

ИНФЕКЦИЯ COVID-19 У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Миронова Д.А.^{*}, Васильева В.А., Дроков М.Ю., Чабая Ю.А., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Пандемия COVID-19 изменила условия оказания медицинской помощи гематологическим больным, в том числе перенесшим трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Цель: анализ течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у больных, перенесших алло-ТГСК.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 87 больных, перенесших COVID-19 после алло-ТГСК в период с марта 2020 по январь 2022 г. Трансплантации в большинстве случаев проводили больным острыми лейкозами (77 %) с использованием периферических гемопоэтических стволовых клеток (52 %) или костного мозга (48 %) после кондиционирования в режиме пониженной интенсивности (75 %). Инфекцию COVID-19 считали подтвержденной при обнаружении РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в мазке со слизистой ротоглотки/носоглотки.

Результаты. У 71 (81,6 %) больного COVID-19 установлен через год после выполнения алло-ТГСК, у 16 (18,4 %) больных — в течение первого года после алло-ТГСК. Медиана возраста на момент развития новой коронавирусной инфекции составила 42 года. Иммуносупрессивную терапию (ИСТ) на момент дебюта COVID-19 получали 39 (45 %) больных. Проведение ИСТ на момент диагностики COVID-19 отрицательно сказывалось на общей выживаемости ($p = 0,0001$). Всего 7 (9 %) больных перенесли заболевание бессимптомно, 39 (45 %) — в легкой форме, 23 (26 %) — в умеренной, 10 (11 %) — в тяжелой и 8 (9 %) — в критической форме. TCR- $\alpha\beta$ /CD19⁺ деплеция трансплантата была связана с более легким течением инфекции COVID-19 у больных после алло-ТГСК ($p = 0,06$). Госпитализация в круглосуточный стационар потребовалась в 24 (27 %) случаях.

Заключение. Общая выживаемость была сопоставима в общей группе больных, перенесших алло-ТГСК, по сравнению со здоровыми лицами, заболевшими COVID-19, что обусловлено достаточной степенью реконституции иммунной системы, а также небольшим объемом исследуемой группы. Факторы, повышавшие риск неблагоприятного исхода, — ИСТ и мужской пол.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, алло-ТГСК, хроническая реакция «трансплантат против хозяина», острая реакция «трансплантат против хозяина»

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Миронова Д.А., Васильева В.А., Дроков М.Ю., Чабая Ю.А., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н. Инфекция COVID-19 у больных, перенесших трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(1):8–19. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-8-19>

COVID-19 INFECTION IN PATIENTS UNDERGOING ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Mironova D.A.*[†], Vasilyeva V.A., Drokov M.Yu., Chabaeva Yu.A., Kuzmina L.A., Parovichnikova E.N.

National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The COVID-19 pandemic has changed the conditions for providing medical care to hematological patients, including those who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT).

Objective: to analyze the course of the new coronavirus infection COVID-19 in patients who have undergone allo-HSCT.

Materials and methods. The retrospective study included 87 patients who developed COVID-19 after allo-HSCT in the period from March 2020 to January 2022. In most cases, transplants were performed in patients with acute leukemia (77 %) using peripheral hematopoietic stem cells (52 %) or bone marrow (48 %) after conditioning in a reduced intensity mode (75 %). COVID-19 infection was considered confirmed when SARS-CoV-2 RNA was detected by PCR in a smear from the oropharyngeal/nasopharyngeal mucosa.

Results. In 71 (81.6 %) patients, COVID-19 was established a year after performing allo-HSCT, in 16 (18.4 %) patients — during the first year after allo-HSCT. The median age at the time of the development of a new coronavirus infection was 42 years. At the time of the COVID-19 debut, 39 (45 %) patients received immunosuppressive therapy (IST). Performing IST at the time of diagnosis of COVID-19 had a negative effect on overall survival ($p = 0.0001$). A total of 7 (9 %) patients suffered from the disease asymptotically, 39 (45 %) — in mild form, 23 (26 %) — in moderate, 10 (11 %) — in severe and 8 (9 %) — in critical form. TCR- $\alpha\beta$ /CD19⁺ graft depletion was associated with a milder course of COVID-19 infection in patients after allo-HSCT ($p = 0.06$). Hospitalization in a 24-hour hospital was required in 24 (27 %) cases.

Conclusion. Overall survival was comparable in the general group of patients with allo-HSCT compared with healthy individuals with COVID-19, due to a sufficient degree of immune system reconstruction, as well as a small volume of the study group. The factors that increased the risk of an adverse outcome were age and male gender.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, allo-HSCT, chronic graft-versus-host disease, acute graft-versus-host disease

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Mironova D.A., Vasilyeva V.A., Drokov M.Yu., Chabaeva Yu.A., Kuzmina L.A., Parovichnikova E.N. COVID-19 infection in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(1):8–19 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-8-19>

Введение

С начала 2020 г. заболеваемость новой коронавирусной инфекцией COVID-19, вызванной штаммом SARS-CoV-2, стремительно возрастала, и в марте 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения была объявлена пандемия COVID-19 [1]. В популяции больных, перенесших трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), течение и исход этого заболевания вызывали множество вопросов и опасений. Росла необходимость в коррекции протоколов, методов и сроков заготовки трансплантатов, показаний к изменению сроков алло-ТГСК при развитии COVID-19.

Данные об особенностях течения COVID-19 у больных после алло-ТГСК начали появляться в первой половине 2020 г. в виде описания клинических наблюдений. Первый описанный случай был диагностирован 14.02.2020 в Китае г. Ухань [2]. На момент развития COVID-19 больной находился на +7 месяце после алло-ТГСК, имел функционирующий трансплантат, получал иммуносупрессивную терапию (ИСТ) (циклоsporин-А, микофенолата мофетил). При проведении лечения, ориентируясь на данные литературы [3–6], больному была отменена ИСТ с целью уменьшения риска развития оппортунистических инфекций.

Несмотря на проводимую массивную противомикробную терапию, искусственную вентиляцию легких, больной умер от прогрессии дыхательной недостаточности и нозокомиальных инфекций.

Одной из особенностей течения COVID-19 у этой категории больных являлось отсутствие характерных признаков поражения легких при компьютерной томографии органов грудной клетки [7]. К июню 2020 г. было опубликовано наблюдение за больным после алло-ТГСК, у которого COVID-19 протекала с инвазивным аспергиллезом легких [8]. В дальнейшем исследователями из Франции были выявлены факторы риска развития COVID-19-ассоциированного инвазивного аспергиллеза легких у больных с глубоким иммунодефицитом в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ): развитие дыхательной недостаточности с потребностью в искусственной вентиляции легких [9].

К июлю 2020 г. появились данные о снижении активности трансплантационных центров [10]. В то же время первые многоцентровые исследования показали, что COVID-19 у онкогематологических больных протекает в более тяжелой форме по сравнению с больными солидными опухолями ($p < 0,0043$). Летальность была наибольшей среди больных острыми лейкозами, составив 41 % (относительный риск 2,25; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,15–4,57; $p = 0,023$) [11].

