



ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
БИОФИЗИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ИМ. А.И. БУРНАЗЯНА
ФМБЦ РОССИИ

ISSN 2782-6430

КЛИНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

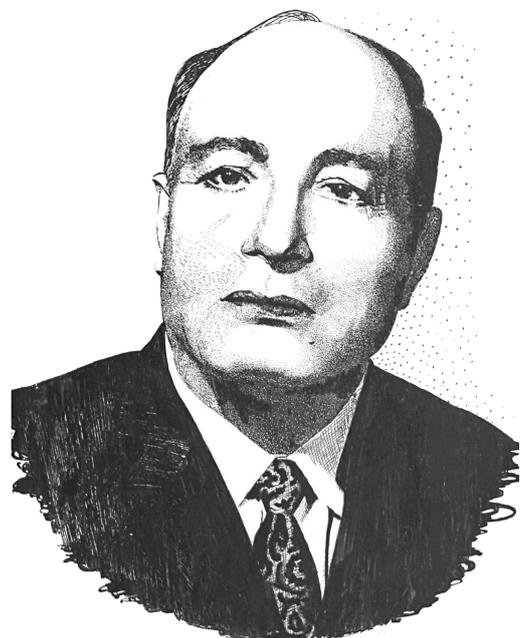
ФМБЦ им. А.И. Бурназяна

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center

CLINICAL BULLETIN

2024

№2



ХИРУРГИ ФМБЦ ИМ. А.И. БУРНАЗЯНА ПОЛУЧИЛИ ПАТЕНТ НА НОВЫЙ СПОСОБ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ЦИРРОЗЕ

Группой авторов наших врачей в составе члена-корреспондента РАН, профессора, заместителя главного врача по хирургии Сергей Восканяна, руководителя Центра новых хирургических технологий Ильи Кольшева, а также заведующего хирургическим отделением №2 Алексея Артемьева был разработан новый способ трансплантации печени.

Тяжелое заболевание печени (цирроз) может быть вызвано вирусными гепатитами, которые во всем мире представляют собой существенную и неразрешенную до конца проблему. Поздняя диагностика, несвоевременное начало лечения, неверный выбор препаратов, неэффективность лечения приводят к тому, что единственным способом спасти человека становится трансплантация печени — операция, при которой больная печень удаляется полностью, а вместо нее имплантируется новый здоровый орган, который может быть получен как от посмертного донора, так и от родственника.

В последнем случае донор отдает правую половину своей печени, после операции оставаясь полностью здоровым человеком. Однако родственная трансплантация не всегда может быть осуществлена, так как особенности строения

печени донора могут существенно затруднять или полностью ограничить возможность выполнения операции.

Так, например, строение печеночных вен является глубоко переменным, и в некоторых центрах трансплантации вынуждены отказываться в донорстве на основании сложности анатомии венозной системы печени.

Врачами была предложена, успешно применена на целой серии пациентов и позже запатентована оригинальная разработка, позволяющая разрешать самые сложные анатомические задачи и таким образом имплантировать те трансплантаты, которые ранее, да и до сих пор, в некоторых клиниках считались и считаются непригодными.

Новый способ позволит оказывать помощь большему числу пациентов с циррозом печени, которым ранее было отказано в трансплантации.



КЛИНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. № 2

Периодичность издания: четыре выпуска в год

Учредитель и издатель:

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Государственный научный центр Российской Федерации,
Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна

Миссия журнала – публикация научных статей и обзоров по проблемам профилактики, диагностики, передовых методов диагностики лечения и реабилитации больных с онкологическими, хирургическими, кардиологическими, неврологическими, гематологическими заболеваниями, травматологии, анестезиологии и реанимации.

Цель журнала – освещение передовых достижений клинической медицины для оказания методической помощи широкому кругу клинических специалистов.

Главный редактор: *Самойлов Александр Сергеевич* – д.м.н., проф., член-корр. РАН;
Заместитель главного редактора: *Олесова Валентина Николаевна* – д.м.н., профессор;
Научный редактор: *Праскурничий Евгений Аркадьевич* – д.м.н., профессор.

Редакционная коллегия https://klinvest.fmbafmbc.ru/edit_ru

Азимова Ю.Э. – д.м.н., ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии».
Астрелина Т.А. – д.м.н., профессор, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России.
Ахаладзе Г.Г. – д.м.н., профессор, ФГБУ РНЦ рентгенодиагностики МЗ РФ.
Восканян С.Э. – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России.
Дубров В.Э. – д.м.н., профессор, ГОУ ВПО «МГУ им. М.В. Ломоносова».
Ефанов М.Г. – д.м.н., профессор, МКНЦ им. А.С. Логанова ДЗМ.
Журавель С.В. – д.м.н., профессор, ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».
Ионова Е.А. – д.м.н., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России.
Казиков В.Ф. – д.м.н., профессор, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России.
Колбахова С.Н. – к.м.н., доцент, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Петинати Н.А. – к.м.н., ФГБУ НИИЦ гематологии МЗ РФ.
Полугаев К.А. – д.м.н., доцент, ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».
Рогачева Е.Р. – д.м.н., профессор, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России.
Рылова Н.В. – д.м.н., профессор, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России.
Серета А.П. – д.м.н., профессор, ФГБУ НИИЦ травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена МЗ РФ.
Синкин М.В. – к.м.н., ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».
Хабарина Н.В. – д.м.н., доцент, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России.
Шахнович П.Г. – д.м.н., ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управделами Президента РФ.
Шейх Ж.В. – д.м.н., профессор, ГБУЗ «ГКБ имени С.П. Боткина» ДЗМ.

Редакционный совет https://klinvest.fmbafmbc.ru/edit_ru

Джабер Ибрагим (Jaber Ibrahim) – профессор ортопедии и хирургии суставов медицинского факультета Дамасского университета (Сирия).
Дидковский Николай Антонович – д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, руководитель лаборатории клинической иммунологии ФГБУ ФНКЦ физико-химической медицины ФМБА России.
Киочи Такаори (Kioichi Takaoi) – MD, PhD, FACS, FMAS(N) IASGO Secretary General Department of Surgery Kyoto University Hospital Kyoto, Japan (Япония).
Котельников Геннадий Петрович – д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии Самарского государственного медицинского университета.
Кульчицкая Детелина Борисова – д.м.н., профессор кафедры восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии, сестринского дела с курсом спортивной медицины МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России, профессор ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии МЗ РФ.

Никола Владимир Владимирович – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии I Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского.
Ридэн Татьяна Владимировна – д.м.н., профессор, эксперт ГБУЗ НПКЦ диагностики и телемедицинских технологий ДЗМ, врач радиолог Центрального института диагностической и интервенционной радиологии Клиники г. Людвигсхафен-на-Рейне (Германия). Член ESR, POP.
Стоянович Людмила – MD, PhD, профессор Белградского университета (Сербия).
Федорова Наталья Владимировна – д.м.н., профессор кафедры неврологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.
Фехсе Борис – профессор, доктор медицины, научный руководитель Центра онкологии Междисциплинарной клиники и поликлиники трансплантации стволовых клеток Униклиники Гамбург-Эппендорф (Германия).

Журнал входит в перечень рецензируемых научных журналов и изданий ВАК, индексируется в РИНЦ

Осуществляется контроль заимствований и плагиата. Журнал придерживается политики открытого рецензирования. Все выпуски журнала находятся в открытом доступе. Плата за публикации не взимается.

Электронная версия журнала: <https://klinvest.fmbafmbc.ru/vypuski-jornal-ru>

Правила рецензирования: https://klinvest.fmbafmbc.ru/review_ru

Правила представления рукописей для опубликования в журнале: https://klinvest.fmbafmbc.ru/rules_ru

Компьютерная верстка и техническое редактирование Лихачева С.К.

Адрес редакции журнала: 123098, Москва, ул. Живописная, 46; Телефон: (499) 190-59-60; E-mail: rcdm@mail.ru

Сайт журнала: <http://klinvest.fmbafmbc.ru/>

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре. Рег. номер: ПИ № ФС77-82512 от 23 декабря 2021 г.

Подписано в печать 25.06.2024. Формат 60×90/8 Печать офсетная. 8.25 печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 2024

Отпечатано в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 123098, Москва, ул. Живописная, 46

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center

CLINICAL BULLETIN

Klinicheskii Vestnik

2024. № 2

Frequency of publication: four issues per year

Founder & publisher:

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia

Mission – publication of scientific articles and reviews on the problems of prevention, diagnosis, advanced methods of diagnostics and treatment and rehabilitation of patients with oncological, surgical, cardiological, neurological, hematological diseases, traumatology, anesthesiology and resuscitation.
Purpose – inform about advanced achievements of clinical medicine to provide methodological assistance a wide range of clinical professionals.

Editor-in-Chief: *Samoylov A.S.* – Dr. Sci. Med., Prof., Corresponding Member of RAS;

Deputy Editor-in-Chief: *Olesova V.N.* – Dr. Sci. Med., Prof.;

Deputy Editor-in-Chief for Science: *Praskurnichiy E.A.* – Dr. Sc. (Med.), Prof..

Editorial Board https://klinvest.fmbafmbc.ru/edit_ru

Azimova Ju. Ed. –

Dr. Sc. (Med.), Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia.

Astrelina T.A. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Ahaladze G.G. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Russian Scientific Center of Roentgenology & Radiology, Moscow, Russia.

Voskanyan S.E. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Corresponding member of RAS, A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Dubrov V.E. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Lomonosov Moscow State University, Russia.

Efanov M.G. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., A.S. Loginov MCSC, Moscow, Russia.

Zhuravel' S.V. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia.

Ionova E.A. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Kazakov V.F. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Kolbahova S.N. –

PhD (Med.), Assoc. Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Petinati N.A. –

PhD (Med.), National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russia.

Popugayev K.A. –

Dr. Sc. (Med.), Assoc. Prof., N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia.

Rogacheva E.R. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Rylova N.V. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Sereda A.P. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., R.R. Vreden Institute of Traumatology and Orthopedics named, Moscow, Russia.

Sinkin M.V. –

PhD (Med.), N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia.

Khobarina N.V. –

Dr. Sc. (Med.), Associate Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Shakhnovich P.G. –

Dr. Sc. (Med.), Central Clinical Hospital of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation.

Sheikh Zh.V. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia.

Editorial Council https://klinvest.fmbafmbc.ru/edit_ru

Jaber Ibrahim –

Professor of the Orthopedics and Joint Surgery of the Medical Faculty of Damascus University

Didkovskiy Nikolay Antonovich –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Honored doctor of the Russian Federation, Head of the Laboratory of Clinical Immunology of the FSBI Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of the of the FMBA of Russia

Kioichi Takaori –

MD, PhD, FACS, FMAS(H) IASGO Secretary General Department of Surgery Kyoto University Hospital Kyoto, Japan

Kotelnikov Gennady Petrovich –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Academician of RAS, Head of the Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery of the Samara State Medical University

Kulchitskaya Detelina Borisovna –

Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Restorative Medicine, Balneology and Physiotherapy, Nursing with a course of sports medicine of the MBU ICE of A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of Russia, Professor at the FSBI "National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Nikoda Vladimir Vladimirovich –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Chief scientific officer of the Resuscitation and Intensive Care Department of the First Russian Scientific Centre of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky

Riden Tatyana Vladimirovna –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Expert-adviser of the FSBI Scientific and practical clinical center of diagnostics and telemedicine technologies of the Moscow Department of Healthcare, radiologist of the Institute of Diagnostic and Interventional Radiology Clinics in Ludwigshafen am Rhein, Member of the ESR, RSR.

Stoyanovich Lyudmila –

MD, PhD, Professor at the University of Belgrade

Fedorova Nataliya Vladimirovna –

Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Neurology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Fehse Boris –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Scientific director of the The Center for Oncology and the Department of Stem Cell Transplantation of the University Medical Center Hamburg-Eppendorf

The Journal is in the leading scientific journals of the Supreme Examination Board (VAK), RSCI

Control is carried out of borrowings and plagiarism. The journal adheres to the policy of open review. All issues of the journal are in the public domain. Publication is free of charge.

Electronic version of the journal: <https://klinvest.fmbafmbc.ru/vypuski-jornal-ru>
Reviews of articles are presented on the NDЛ website: https://klinvest.fmbafmbc.ru/review_ru
Requirements: https://klinvest.fmbafmbc.ru/rules_ru

Computer-aided makeup: Likhacheva S.K.

Editorial Office Address: 46, Zhivopisnaya st., Moscow, Russia, 123098. Phone: (499) 190-59-60. E-mail: rdm@mail.ru

The journal website: <http://klinvest.fmbafmbc.ru/>

The journal is registered by ROSKOMNADZOR. Reg. No.: PI No FS77-82512 dated december 23, 2021.

