутствия ремиссии. В исследуемой группе аллогенная ТГСК проведена 33 (75%) пациентам, аутологичная – 11 (25%). Источником ГСК являлись как периферические стволовые клетки крови (84%), так и непосредственно костный мозг (16%). Режим кондиционирования сниженной интенсивности (RIC) применялся у 35 (79,5%) пациентов, а миелоаблативный (MAC) – у 9 (20,5%) (Таблица 1).

Изучались сроки развития и особенности посттрансплантационного периода в момент развития COVID-19

Таблица 1. Характеристика исследуемой группы (n = 44)

	N	%
Возраст, годы	37 (18–77)	–
Пол		
Мужчины	29	65,9
Женщины	15	34,1
Диагноз		
ОМЛ	13	29,6
ОЛЛ	5	11,4
нХЛ	6	13,6
ЛХ	4	9,1
ММ	5	11,4
ХМЛ	3	6,8
АА	3	6,8
ПМФ	2	4,5
РС	2	4,5
МДС	1	2,3
Группа риска		
Стандартная терапия	33	75
Терапия спасения	11	25
Вид ТГСК		
Аллогенная	33	75
Аутологичная	11	25
Источник клеток		
ПСКК	37	84
КМ	7	16
Режим кондиционирования		
RIC	35	79,5
MAC	9	20,5

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ЛХ – лимфома Ходжкина; нХЛ – неходжкинская лимфома; ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз; ММ – множественная миелома; АА – апластическая анемия; ПМФ – первичный миелофиброз; РС – рассеянный склероз; МДС – миелодиспластический синдром; ПСКК – периферические стволовые клетки крови; КМ – костный мозг; RIC – reduced intensity conditioning (режим кондиционирования сниженной интенсивности); MAC – myeloablative conditioning (миелоаблативный режим кондиционирования).

после ТГСК, клинические проявления и тяжесть течения, летальность у пациентов с COVID-19 после ТГСК, общая выживаемость в течение 200 дней после COVID-19. Тяжесть COVID-19 определялась как легкая (без потребности в кислородной поддержке), средней степени (дополнительная потребность в кислородной поддержке) и тяжелая (потребность в ИВЛ). С целью оценки влияния COVID-19 на течение основного заболевания и посттрансплантационного периода проводилась оценка общей выживаемости, в также выживаемости без прогрессирования после алло- и ауто-ТГСК в течение 200 дней после COVID-19.

Медиана времени наблюдения с момента проведения ТГСК составила 507,5 дней (14–3723). Медиана времени наблюдения с момента развития COVID-19 – 231 день (1–818).

Статистический анализ

Статистический анализ проводился согласно рекомендациям Европейского общества по трансплантации костного мозга (EBMT) [4, 5]. Анализ выживаемости

проводился методом Каплан – Майер и Лог-Ранк теста [4, 5]. В качестве инструмента для анализа использовалась программа EZR ver. 1.55, которая является графическим интерфейсом для R (<http://www.r-project.org>) [6].

Результаты

Сроки развития и особенности пострасплатационного периода на момент COVID-19

Диагноз COVID-19 у 39 (88,6%) реципиентов ТГСК был установлен в нашем центре у 27 пациентов (61,3%) на амбулаторном этапе наблюдения и у 12 (27,3%) – в стационаре. У 5 (11,4%) пациентов диагноз был установлен за пределами клиники. Медиана времени развития коронавирусной инфекции от момента проведения трансплантации ГСК составила 122,5 дня (-1–3490) для общей группы, для алло-ТГСК – 181 день (13–3490), для ауто-ТГСК – 18 дней (-1–661). На момент развития коронавирусной инфекции в ремиссии находились 37 (84%) пациентов, остальные 7 (16%) – в рецидиве. Медиана уровня лейкоцитов на момент диагностики COVID-19 составила $5,1 \times 10^9/\text{л}$ (0–14,7), нейтрофилов – $3,8 \times 10^9/\text{л}$ (0–11,9), лимфоцитов – $0,9 \times 10^9/\text{л}$ (0–3,5), тромбоцитов – $78 \times 10^9/\text{л}$ (4–298), гемоглобина – 106 г/л (58–155). В нейтропении 3–4 степени на момент развития COVID-19 находились 12 пациентов (27,2%), нейтропении 1–2 степени – 16 (36,4%), вне агранулоцитоза – 16 (36,4%). У 5 пациентов (11,3%) COVID-19 диагностирован до приживления трансплантата: 3 пациента (6,8%) – при алло-ТГСК, 2 пациента (4,5%) – при ауто-ТГСК. У подавляющего большинства пациентов – 39 (88,7%) – COVID-19 диагностирован после восстановления кроветворения. У 1 (2,3%) реципиента алло-ТГСК активно протекала острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) на момент развития COVID-19, а у 15 (34,1%) – хроническая РТПХ. Медиана продолжительности базовой иммуносупрессивной терапии в рамках профилактики РТПХ на момент развития COVID-19 составила 40,5 дней (-1–340).