Первый многофакторный анализ, проведенный среди 536 гематологических больных, включал 31 больного, перенесшего алло-ТГСК. Он показал, что достоверно значимо худшая общая выживаемость (ОВ) определялась при наличии следующих факторов: пожилой возраст, отсутствие ремиссии гематологического заболевания, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), индолентная неходжкинская лимфома, агрессивное течение неходжкинской лимфомы, плазмоклеточные неоплазии, критическое или тяжелое течение COVID-19 при поступлении в стационар. Среди больных, перенесших алло-ТГСК, 11 (35 %) умерли, из них 4 находились на сроках до +6 месяцев после алло-ТГСК. При сравнении когорты гематологических больных, заболевших COVID-19, с общей популяцией больных COVID-19 в Италии смертность в исследуемой группе оказалась почти в 4 раза выше, при этом ОВ была хуже по сравнению с теми, кто не болел COVID-19 [12].

Данные проведенных исследований способствовали реорганизации процессов оказания медицинской помощи, особенно для кандидатов на алло-ТГСК. По данным российского многоцентрового проспективного исследования «CHRONOS19», 30-дневная общая летальность гематологических больных составила 16 % [13]. В исследование было включено 666 больных из 15 гематологических центров: медиана возраста — 56 лет (18–90). Смерть от осложнений, ассоциирован-

ных с COVID-19, констатирована у 82 больных. Среди всей группы 217 (33 %) больных перенесли COVID-19 в тяжелой форме. Среди осложнений преобладала пневмония — 425 (93 %), протекавшая с дыхательной недостаточностью у 252 (55 %) больных, полиорганная недостаточность — 56 (12 %), цитокиновый шторм — 52 (11 %), острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) — 47 (10 %), сепсис — 44 (10 %). В переводе в ОРИТ нуждались 145 (23 %) больных. Факторами риска неблагоприятного исхода были возраст > 60 лет, миелотоксический агранулоцитоз, зависимость от трансфузий компонентов крови, наличие сахарного диабета, ОРДС ($p < 0,05$).

Трансплантационным центром НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой была проанализирована группа больных, перенесших алло-ТГСК и трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) [14]. Среди них 39 больных после алло-ТГСК имели положительный результат полимеразной цепной реакции (ПЦР) на COVID-19. Медиана времени между трансплантацией и заболеванием новой коронавирусной инфекцией составила 68 дней (от –1 до +2093 дня). ОВ в течение 100 дней у больных после ауто- и алло-ТГСК составила 79,5 %, летальность — 20,5 % ($n = 8$). Летальный исход 4 больных отмечен в раннем посттрансплантационном периоде (до +100 дня), из них у 3 (37,5 %) больных на момент дебюта COVID-19 была глубокая панцитопения. Причиной летального исхода в 4 (50 %) случаях был COVID-19; у 2 (25 %) больных развились вторичные инфекционные осложнения, у 1 (12,5 %) — рецидив основного заболевания, у 1 (12,5 %) — геморрагические осложнения. Схожие данные были получены в многоцентровом ретроспективном исследовании из Бразилии. Среди 61 больного, перенесшего алло-ТГСК и 21 ауто-ТГСК, ОВ на день 40 после установления диагноза COVID-19 составила 69 %, а летальность от COVID-19 — 15 %. ОВ была значимо меньше у больных с критической формой течения COVID-19 ($p < 0,001$), у взрослых больных по сравнению с детьми ($p < 0,034$), при этом достоверно значимых различий между больными после ауто-ТГСК и алло-ТГСК не выявлено [15].

Для улучшения результатов лечения онкогематологических больных Европейской рабочей группой были приняты рекомендации по мерам профилактики COVID-19 [16], что подразумевало изоляцию больных с позитивным результатом теста на SARS-CoV-2, соблюдение социальной дистанции, гигиенических мероприятий. Одной из ключевых рекомендаций был тщательный мониторинг вирусологического статуса у медицинской команды, кандидатов алло-ТГСК и всех посетителей центра перед визитом. В целях минимизации визитов в трансплантационные центры

была расширена сфера использования телемедицинских консультаций. Перед поступлением в стационар была рекомендована 14-дневная изоляция в домашних условиях. В случае выявления позитивного результата на SARS-CoV-2 рекомендовалась изоляция и перенос начала кондиционирования до момента выздоровления. В качестве источника трансплантата предпочтение необходимо было отдавать замороженным периферическим гемопоэтическим стволовым клеткам. Принималась во внимание профилактика профессионального выгорания в виде регулярных коллегиальных брифингов ввиду стрессовой обстановки и переработки в условиях пандемии.

Цель настоящего исследования — проанализировать течение COVID-19 у больных, перенесших алло-ТГСК.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включены 87 больных, перенесших алло-ТГСК, заболевших COVID-19 в период с марта 2020 по январь 2022 г. Всем больным проведена алло-ТГСК в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с ноября 2006 г. по ноябрь 2021 г. Женщин — 51 (58 %), мужчин — 36 (42 %). Медиана возраста на момент развития COVID-19 составила 42 года (от 20 до 72 лет). В структуре диагнозов, по поводу которых была выполнена алло-ТГСК, преобладали острые лейкозы — 67 (77 %), из них (46 (53 %) — ОМЛ, 21 (24 %) — острые лимфобластные лейкозы, а также были больные миелодиспластическим синдромом — 8 (9,2 %), хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) — 5 (5,7 %), неходжкинской лимфомой — 3 (3,4 %) и другими заболеваниями — 4 (4,6 %). Алло-ТГСК была выполнена от родственных HLA-идентичных доноров 33 (38 %) больным, от неродственных HLA-идентичных — 24 (28 %), от гаплоидентичных — 19 (22 %) и от неродственных частично совместимых доноров — 11 (12 %) больным. Пониженный режим интенсивности предтрансплантационного кондиционирования проведен в 65 (75 %) случаях, миелоаблативный режим — в 22 (25 %). У 45 (52 %) больных в качестве источника трансплантата использовали периферические гемопоэтические стволовые клетки, у 42 (48 %) — костный мозг. TCRab/CD19 деплеция трансплантата выполнена 12 (13,8 %) больным.

Диагноз COVID-19 считали подтвержденным при наличии РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в мазке со слизистой ротоглотки/носоглотки. Оценку степени тяжести течения COVID-19 проводили в соответствии с рекомендациями по лечению новой коронавирусной инфекции Национального института здоровья: выделяли бессимптомное, легкое, умеренное, тяжелое и критическое течение заболевания [17]. Больных с позитивным ПЦР-тестом, но без характерных

для COVID-19 симптомов относили к группе бессимптомного течения. Легкое течение характеризовалось типичными симптомами новой коронавирусной инфекции, но без одышки и диспноэ. К умеренной степени тяжести относили случаи с патологией нижних дыхательных путей и насыщением крови кислородом по данным пульсоксиметрии (SpO_2) $\geq 94\%$. Больных с $\text{SpO}_2 < 94\%$ или $(\text{PaO}_2/\text{FiO}_2) < 300$ или одышкой с частотой дыхания > 30 в минуту или с площадью поражения легких более 50 % относили к случаям тяжелого течения. Критическое течение характеризовалось дыхательной недостаточностью, септическим шоком, и/или полиорганной недостаточностью.