Signed to print 25.06.2024. Format 60×90/8. Offset printing. 8.25 printed sheets. 1000 copies. Order 2023

Printed by SRC-FMBC. 123098, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

СОДЕРЖАНИЕ

- СПОРТИВНАЯ МЕДИЦИНА
- 5 **Влияние дефицита витамина Д на физическую форму и работоспособность спортсменов**
Самойлов А.С., Рылова Н.В., Жолинский А.В., Большаков И.В.
- 11 **Противодействие допингу в спорте в практике врача: направления, проблемы, решения**
Деревоедов А.А., Рылова Н.В., Жолинский А.В., Феценко В.С., Высотский И.Э., Выходец И.Т., Павлова А.А.
- 16 **Щелочная фосфатаза в патологии организма человека. Обзор литературы. Помощь практическому врачу**
Ильин А.А., Даурбекова С.И., Закрой В.О., Богданова Т.М.
- ГЕМАТОЛОГИЯ
- 23 **Коронавирусная инфекция COVID-19 у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: обзор литературы и собственные опыт**
Гришина Е.Ю., Мисюрин Е.Н., Желнова Е.И., Булыгина В.И., Астрелина Т.А.
- 31 **Коронавирусная инфекция COVID-19 у пациентов с острым миелоидным лейкозом старшей возрастной группы: обзор литературы и собственные опыт**
Шимановская Л.Т., Мисюрин Е.Н., Барях Е.А., Желнова Е.И., Чуднова Т.С., Булыгина В.И., Астрелина Т.А.
- 44 **Коронавирусная инфекция COVID-19 у пациентов с множественной миеломой: обзор литературы и собственные опыт**
Якимец В.Н., Мисюрин Е.Н., Желнова Е.И., Толстых Т.Н., Булыгина В.И., Астрелина Т.А.
- ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ
- 53 **Оценка точности автоматического сфигмоманометра с манжетой диапазона «17-22» при измерениях у взрослых людей с окружностью плеча 22 сантиметра и мене**
Посохов И.Н., Орлова О.С., Суходолова Е.А., Лысцева А.В.
- 57 **Оценка точности автоматического сфигмоманометра с манжетой «360°» при измерениях у взрослых людей с окружностью плеча 22 сантиметра и менее**
Посохов И.Н., Орлова О.С., Лысцева А.В., Суходолова Е.А.
- 61 **Саркоидоз, трудности диагностики**
Орлова О.С., Посохов И.Н., Османов Э.М.

CONTENTS

- SPORTS MEDICINE 5 **The Effect of Vitamin D Deficiency on the Physical Fitness and Performance of Athletes**
Samoylov A.S., Rylova N.V., Zholinskiy A.V., Bolshakov I.V.
- 11 **Countering Doping in Sports in The Practice of a Doctor: Directions, Problems, Solutions**
Derevoedov A.A., Rylova N.V., Zholinsky A.V., Feshchenko V.S., Vysotsky I.E., Vykhodets I.T., Pavlova A.A.
- 16 **Alkaline Phosphatase in the Pathology of the Human Body. Literature Review. Assistance to a Practical Doctor**
Ilyin A.A., Daurbekova S.I., Zakroj V.O., Bogdanova T.M.
- HEMATOLOGY 23 **Covid-19 Coronavirus Infection in Patients after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Literature Review and Own Experience**
Grishina E.Yu., Misyurina E.N., Zhelnova E.I., Bulygina V.I., Astrelina T.A.
- 31 **Coronavirus Infection COVID-19 in Patients with Acute Myeloid Leukemia of the Older Age Group: Literature Review and Own Experience**
Szymanovskaya L.T., Missurina E.N., Baryah E.A., Jelnova E.I., Chudnova T.S., Bulygina V.I., Astrelina T.A.
- 44 **Covid-19 Coronavirus Infection in Patients with Multiple Myeloma: Literature Review and Own Experience**
Yakimets V.N., Missyurina E.N., Jelnova.E.I., Tholstyh T.N., Bulygina V.I., Astrelina T.A.
- INTERNAL DISEASES 53 **Validation of an Automatic Sphygmomanometer with Cuff Range of “17-22” for Measurements in Adults with Upper Arm Circumference of 22 Centimeters or Less**
Posokhov I.N., Orlova O.S., Sukhodolova E.A., Lystseva A.V.
- 57 **Validation of an Automatic Sphygmomanometer with “360°” Cuff for Measurements in Adults with Upper Arm Circumference of 22 Centimeters or Less**
Posokhov I.N., Orlova O.S., Lystseva A.V., Sukhodolova E.A.
- 61 **Sarcoidosis, Difficulties in Diagnosis**
Orlova O.S., Posokhov I.N., Osmanov E.M.

А.С. Самойлов¹, Н.В. Рылова^{1,2}, А.В. Жолинский², И.В. Большаков¹

ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА Д НА ФИЗИЧЕСКУЮ ФОРМУ И РАБОТОСПОСОБНОСТЬ СПОРТСМЕНОВ

¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва²Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Рылова Наталья Викторовна: rilovanv@mail.ru

Резюме

Цель: Исследование влияния дефицита витамина Д на физическую форму и работоспособность спортсменов.

Материал и методы: Выполнен анализ данных отечественной и зарубежной литературы о влиянии дефицита витамина Д на физическую форму и работоспособность спортсменов. Поиск проводился с использованием электронных баз данных MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science, eLIBRARY за период с 2007 г. по 2022 г. Для поиска мы использовали ключевые слова и их сочетания: «спортсмены», «физическая работоспособность», «стрессовый перелом», «витамин Д». Всего проанализировано 33 источника.

Результаты: Витамин Д играет важную роль в организме человека. При его дефиците у спортсменов наблюдаются повышение риска травм, снижение функциональных способностей мышц и увеличение риска стрессовых переломов костей. Длительный и выраженный дефицит данного витамина у спортсменов приводит к ухудшению общего самочувствия, нарушению функционирования практически всех систем организма, снижению уровня работоспособности и спортивной результативности. Основополагающим методом лечения и профилактики дефицита витамина Д у спортсменов является коррекция образа жизни, тренировочного графика и прием специализированных добавок, содержащих холекальциферол.

Обсуждение: Необходимое количество потребления холекальциферола варьируется от 400 до 2000 МЕ/день в зависимости от многих факторов, включая продолжительность пребывания на солнце в течение дня, возраст, пол, выраженность дефицита, этническую принадлежность и т.д. Спортсменам необходимо также потреблять достаточное количество микро- и макроэлементов, особенно кальция и магния. При приеме холекальциферола следует принимать во внимание возможность интоксикации, которая возникает вследствие потребления чрезмерного количества добавок этого витамина.

Выводы: На данный момент в связи с широкой распространенностью дефицита витамина Д у спортсменов и его негативным влиянием на здоровье и работоспособность атлета существует необходимость проведения более активных мероприятий, направленных на своевременную диагностику данного гиповитаминоза и его лечение.

Ключевые слова: спортсмены, физическая работоспособность, холекальциферол, стрессовый перелом, витамин Д

Для цитирования: Самойлов А.С., Рылова Н.В., Жолинский А.В., Большаков И.В. Влияние дефицита витамина Д на физическую форму и работоспособность спортсменов // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №2. С. 05–10. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-2-05-10

A.S. Samoylov¹, N.V. Rylova^{1,2}, A.V. Zholinskiy², I.V. Bolshakov¹

The Effect of Vitamin D Deficiency on the Physical Fitness and Performance of Athletes

¹International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia²Federal scientific and clinical center for sports medicine and rehabilitation of the FMBA of Russia, Moscow

Contact person: Rylova Natal'ya Victorovna: rilovanv@mail.ru

Abstract

Purpose: Study of the effect of vitamin D deficiency on the physical fitness and performance of athletes, as well as providing up-to-date information on the diagnosis and treatment of this hypovitaminosis.

Material and methods: The data of domestic and foreign literature on the effect of vitamin D deficiency on the physical form and performance of athletes were analyzed. The search was carried out using electronic databases MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science, eLIBRARY for the period from 2007 to 2022. For the search, we used keywords and their combinations: "athletes", "physical performance", "stress fracture", "vitamin D". A total of 33 sources were analyzed.

Results: Vitamin D plays an important role in the human body. With its deficiency in athletes, there is an increase in the risk of injury, a decrease in the functional abilities of muscles and an increase in the risk of stress fractures of bones. A prolonged and pronounced deficiency of this vitamin in athletes leads to a deterioration in general well-being, a disruption in the functioning of almost all body systems, a decrease in the level of working capacity and sports performance. The fundamental method of treatment and prevention of vitamin D deficiency in athletes is the correction of lifestyle, training schedule and the use of specialized supplements containing cholecalciferol.

Discussion: The required amount of cholecalciferol intake varies from 400 to 2000 IU / day, depending on many factors, including the amount of sun exposure during the day, age, gender, severity of deficiency, ethnicity, etc. Athletes also need to consume sufficient amounts of micro- and macronutrients, especially calcium and magnesium. When taking cholecalciferol, one should take into account the possibility of intoxication, which occurs due to the consumption of excessive amounts of supplements of this vitamin.

Conclusions: At the moment, due to the widespread prevalence of vitamin D deficiency in athletes and its negative impact on the health and performance of an athlete, there is a need for more active measures aimed at the timely diagnosis of this hypovitaminosis and its treatment.

Keywords: *athletes, physical performance, cholecalciferol, stress fracture, vitamin D*

For citation: Samoylov AS, Rylova NV, Zholinskiy AV, Bolshakov IV. The Effect of Vitamin D Deficiency on the Physical Fitness and Performance of Athletes A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.2:05-10. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-2-05-10

Введение

Для спортсменов питание является важным фактором, обуславливающим поддержание оптимальной физической работоспособности и быстрое восстановление организма после соревнований и тренировок. Поэтому атлетам для удовлетворения потребностей в питательных веществах требуется разнообразный, сбалансированный по своему составу рацион, включающий качественные пищевые продукты и различные добавки. Однако несмотря на адекватное потребление ключевых питательных субстанций (белки, жиры и углеводы), у спортсменов все же может развиваться дефицит определенных веществ, что может негативно сказаться на их самочувствии, физической работоспособности и спортивной результативности. В последнее время в спортивном питании уделяется все больше внимания потреблению витамина Д [1]. Данное вещество играет важную роль в поддержании общего состояния здоровья человека. Было показано, что витамин Д участвует в иммунных процессах, воспалительных реакциях, росте клеток, синтезе белков и гормонов, мышечно-скелетной регуляции, а также способствует поддержанию оптимального состояния опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой системы [2, 3].

Витамин Д существует в двух биологически неактивных формах: холекальциферол (витамин Д₃) и эргокальциферол (витамин Д₂). Холекальциферол синтезируется в коже в результате взаимодействия ультрафиолетового излучения с 7-дегидрохолестеролом, который хранится внутри плазматической мембраны каждой клетки кожи. Эргокальциферол в свою очередь поступает в организм при употреблении богатых белком продуктов, таких как яичный желток, грибы, рыба и молочные продукты [1]. Вышеупомянутые формы витамина Д биологически инертны и должны пройти два этапа гидроксирования в организме для активации, в результате чего образуются кальцитриол и кальцитриол. Активный метаболит (кальцитриол) далее транспортируется через кровоток с помощью специфических белков, достигая многочисленных скелетных и внескелетных органов-мишеней [4]. Последняя реакция гидроксирования протекает преимущественно в почках, однако может также происходить в других тканях организма, в которых присутствует фермент CYP27B1. По последним данным кальцитриол воздействует на ткани организма не только через эндокринный путь, но и через аутокринный, модулируя активность до 2000 генов [5].

В настоящее время существует большая проблема гиповитаминоза витамина Д. По разным оцен-

кам более одного миллиарда человек в мире страдают от дефицита данного вещества и связанных с ним заболеваний [6]. При этом наблюдается тенденция к прогрессивному росту распространенности данной патологии среди населения, в том числе в популяции спортсменов. Последние данные свидетельствуют о том, что среди спортсменов распространенность недостаточности и дефицита витамина Д составляет от 26% до 80% [1]. Принимая во внимание колоссальный уровень нагрузок, которым подвергаются профессиональные атлеты, и повышенные требования к физической работоспособности, крайне важна своевременная диагностика гиповитаминоза и его лечение. Целью нашего обзора явилось исследование влияния дефицита витамина Д на физическую форму и работоспособность спортсменов, а также предоставление актуальной информации по вопросам диагностики и лечения данного гиповитаминоза.

Цель

Исследование влияния дефицита витамина Д на физическую форму и работоспособность спортсменов.

Материал и методы

Выполнен анализ данных отечественной и зарубежной литературы о влиянии дефицита витамина Д на физическую форму и работоспособность спортсменов. Поиск проводился с использованием электронных баз данных MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science, eLIBRARY за период с 2007 г. по 2022 г. Для поиска мы использовали ключевые слова и их сочетания: «спортсмены», «физическая работоспособность», «стрессовый перелом», «витамин Д». Всего проанализировано 33 источника.

Результаты

Витамин Д и костно-мышечная система

Основными функциями витамина Д является поддержание гомеостаза кальция и фосфатов в сыворотке крови и обеспечение оптимального роста и развития костей. Хронический дефицит данного витамина приводит к вторичному гиперпаратиреозу, что может вызвать чрезмерную мобилизацию кальция из костей и снижение их минеральной плотности [1]. Было исследовано, что длительный недостаток витамина Д может привести к возникновению стрессовых переломов у спортсменов [7]. Сообщается, что частота стрессовых переломов у спортсменов с низким уровнем витамина Д была на 12% выше, чем у спортсменов с нормальным уровнем витамина Д [8]. При этом в другом недавнем исследовании авторы продемон-

стрировали, что включение в рацион добавок витамина Д снижает частоту стрессовых переломов с 7,51% до 1,65% у спортсменов с установленной недостаточностью или дефицитом витамина Д [9]. Существуют данные, свидетельствующие о замедлении лечения повреждения костей при недостатке данного витамина [10]. Также стоит отметить, что дефицит витамина Д повышает риск возникновения острых травм связок, хрящей, мышц и сухожилий. По результатам исследования 76,5% пациентов с травмами связок и хрящей и 54,6% пациентов с травмами мышц/сухожилий имели низкий уровень витамина Д в крови [11]. Конкретные механизмы повышения травматизма мягких тканей при данном авитаминозе нуждаются в дальнейших исследованиях.