Клинические проявления и тяжесть течения, летальность COVID-19 после ТГСК

У 15 (34,1%) пациентов коронавирусная инфекция протекала бессимптомно. Фебрильная лихорадка была зафиксирована у 13 (29,5%) пациентов, кашель у 12 (27,3%), клиническая картина пневмонии – у 8 (18,2%), дыхательная недостаточность – у 4 (9%) пациентов, диарея – 2 (4,5%), гипотензия – 2 (4,5%), ОРВИ – 2 (4,5%). У 6 (25%) пациентов характер течения COVID-19 остался неизвестным. Диагностика COVID-19 проводилась с помощью ПЦР-исследования назофарингеального мазка. Медиана порогового числа циклов (Ст) ПЦР-исследования первого положительного теста составила 26,4 (17,7–39,2) среди 38 (88,6%) пациентов, у оставшихся 5 (11,4%) Ст неизвестен. 16 (36,4%) пациентов были госпитализированы в COVID-госпиталь, 28 (63,6%) наблюдались амбулаторно. Медиана продолжительности госпитализации составила 12,5 дней (1–34). Летальный исход был зафиксирован у 9 паци-

Таблица 2. Основные характеристики течения COVID-19 у пациентов с алло-ТГСК (n = 33) и ауто-ТГСК (n = 11)

	алло-ТГСК		ауто-ТГСК	
	N	%	N	%
Срок развития после ТГСК, медиана, дни	181 (13–3490)		18 (-1–661)	
Развитие COVID-19				
До приживления	3	9	2	18,2
После приживления	30	91	9	81,8
Показатели на момент COVID-19, медиана				
Лейкоциты	3,5 (0–14,7)		3,6 (0,16–7,3)	
Нейтрофилы	1,6 (0–11,9)		2 (0,1–5,7)	
Лимфоциты	1,4 (0–3,5)		0,7 (0–1,3)	
Тромбоциты	102 (4–298)		82 (9–265)	
Гемоглобин	114 (58–155)		106 (77–142)	
Клинические проявления				
Лихорадка	12	36,4	1	9,1
Кашель	12	36,4	–	–
Пневмония	7	21,2	1	9,1
ОРВИ	1	3	1	9,1
Диарея	2	6	–	–
ДН	4	12,1	–	–
ССН	2	6	–	–
Бессимптомно	8	24,2	7	63,6
Неизвестно	5	15,1	1	9,1
Тяжесть течения				
Легкая	13	39,5	6	54,5
Средняя	10	30,3	3	27,3
Тяжелая	5	15,1	1	9,1
Неизвестно	5	15,1	1	9,1
Госпитализация				
Да	12	36,4	4	36,4
Нет (амбулаторно)	21	63,6	7	63,6
Летальный исход	8	24,2	1	9,1

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; ДН – дыхательная недостаточность; ССН – сердечно-сосудистая недостаточность.

ентов (20,5%): 7 (16%) пациентов умерли во время госпитализации в специализированный стационар в связи с COVID-19, 2 (4,5%) пациента – от рецидива основного заболевания после реконвалесценции COVID-19. Медиана продолжительности COVID-19 до летального исхода – 14 дней (1–54). Детальные характеристики течения COVID-19 у пациентов с ауто- и алло-ТГСК представлены в Таблице 2.

Исходы

Общая 200-дневная выживаемость с момента развития COVID-19 составила 78,8% (ДИ 95% [63,1–88,4]) (Рисунок 1). Беспрогрессивная 200-дневная выживаемость с момента развития COVID-19 составила 73,9% (ДИ 95% [57,7–84,6]) (Таблица 3).

Срок развития COVID-19 после трансплантации, наличие нейтропении и лимфопении и статус заболевания (ремиссия или рецидив) на момент развития COVID-19 значимо не влияли на ОВ. Диагноз основного заболевания также значимо не влиял на исход.