С целью выявления факторов неблагоприятного исхода проводили однофакторный анализ в зависимости от статуса на 60-й день от момента заболевания COVID-19. На следующем этапе с целью выявления ассоциации тяжести течения заболевания с клиническими факторами в дебюте заболевания провели сравнение группы больных с бессимптомным, легким и умеренным течением заболевания с группой больных с тяжелым и критическим течением новой коронавирусной инфекции.

Статистический анализ. Для статистической обработки полученных данных использовали стандартные методы описательной статистики и частотного анализа. Для проверки гипотез о различиях распределений категориальных признаков в группах сравнения использовали анализ таблицы сопряженности. Для оценки значимости применяли критерий Фишера. Порогом статистической значимости для принятия гипотез считали $p < 0,05$. С целью оценки общей выживаемости использовали метод Каплана — Майера, для оценки различий — log-rank-тест.

Результаты

Новой коронавирусной инфекцией спустя год после алло-ТГСК заболел 71 (82 %) больной, в течение года после алло-ТГСК — 16 (18 %) больных. На момент развития COVID-19 у 25 (28,7 %) больных была хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), требовавшая проведения системной терапии, у 2 (2,3 %) — острая РТПХ II–IV степени. К моменту развития COVID-19 у 21 (24 %) больной имел в анамнезе разрешившуюся хроническую РТПХ. У 41 (47 %) больных не было таких осложнений после алло-ТГСК. Системную ИСТ получали 39 (45 %) человек: 25 (28,7 %) больных — в рамках профилактики РТПХ, 14 (16 %) больным проводили системную терапию РТПХ глюкокортикостероидными гормонами. Профилактику рецидива после алло-ТГСК с применением ингибиторов тирозинкиназ или других таргетных препаратов проводили 14 (16 %) больным.

Среди больных, перенесших алло-ТГСК, бессимптомное течение COVID-19 зарегистрировано у 7 (8 %)

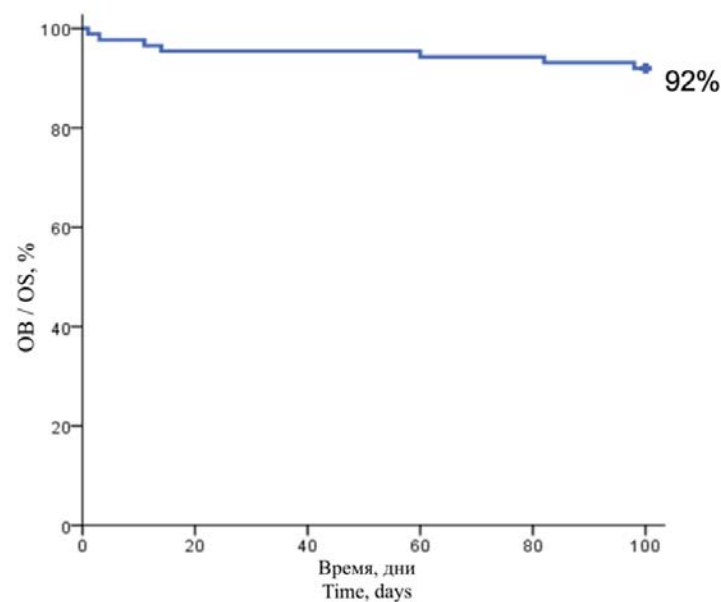


Рисунок 1. Общая выживаемость (ОВ) в течение 100 дней после заболевания COVID-19 у больных, перенесших алло-ТГСК
Figure 1. 100 days overall survival (OS) within after COVID-19's onset in patients who underwent allo-HSCT

человек. В легкой форме заболевание протекало у 39 (44,8%) больных, заболевание средней степени тяжести отмечено у 23 (26,4%); тяжелое и критическое течение — у 18 (20,7%) больных, большинство больных с тяжелым и критическим течением COVID-19 заболело через 12 месяцев после алло-ТГСК, и только 1 больной с критической формой COVID-19 заболел на ранних сроках после алло-ТГСК. В госпитализации нуждались 27,6% больных.

ОВ в течение 100 дней после заболевания COVID-19 составила 92% (рис. 1). Всего за время наблюдения было 10 летальных исходов, среди них 5 больных умерли в ранние сроки после диагностики COVID-19 от вторичных инфекционных осложнений, а 5 больных умерли в более поздние сроки после перенесенного COVID-19 в связи с: развитием септического шока на фоне острой РТПХ с поражением кишечника ($n = 2$), резистентной к лечению двусторонней плевропневмонии ($n = 1$), анафилактического шока после укуса насекомого ($n = 1$), рефрактерного рецидива основного заболевания ($n = 1$).

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных в зависимости от исхода на 60-й день после развития COVID-19
Table 1. Comparative patient characterization according to outcome at day 60 after the development of COVID-19

Показатели Characteristics	Летальный исход на 60-й день после COVID-19 Lethal outcome on day 60 after COVID-19		p
	Да/Yes (n = 5) n (%)	Нет/No (n = 82) n (%)	
Пол/Gender			
Женский/Female	2 (40%)	49 (59,8%)	0,64
Мужской/Male	3 (60%)	33 (40,2%)	
Тип донора/Donor type			
Гаплоидентичный/Haploidentical	1 (20%)	18 (21,9%)	0,12
Родственный HLA-идентичный/Matched related	0	33 (40,2%)	
Неродственный частично совместимый/Mismatched unrelated	1 (20%)	10 (12,2%)	
Неродственный HLA-идентичный/Matched unrelated	3 (60%)	21 (25,6%)	
Кондиционирование/Conditioning			
Пониженной интенсивности/Reduced-intensity	4 (80%)	61 (74,4%)	1,0
Миелоаблативное/Myeloablative	1 (20%)	21 (25,6%)	
Источник трансплантата/Graft source			
Костный мозг/Bone marrow	1 (20%)	41 (50%)	0,36
Стволовые клетки крови/Peripheral blood stem cells	4 (80%)	41 950%)	
TCR-αβ/CD19+ деплеция/TCR-αβ/CD19+ depletion	0	12 (14,6%)	1,0
Проведение ИСТ на момент COVID-19/IST at the COVID-19 onset			
ГКС/GCS	5 (100%)	28 (34,1%)	0,006
ЦСА/CSA	3 (60%)	12 (14,6%)	
Другое*/Other	2 (40%)	11 (13,4%)	
	0	5 (6,1%)	
РТПХ на момент COVID-19/GvHD at the COVID-19 onset	2 (40%)	25 (30,5%)	0,64
Время от алло-ТГСК до заболевания/Time from allo-HSCT to COVID-19			
до 6 месяцев/< 6 month	1 (20%)	3 (3,7%)	0,12
6–12 месяцев/6–12 months	1 (20%)	11 (13,4%)	
более 12 месяцев/> 12 months	3 (60%)	68 (82,9%)	

Примечания: ИСТ — иммуносупрессивная терапия, ГКС — глюкокортикостероидные гормоны, ЦСА — циклоспорин, РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина». * Другие варианты ИСТ: руколитиниб, микофенолата мофетил, экстракорпоральный фотоферез.
Notes: IST — immunosuppressive therapy, GCS — glucocorticosteroids, CSA — cyclosporine A, GvHD — graft versus host disease. * Other variants of IST: ruxolitinib, mycophenolate mofetil, extracorporeal photopheresis.