Весьма важно рассмотреть влияние витамина Д на мышечную функцию. Было показано, что холекальциферол может снижать выраженность острых мышечных повреждений, вызванных высокоинтенсивными упражнениями. Сообщается о более быстром восстановлении мышечной силы после интенсивных тренировок у спортсменов с высоким уровнем кальцидиола в сыворотке перед тренировкой [12]. Кроме того, было обнаружено, что 93% спортсменов с общими клиническими симптомами неспецифической мышечно-скелетной боли имели дефицит витамина Д [13]. Такие эффекты витамина Д могут быть опосредованы его противовоспалительной и антиоксидантной активностью. Было установлено, что высокий уровень кальцидиола в сыворотке связан со снижением продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, интерферон- γ , интерлейкин-2 и TNF- α) и увеличением продукции противовоспалительных цитокинов (трансформирующий фактор роста, интерлейкины-4, -10 и -13). Также содержание кальцидиола в крови отрицательно коррелирует с содержанием активных форм кислорода [14].

Недавние исследования показывают, что недостаточность витамина Д в значительной степени связана с физической работоспособностью спортсменов, особенно с такими показателями как мощность и сила. Сообщается о том, что профессиональные футболисты с тяжелым дефицитом холекальциферола имели более низкие значения пикового крутящего момента в недоминантной ноге по сравнению с теми спортсменами, у которых уровень витамина Д был в пределах нормы [15]. В другом исследовании была обнаружена значительная корреляция между уровнем витамина Д в сыворотке крови и такими показателями работоспособности, как вертикальный прыжок, прыжок в обратном направлении и время спринта [16]. Положительные эффекты холекальциферола на физическую работоспособность вероятно объясняются тем, что витамин Д является мощным модулятором физиологических процессов в скелетных мышцах. Данный витамин активирует экспрессию генов, влияющих на рост и дифференцировку мышечной ткани, содержащей преимущественно быстросокращающиеся волокна (тип II) [1]. Было исследовано, что холекальциферол за счет геномного механизма спо-

собствует пролиферации и дифференцировке мышечных клеток, а с помощью нетранскрипционного сигнального пути усиливает взаимодействие между миозином и актином в саркомере, увеличивая силу мышечного сокращения [1]. Также витамин Д может способствовать транспорту кальция из саркоплазматического ретикулума и увеличению эффективности его связывания в участках, ответственных за мышечное сокращение, что ведет к улучшению контрактильной функции скелетной мускулатуры [17]. При исследовании биоптатов мышц у лиц с дефицитом витамина Д были обнаружены увеличенные межфибриллярные пространства, жировая инфильтрация и признаки фиброза [13].

Таким образом, адекватное потребление витамина Д является важным фактором поддержания оптимального состояния костной и мышечной тканей. При его дефиците наблюдаются повышение риска травм, снижение функциональных способностей мышц и увеличение риска стрессовых переломов костей.

Витамин Д и другие системы организма

Помимо чрезвычайно важной роли витамина Д в обеспечении здоровья скелетно-мышечного аппарата, холекальциферол также необходим для адекватного функционирования других систем организма. Существуют данные, свидетельствующие о связи недостаточности витамина Д с нарушением функции легких, астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [18]. Было показано, что дефицит витамина Д приводит к уменьшению объема легких и повышению реактивности дыхательных путей [1]. Таким образом, холекальциферол способствует целостности альвеолярной структуры и улучшению кислородного обмена.

Были представлены научные доказательства того, что дефицит витамина Д имеет долгосрочные неблагоприятные последствия для сердечно-сосудистой системы. Недостаточность витамина Д отрицательно влияет на сократительную способность сердца, содержание сердечного коллагена и созревание сердечной ткани [1]. Вероятным механизмом негативного влияния гиповитаминоза на сердечную функцию является развитие гипертрофии левого желудочка, вызванной повышением уровня паратиреоидного гормона. Данная гипертрофия может изменять наполняющую способность желудочка и фракцию выброса, что может привести к возможной гипоксии мышечной ткани и снижению спортивных результатов [19]. Также было обнаружено отрицательное влияние дефицита витамина Д на функцию сосудов. Недостаточность холекальциферола связана с повышенной жесткостью артерий, эндотелиальной дисфункцией в кровеносных сосудах, повышением артериального давления и развитием атеросклероза [20]. Таким образом, сочетание изменений в сердечно-сосудистой и дыхательной системах при дефиците витамина Д обуславливает отрицательное влияние данного гиповитаминоза на выносливость и аэробные способности спортсмена. Было исследовано, что низкий уровень витамина Д

у спортсменов снижает субмаксимальную физическую работоспособность, измеренную на беговой дорожке-эргометре [21]. В другом исследовании авторы сообщили, что у футболистов с установленным дефицитом холекальциферола после приема добавок витамина Д в течение 8 недель наблюдалось улучшение показателей максимального потребления кислорода (МПК) на 20% [22]. При этом была обнаружена значительная положительная корреляция между уровнями витамина Д и МПК.

Весьма важно рассмотреть роль витамина Д в функционировании центральной и периферической нервной системы. Рецепторы к витамину Д присутствуют во всех отделах головного мозга, включая первичную моторную кору, которая является областью, ответственной за координацию движений. Холекальциферол влияет на дифференцировку, созревание и рост нейронов. Он также оказывает прямое нейропротекторное действие за счет регуляции синтеза белков, которые принимают непосредственное участие в передаче нервных импульсов [23]. Влияние витамина Д на ГАМКергический тонус, а также на синтез и секрецию серотонина и дофамина имеет важное значение для улучшения мышечной координации и предотвращения центральной усталости - состояния, связанного с повышенной синаптической концентрацией некоторых нейротрансмиттеров [1]. Недавние исследования показывают, что дефицит холекальциферола также может привести к гипериннервации и ноцицептивной гиперчувствительности в глубоких мышечных тканях и потере равновесия без влияния на мышечную силу или кожную ноцицептивную реакцию [24]. Существует предположение, что гиперчувствительность в глубоких мышечных слоях может вызвать ложное появление миалгии во время физической активности и снизить работоспособность у людей с дефицитом витамина Д [1].

В различных исследованиях доказано, что витамин Д влияет на активность врожденного и адаптивного иммунитета. Рецепторы к данному витамину обнаруживаются в клетках, участвующих в иммунном ответе, включая Т- и В-лимфоциты, моноциты, макрофаги и нейтрофилы [6]. Дефицит холекальциферола может быть связан с повышенным риском развития инфекционных заболеваний (простуда, грипп, гастроэнтерит) и возникновением аутоиммунных расстройств [25]. Также, как было сказано выше, холекальциферол может уменьшать интенсивность воспалительной реакции за счет своего ингибирующего действия на выработку провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-2, -6, интерферон и фактор некроза опухоли [14]. Показано, что дефицит витамина Д связан с повышенным уровнем эозинофилов и IgE, что обуславливает более тяжелое течение астмы как у взрослых, так и у детей [6].

Была обнаружена связь между некоторыми эндокринными заболеваниями и уровнем витамина Д. Установлено, что дефицит холекальциферола оказывает отрицательное воздействие на чувствительность тканей к инсулину и функцию бета-кле-

ток у людей с риском развития диабета 2 типа. Более того, поддержание адекватного уровня витамина Д, по-видимому, улучшает гликемический контроль и чувствительность к инсулину у больных диабетом 1 и 2 типа и у здоровых людей, в том числе и спортсменов [26]. Сообщалось также о связи между низким уровнем витамина Д и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (тиреоидит Хашимото и т.д.) [6].

Таким образом, витамин Д играет важную роль в поддержании оптимального функционирования практически всех систем организма. При его дефиците наблюдается нарушение множества физиологических процессов, что отражается на общем самочувствии, уровне работоспособности и спортивной результативности.

Обсуждение

В настоящее время наиболее подходящим методом исследования содержания витамина Д в организме и диагностики его дефицита является определение концентрации в крови уровня общего 25-гидроксивитамина Д (кальцидиол) [27]. По наиболее распространенной классификации о дефиците данного витамина свидетельствует снижение концентрации кальцидиола менее 30 нмоль/л, недостаточность диагностируется при концентрации от 30 до 50 нмоль/л, уровень от 50 до 125 нмоль/л считается оптимальным. При получении значений концентрации кальцидиола в крови более 125 нмоль/л можно сделать заключение о гипервитаминозе витамина Д [28]. Средняя продолжительность жизни кальцидиола в плазме составляет примерно 15–20 дней, что обуславливает его популярность в качестве индикатора для диагностики гиповитаминоза [1]. При этом важно понимать, что концентрация кальцидиола отражает уровень потребления и синтеза витамина Д, а не его непосредственное содержание в тканях. Данная особенность может затруднить интерпретацию результатов при первичном обследовании атлета. В отличие от кальцидиола, 1,25-дигидроксивитамин Д (кальцитриол) обладает меньшей стабильностью (среднее время жизни составляет до 15 часов) и поэтому не является надежным индикатором уровня витамина Д в организме. Также регулируются паратиреоидным гормоном, что обуславливает снижение его уровня только в случае возникновения серьезного дефицита витамина Д [27]. Весьма перспективен метод измерения концентрации фракции 25-гидроксивитамина Д, которая не связана с белками плазмы и проявляет биологическую активность, т.е. может проходить через клеточную мембрану и, следовательно, выполнять свою функцию [29]. Эффективность, точность и возможность применения данного метода в клинических условиях нуждаются в дальнейших исследованиях.

Основополагающим методом лечения и профилактики дефицита витамина Д у спортсменов является коррекция образа жизни и тренировочного графика. Атлетам рекомендуется регулярно пребывать на солнце (минимум 30 минут ежедневно) и

употреблять продукты, богатые эргокальциферолом (лосось, сардины, сельдь и красное мясо) [1, 2]. Однако воздействия солнечного света и приема пищи может быть недостаточно для синтеза витамина Д, что диктует необходимость приема специализированных добавок. Среди различных добавок витамина Д рекомендуется к употреблению витамин D3 (холекальциферол), так как он характеризуется большей стабильностью, биодоступностью и абсорбцией по сравнению с другими формами [14]. Необходимое количество потребления холекальциферола варьируется от 400 до 2000МЕ/день в зависимости от многих факторов, включая продолжительность пребывания на солнце в течение дня, возраст, пол, выраженность дефицита, этническую принадлежность и т.д. [30]. Недавние исследования показали, что в некоторых случаях спортсменам может потребоваться прием более 10 000 МЕ витамина Д в сутки, однако эффективность и безопасность потребления таких высоких доз нуждаются в дальнейших исследованиях [31]. Для профилактики развития стрессовых переломов и поддержания здоровья костно-мышечной системы наравне с приемом витамина Д спортсменам необходимо также потреблять достаточное количество микро- и макроэлементов, особенно кальция и магния. Было показано, что у атлетов после ежедневного приема 800 холекальциферола и 2000 мг кальция частота стрессовых переломов большеберцовой кости снижалась на 20% по сравнению с контрольной группой [32]. По современным данным спортсменам рекомендуется потреблять от 1500 мг до 2000 мг кальция в сутки [10]. Магний играет важную роль в минерализации костей, отчасти благодаря его положительному влиянию на синтез активного витамина Д. Недавние исследования свидетельствуют о том, что применение магния может потенцировать действие витамина Д и повышать эффективность лечения его дефицита [1].

При приеме холекальциферола следует принимать во внимание возможность интоксикации, которая возникает вследствие потребления чрезмерного количества добавок этого витамина. Симптомы передозировки витамина Д развиваются в результате возникающей гиперкальциемии, которая может при-

вести к анорексии, частому мочеиспусканию, чрезмерной жажде, тошноте, рвоте и, в тяжелых случаях, к изменению психического состояния и почечной недостаточности [33]. Наиболее часто случаи интоксикации связаны либо с непреднамеренным потреблением чрезвычайно высоких доз витамина Д, либо с ошибкой при производстве пищевых добавок.