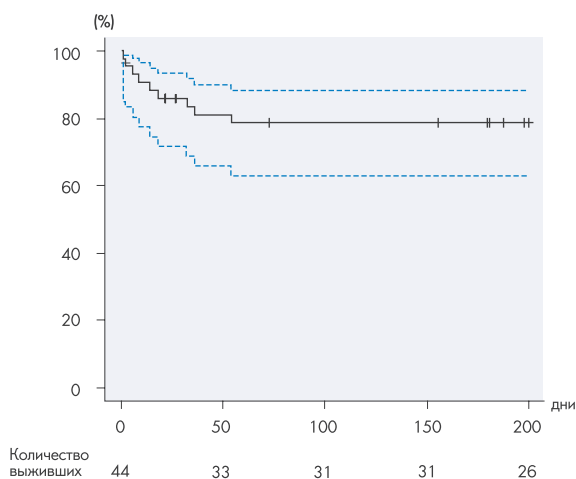


Рисунок 1. Общая 200-дневная выживаемость с момента развития COVID-19

Таблица 3. Влияние исследуемых факторов на исходы

	Анализ выживаемости (200 дней)	P
Общая выживаемость	78,8% (ДИ 95% [63,1–88,4])	–
Выживаемость без прогрессирования	73,9% (ДИ 95% [57,7–84,6])	–
Течение COVID-19		
Легкое/среднетяжелое	89,9% (ДИ 95% [71,7–96,6])	< 0,01
Тяжелое	0%	
Сроки развития COVID-19 от ТГСК		
0–30 дней	70% (ДИ 95% [22,5–91,8])	> 0,05
30–100 дней	80,8% (ДИ 95% [42,3–94,9])	
Более 100 дней	80% (ДИ 95% [58,4–91,1])	
Основной диагноз		
Острый лейкоз	66,7% (ДИ 95% [40,4–83,4])	> 0,05
Лимфома	100%	
Другой диагноз	81,2% (ДИ 95% [52,5–93,5])	
Статус заболевания		
Ремиссия	80,3% (ДИ 95% [63,0–90,1])	0,6
Рецидив/прогрессирование	71,4% (ДИ 95% [25,8–92,0])	
Цитопения		
Наличие нейтропении	73,2% (ДИ 95% [51,8–86,3])	0,3
Наличие лимфопении	70,1% (ДИ 95% [47,1–84,6])	0,1
Наличие тромбоцитопении	65,2% (ДИ 95% [42,1–80,9])	0,02
Наличие анемии	65,7% (ДИ 95% [44,2–80,5])	0,01
РТПХ на момент COVID-19		
Да	93,7% (ДИ 95% [63,2–99,1])	0,02
Нет	58,8% (ДИ 95% [32,5–77,8])	

Выживаемость пациентов после COVID-19 была связана со степенью тяжести, ни один пациент не выжил в группе тяжелого течения ($p < 0,01$). Тромбоцитопения и анемия оказались факторами неблагоприятного прогноза: 200-дневная ОВ среди пациентов с тромбоцитопенией 1–4 степени по критериям NCI CTCAE v5.0 составила 65,2% (ДИ 95% [42,1–80,9]), без тромбоцитопении – 94,7% (ДИ 95% [68,0–99,2]), различие зна-

чимо ($p = 0,02$), а 200-дневная ОВ среди пациентов с анемией 1–4 степени по критериям NCI CTCAE v5.0 составила 65,7% (ДИ 95% [44,2–80,5]), без анемии – 100%, различие значимо ($p = 0,01$).

При оценке влияния РТПХ на выживаемость были получены неожиданные результаты. 200-дневная ОВ у реципиентов алло-ТГСК, которые переносили острую или хроническую РТПХ на момент развития COVID-19, составила 93,7% (ДИ 95% [63,2–99,1]) и была значимо выше ($p = 0,02$), чем у пациентов, которые не переносили РТПХ на момент развития COVID-19 – 58,8% (ДИ 95% [32,5–77,8]).

После перенесенной новой коронавирусной инфекции 29 (65,9%) пациентов находились в ремиссии основного заболевания (2 (4,5%) пациентов достигли ремиссии), в рецидиве – 6 (13,6%) пациентов (у 3 (6,8%) развился рецидив), у 2 (4,5%) – статус заболевания неизвестен, у 6 (13,6%) – статус заболевания не оценен в связи со смертью пациентов. У 1 (2,25%) пациента развилась тяжелая гипофункция трансплантата, потребовавшая проведения повторной аллогенной ТГСК. В группе алло-ТГСК РТПХ в дальнейшем развилась у 5 (15,1%) пациентов. Таким образом, перенесенный COVID-19 значимо не повлиял на течение основного заболевания и посттрансплантационного периода в исследуемой группе, в целом ситуация соответствует стандартному течению посттрансплантационного периода.