Таблица 2. Характеристика больных с COVID-19 в зависимости от тяжести заболевания
Table 2. COVID-19 patients' characteristics with depending on the severity

Показатель Parameter	Степень тяжести COVID-19 Severity of illness category		p
	Бессимптомная, легкая, умеренная Asymptomatic, mild, moderate (N = 69) n, %	Тяжелая, критическая Severe, critical (N = 18) n, %	
Пол/Gender			
Женский/Female	45 (65,2%)	6 (33,3%)	0,0177
Мужской/Male	24 (34,8%)	12 (66,7%)	
Тип донора/Donor type			
Гаплоидентичный/Haploidentical	17 (24,6%)	2 (11,1%)	0,36
Родственный HLA-идентичный/Matched related	27 (39,3%)	6 (33,3%)	
Неродственный частично совместимый Mismatched unrelated	7 (10,1%)	4 (22,2%)	
Неродственный HLA-идентичный/Matched unrelated	18 (26,1%)	6 (33,3%)	
Кондиционирование/Conditioning			
Пониженной интенсивности/Reduced-intensity	49 (71%)	16 (88,9%)	0,14
Миелоаблативное/Myeloablative	20 (30%)	2 (11,1%)	
Источник трансплантата/Graft source			
Костный мозг/Bone marrow	36 (52,2%)	6 (33,3%)	0,19
Стволовые клетки крови/Peripheral blood stem cells	33 (47,8%)	12 (66,4%)	
TCR-αβ/CD19+ деплеция/TCR-αβ/CD19+ depletion	12 (17,4%)	0	0,06
ИСТ на момент COVID-19/IST at the COVID-19 onset			
ГКС/GCS	8 (11,6%)	7 (38,9%)	0,002
ЦСА/CSA	8 (11,6%)	5 (27,8%)	
Другое*/Other*	4 (5,8%)	1 (5,6%)	
РТПХ на момент COVID-19/GvHD at the COVID-19 onset	19 (27,5%)	8 (44,4%)	0,25
Время от алло-ТГСК до заболевания Time from allo-HSCT to COVID-19			
до 6 месяцев/<6 month	1 (4,4%)	1 (5,7%)	1,00
6–12 месяцев/6–12 months	10 (14,4%)	2 (11,1%)	
более 12 месяцев/>12 months	56 (81,2%)	15 (83,3%)	

Примечания: ИСТ — иммуносупрессивная терапия, ГКС — глюкокортикостероидные гормоны, ЦСА — циклоспорин, РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина». * Другие варианты ИСТ: руколитиниб, микофенолата мофетил, экстракорпоральный фотоферез.

Notes: IST — immunosuppressive therapy, GCS — glucocorticosteroids, CSA — cyclosporine A, GvHD — graft versus host disease. * Other variants of IST: ruxolitinib, mycophenolate mofetil, extracorporeal photopheresis.

По результатам однофакторного частотного анализа статуса на 60-й день от момента заболевания COVID-19 значимым прогностическим фактором неблагоприятного исхода заболевания являлось применение ИСТ на момент диагностики COVID ($p = 0,0064$) (табл. 1). Все больные, умершие от COVID-19, получали ИСТ на момент диагностики COVID-19 в рамках профилактики ($n = 2$) или терапии РТПХ ($n = 3$). В группе выживших больных ИСТ получали 28 (34,1%) больных.

Проведен анализ ассоциации тяжести течения заболевания COVID-19 с клиническими факторами в дебюте заболевания, сравнили группу больных с бессимптомным, легким и умеренным течением заболевания с группой больных, у которых коронавирусная инфекция протекала в тяжелой и критической форме (табл. 2). У 12 (17,4%) больных из первой группы

алло-ТГСК была выполнена с использованием TCR-αβ/CD19+ деплеции трансплантата ($p = 0,06$), из которых было 5 (5,7%) мужчин. Мужской пол и применение ИСТ на момент диагностики COVID-19 были ассоциированы с более тяжелым течением COVID-19 ($p < 0,01$).

ОВ среди больных, которые получали ИСТ для профилактики или лечения РТПХ, представлена на рисунке 2. ОВ в зависимости от степени тяжести коронавирусной инфекции ухудшалась при тяжелом и критическом течении COVID-19 (рис. 3). При наличии РТПХ наблюдалась тенденция к ухудшению ОВ (рис. 4). ОВ среди больных с острой или хронической РТПХ на момент дебюта COVID-19 по сравнению с больными без РТПХ составила 75,4 и 92,1%, соответственно ($p = 0,061$).

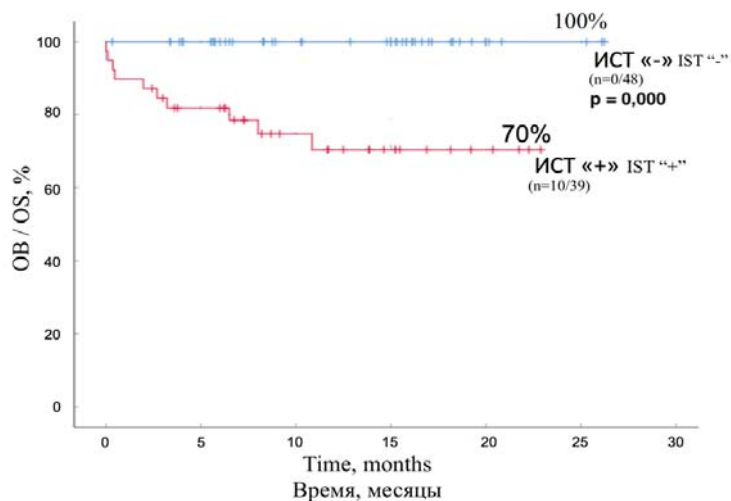


Рисунок 2. Общая выживаемость (ОВ) в течение 2-х лет больных после алло-ТГСК от момента диагностики COVID-19 в зависимости от ИСТ: ИСТ «+» проводилась ИСТ; ИСТ «-» не проводилась ИСТ ($p = 0,0001$)