Выводы

Таким образом, витамин Д играет важную роль в организме человека. При его дефиците у спортсменов наблюдаются повышение риска травм, снижение функциональных способностей мышц и увеличение риска стрессовых переломов костей. Также отмечается негативное влияние недостаточности витамина Д на дыхательную, иммунную, нервную и эндокринную системы атлета. Длительный и выраженный дефицит данного витамина у спортсменов приводит к ухудшению общего самочувствия, нарушению функционирования практически всех систем организма, снижению уровня работоспособности и спортивной результативности. Данные изменения обуславливают важность своевременной диагностики гиповитаминоза и его лечения. В настоящее время наиболее подходящим методом исследования содержания витамина Д в организме является определение концентрации в крови уровня кальцидиола. Основопологающим методом лечения и профилактики дефицита данного витамина у спортсменов является коррекция образа жизни, тренировочного графика и прием специализированных добавок, содержащих холекальциферол. Необходимое количество потребления холекальциферола варьируется от 400 до 2000МЕ/день в зависимости от многих факторов, включая продолжительность пребывания на солнце в течение дня, возраст, пол, выраженность дефицита, этническую принадлежность и т.д. Спортсменам необходимо также потреблять достаточное количество микро- и макроэлементов, особенно кальция и магния. При приеме холекальциферола следует принимать во внимание возможность интоксикации, которая возникает вследствие потребления чрезмерного количества добавок витамина Д.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- de la Puente Yagüe M., Collado Yurrita L., Ciudad Cabañas M.J., Cuadrado Cenual M.A. Role of Vitamin D in Athletes and Their Performance: Current Concepts and New Trends. *Nutrients*. 2020;12:2:579. DOI: 10.3390/nu12020579.
- Owens D.J., Allison R., Close G.L. Vitamin D and the Athlete: Current Perspective and New Challenges. *Sports Med*. 2018;48:S1:3–16. DOI: 10.1007/s40279-017-0841-9.
- Cashman K.D., Dowling K.G., Škrabáková Z., Gonzalez-Gross M., Valtueña J., De Henauw S., Moreno L., Damsgaard C.T., Michaelsen K.F., Mølgaard C., et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am. J. Clin. Nutr.* 2016;103:1033–1044. DOI: 10.3945/ajcn.115.120873.
- Saponaro F., Saba A., Zucchi R. An Update on Vitamin D Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020;21:18:6573. DOI: 10.3390/ijms21186573.
- Forrest K.Y., Stuhldreher W.L. Prevalence and Correlates of Vitamin D Deficiency in US Adults. *Nutr. Res*. 2011;31:48–54. DOI: 10.1016/j.nutres.2010.12.001.
- Ribbans W.J., Aujla R., Dalton S., Nunley J.A. Vitamin D and the Athlete-Patient: State of the Art. *J ISAKOS*. 2021;6:1:46-60. DOI: 10.1136/jisakos-2020-000435.
- Grieshaber J.A., Mehran N., Photopolous C., Fishman M., Lombardo S.J., Kharrazi F.D. Vitamin D Insufficiency among Professional Basketball Players: A Relationship to Fracture Risk and Athletic Performance. *Orthop. J. Sports Med*. 2018;6:5:2325967118774329. DOI: 10.1177/2325967118774329.
- Millward D., Root A.D., Dubois J., Cohen R.P., Valdivia L., Helming B., Kokoskie J., Waterbrook A.L., Paul S. Association of Serum Vitamin D Levels and Stress Fractures in Collegiate Athletes. *Orthop J Sports Med*. 2020;8:12:2325967120966967. DOI: 10.1177/2325967120966967.
- Williams K., Askew C., Mazoue C., Guy J., Torres-McGehee T.M., Jackson Iii J.B. Vitamin D3 Supplementation and Stress Fractures in High-Risk Collegiate Athletes – A Pilot Study. *Orthop Res Rev*. 2020;12:9-17. DOI: 10.2147/ORR.S233387.
- Knechtle B., Jastrzębski Z., Hill L., Nikolaidis P.T. Vitamin D and Stress Fractures in Sport: Preventive and Therapeutic Measures-A

- Narrative Review. *Medicina* (Kaunas). 2021;57;3:223. DOI: 10.3390/medicina57030223.
11. Ammerman B.M., Ling D., Callahan L.R., Hannafin J.A., Goolsby M.A. Prevalence of Vitamin D Insufficiency and Deficiency in Young, Female Patients with Lower Extremity Musculoskeletal Complaints. *Sports Health*. 2021;13;2:173-180. DOI: 10.1177/1941738120953414
 12. Pilch W., Kita B., Piotrowska A., Tota Ł., Maciejczyk M., Czerwińska-Ledwig O., Sadowska-Krepa E., Kita S., Pałka T. The Effect of Vitamin D Supplementation on the Muscle Damage after Eccentric Exercise in Young Men: a Randomized, Control Trial. *J Int Soc Sports Nutr*. 2020;17;1:53. DOI: 10.1186/s12970-020-00386-1.
 13. Barker T., Henriksen V.T., Martins T.B., Hill H.R., Kjeldsberg C.R., Schneider E.D., Dixon B.M., Weaver L.K. Higher Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Associate with a Faster Recovery of Skeletal Muscle Strength after Muscular Injury. *Nutrients*. 2013;4:1253–1275. DOI: 10.3390/nu5041253.
 14. Yoon S., Kwon O., Kim J. Vitamin D in Athletes: Focus on Physical Performance and Musculoskeletal Injuries. *Phys Act Nutr*. 2021;25;2:20-25. DOI: 10.20463/pan.2021.0011.
 15. Hamilton B., Whiteley R., Farooq A., Chalabi H. Vitamin D Concentration in 342 Professional Football Players and Association with Lower Limb Isokinetic Function. *J Sci Med Sport*. 2014;17:139–143.
 16. Koundourakis N.E., Androulakis N.E., Malliaraki N., Margioris A.N. Vitamin D and Exercise Performance in Professional Soccer Players. *PLoS One*. 2014;9;7: e101659. DOI: 10.1371/journal.pone.0101659.
 17. Dzik K.P., Kaczor J.J. Mechanisms of Vitamin D on Skeletal Muscle Function: Oxidative Stress, Energy Metabolism And Anabolic State. *Eur J Appl Physiol*. 2019;119;4:825–839. DOI: 10.1007/s00421-019-04104-x
 18. Laaksi I., Ruohola J.P., Tuohimaa P., Auvinen A., Haataja R., Pihlajamäki H., Ylikomi T. An Association of Serum Vitamin D Concentrations < 40 nmol/L with Acute Respiratory Tract Infection in Young Finnish Men. *Am J Clin Nutr*. 2007;86;3:714-717. DOI: 10.1093/ajcn/86.3.714
 19. Lavie C.J., Dimicantonio J.J., Milani R.V., O'Keefe J.H. Vitamin D and Cardiovascular Health. *Circulation*. 2013;128:2404–2406. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002902.
 20. Latic N., Erben R.G. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *Int J Mol Sci*. 2020;21;18:6483. DOI: 10.3390/ijms21186483.
 21. Zeitler C., Fritz R., Smekal G., Ekmekcioglu C. Association between the 25-Hydroxyvitamin D Status and Physical Performance in Healthy Recreational Athletes. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15;12:2724. DOI: 10.3390/ijerph15122724.
 22. Jastrzębska M., Kaczmarczyk M., Michalczyk M., Radzimiński Ł., Stępień P., Jastrzębska J., Wakuluk D., Suárez A.D., López Sánchez G.F., Cieszczyk P., Godlewski P., Król P., Jastrzębski Z. Can Supplementation of Vitamin D Improve Aerobic Capacity in Well Trained Youth Soccer Players? *J Hum Kinet*. 2018;61:63–72. DOI: 10.2478/hukin-2018-0033.
 23. Mpandzou G., Aït Ben Haddou E., Regragui W., Benomar A., Yahyaoui M. Vitamin D Deficiency and Its Role in Neurological Conditions: A Review. *Rev. Neurol*. 2016;172:109–122. DOI: 10.1016/j.neurol.2015.11.005.
 24. De Luca G.C., Kimball S.M., Kolasinski J., Ramagopalan S.V., Ebers G.C. Review: the Role of Vitamin D in Nervous System Health and Disease. *Neuropathol. Appl. Neurobiol*. 2013;39:458–484. DOI: 10.1111/nan.12020.
 25. Greiller C.L., Martineau A.R. Modulation of the Immune Response to Respiratory Viruses by Vitamin D. *Nutrients*. 2015;7:4240-4270. DOI: 10.3390/nu7064240.
 26. Park S.K., Garland C.F., Gorham E.D., BuDoff L., Barrett-Connor E. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentration and Risk of Type 2 Diabetes and Pre-Diabetes: 12-Year Cohort Study. *PLoS One*. 2018;13;4: e0193070. DOI: 10.1371/journal.pone.0193070.
 27. Heureux N. Vitamin D Testing-Where Are We and What Is on the Horizon? *Adv Clin Chem*. 2017;78:59-101. DOI: 10.1016/bs.acc.2016.07.002.
 28. Rankinen T.S., Lyytikäinen E., Vanninen I., Penttilä R., Uusitupa M. Nutritional Status of the Finnish Elite Ski Jumpers. *Med. Sci. Sports Exerc*. 1998;30:1592–1597. DOI: 10.1097/00005768-199811000-00006.
 29. Heureux N., Lindhout E., Swinkels L. A Direct Assay for Measuring Free 25-Hydroxyvitamin D. *JAOAC Int*. 2017;100:1318–1322. DOI: 10.5740/jaoacint.17-0084.
 30. Pludowski P., Holick M.F., Grant W.B., Konstantynowicz J., Mascarenhas M.R., Haq A., Povoroznyuk V., Balatska N., Barbosa A.P., Karonova T., Rudenka E., Misiorowski W., Zakharova I., Rudenka A., Łukaszkiwicz J., Marcinowska-Suchowierska E., Łaszcz N., Abramowicz P., Bhattoa H.P., Wimalawansa S.J. Vitamin D Supplementation Guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:125-135. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.021.
 31. Bezrati I., Ben Fradj M.K., Hammami R., Ouerghi N., Padulo J., Feki M. A Single Mega Dose of Vitamin D3 Improves Selected Physical Variables in Vitamin D-Deficient Young Amateur Soccer Players: a Randomized Controlled Trial. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2020;45;5:478–485. DOI: 10.1139/apnm-2019-0525.
 32. Lappe J., Cullen D., Haynatzki G., Recker R., Ahlf R., Thompson K. Calcium and Vitamin D Supplementation Decreases Incidence of Stress Fractures in Female Navy Recruits. *J. Bone Min. Res*. 2008;23:741–749. DOI: 10.1359/jbmr.080102.
 33. Marcinowska-Suchowierska E., Kupisz-Urbańska M., Łukaszkiwicz J., Pludowski P., Jones G. Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:550. DOI: 10.3389/fendo.2018.00550.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 23.03.2024. Принята к публикации: 16.04.2024.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 23.03.2024. Accepted for publication: 16.04.2024

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-2-11-15

А.А. Деревоедов¹, Н.В. Рылова^{1,3}, А.В. Жолинский¹, В.С. Фещенко¹, И.Э. Высотский¹, И.Т. Выходец², А.А. Павлова¹
**ПРОТИВОДЕЙСТВИЕ ДОПИНГУ В СПОРТЕ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА:
НАПРАВЛЕНИЯ, ПРОБЛЕМЫ, РЕШЕНИЯ**

¹Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации ФМБА России, Москва

²Федеральное медико-биологическое агентство, Москва, Россия

³ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Рылова Наталья Викторовна: rilovanv@mail.ru

Резюме

Цель исследования: совершенствование образовательной и информационной работы по вопросам противодействия допингу в спорте.

Материалы и методы: проведено анкетирование 103 спортивных врачей ФГБУ «ФНКЦСМ ФМБА России» в 2022 г.

Результаты: проведенные исследования свидетельствуют о ряде положительных тенденций в изучаемых процессах, но вместе с тем подтверждает необходимость продолжения непрерывной работы по повышению уровня знаний врачей в вопросах противодействия допингу в спорте. К приоритетными направлениями данной работы следует отнести образовательные мероприятия по формированию знаний, умений и навыков, необходимых для оформления запросов на ТИ, консультирование и разъяснительная работа по вопросам использования и возможных рисков применения пищевых добавок у спортсменов.

Ключевые слова: противодействие допингу в спорте, терапевтическое использование запрещенных в спорте субстанций и методов, пищевые добавки

Для цитирования: Деревоедов А.А., Рылова Н.В., Жолинский А.В., Фещенко В.С., Высотский И.Э., Выходец И.Т., Павлова А.А. Противодействие допингу в спорте в практике врача: направления, проблемы, решения // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №2. С. 11–15. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-2-11-15

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-2-11-15

А.А. Derevoedov¹, N.V. Rylova^{1,3}, A.V. Zholinskiy¹, V.S. Feshchenko¹, I.E. Vysotsky¹, I.T. Vykhodets², A.A. Pavlova¹
Countering Doping in Sports in The Practice of a Doctor: Directions, Problems, Solutions

¹Federal scientific and clinical center for sports medicine and rehabilitation of the FMBA of Russia, Moscow

²Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

³International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Contact person: Rylova Natal'ya Victorovna: rilovanv@mail.ru

Abstract

Purpos of the study: to improve educational and information work on anti-doping issues.

Materials and methods: a survey of 103 sports doctors of the Federal State Budgetary Institution Federal State Budgetary Institution Federal Scientific and Clinical Center for Sports Medicine and Rehabilitation of the Federal Medical and Biological Agency was conducted in 2022.

Results: the research conducted indicates a number of positive trends in the processes being studied, but at the same time confirms the need to continue continuous work to improve the level of knowledge of doctors in matters of anti-doping in sports. The priority areas of this work include educational activities to develop the knowledge, skills and abilities necessary to file requests for TUEs, counseling and outreach on the use and possible risks of using nutritional supplements in athletes.

Keywords: anti-doping in sports, therapeutic use of substances and methods prohibited in sports, nutritional supplements

For citation: Derevoedov AA, Rylova NV, Zholinsky AV, Feshchenko VS, Vysotsky IE, Vykhodets IT, Pavlova AA. Countering Doping in Sports in The Practice of a Doctor: Directions, Problems, Solutions A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.2:11-15. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-2-11-15

Противодействие допингу в спорте является сегодня одним из основных направлений сохранения чистоты спорта, условий для соперничества на равных и даже сохранения самого спорта с его олимпийскими идеалами. Антидопинговые программы направлены на поддержание целостности спорта и уважения к правилам, соперникам, честной борьбе, равным условиям, ценности чистого спорта. Важной задачей данного направления деятельности является защита здоровья спортсменов и предоставление спортсменам возможности стремиться к достижению высоких спортивных результатов без использования запрещенных субстанций и методов.