Обсуждение

По результатам нашего исследования, новая коронавирусная инфекция у реципиентов ТГСК возникала преимущественно после восстановления кроветворения. Согласно данным, опубликованным группой CIBMTR (Center of International Blood and Marrow Transplant Research), медиана возникновения COVID-19 составила 17 и 23 месяца после аллогенной и аутологичной ТГСК соответственно. Медиана уровня лейкоцитов составила $6 \times 10^9/\text{л}$ ($3\text{--}9 \times 10^9/\text{л}$) – для алло-ТГСК, $4 \times 10^9/\text{л}$ ($3\text{--}6 \times 10^9/\text{л}$) – для ауто-ТГСК [7]. По результатам нашей работы, медиана уровня лейкоцитов составила $3,5$ ($0\text{--}14,7 \times 10^9/\text{л}$) для алло-ТГСК и $3,6$ ($0,16\text{--}7,3 \times 10^9/\text{л}$) для ауто-ТГСК. Разница в результатах, вероятно, обусловлена более коротким периодом развития COVID-19 после проведения ТГСК в нашей группе пациентов: 181 день (6 месяцев) и 18 дней для алло-ТГСК и ауто-ТГСК соответственно. По данным CIBMTR, развитие COVID-19 в пределах 1 года после ТГСК значимо влияло на снижение ОВ. По нашим данным, значимых различий в исходах в зависимости от сроков развития коронавирусной инфекции от трансплантации не обнаружено. Как отмечено ранее, это, вероятно, обусловлено меньшим периодом наблюдения, а также неполной иммунной реконституцией и менее выраженным цитокиновым ответом на коронавирусную инфекцию, характерных для раннего посттрансплантационного периода.

Основными клиническими проявлениями выступали лихорадка и клинические признаки респираторной

инфекции. Это соответствует результатам многоцентрового исследования, опубликованного рабочей группой EPICOVIDENA под руководством европейской ассоциации гематологов; основными клиническими признаками также являлись респираторные симптомы [8].

COVID-19 в данной группе преимущественно протекал с легкой – 19 (43,2%) – и средней – 13 (29,5%) – степенью тяжести, что также соответствует результатам вышеупомянутых работ: легкая степень – в 49% случаев, средней тяжести – 24%.

Согласно опубликованным данным, в том числе рабочей группой EBMT (Европейское общество по трансплантации костного мозга) [9], реципиенты ТГСК, перенесшие COVID-19, имеют показатели ОВ в пределах от 67% до 78%. Общая 200-дневная выживаемость с момента развития COVID-19, по нашим данным, составила 78,8%, что соответствует результатам литературных данных. Тем не менее в нашем исследовании медиана времени наблюдения с момента развития COVID-19 составила более 200 дней, что значительно выше, чем в представленных крупных работах, где она составила менее 50 дней, а в работе Pagano L. и соавт. [8], несмотря на рассчитанную ОВ на 500 дней, сведений о медиане наблюдения в группе ауто/алло-ТГСК не представлено. Это затрудняет сравнение показателей ОВ между работами.

Основным недостатком нашего исследования является отсутствие детальных данных о характере течения новой коронавирусной инфекцией и объеме проводимой терапии. При получении положительного ПЦР-теста на SARS-CoV-2 часть пациентов переводилась в специализированный стационар или на самоизоляцию для амбулаторного наблюдения, что ограничило доступ к медицинской документации. Также стоит отметить, что размер исследуемой группы значительно меньше по сравнению с опубликованными работами, где количество пациентов составило более 300 реципиентов ТГСК [7–9]. Данные исследования являются многоцентровыми, тогда как наше – одноцентровое.

Основными исследуемыми факторами риска, по литературным данным, являлись возраст, основной диагноз, время от ТГСК до COVID-19 и тяжесть его течения, а также наличие лимфопении и нейтропении на момент диагностики коронавирусной инфекции [7–9]. В нашем исследовании такие факторы, как время от проведенной ТГСК, наличие нейтропении и лимфопении 1–4 степени по NCI CTCAE v5.0, значимо не влияли на выживаемость. Однако наличие анемии и тромбоцитопении 1–4 степени по NCI CTCAE v5.0 на момент развития COVID-19 значимо снижало ОВ в исследуемой группе. В опубликованных крупных работах снижение уровней гемоглобина и тромбоцитов не анализировались как потенциальные факторы неблагоприятного исхода COVID-19 [7–9]. Вероятным объяснением влия-

ния анемии и тромбоцитопении на прогноз пациентов с COVID-19 после ТГСК в нашей исследуемой группе является тот факт, что анемия и тромбоцитопения выступали проявлением сниженной функции трансплантата, что, по нашим данным, является независимым фактором неблагоприятного прогноза у пациентов после алло-ТГСК вне пандемии [10].