Figure 2. 2-years OS in patients after allo-HSCT from the time of COVID-19 depending on IST: IST «+» received; IST «-» was not received ($p = 0.0001$)

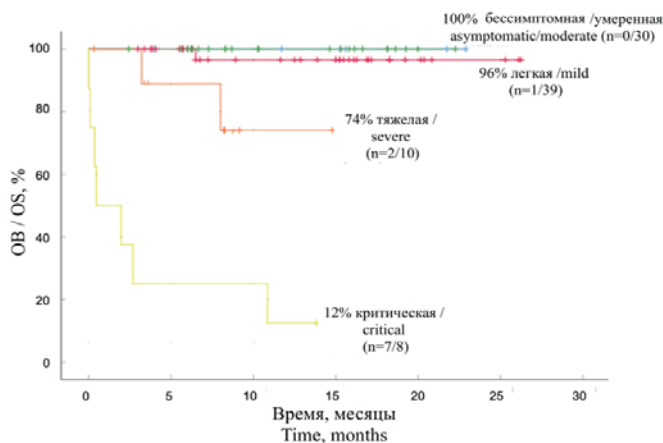


Рисунок 3. Общая выживаемость (ОВ) в течение 2-х лет больных после алло-ТГСК от момента диагностики COVID-19 в зависимости от степени тяжести коронавирусной инфекции

Figure 3. 2-years OS in patients after allo-HSCT from the time of COVID-19 diagnosis depending on the severity of the coronavirus infection

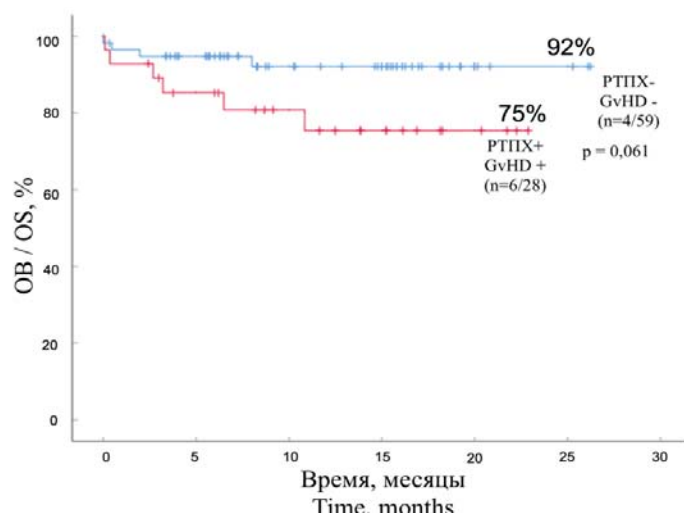


Рисунок 4. Общая выживаемость (ОВ) в течение 2-х лет больных после алло-ТГСК от момента диагностики COVID-19 в зависимости от наличия РТПХ ($p = 0,061$)

Figure 4. 2-years OS in patients after allo-HSCT from the time of COVID-19 diagnosis depending on the presence of GvHD ($p = 0.061$)

Проведен опрос о вакцинации больных, наблюдавшихся в условиях дневного стационара. Из всех опрошенных вакцинировали 16 больных: 13 человек вакцинировали от коронавирусной инфекции после перенесенной инфекции, 3 вакцинировали после алло-ТГСК и до развития COVID-19. У больных, вакцинированных до развития новой коронавирусной инфекции, был зарегистрирован COVID-19 легкой ($n = 2$) и средней ($n = 1$) степени тяжести. Для вакцинации использовали вакцины «Sputnik V» ($n = 9$), «Sputnik light» ($n = 4$), «Janssen COVID-19 vaccine» ($n = 1$), «КовиВак» ($n = 2$). Все больные перенесли вакцинацию удовлетворительно. 68 опрошенных не вакцинировались.

Обсуждение

В первой половине 2020 г. разные исследовательские группы опубликовали данные о крайне тяжелом течении COVID-19 у больных, перенесших алло-ТГСК. В мае 2020 г. исследователями из Китая были представлены рекомендации по профилактике COVID-19 у больных на этапе трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) [18]. Основными превентивными мерами стали использование свежих периферических гемопоэтических стволовых клеток в качестве источника трансплантата, развитие телемедицинских технологий, уменьшение частоты плановых посещений для наблюдения после алло-ТГСК в стационаре. Рабочей группой по трансплантации костного мозга в Бразилии при планировании алло-ТГСК был рекомендован тщательный контроль и мониторинг вирусологического статуса у кандидатов перед трансплантацией, а в случае выявления позитивного статуса — перенос начала кондиционирования до момента выздоровления [15]. В отличие от коллег из Китая, в этих рекомендациях более целесообразным подходом к трансплантации рассматривали криоконсервирование донорских гемопоэтических стволовых клеток.

Таким образом, в протоколы проведения алло-ТГСК в условиях пандемии COVID-19 были внесены изменения в соответствии с новыми рекомендациями. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России также изменился алгоритм обследования и поиск донора перед алло-ТГСК. Выбирая между гаплоидентичным и неродственным донором, отдавали предпочтение родственному донору с целью соблюдения всех мер по самоизоляции и выполнения трансплантации в срок, а также в некоторых случаях вместо костного мозга заготавливали стволовые клетки крови. Реципиентам и их донорам рекомендовали перед госпитализацией соблюдать охранительный режим в течение 14 дней, вакцинировать членов семьи и реципиентов при отсутствии противопоказаний, исследовать на наличие РНК SARS-CoV-2. В случае положительного результата сроки госпитализации для проведения алло-ТГСК переносили до выздоровления больного и получения отрицательных результатов

на наличие РНК SARS-CoV-2. В случае бессимптомного или легкого течения COVID-19 и при низком риске рецидива основного заболевания интервал между первым ПЦР-негативным тестом после перенесенной новой коронавирусной инфекции и госпитализацией составлял 14 дней (с обязательным контрольным ПЦР-негативным тестом за день до госпитализации), а больным из группы высокого риска, в связи с ограничением запаса времени, достаточно было выполнить 2 теста с интервалом в 24 ч (при двух последовательных отрицательных результатах больного госпитализировали). Для больных, перенесших COVID-19 в средней, тяжелой и критической форме, предпочтительно было отложить сроки госпитализации на 3 месяца в связи с рисками неблагоприятного исхода на фоне проведения высокодозной химиотерапии, а также длительной персистенции вируса у некоторых из них. Были определены сроки госпитализации доноров при выявлении новой коронавирусной инфекции. В случае легкого течения возможная донация откладывалась на 28 дней, а в случае тяжелого — на 180 дней.

По данным литературы [19], летальность в общей популяции больных COVID-19 составляла 9–10%. Согласно результатам P. Ljungman и соавт. [20], которые анализировали летальность у больных, перенесших COVID-19 в течение первых 100 дней после алло-ТГСК, она оказалась существенно выше и составила 35,8%, в 74,4% случаев COVID-19 была необходима госпитализация. В настоящем исследовании ОВ в течение 100 дней после заболевания COVID-19 составила 92%, более половины больных перенесли заболевание в бессимптомной легкой форме, а госпитализация потребовалась только в 27% случаев.