Эффективность борьбы с допингом, если рассматривать ее как выявление нарушений антидопинговых правил как аналитическими, так и неаналитическими методами, остается на достаточно низком уровне. Количество выявленных нарушений не превышает, как правило, 2% от общего числа собранных проб, а на деле – значительно ниже, поскольку отчеты ВАДА включают в их число и сомнительные пробы и пробы, собранные в неолимпийских видах спорта. В то же время практически все опросы спортсменов, проводимые

в разных странах, говорят о том, что распространенность применения допинга составляет от 5 до 75% [1]. Усилия, предпринимаемые ВАДА и антидопинговыми лабораториями по повышению эффективности лабораторных тестов, пока не дают ощутимого результата.

Роль медицинских работников в противодействии допингу в спорте заключается в сохранении здоровья спортсменов в период подготовки и выступления в соревнованиях [1,2,3]. Одно из направлений оценки эффективности этой работы – оценка качества оформления медицинских документов для запроса на терапевтическое использование запрещенных субстанций и методов, который спортсмен направляет в антидопинговую организацию. При этом рассматриваются две основных составляющих этой работы – обоснованность назначения терапии с применением запрещенных препаратов и качество оформления документов (количество отказов в предоставлении ТИ).

Материалы и методы исследования

С целью анализа отношения врачей к отдельным разделам антидопинговой работы был проведен опрос 103 врачей по спортивной медицине ФГБУ ФНКЦСМ ФМБА России, работающих в спортивных сборных командах Российской Федерации, путем анкетирования.

Анкета содержала 17 вопросов, которые можно разбить на следующие разделы:

Вовлеченность в проблему

Роль врача в противодействии допингу

Основные направления работы, проблемы и предложения по ее совершенствованию

Результаты исследования и их обсуждение

В первом разделе специалисты оценивали свои знания в области противодействия допингу и направления возможного совершенствования этих знаний и направлений антидопинговой работы.

Опрошенный врачебный контингент был достаточно опытным с навыками работы в антидопинговой сфере. 67 (65%) респондентов имеют опыт работы в спортивной медицине 10 лет и более, стаж работы менее 1 года у 6 врачей (5,8%).

Стаж работы респондентов представлен на рис. 1

Полное удовлетворение уровнем своих текущих знаний в этой сфере высказали 62 специалиста (62%) частичное – 39 (39%). Не удовлетворены своими знаниями 2 человека (2%). Среди проблем усвоения антидопинговых знаний указаны недостаток времени (26 человек – 25%), сложность проблемы – 8 (8%), недостаточное количество образовательных мероприятий – 2 (2%).

Важным был вопрос о том, что необходимо улучшить в организации образовательных мероприятий для врачей. Только 19 человек (19%) сочли, что никакие дополнительные меры не нужны. Большинство опрошенных (57 человек – 57%) предложили периодически повторять все разделы, 4 предлагают включить в семинары больше информации о рисках, связанных с применением БАД, а 23 (23%) хотели бы видеть больше материалов по ТИ.

В целом анализ выявляет достаточную заинтересованность врачей в приобретении и развитии антидопинговых знаний и вовлеченность врачей в проблему противодействия допингу.

Основным источником информации являются сайт РАА «РУСАДА» (52%) и материалы, разработанные ФМБА России (28%). Распределение используемых приоритетных информационных ресурсов представлено на рис. 2.

Проведенные нами исследования второго раздела свидетельствуют о ряде положительных тенденций в изучаемых процессах:

- 98% респондентов удовлетворены объемом знаний в области противодействия допингу в спорте
- 81% участника опроса отмечает рост авторитета спортивного врача за последние 5 лет

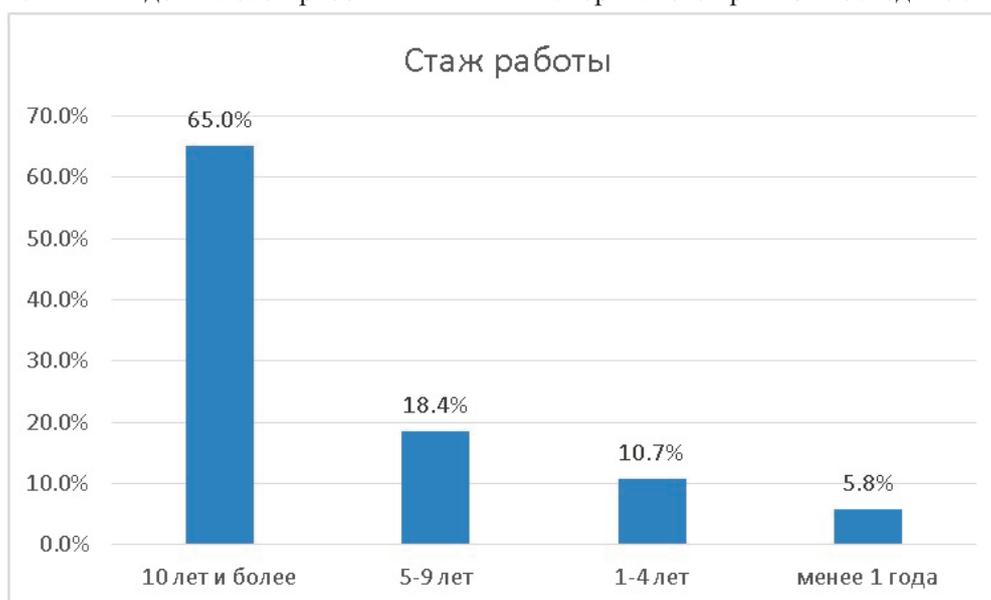


Рис. 1. Стаж работы в области спортивной медицины
Fig. 1. Work experience in the field of sports medicine

- 92% обращают внимание на то, что профессиональное окружение способствует их профессиональному развитию.
- Установлено - 93% ответов, что точка зрения спортивного врача принимается во внимание при принятии решений в сфере противодействия допингу в спорте.
- Вместе с тем, полученные данные подтверждает необходимость продолжения непрерывной работы по повышению уровня знаний врачей в вопросах противодействия допингу в спорте. К приоритетными направлениями данной работы следует отнести образовательные мероприятия по формированию знаний, умений и навыков, необходимых

для оформления запросов на ТИ, консультирование и разъяснительная работа по вопросам использования и возможных рисков применения пищевых добавок у спортсменов.

Интересные результаты были получены нами по количеству оформленных запросов на ТИ за текущий (2022) год (рис 3).

На наш взгляд, полученные данные отражают реальную ситуацию, во многом обусловленную политическим давлением и отсутствием возможности участия российских спортсменов в международных соревнованиях.

Следует обратить внимание на результаты, представленные на рис. 4.

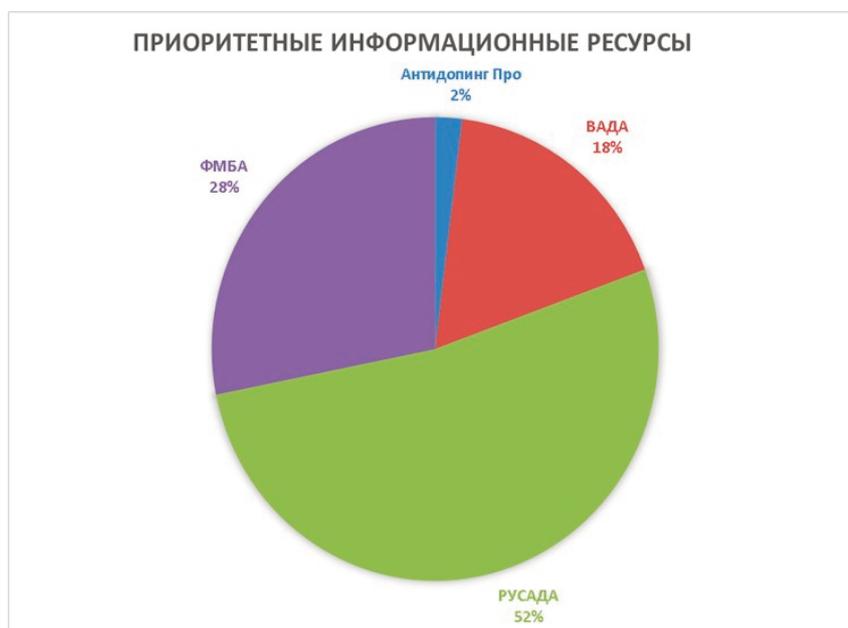


Рис. 2. Приоритетные информационные ресурсы
Fig. 2. Priority information resources

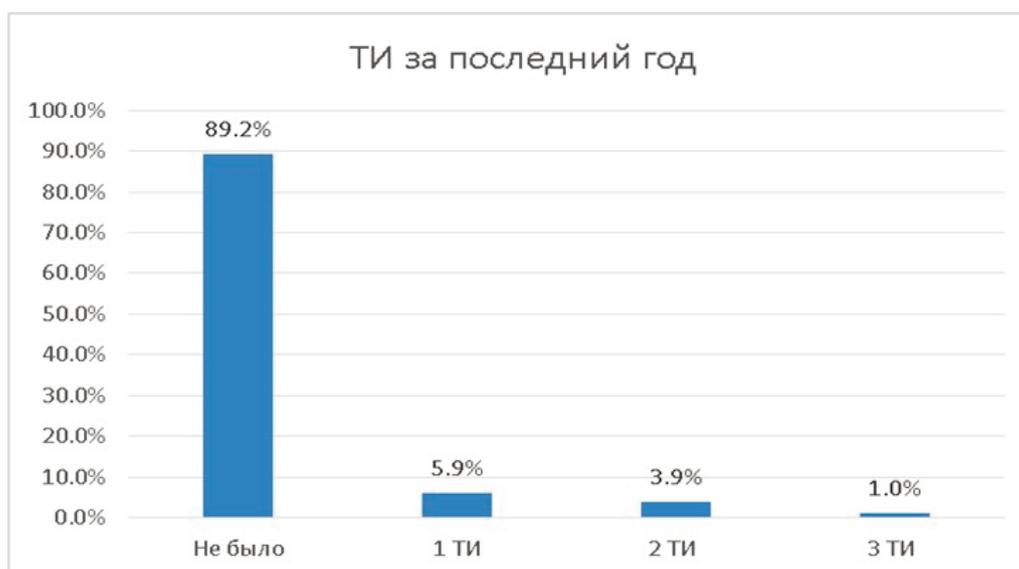


Рис. 3. Количество оформленных запросов на ТИ за текущий (2022) год
Fig. 3. The number of completed requests for TI for the current (2022) year

53% спортивных врачей не оформляли запросы на ТИ. Вероятно, что данная ситуация отчасти связана с неуверенностью докторов и сложностью работы с некоторыми документами. Но, тем не менее, важно продолжать исследования и по ряду других проблем.

К основным направлениям совершенствования антидопинговой работы в ФМБА России можно отнести:

- Внесение изменений в медицинскую документацию спортсмена и базу данных ФГИС МИАС, направленных на отражение антидопинговой работы для дальнейшего ее анализа и совершенствования
- Актуализация антидопинговых образовательных материалов для врачей, отражающих текущие изменения документов ВАДА
- Регулярный анализ качества медицинских документов для запроса на ТИ
- Проведение тестирований для оценки знаний и умений врачей в части противодействия допингу.

С 2018 года в организации антидопинговой работы медицинских работников ФМБА России произошли серьезные изменения. Был усовершенствован алгоритм оформления медицинских документов для запроса на ТИ, внедрена система консультирования врачей по вопросам ТИ, находящимся в компетенции специалистов ФМБА России. Несмотря на позитивную динамику одобрений запросов на ТИ, противодействие допингу в спорте в практике врача не исчерпывается своевременным и качественным оформлением документов для получения разрешения на ТИ. Другими направлениями этой работы являются влияние на взгляды и поведение спортсмена с целью предупреждения нарушений антидопинговых правил, а также постоянное обновление образовательных и информационных материалов для врачей в соответствии с изменениями документов антидопинговых организаций.



Рис. 4. Количество оформленных запросов на ТИ за весь период работы

Fig. 4. The number of completed requests for TI for the entire period of operation

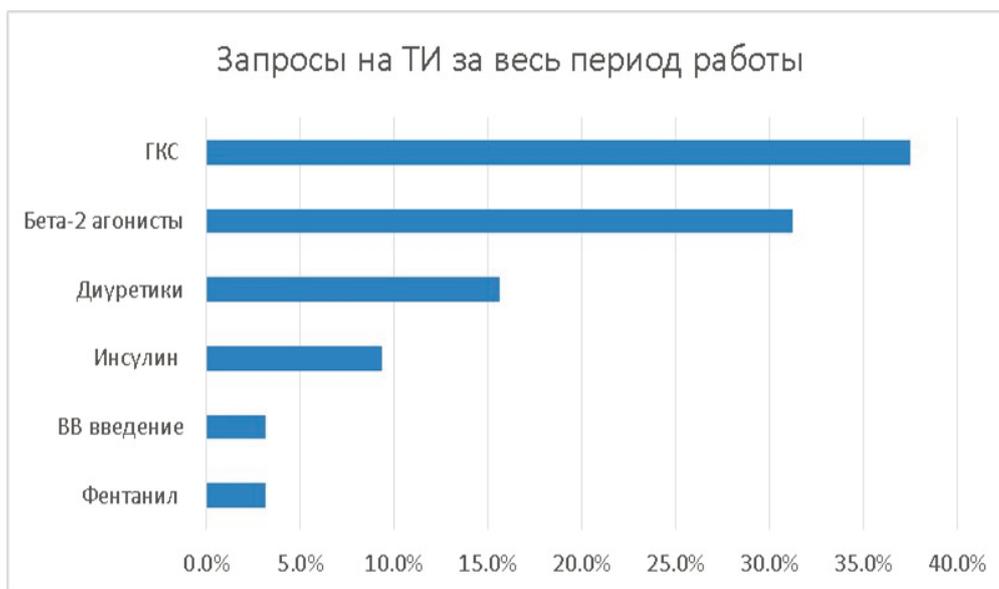


Рис. 5. Субстанции и методы, на которые подавались запросы на ТИ за весь период работы.