Стоит отметить, что в нашей работе наличие РТПХ на момент развития COVID-19 значимо улучшало выживаемость в группе алло-ТГСК. Однако, по данным опубликованных исследований, активно протекающая РТПХ на момент диагностики COVID-19 либо не влияла на выживаемость, либо рассматривалась в качестве фактора, ухудшающего прогноз [7–9].

В исследуемой группе пациентов большая часть (93,7%) имела хроническую РТПХ, и все пациенты на момент развития COVID-19 получали иммуносупрессивную терапию, что является обязательным условием благоприятного исхода хрРТПХ [11]. С одной стороны, в этой группе COVID-19 был зарегистрирован в поздний период с медианой времени 372,5 дней (47–3490) после алло-ТГСК, что могло бы повлиять на прогноз, как было продемонстрировано Sharma A. и соавт. [7]. Однако в нашем исследовании сроки развития COVID-19 после алло-ТГСК не влияли на выживаемость пациентов. Наше предположение, что иммуносупрессивная терапия и неполное иммунологическое восстановление у пациентов с РТПХ является возможным объяснением благоприятного влияния этого фактора на исход COVID-19 у исследуемой группы пациентов. Тем не менее более высокая, чем в общей популяции летальность указывает на необходимость дальнейшего совершенствования подходов к терапии COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и после ТГСК. Одним из перспективных методов является использование SARS-CoV-2 нейтрализующих антител на ранних стадиях инфекции.

Заключение

Большая часть реципиентов ТГСК перенесли COVID-19 преимущественно в легкой и среднетяжелой степени. Особенности течения коронавирусной инфекции в данной группе являются наличие цитопении и РТПХ. ОВ составила 78,8%. Анемия и тромбоцитопения значимо ухудшают ОВ у пациентов с COVID-19 после ТГСК. Требуется совершенствование методов профилактики и лечения COVID-19 у пациентов онкогематологического профиля.

Исследование поддержано грантом Министерства науки и высшего образования РФ, (Соглашение № 075-15-2021-1086, контракт № RF----193021X0015, 15.ИП.21.0015).

Литература

1. Sultan A.M., Mahmoud H.K., Fathy G.M., Abdelfattah N. The outcome of hematopoietic stem cell transplantation patients with COVID-19 infection. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56:971-973. DOI: 10.1038/s41409-020-01094-9
2. Passamonti F., Cattaneo C., Arcaini L., Bruna R., Cavo M., Merli F., 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-e745. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30251-9
3. Siniaev A.A., Popova M.O., Rogacheva Y.A., Spiridonova A.A., Averyanova M.Y., Alyanskiy A.L. et al. Journey of a hematopoietic stem cell transplantation center through COVID-19 pandemic: one-year experience. *Cell Ther Transplant.* 2021;10(3-4):30-37. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2021-10-3-4-30-37
4. Iacobelli S; EBMT Statistical Committee. Suggestions on the use of statistical methodologies in studies of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2013;1(48 Suppl):S1-37. DOI: 10.1038/bmt.2012.282
5. Labopin M., Iacobelli S., Brand R. Statistical guidelines for EBMT, 2005.
6. Kanda, Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:452-458. DOI: 10.1038/bmt.2012.244
7. Sharma A., Bhatt N.S., St Martin A., Abid M.B., Bloomquist J., Chemaly R.F., et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in haematopoietic stem-cell transplantation recipients: an observational cohort study. *Lancet Haematol.* 2021;8:e185-e193. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30429-4
8. Pagano L., Salmanton-García J., Marchesi F., Busca A., Corradini P., Hoenigl M., et al. EPICOVIDEHA working group. 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
9. Ljungman, P., de la Camara, R., Mikulska, M., Tridello G., Aguado B., Al Zahrani M., et al. COVID-19 and stem cell transplantation; results from an EBMT and GETH multicenter prospective survey. *Leukemia.* 2021;35:2885-2894. DOI: 10.1038/s41375-021-01302-5
10. Rudakova T.A., Kulagin A.D., Moiseev I.S., Bykova T.A., Bondarenko S.N., Barabanshikova M.V., et al. Thrombopoietin receptor agonists for treatment of poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults. *Cell Ther Transplant.* 2019;8(2):38-44. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2019-8-2-38-44
11. Moiseev I.S., Dotsenko A.A., Smirnova A.G., Vlasova Y.Y., Morozova E.V., Bondarenko S.N., et al. Long-term goals in the treatment of chronic graft-versus-host disease after matched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cell Ther Transplant.* 2020;9(4):29-36. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2020-9-4-29-36