В настоящем исследовании ИСТ оказалась достоверным фактором риска более тяжелого течения COVID-19 ($p < 0,002$) и неблагоприятного исхода ($p < 0,006$). Коронавирусная инфекция чаще протекала тяжелее у мужчин ($p = 0,01$). Это может быть обусловлено тем, что процедура деплеции TCR- $\alpha\beta$ /CD19⁺ была выполнена в меньшем количестве среди мужчин. TCR- $\alpha\beta$ /CD19⁺ деплеция трансплантата была связана с более легким течением инфекции COVID-19 у больных после алло-ТГСК ($p = 0,06$). Это может происходить ввиду ограниченного репертуара Т-клеточных субпопуляций, отвечающих за реализацию иммунного ответа после проведенной деплеции, и отсутствия проводимой ИСТ [21, 22].

В связи с высоким риском развития вирусных инфекций с неблагоприятным исходом больным в посттрансплантационном периоде необходимо рассмотреть возможность вакцинации при отсутствии противопоказаний. В соответствии с международными рекомендациями [23], больные после алло-ТГСК должны рассматриваться как никогда ранее не вакцинированные, поэтому после алло-ТГСК рекомендуется ре-

вакцинация. Для иммунокомпрометированных больных живые аттенуированные вакцины или вакцины, содержащие вирусные векторы, способные к репликации, противопоказаны. Согласно рекомендациям Национальной комплексной онкологической сети [24], Американского [25] и Европейского общества трансплантации и клеточной терапии [26] целесообразно подождать от 3 до 6 мес. после алло-ТГСК для вакцинации от COVID-19. Вакцинация в раннем посттрансплантационном периоде (<3 месяцев) рекомендована лишь в случае отсутствия контроля над передачей инфекции в популяции в целом; в остальных случаях следует рассмотреть вакцинацию спустя 6 мес. после алло-ТГСК [26]. Исключением и поводом для переноса вакцинации являются следующие факторы: терапия моноклональными антителами к анти-CD20 (ритуксимаб и обинотузумаб), анти-CD19 (блинатумомаб) и анти-CD22 (инотузумаб), курсы с антитимоцитарным глобулином или алемтузумабом, а также терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором в течение последних 6 месяцев, тяжелая, неконтролируемая РТПХ III–IV степени, а также возраст младше 5 лет.

Первой зарегистрированной вакциной в России стала вакцина от НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи. В III фазе исследования вакцины «Sputnik V» эффективность среди 21 977 взрослых испытуемых составила 91,6% [27]. В России зарегистрированы следующие вакцины: «Гам-КОВИД-Вак», «Гам-КОВИД-Вак-Лео», «Спутник Лайт», «ЭпиВакКорона», «КовиВак»; в мире одобрено применение следующих вакцин: «Pfizer/BioNTech», «Moderna», «Oxford-AstraZeneca», «Janssen COVID-19 Vaccine» [28].

Популяция реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток отличается от общей популяции онкогематологических больных, так как следствием алло-ТГСК является замена иммунной и кроветворной системы реципиента на донорскую. В многоцентровое проспективное исследование испанской группы были включены 311 больных после алло-ТГСК [29]. Все больные получили полную вакцинацию любой доступной вакциной, 93% находились на сроке более 1 года после алло-ТГСК. Ответ в виде образования антител был зарегистрирован у 78% больных. С помощью многофакторного анализа показано, что лимфопения ($p = 0,003$), активная РТПХ ($p = 0,04$), вакцинация в первый год после алло-ТГСК ($p = 0,04$) были достоверно ассоциированы с низким антительным ответом на вакцинацию. Описаны единичные случаи, когда после вакцинации больных с РТПХ отмечалось ухудшение течения или рецидив РТПХ [30–32].

В рекомендациях рабочей группы по трансплантации костного мозга в Европе [16] предпочтение отдается вакцинам на основе мРНК. Сочетание с другими вакцинами не рекомендовано, допускается одновре-

менная вакцинация от гриппа стандартной инактивированной прививкой. Рекомендуются интервал между вакцинацией от COVID-19 и другими вакцинами: 7 дней до или 7 дней после вакцинации. Даже больным, получившим обе дозы вакцин от COVID-19, было рекомендовано носить маски и соблюдать социальную дистанцию. Таким образом, вакцинация не являлась заменой санитарно-гигиенических мер по профилактике инфекционных заболеваний. Вакцинация рекомендована членам семьи больного.

Заболевшим инфекцией SARS-CoV-2 после алло-ТГСК не противопоказана терапия моноклональными антителами или плазмой, выздоровевших от COVID-19. Доноры ГСК, получившие вакцину на основе мРНК, не ограничиваются в сроках мобилизации и сбора ГСК, в то время как при использовании других видов вакцин целесообразно начало стимуляции и сбора не ранее чем через 3–7 дней после вакцинации. В настоящем исследовании было заре-

гистрировано 3 больных, вакцинированных до развития новой коронавирусной инфекции. В двух случаях COVID-19 протекал в легкой форме. Небольшая выборка не позволяет делать выводы о влиянии вакцинации на тяжесть COVID-19, развившемся после вакцинации.

Таким образом, ОВ была сопоставима в общей группе больных после алло-ТГСК по сравнению со здоровыми лицами, перенесшими COVID-19. Это может быть обусловлено достаточной степенью реконструкции иммунной системы, а также небольшим объемом исследуемой группы. Факторами, повышавшими риск неблагоприятного исхода, оказались проведение ИСТ и мужской пол. Опрошенные больные перенесли вакцинацию удовлетворительно. Больным после алло-ТГСК следует избегать факторов, приводящих к инфицированию SARS-CoV-2, а также при отсутствии противопоказаний рассмотреть возможность ранней вакцинации спустя 6 месяцев после алло-ТГСК.