Fig. 5. Substances and methods for which requests for TI were submitted for the entire period of operation.

Распределение субстанций и методов, на которые подавались запросы на ТИ за весь период работы представлено на рис. 5.

Проведен сравнительный анализ полученных данных анкетирования и результатов ранее проведенного исследования [2]. Основные трудности в случаях, когда запрос на ТИ не требовался, возникали при назначении глюкокортикоидов (ГК) и бета-2 агонистов. Необоснованные запросы оформлялись при применении ГК во внесоревновательный период, когда времени до начала соревновательного периода было достаточно для полной элиминации препарата (в случаях применения дексаметазона, дипроспана, метилпреднизолон и внутрисуставного введения глюкокортикоидов в соревновательный период), при том, что во время соревнований запрещены только внутривенный, внутримышечный, пероральный и ректальный пути введения, а в остальных случаях запрос на ТИ не требовался [4]. Достаточно часто оформляются документы для запроса на ТИ при применении бета-2 агонистов салбутамола, формотерола и других препаратов в разрешенных дозировках при ингаляционном пути введения. К таким субстанциям относятся салбутамол (разрешено применение в дозе не более 1600 мкг в сутки в разделенных дозах), формотерол (не более 54 мкг в сутки), сальметерол (не более 200 мкг за 24 часа) и вилантерол (не более 25 мкг за 24 часа) [4]. Не запрещено также ингаляционное введение глюкокортикоидов.

При назначении фентанила при проведении хирургических вмешательств в стационаре зачастую медицинские документы для запроса на ТИ оформлялись сразу после вмешательства, хотя

срок элиминации препарата составляет 7 дней, а до ближайших соревнований оставалось значительно больше времени.

Из других необоснованных попыток подать запрос и получить разрешение на ТИ следует отметить оформление документов на субстанции, не входящие в Запрещенный список. Чаще всего такими субстанциями были маннитол, который используется в таблетированных препаратах в незначительных количествах и запрещен только при внутривенном введении, на внутривенные инфузии, превышающие 100 мл, проводимые в стационаре [5,6].

Достаточно большое количество ошибок и вопросов о возможном применении субстанций и методов свидетельствует о недостаточном знании врачами порядка использования Запрещенного списка, а также о сложности работы с документами ВАДА и различными справочными программами, определяющими антидопинговый статус препаратов.

Заключение

Проведенные исследования свидетельствует о ряде положительных тенденций в изучаемых процессах, но вместе с тем подтверждает необходимость продолжения непрерывной работы по повышению уровня знаний врачей в вопросах противодействия допингу в спорте. К приоритетными направлениями данной работы следует отнести образовательные мероприятия по формированию знаний, умений и навыков, необходимых для оформления запросов на ТИ, консультирование и разъяснительная работа по вопросам использования и возможных рисков применения пищевых добавок у спортсменов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Платонов В.Н. Допинг в олимпийском спорте: кризисные явления и пути их преодоления // Педагогика, психология та медико-біологічні проблеми фізичного виховання і спорту. 2016. № 6. С. 53–86. doi:10.15561/18189172.2016.0608.
2. Деревоедов А.А., Жолинский А.В., Фещенко В.С., Высотский И.Э., Выходец И.Т., Павлова А.А. Анализ обращений врачей по вопросам противодействия допингу в спорте // Спортивная медицина: наука и практика. 2022. Т.12, № 1. С. 5–10. <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2022.1.7>.
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 мая 2018 г. N 288н «Об утверждении Порядка организации медико-биологиче-

- ского обеспечения спортсменов спортивных сборных команд Российской Федерации». Электронный ресурс: <https://base.garant.ru/71985318/> (дата обращения 16.05.2022).
4. Международный стандарт «Запрещенный список». Электронный ресурс: <https://rusada.ru/about/documents/kodeks-i-drugie-mezhdunarodnye-standarty-vada/>.
 5. Электронный ресурс: <https://www.wada-ama.org/en/questions-answers/prohibited-list-qa#item-1403>.
 6. Электронный ресурс: https://sports.tj/wp-content/uploads/2021/10/2022list_final_en.pdf.

REFERENCES

1. Platonov V.N. Doping in Olympic Sports: Crisis Phenomena and Ways to Overcome Them. *Sportivnaya Meditsina: Nauka i Praktika = Sports Medicine: Science and Practice*. 2016;6:53–86. doi:10.15561/18189172.2016.0608. (In Russ.).
2. Derevyedov A.A., Zholinskiy A.V., Feshchenko V.S., Vysotskiy I.E., Vykhodets I.T., Pavlova A.A. Analysis of Doctors' Appeals on Anti-Doping Issues in Sports. *Sportivnaya Meditsina: Nauka i Praktika = Sports Medicine: Science and Practice*. 2022;12;1:5–10. <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2022.1.7>. (In Russ.).
3. On Approval of the Procedure for Organizing Medical and Biological

- Support for Athletes of Sports Teams of the Russian Federation. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated May 30, 2018 No. 288n. URL: <https://base.garant.ru/71985318/> (date of access 05/16/2022). (In Russ.).
4. URL: <https://rusada.ru/about/documents/kodeks-i-drugie-mezhdunarodnye-standarty-vada/>. (In Russ.).
 5. URL: <https://www.wada-ama.org/en/questions-answers/prohibited-list-qa#item-1403>. (In Russ.).
 6. URL: https://sports.tj/wp-content/uploads/2021/10/2022list_final_en.pdf. (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 10.04.2024. Принята к публикации: 16.05.2024.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 10.04.2024. Accepted for publication: 16.05.2024

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-2-16-22

А.А. Ильин, С.И. Даурбекова, В.О. Закрой, Т.М. Богданова
**ЩЕЛОЧНАЯ ФОСФАТАЗА В ПАТОЛОГИИ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА.
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ**

ФГАОУ ВО Саратовский Государственный Медицинский Университет имени В.И.Разумовского
Минздрава России, г. Саратов

Контактное лицо: Ильин Алексей Анатольевич: iljin2006@yandex.ru

Резюме

Щелочная фосфатаза (ЩФ, ALP) является важным биохимическим ферментом, участвующим во многих физиологических и патологических процессах, протекающих в организме (эмбриогенез, остеогенез, пищеварение, холестаза, онкогенез, и др.) Знание о роли этого фермента в онтогенезе человека позволяет судить о нормальном или патологическом развитии организма.

Актуальность проблемы: в настоящее время врачи не в полном объеме знают о функциях щелочной фосфатазы и ее роли в организме человека.

Цель обзора: обобщение научного литературного материала о ферменте и предоставление практическому врачу.

Методы исследования: научная литература (интернет - ресурсы, научные журналы, <https://elibrary.ru/>, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, <https://medcentr-diana-spb.ru/analizyi/shhelochnaja-fosfataza-v-krovi-norma-i-prichiny-otklonenija-ot-normy/>, <https://helix.ru/kb/item/06-045>, <https://www.genokarta.ru/disease/Gipofosfataziya/>, <https://tochno.st/problems/oncology>, <https://www.rbc.ru/society/05/04/2023/642d75a19a7947da69224720>., <https://spbgorritual.ru/meditsina-patanomiya/statistika-smernosti-ot-tsirroza-pecheni/>), 10 отечественных и 4 зарубежных источников. В ходе работы применен аналитический метод

Ключевые слова: щелочная фосфатаза (ЩФ, ALP), онкомаркер, остеогенез, гипофосфатазия, холестаза

Для цитирования: Ильин А.А., Даурбекова С.И., Закрой В.О., Богданова Т.М. Щелочная фосфатаза в патологии организма человека. Обзор литературы. Помощь практическому врачу // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №2. С. 16–22. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-2-16-22

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-2-16-22

А.А. Ilyin, S.I. Daurbekova, V.O. Zakroj, T.M. Bogdanova
**Alkaline Phosphatase in the Pathology of the Human Body. Literature Review.
Assistance to a Practical Doctor**

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saratov State Medical University
named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

Contact person: Ilyin Aleksey Anatolievich: iljin2006@yandex.ru

Abstract

Alkaline phosphatase (ALP) is an important biochemical enzyme involved in many physiological and pathological processes occurring in the body (embryogenesis, osteogenesis, digestion, cholestasis, oncogenesis, etc.) Knowledge of the role of this enzyme in human ontogenesis allows us to judge the normal or pathological development of the body.

Doctors are not fully aware of this enzyme and its role.

The purpose of the article is to summarize the scientific literature on the enzyme and provide it to the practitioner.

Research methods: scientific literature (online resources, scientific journals).

In the course of the work, an analytical method was applied

Keywords: alkaline phosphatase (ALP), cancer marker, osteogenesis, hypophosphatasia, cholestasis

For citation: Ilyin A.A., Daurbekova S.I., Zakroj V.O., Bogdanova T.M. Alkaline Phosphatase in the Pathology of the Human Body. Literature Review. Assistance to a Practical Doctor. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.2:16-22. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-2-16-22

Щелочная фосфатаза (ЩФ, ALP) - важный фермент человеческого организма, который встречается практически во всех тканях и играет ключевую роль в обмене веществ – в первую очередь, в фосфорно-кальциевом обмене. Является мембранным ферментом, относящийся к группе гидролаз.

По своему строению является гликопротеином, молекулярная масса которого отличается в зависимости от места локализации фермента. В составе имеет металл – цинк (Zn), поэтому представляет собой металлофермент. Без ионов цинка щелочная фосфатаза теряет свою активность, но восстанавливает ее после добавления металла. Также активность возрастает в присутствии ионов магния, поэтому для оптимального баланса щелочной фосфатазы требуется цинк и магний. Наибольшую активность проявляет при pH среды в диапазоне от 8,6 до 10,1.

В организме человека биосинтез фермента кодируют четыре гена. Три, из которых кодируют по одному изоферменту ЩФ, специфичному для тонкого кишечника (IAP), плаценты (PLAP) и зародышевых клеток (GCAP). Последняя локализована в тонкой кишке плода примерно до 30 недель беременности. Четвертый

ген (ALPL (OMIM 171760)), кодирует изофермент тканеспецифической ЩФ (TNSALP), участвующий в отщеплении фосфатной группы от молекул неорганического пирофосфата и пиридоксаль-5-фосфата. Также этот фермент регулирует поступление витамина В6 в головной мозг, где тот участвует в синтезе нейротрансмиттеров. Ген расположен на коротком плече хромосомы 1 (1p36.1—p.34) и состоит из 12 экзонов, один из которых является нетранслируемым, и насчитывает 50 тыс. нуклеотидов.

Щелочная фосфатаза присутствует во всех тканях организма человека. Основным местом ее нахождения в клетках является клеточная мембрана. Точная метаболическая функция ALP в организме еще недостаточно изучена, однако известно, что этот фермент принимает участие в кальцификации костей, транспорте липидов в кишечнике [1]. Наиболее важные диагностические изоферменты ALP: кишечная (место нахождения, соответственно, кишечник), неспецифическая (активность высока в тканях печени, костей и почек), плацентарная. ЩФ вырабатывается в относительно равной пропорции печенью и костями. В костной ткани щелочная фосфатаза синтезируется в остеобластах, а в печени — в печеночных клетках — гепатоцитах. В сыворотке крови у взрослых людей энзим находится в трех белковых фракциях [1]. Определение содержания щелочной фосфатазы может производиться в различных биологических жидкостях: крови, слюне, цереброспинальной жидкости. У 25% здоровых людей щелочная фосфатаза в сыворотке крови присутствует кишечная форма ЩФ, составляющая около 10% от общей активности щелочной фосфатазы в образцах, взятых натощак [1].

Щелочная фосфатаза представлена в организме 11 изоферментами. Для определения причины повышенной щелочной фосфатазы необходимо также определить ее изоферменты, специфичные для определенных тканей:

- $\alpha 2$ – фракция печени;
- $\beta 1$ – фракция кости;
- $\beta 2$ – фракция кишечника [1].

Фермент вырабатывается верхним слоем слизистой оболочки кишечника, но только вторично участвует в пищеварительных процессах: регуляции секреции бикарбонатов и поддержания рН в двенадцатиперстной кишке, в регуляции микробной флоры и её транслокации через кишечный барьер, во всасывании длинноцепочечных желчных кислот [1].

Фермент участвует в фосфорно-кальциевом обмене организма. Костный изофермент участвует в минерализации скелета за счёт гидролиза с образованием двух неорганических фосфатов, которые затем включаются в структуру гидроксиапатита вместе с кальцием. Также в процессе гидролиза уменьшается количество пирофосфата, одного из основных ингибиторов процесса минерализации, что вносит дополнительный вклад в поддержание костной структуры.

В тканях ЩФ участвует в защите целостности клеточных мембран от воспалительных агентов

Является маркером онкологических заболеваний. Также существуют врожденные заболевания, связанные с дефектом фермента.

При наступлении зрелого и солидного возраста женщин уровень ферментов снова повышается и должен быть (ед / л) [1]:

Таблица 1
Уровень щелочной фосфатазы в норме
The level of alkaline phosphatase is normal

Возраст, пол		Референсные значения
< 15 дней		83 – 248 Ед/л
15 дней – 1 год		122 – 469 Ед/л
1–10 лет		142 – 335 Ед/л
10–13 лет		129 – 417 Ед/л
13–15 лет	женский	57 – 254 Ед/л
	мужской	116 – 468 Ед/л
15–17 лет	женский	50 – 117 Ед/л
	мужской	82 – 331 Ед/л
17–19 лет	женский	45 – 87 Ед/л
	мужской	55 – 149 Ед/л
	мужской	40 – 130 Ед/л

Таблица 2
Норма для женщин
The norm for women

Возраст женщины	Норма фосфатазы
20–30 лет	85–105 ед / л
30–45 лет	95 — 115 ед / л
45–55 лет	100 — 125 ед / л
55–70 лет	130 — 145 ед / л
старше 70 лет	165 — 190 ед / л

Таблица 3
Норма для мужчин
The norm for men

Возраст мужчины	Норма фосфатазы
20 – 30 лет	100–115 ед / л
30 – 45 лет	135 — 145 ед / л
45 – 55 лет	135 — 150 ед / л
55 – 70 лет	135 — 160 ед / л
старше 70 лет	145 — 190 ед / л

У взрослых значения количества щелочной фосфатазы незначительно различаются в зависимости от пола, для мужчин норма на 20-25 ед / л выше, чем для женщин того же возраста [1]:

Врожденная патология - мутация в гене ALPL – гипофосфатазия.

Это редкое наследственное метаболическое заболевание, характеризующееся снижением активности щелочной фосфатазы. Тяжесть заболевания может варьировать от легкого течения с незначительным поражением костей и зубов до тяжелого — с поражением нервной системы, легких, почек [3].

Гипофосфатазия впервые была описана Дж. Ратбуном в 1948 г. Врач наблюдал с 3-недельного возраста ребенка с переломами костей, отставанием в росте, приступами судорог. В крови пациента был повышен уровень кальция и фосфора, а уровень щелочной фосфатазы — понижен. Активность ЩФ в костях при аутопсии была резко снижена. Поэтому было сделано предположение о связи гипофосфатазии с уровнем ЩФ [3].

В 1988 г. Была установлена связь заболевания с мутациями в гене ALPL. Описано более 280 мутаций гена ALPL, большинство из которых составляют миссенс-мутации (до 80%), реже небольшие делеции гена (10,5%), нарушения сплайсинга (6%) и нонсенс-мутации (4%). Наиболее тяжелые формы наследуются аутосомно-рецессивным путем, при более легких формах может иметь место и доминантный тип наследования.

Общемировая частота встречаемости гипофосфатазии оценивается в 1 случай на 100 000 – 300 000 человек. В России частота встречаемости оценивается в 1 случай на 100 000 человек [4].

Выделяют 4 формы гипофосфатазии: перинатальную (внутриутробная и при рождении), инфантильную (до 6 месяцев), детскую (6 мес. – 18 лет) и взрослую (с 18 лет). Отдельно выделяют одонтогипофосфатазию — форму заболевания, при которой единственным симптомом является выпадение зубов с сохранным корнем.

Перинатальная и инфантильная формы наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Тогда как детская и взрослая формы заболевания, а также одонтогипофосфатазия могут быть унаследованы как аутосомно-рецессивным, так и аутосомно-доминантным путем [4].

У новорожденных с перинатальной и инфантильной формой отмечается респираторный дистресс-синдром, остеомалация (размягчение костей) и тяжелые деформации костей, судороги. Возможны внутриутробные переломы, внутричерепные кровоизлияния, нефрокальциноз. Дети отстают от сверстников в росте и моторном развитии [3].

При детской форме характерны деформации и укорочение нижних конечностей, скованность в суставах и «утиная походка», частые переломы. Наблюдается преждевременное выпадение молочных и постоянных зубов с сохранением корней.

Взрослая форма проявляется частыми, плохо заживающими переломами, а также псевдопереломами костей, преимущественно ног. Нередко раз-

виваются артропатии, что приводит к хроническому болевому синдрому.

Лабораторная диагностика заболевания включает исследования крови, направленные на определение концентрации щелочной фосфатазы, а также ее субстратов: неорганического пирофосфата (НПФ) и пиридоксаль-5-фосфата (ПЛФ) — уровень ЩФ у пациентов с гипофосфатазией снижен, а НПФ и ПЛФ — повышен.

Инструментальная диагностика помогает оценить изменения костной ткани. При рентгенографии выявляются рахитические изменения грудной клетки, метафизарная дисплазия костей, псевдотрещины. Пренатальная УЗИ-диагностика выявляет снижение минерализации, укорочение и искривление костей, малый объем грудной полости. После рождения ребенка требуется дообследование [3].

Окончательно подтвердить диагноз позволяет выявление мутаций в гене ALPL. Молекулярная диагностика необходима, если биохимические изменения не дают возможности однозначно установить диагноз.

В России обследования на гипофосфатазию не входят в программу обязательного неонатального скрининга. Семьям с больными детьми при планировании новой беременности рекомендуется консультирование у врача-генетика.

Для лечения применяется ферментозаместительная терапия. В 2015 г. ВОЗ одобрила препарат асфотаза альфа для ферментозаместительной терапии заболевания [3].

Прогноз напрямую зависит от формы заболевания. При перинатальной и инфантильной, а также детской форме без проведения ферментозаместительной терапии прогноз неблагоприятный. Для взрослой формы и одонтогипофосфатазии прогноз в целом благоприятный.

Приобретенные заболевания, сопровождающиеся повышением активности щелочной фосфатазы.

1. Поражение печени и желчевыводящих путей [1]. Механическая желтуха, связанная с непроходимостью желчевыводящих протоков.

Камни желчных протоков, рубцы желчных протоков после хирургических вмешательств [2].

Опухоли желчных протоков.

Рак головки поджелудочной железы, рак желудка при механическом сдавливании общего желчного протока, через который желчь попадает в 12-перстную кишку [2].

Рак печени, метастазы опухолей других органов в печень.

Цирроз печени – патологический процесс, в ходе которого происходит замещение нормальной печеночной ткани рубцовой, что угнетает все функции печени.

Гепатит любого происхождения (обычно ЩФ из-за него становится в 3 раза больше нормы) [2].

Инфекционный мононуклеоз – острая вирусная инфекция, проявляющаяся повышением температуры, воспалением зева и увеличением лимфоузлов. При этом в патологический процесс часто вовлекается печень.

Первичный билиарный цирроз и первичный склерозирующий холангит – это редкие заболевания, которые встречаются у взрослых людей и связаны с аутоиммунным повреждением желчных ходов. Сопровождаются крайне высокой активностью щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы [2].

2. Поражение костей.

Особенно высокая активность ЩФ (15-20 норм) отмечается при болезни Педжета. Это заболевание, которое сопровождается патологическим ростом костей и повреждением их структуры в определенных местах [2].

Остеосаркома.

Метастазы других опухолей в кости [2].

Остеомалация – размягчение костей, вызванное недостатком кальция [1].

3. Другие причины.

Гиперпаратиреоз – гормональное заболевание, связанное с избыточным образованием паратормона околотитовидными железами, что приводит к вымыванию кальция из костей [2].

Инфаркт миокарда.

Язвенный колит, перфорация кишечника (так как щелочная фосфатаза содержится в том числе и в клетках кишечника) [2].

У лиц, страдающих хроническим алкоголизмом при острых отравлениях алкоголем [1].

Приобретенные заболевания, сопровождающиеся понижением активности щелочной фосфатазы

Тяжелая анемия.

Массивные переливания крови.

Гипотиреоз – состояние, при котором снижена функция щитовидной железы [2].

Недостаток магния и цинка.

Гипофосфатазия – редкое врожденное заболевание, приводящее к размягчению костей [2].

Биохимический анализ крови А_{1р} позволяет выявить снижение активности щелочной фосфатазы в крови при гипопаратиреозидизме, ахондроплазии [2].

При адинамии, диализе и ожирении.

ЩФ меняет свой уровень и активность, также при следующих состояниях:

Временное повышение активности ЩФ отмечается после переломов.

Аспирин, парацетамол, аллопуринол, антибиотики и ряд других лекарств способны повышать активность щелочной фосфатазы [2].

Активность щелочной фосфатазы может быть завышенной, если кровь после взятия охлаждалась [2].

Прием женщинами противозачаточных препаратов, содержащие эстрогены и прогестерон, за счет развития на фоне данных контрацептивов - холестаической желтухи. Однако, наблюдается и снижение уровня ЩФ на фоне приема оральных контрацептивов.

Активность щелочной фосфатазы иногда повышается и у здоровых лиц, это не обязательно свидетельствует о какой-либо патологии. У детей и юношей активность ЩФ выше, чем у взрослых, так у них происходит рост костей [2].

Увеличение уровня А_{1р} у беременных, начиная со второго триместра, за счет плацентарной ще-

лочной фосфатазы, у растущих детей за счет костной ЩФ, усиленный рост скелета. У беременных очень высокая активность ЩФ (А_{1р}) наблюдается при эклампсии, которая возникает вследствие повреждения плаценты, снижение активности А_{1р} характерно для недостаточного развития плаценты. Выраженное снижение щелочной фосфатазы у беременных – признак недостаточности плаценты [2].

Значительное увеличение активности щелочной фосфатазы в крови наблюдается при **холестазае**. Холестаз представляет собой нарушение синтеза, секреции и оттока желчи. Клинические признаки холестаза – слабость, кожный зуд и в ряде случаев желтуха. При бессимптомном течении холестаза ранние биохимические маркеры – повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ -глутамилтранспептидазы (γ -ГТ), в дальнейшем присоединяется повышение уровня конъюгированного билирубина. Следует отметить, что изолированное повышение γ -ГТ может быть результатом индукции фермента в ответ на прием алкоголя или лекарственного препарата [8].

Изолированное повышение уровня ЩФ может быть обнаружено при прогрессирующем внутрипеченочном семейном холестазае 1 и 2 типа, нарушениях синтеза желчных кислот. Диагностическим уровнем повышения маркеров холестаза принято считать повышение ЩФ в 1,5 от верхней границы нормы (ВГН) и повышение γ -ГТ в 3 раза от ВГН. При заболеваниях печени, сопровождающихся явлениями холестаза (внепеченочная обтурационная желтуха) наблюдается 5-10 кратное увеличение уровня активности А_{1р}.

Активность ЩФ в противоположность аминотрансферазам остается нормальной или незначительно увеличивается при **вирусном гепатите**. Вирусный гепатит является серьезным заболеванием, которое приводит к большому числу смертельных исходов, которые увеличиваются с каждым годом, при этом большинство инфицированных людей не знают о своем состоянии. Несмотря на то, что многие меры инфекционного контроля были приняты с расчетом на сокращение распространения вируса, до полной ликвидации или значительного сокращения заболеваемости еще далеко [15]. В 2023 году резко выросла заболеваемость острыми гепатитами (+45%). Особенно — гепатитом А, которым за месяц заболели около 300 человек (рост в полтора раза) и гепатитом С — плюс 42%, около 100 человек [12]. В настоящее время широко признано, что 85% или более лиц с острой инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (HCV), переходят в хронический гепатит, а хронический гепатит С является известным фактором риска цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [17]. В регионах с высокой эндемичностью, таких как республики Центральной Азии, Юго-Восточная Азия, Африка к югу от Сахары и бассейн Амазонки, частота носительства HBV превышает 8% [19].

Отсутствие выраженной тенденции к снижению смертности от парентеральных вирусных гепатитов

требует повышенного внимания к изучению причин и факторов, влияющих на смертность пациентов с вирусными гепатитами, особенно – передающимися парентеральным и половым путём: гепатитами В и С [18]. Заболеваемость городского населения превышает аналогичный показатель для сельских жителей [13]. Максимальные значения смертности от вирусных гепатитов приходятся на трудоспособный возраст, что обеспечивает наличие потерь трудового потенциала [16].

Щелочная фосфатаза в крови, а точнее увеличение ее активности выявлено у 1/3 желтушных больных с циррозом печени. Статистика смертности от цирроза печени в мире не ведётся ежегодно. Но, согласно последним данным, за год от заболевания умирает свыше 1 320 000 человек [20].

Ведущими локализациями в общей (оба пола) структуре онкологической заболеваемости являются: молочная железа (12,1%), кожа (кроме меланомы) (11,8%), трахея, бронхи, легкое (9,7%), ободочная кишка (7,1%), предстательная железа (6,9%), желудок (5,5%), прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус (5,1%), лимфатическая и кровеносная ткань (4,6%), тело матки (4,4%), почка (3,8%), поджелудочная железа (3,3%), мочевого пузыря (2,7%), шейка матки (2,6%), яичник (2,3%) [10]. В сравнении со злокачественными новообразованиями других локализаций в период с 2014 по 2019 год наблюдается сопоставимый рост основных показателей заболеваемости раком поджелудочной железы [14]. В 2021 году от злокачественных новообразований умерло 278 992 человека [11].

Анализ крови ЩФ помогает также выявить повышение показателя при первичных заболеваниях костей, таких как остеопороз, недостаточный остеогенез, недостаточность витамина D, остеопороз, метастатическое поражение скелета при опухолях различных локализаций и морфологической структуры, а также при первичном опухолевом поражении костной ткани.