Литература

1. Chan J.F.W., Yuan S., Kok K.H., et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020; 395(10223): 514. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
2. Huang J., Lin H., Wu Y., et al. COVID-19 in posttransplant patients—report of 2 cases. *Am J Transplant*. 2020; 20(7): 1879–81. DOI: 10.1111/AJT.15896.
3. Matsuda S., Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology*. 2000; 47(2–3): 119–25. DOI: 10.1016/S0162-3109(00)00192-2.
4. McMurray R.W., Harisdangkul V. Mycophenolate Mofetil: Selective T Cell Inhibition. *Am J Med Sci*. 2002; 323(4): 194–6. DOI: 10.1097/00000441-200204000-00005.
5. Knight S.R., Morris P.J. Does the evidence support the use of mycophenolate mofetil therapeutic drug monitoring in clinical practice? A systematic review. *Transplantation*. 2008; 85(12): 1675–85. DOI: 10.1097/TP.0B013E3181744199.
6. Spratt J.S., Hoag M.G. Incidence of multiple primary cancers per man-year of follow up: 20-year review from the Ellis Fischel State Cancer Hospital. *Ann Surg*. 1966; 164(5): 775–84. DOI: 10.1097/00000658-196611000-00001.
7. Onaka T., Iwai F., Kato-Ogura A., et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection after allogeneic stem cell transplantation. *Clin case reports*. 2020; 8(9): 1791–2. DOI: 10.1002/CCR3.2984.
8. Oltolini C., Guidetti A., Ripa M., et al. Coronavirus Disease 2019 in Recipient of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Life-threatening Features Within the Early Post-engraftment Phase. *HemaSphere*. 2020; 4(4): 4. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000448.
9. Dellièrre S., Dudoignon E., Fodil S., et al. Risk factors associated with COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients: a French multicentric retrospective cohort. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 27(5): 790.e1–e5. DOI: 10.1016/J.CMI.2020.12.005.
10. Doná D., Torres Canizales J., Benetti E., et al. Pediatric transplantation in Europe during the COVID-19 pandemic: Early impact on activity and healthcare. *Clin Transplant*. 2020; 34(10). e14063 DOI: 10.1111/CTR.14063.
11. 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.

References

1. Chan J.F.W., Yuan S., Kok K.H., et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020; 395(10223): 514. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
2. Huang J., Lin H., Wu Y., et al. COVID-19 in posttransplant patients—report of 2 cases. *Am J Transplant*. 2020; 20(7): 1879–81. DOI: 10.1111/AJT.15896.
3. Matsuda S., Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology*. 2000; 47(2–3): 119–25. DOI: 10.1016/S0162-3109(00)00192-2.
4. McMurray R.W., Harisdangkul V. Mycophenolate Mofetil: Selective T Cell Inhibition. *Am J Med Sci*. 2002; 323(4): 194–6. DOI: 10.1097/00000441-200204000-00005.
5. Knight S.R., Morris P.J. Does the evidence support the use of mycophenolate mofetil therapeutic drug monitoring in clinical practice? A systematic review. *Transplantation*. 2008; 85(12): 1675–85. DOI: 10.1097/TP.0B013E3181744199.
6. Spratt J.S., Hoag M.G. Incidence of multiple primary cancers per man-year of follow up: 20-year review from the Ellis Fischel State Cancer Hospital. *Ann Surg*. 1966; 164(5): 775–84. DOI: 10.1097/00000658-196611000-00001.
7. Onaka T., Iwai F., Kato-Ogura A., et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection after allogeneic stem cell transplantation. *Clin case reports*. 2020; 8(9): 1791–2. DOI: 10.1002/CCR3.2984.
8. Oltolini C., Guidetti A., Ripa M., et al. Coronavirus Disease 2019 in Recipient of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Life-threatening Features Within the Early Post-engraftment Phase. *HemaSphere*. 2020; 4(4): 4. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000448.
9. Dellièrre S., Dudoignon E., Fodil S., et al. Risk factors associated with COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients: a French multicentric retrospective cohort. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 27(5): 790.e1–e5. DOI: 10.1016/J.CMI.2020.12.005.
10. Doná D., Torres Canizales J., Benetti E., et al. Pediatric transplantation in Europe during the COVID-19 pandemic: Early impact on activity and healthcare. *Clin Transplant*. 2020; 34(10). e14063 DOI: 10.1111/CTR.14063.
11. 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.

12. Passamonti F., Salvini M., Grossi P.A., et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Artic Lancet Haematol.* 2020; 7: 737–82. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30251-9.
13. Gavrilina O.A., Zakurdaeva K.A., Vasileva A.N., et al. Final Results of CHRONOS19 Observational Study in Patients with Hematologic Disease and COVID-19 in Russia. *Blood.* 2021; 138(Supplement 1): 4994. DOI: 10.1182/BLOOD-2021-152735.
14. Siniaev A.A., Popova M.O., Rogacheva Y.A., 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.
15. Daudt L.E., Corso M.C.M., Kerbaux M.N., et al. COVID-19 in HSCT recipients: a collaborative study of the Brazilian Society of Marrow Transplantation (SBTMO). *Bone Marrow Transplant* 2022; 57(3): 453–9. DOI: 10.1038/s41409-021-01561-x.
16. Ljungman P., Mikulska M., de la Camara R., et al. The challenge of COVID-19 and hematopoietic cell transplantation; EBMT recommendations for management of hematopoietic cell transplant recipients, their donors, and patients undergoing CAR T-cell therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55(11): 2071. DOI: 10.1038/S41409-020-0919-0.
17. NIH. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [31.03.2022].
18. Xu Z., Huang X. COVID-19 & Allogeneic Transplant: Activity and Preventive Measures for Best Outcomes in China. *Adv cell gene Ther.* 2020; 3(4): e94. DOI: 10.1002/ACG2.94.
19. Ayoub H.H., Mumtaz G.R., Seedat S., et al. Estimates of global SARS-CoV-2 infection exposure, infection morbidity, and infection mortality rates in 2020. *Glob Epidemiol.* 2021; 3: 100068. DOI: 10.1016/j.gloepi.2021.100068.
20. 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.
21. Schmidt-Hieber M., Schwarck S., Stroux A., et al. Immune reconstitution and cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation: the important impact of in vivo T cell depletion. *Int J Hematol.* 2010; 91(5): 877–85. DOI: 10.1007/S12185-010-0597-6.
22. Попова Н. Реконституция субпопуляций Т-клеток памяти у больных острыми лейкозами после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: автореф. дис. ... к.м.н. М., 2020.
23. Cordonnier C., Einarsdottir S., Cesaro S., et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis.* 2019; 19(6): e200–12. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30600-5.
24. NCCN National Comprehensive Cancer Network. Prevention and treatment of Cancer-Related Infections (Version 1.2021). <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1457>. 02.03.2022.
25. Khawaja F., Chemaly R.F., Dadwal S., et al. ASH-ASTCT COVID-19 Vaccination for HCT and CAR T cell recipients. <https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-vaccination-for-hct-and-car-t-cell-recipients>
26. COVID-19 vaccines. Version 8, January 3, 2022. [https://www.ebmt.org/sites/default/files/2022-01/COVID %20vaccines %20version %208.3 %20-%202022-01-03.pdf](https://www.ebmt.org/sites/default/files/2022-01/COVID%20vaccines%20version%208.3%20-%202022-01-03.pdf)
27. Logunov D.Y., Dolzhikova I. V., Shcheblyakov D. V., et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet.* 2021; 397(10275): 671. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.
12. Passamonti F., Salvini M., Grossi P.A., et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Artic Lancet Haematol.* 2020; 7: 737–82. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30251-9.
13. Gavrilina O.A., Zakurdaeva K.A., Vasileva A.N., et al. Final Results of CHRONOS19 Observational Study in Patients with Hematologic Disease and COVID-19 in Russia. *Blood.* 2021; 138(Supplement 1): 4994. DOI: 10.1182/BLOOD-2021-152735.
14. Siniaev A.A., Popova M.O., Rogacheva Y.A., 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.
15. Daudt L.E., Corso M.C.M., Kerbaux M.N., et al. COVID-19 in HSCT recipients: a collaborative study of the Brazilian Society of Marrow Transplantation (SBTMO). *Bone Marrow Transplant* 2022; 57(3): 453–9. DOI: 10.1038/s41409-021-01561-x.
16. Ljungman P., Mikulska M., de la Camara R., et al. The challenge of COVID-19 and hematopoietic cell transplantation; EBMT recommendations for management of hematopoietic cell transplant recipients, their donors, and patients undergoing CAR T-cell therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55(11): 2071. DOI: 10.1038/S41409-020-0919-0.
17. NIH. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [31.03.2022].
18. Xu Z., Huang X. COVID-19 & Allogeneic Transplant: Activity and Preventive Measures for Best Outcomes in China. *Adv cell gene Ther.* 2020; 3(4): e94. DOI: 10.1002/ACG2.94.
19. Ayoub H.H., Mumtaz G.R., Seedat S., et al. Estimates of global SARS-CoV-2 infection exposure, infection morbidity, and infection mortality rates in 2020. *Glob Epidemiol.* 2021; 3: 100068. DOI: 10.1016/j.gloepi.2021.100068.
20. 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.
21. Schmidt-Hieber M., Schwarck S., Stroux A., et al. Immune reconstitution and cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation: the important impact of in vivo T cell depletion. *Int J Hematol.* 2010; 91(5): 877–85. DOI: 10.1007/S12185-010-0597-6.
22. Popova N. Reconstitution of memory T-cell subpopulations in acute leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. PhD Thesis. Moscow, 2020. (In Russian).
23. Cordonnier C., Einarsdottir S., Cesaro S., et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis.* 2019; 19(6): e200–12. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30600-5.
24. NCCN National Comprehensive Cancer Network. Prevention and treatment of Cancer-Related Infections (Version 1.2021). <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1457>. 02.03.2022.
25. Khawaja F., Chemaly R.F., Dadwal S., et al. ASH-ASTCT COVID-19 Vaccination for HCT and CAR T cell recipients. <https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-vaccination-for-hct-and-car-t-cell-recipients>.
26. COVID-19 vaccines. Version 8, January 3, 2022. [https://www.ebmt.org/sites/default/files/2022-01/COVID %20vaccines %20version %208.3 %20-%202022-01-03.pdf](https://www.ebmt.org/sites/default/files/2022-01/COVID%20vaccines%20version%208.3%20-%202022-01-03.pdf)
27. Logunov D.Y., Dolzhikova I. V., Shcheblyakov D. V., et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet.* 2021; 397(10275): 671. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.

28. Гаврилина О.А., Васильева А.Н. Вакцинация от COVID-19 гематологических больных: обзор клинических рекомендаций. Гематология и трансфузиология. 2021; 66(3): 458–70. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-3-458-470.
29. Piñana J.L., López-Corral L., Martino R., et al. SARS-CoV-2-reactive antibody detection after SARS-CoV-2 vaccination in hematopoietic stem cell transplant recipients: Prospective survey from the Spanish Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cell Therapy Group. Am J Hematol. 2022; 97(1): 30–42. DOI: 10.1002/AJH.26385.
30. Ali H., Ngo D., Aribi A., et al. Safety and Tolerability of SARS-CoV2 Emergency-Use Authorized Vaccines for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Transplant Cell Ther. 2021; 27(11): 938.e1–e6. DOI: 10.1016/J.JTCT.2021.07.008.
31. Bergman P., Blennow O., Hansson L., et al. Safety and efficacy of the mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 in five groups of immunocompromised patients and healthy controls in a prospective open-label clinical trial. EBioMedicine. 2021; 74:103705. DOI: 10.1016/J.EBIOM.2021.103705.
32. 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. DOI: 10.1172/JCI141777.

Информация об авторах

Миронова Дарья Александровна*, гематолог отделения химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: mrnvdaria@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9230-6960>

Васильева Вера Алексеевна, кандидат медицинских наук, заведующая дневным стационаром иммунохимиотерапии после трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: vasilievava4@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0904-7385>

Дроков Михаил Юрьевич, кандидат медицинских наук, руководитель сектора научных исследований химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: mdrokov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9431-8316>

Чабеева Юлия Александровна, кандидат технических наук, заместитель заведующего информационно-аналитическим отделом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: uchabaeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

28. Gavrilina O.A., Vasileva A.N. Vaccination against COVID-19 for hematologic patients: A review of clinical guidelines. Gematologiya I Transfusiologiya. 2021; 66(3): 458–70. (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-3-458-470.
29. Piñana J.L., López-Corral L., Martino R., et al. SARS-CoV-2-reactive antibody detection after SARS-CoV-2 vaccination in hematopoietic stem cell transplant recipients: Prospective survey from the Spanish Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cell Therapy Group. Am J Hematol. 2022; 97(1): 30–42. DOI: 10.1002/AJH.26385.
30. Ali H., Ngo D., Aribi A., et al. Safety and Tolerability of SARS-CoV2 Emergency-Use Authorized Vaccines for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Transplant Cell Ther. 2021; 27(11): 938.e1–e6. DOI: 10.1016/J.JTCT.2021.07.008.
31. Bergman P., Blennow O., Hansson L., et al. Safety and efficacy of the mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 in five groups of immunocompromised patients and healthy controls in a prospective open-label clinical trial. EBioMedicine. 2021; 74:103705. DOI: 10.1016/J.EBIOM.2021.103705.
32. 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. DOI: 10.1172/JCI141777.

Information about the authors

Daria A. Mironova*, hematologist of Department of Hemoblastosis Chemotherapy and Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: mrnvdaria@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9230-6960>

Vera A. Vasilyeva, Cand. Sci. (Med.), head of the Day Hospital of Immunotherapy after Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation, hematologist, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: vasilievava4@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0904-7385>

Mikhail Yu. Drokov, Cand. Sci. (Med.), head of hemoblastosis chemotherapy, hematopoietic depression and bone marrow transplantation research sector, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: mdrokov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9431-8316>

Yuliya A. Chabaeva, Cand. Sci. (Tech.), deputy Head of the information and analytical Department, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: uchabaeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Кузьмина Лариса Анатольевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kuzlara@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

Паровичникова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: elenap@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 22.01.2024

Принята к печати: 19.02.2024

Larisa A. Kuzmina, Cand. Sci. (Med.), head of Department of Hemoblastosis Chemotherapy and Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: kuzlara@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

Elena N. Parovichnikova, Dr. Sci. (Med.), CEO National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: elenap@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

*** Corresponding author**

Received 22 Jan 2024

Accepted 19 Feb 2024