По данным М.В. Пашкова, чувствительность КФЩФ как маркера костеобразования при метастазах в костях рака молочной железы составила 78,9%, а рака предстательной железы — 84,4%. Кроме того, автором отмечено повышение уровня КФЩФ в плазме крови за 5—18 мес. до клинического выявления множественных костных метастазов вышеописанных форм опухолей, что также подтверждает высокую диагностическую чувствительность метода. Ряд авторов считают необходимым исследование возможности применения данного маркера при комплексной оценке адекватности проводимой антирезорбтивной терапии при метастатическом поражении костей. Так, по данным Р. Magnusson и соавт., у больных раком предстательной железы с метастазами в костях отмечено увеличение сывороточной концентрации КФЩФ после начала проведения антирезорбтивной терапии, что, по мнению авторов, связано с усилением репаративных процессов в очаге поражения кости опухолью [9].

В литературе освещен опыт применения общей фракции ЩФ в качестве маркера для диагностики и

мониторинга эффективности лечения больных с остеосаркомой. Диагностическая значимость общей фракции ЩФ при первичной диагностике больных с остеосаркомой составляет, по данным разных авторов, от 46% до 90%. Кроме того, по данным ряда исследователей, целесообразно использовать уровень общей ЩФ в качестве одного из факторов прогноза [9]. Так, 10-летняя выживаемость больных с локализованной формой остеосаркомы зависела от уровня общей ЩФ после системного лечения: при уровне маркера, более чем в 2 раза превышающего нормальные значения, она составила 25%, менее чем в 2 раза — 39%, а при показателе в пределах референтных значений — 68% [9]. Авторами отмечена корреляция низкой степени опухолевого патоморфоза после проведенного лекарственного лечения у больных с высокой концентрацией ЩФ в сыворотке крови перед началом терапии. Итальянские исследователи из Istituto Ortopedico Rizzoli (Болонья) показали, что общая безрецидивная выживаемость у пациентов с исходно нормальными показателями общей ЩФ перед началом лечения составила 67%, во время как у больных с исходно повышенной концентрацией — лишь 54%. Пятилетняя выживаемость в этих группах пациентов составила 59% при повышенной концентрации маркера и 76% — при нормальной. Сроки выявления прогрессирования болезни после окончания лечения у больных с исходно повышенной ЩФ также были короче [9].

Тем не менее специфичность и чувствительность общей ЩФ как маркера для уточняющей диагностики и прогноза течения заболевания у больных с остеосаркомой оказались далекими от идеальных. Были отмечены существенные колебания уровня общей ЩФ, напрямую не связанные с течением опухолевого процесса, что не позволяло осуществлять мониторинг у каждого конкретного больного. По мнению ряда авторов, апробация КФЩФ в качестве маркера активности остеобластов и процесса остеосинтеза при патологических состояниях костной ткани является более оправданной, нежели общей фракции этого энзима. Теоретическим подкреплением этого является тот факт, что клеточная культура остеосаркомы способна продуцировать КФЩФ *in vitro* [9].

Учитывая вышеизложенное, изучение возможности использования КФЩФ и TRAP-5b (железосодержащий гликопротеин – фермент, секретируемый остеокластами и участвующий в норме в остеоллизисе) в качестве серологических маркеров у больных с первичным опухолевым поражением костной ткани является теоретически обоснованным. В этом плане определенный интерес представляет работа В.А. Державина [9]. Автор показал, что с целью уточняющей лабораторной диагностики у пациентов с первичными местно-распространенными и диссеминированными опухолями костей целесообразно исследовать два маркера — TRAP-5b и КФЩФ, диагностическая чувствительность которых составляет $57,1 \pm 5$ и $54,4 \pm 6\%$ соответственно, а если они используются в комплексе — $71,2 \pm 5,3\%$. Общая специфичность TRAP-5b составила $75 \pm 3\%$,

а КФЩФ — $72 \pm 6\%$. Установлено, что при первичных злокачественных и гигантоклеточных опухолях костей сывороточная концентрация TRAP-5b и КФЩФ определяется клинической стадией заболевания и общим объемом опухолевой массы [9]. Исходные показатели TRAP-5b и КФЩФ на старте лечения могут быть использованы в качестве независимых критериев прогноза эффективности планируемой химиотерапии: чем они выше, тем выше вероятность химиорезистентности опухоли. На этапе неoadъювантного системного лечения традиционно используемую диагностическую линию мониторинга целесообразно дополнить определением сывороточной концентрации TRAP-5b [9]. Показано, что динамика уровня TRAP-5b в процессе полихимиотерапии отражает ее эффективность только в отношении опухолевых очагов, локализованных в костной ткани. При проведении TRAP-5b-мониторинга пациентов с первичными местно-распространенными злокачественными опухолями костей в ремиссии после хирургического лечения с целью доклинического выявления прогрессирования заболевания необходимо учитывать продолжительный (около года) период стабилизации маркеров после операции [9].

Активность ЩФ также может повышаться при заболеваниях сопровождающимся костной системой: множественной миеломе, акромегалии, гипертиреозе, гипертиреозе, эктопическом окостенении, саркоидозе, туберкулезе костей, а также при заживлении переломов.

Почечно-клеточный рак (ПКР) является наиболее распространенным новообразованием почек, составляя 75–90% разных злокачественных опухолей. Одним из его свойств является способность метастазировать в любой орган и ткани. На момент постановки диагноза до 30% пациентов имеют отдаленные метастазы [6]. Метастазирование рака почки (РП) при отсутствии первичного очага является актуальной проблемой клинической онкологии. В литературе этому вопросу посвящены ограниченные сообщения в виде описания единичных случаев [5]. При исследовании ЩФ было отмечено, что уровень фермента повышается. Ее по-

вышение предполагает неблагоприятный прогноз, а дополнительные паранеопластические синдромы еще больше его ухудшают. Рецидивирующее или стойкое повышение сывороточной щелочной фосфатазы после радикальной нефрэктомии предполагает отдаленное метастазирование или остаточную опухоль. Однако возвращение сывороточной щелочной фосфатазы к норме не гарантирует излечения заболевания. Выявление повышения паранеопластической сывороточной щелочной фосфатазы имеет важное значение для прогнозирования исхода и послеоперационного наблюдения за пациентами с почечно-клеточным раком [5].

Общая и плацентарная щелочная фосфатаза у больных с опухолевыми и неопухолевыми заболеваниями легких.

Д.Е. Pollet и соавт. обнаружили повышение ПЩФ в крови и ткани рака легкого в 96 % случаев, наиболее повышения уровня ЩФ наблюдалось при плоскоклеточной форме [7]. Еще одним основным критерием рака легкого являются – нейронспецифическая эналаза, антиген плоскоклеточного.

Показано, что в среднем увеличении активности ПЩФ обнаруживается в сыворотке 5-20% больных раком различных локализаций. Однако при ряде злокачественных опухолей (рак яичников, яичка) частота выявления повышенной активности ПЩФ гораздо выше – 30-50 %. Предложено использовать определение ПЩФ в качестве маркера преимущественно для раннего выявления рецидивов и метастазов рака яичников и яичка, а также мониторинга за эффективностью специальной терапии опухолей как отдельно, так и в совокупности с другими маркерами рака [7].

Заключение

Исходя из анализа научной литературы - щелочная фосфатаза является показателем многих процессов в организме человека. Знание изменений этого фермента позволяет судить о характере закономерных и патологических процессов и способствует правильной трактовке диагностики. Представляет несомненный интерес в теоретическом и практическом отношении

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Copyright. URL: <https://medcentr-diana-spb.ru/analizyi/shhelochnaja-fosfataza-v-krovi-norma-i-prichiny-otklonenija-ot-normy/> (Дата обращения: 6.10.2021).
2. Helix. URL: <https://helix.ru/kb/item/06-045> (Дата обращения: 25.12.2023).
3. Масленников Д.Н. Гипофосфатазия // ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия. Электронный ресурс: <https://www.genokarta.ru/disease/Gipofosfataziya/> (Дата обращения: 15.01.2024).
4. Морне Э. Гипофосфатазия // Лучшие практики и исследования в клинической ревматологии. 2008. Т. 22, № 1. С. 113-127.
5. Chang L.S., Chang E.H., Chen M.C., Chzhuan Ja.Ch. Paraneoplastic Elevation of Serum Alkaline Phosphatase in Renal Cell Carcinoma: Incidence and Impact on Prognosis // THE JOURNAL OF UROLOGY. 1997. V.158, No. 5. P. 1684-1687.
6. Огнерубов Н.А., Антипова Т.С., Гумарева Г.Е. Метастатический почечно-клеточный рак без выявления первичного очага. Клиническое наблюдение // Современная онкология. 2020. Т. 22, № 3. С. 149-153.
7. Пашинцева Л.П., Козырева Е.А., Хайленко В.А., Давыдов М.И., Комов Д.В. Плацентарная щелочная фосфатаза у больных с опухолевыми и неопухолевыми заболеваниями легких // Вестник Всесоюзного Онкологического Научного Центра Академии Медицинских Наук СССР. 1991. Т. 2, № 2. С. 35-36.
8. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. Т. 25, № 2. С. 41-57.
9. Синев Е.Н., Чичеватов Д.А. Пневмонэктомия с циркулярной резекцией бифуркации трахеи при местно-распространенном раке легкого // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2012. Т. 1, № 2. С. 12-17.
10. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году. М., 2022. С. 252.
11. Tochno.st. URL: <https://tochno.st/problems/oncology>. (Дата обращения 08.01.2024).
12. RBC.RU. URL: <https://www.rbc.ru/society/05/04/2023/642d75a19a7947da69224720>. (Дата обращения 05.01.2024).

13. Михайлова Ю.В., Громов А.В., Аверьянова Е.Л., Стерликов С.А. Динамика заболеваемости вирусными гепатитами населения российской федерации в 2015–2021 гг. // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022. № 4.
14. Моисеенко В.Е., Павловский А.В., Гранов Д.А., Карданова И.Г., Кочорова Л.В. и др. Показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями поджелудочной железы в Российской Федерации: ретроспективное когортное исследование // Кубанский научный медицинский вестник. 2021. Т. 28 № 3. С. 97-111. DOI:10.25207/1608-6228-2021-28-3-97-111.
15. Meryem J., Bosma R., Haruno R., The A.L., Shafquat R. Update on Global Epidemiology of Viral Hepatitis and Preventive Strategies // World Journal of Clinical Cases. 2018. V. 6, No. 13. P. 589-599.
16. Михайлова Ю.В., Стерликов С.А., Громов А.В. Смертность от вирусных гепатитов в Российской Федерации (аналитический обзор) // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022. № 1. С. 414-437.
17. Seeff L.B. Natural history of hepatitis C. // Am J Med. 1999/ No. 107. P. 10–15.
18. Стерликов С.А., Михайлова Ю.В., Голубев Н.А., Громов А.В., Кудрин В.Г., и др. Смертность от основных инфекционных и паразитарных заболеваний: болезни, вызванные ВИЧ, туберкулезом и парентеральными вирусными гепатитами в Российской Федерации и за рубежом. его динамика в 2015-2020 гг. // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022. № 3. С. 40-65.
19. Schweitzer A., Horn J., Mikolajczyk R.T., Krause G., Ott J.J. Estimations of Worldwide Prevalence of Chronic Hepatitis B Virus Infection: a Systematic Review of Data Published between 1965 and 2013 // Lancet. 2015. No. 386. P. 1546–1555.
20. Электронный ресурс: <https://spbgorritual.ru/meditsina-patanatomiya/statistika-smertnosti-ot-tsirozha-pecheni/> (Дата обращения: 07.01.2024).

REFERENCES

1. URL: <https://medcentr-diana-spb.ru/analizyi/shhelochnaja-fosfataza-v-krovi-norma-i-prichiny-otklonenija-ot-normy/> (Date of Access: 6.10.2021).
2. URL: <https://helix.ru/kb/item/06-045> (Date of Access: 25.12.2023).
3. URL: <https://www.genokarta.ru/disease/Gipofosfataziya/> (Date of Access: 15.01.2024). (In Russ.).
4. Mome E. Hypophosphatasia. Best Practices and Research in Clinical Rheumatology. 2008;22;1:113-127.
5. Chang L.S., Chang E.H., Chen M.C., Chzhuan Ja.Ch. Paraneoplastic Elevation of Serum Alkaline Phosphatase in Renal Cell Carcinoma: Incidence and Impact on Prognosis // THE JOURNAL OF UROLOGY. 1997;158;5:1684-1687.
6. Ognerubov N.A., Antipova T.S., Gumareva G.E. Metastatic Renal Cell Carcinoma Without an identified primary Focus. Clinical Observation. Sovremennaya Onkologiya = Journal of Modern Oncology. 2020;22;3:149-153 (In Russ.).
7. Pashintseva L.P., Kozyreva E.A., Haylenko V.A., Davydov M.I., Komov D.V. Placental Alkaline Phosphatase in Patients with Tumor and Non-Tumor Lung Diseases. Vestnik Vsesoyuznogo Onkologicheskogo Nauchnogo Centra Akademii Medicinskih Nauk SSSR. 1991;2;2:35-36 (In Russ.).
8. Ivashkin V.T., Shirokova E.N., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Shifrin O.S., Mayev I.V., Trukhmanov A.S. Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society on Study of the Liver on Diagnostics and Treatment of Cholestasis. Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2015;25;2:41-57 (In Russ.).
9. Sinev E.N., Chichevatov D.A. Pneumonectomy with Circular Resection of the Tracheal Bifurcation for Locally Advanced Lung Cancer. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology. 2012;1;2:12–17 (In Russ.).
10. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shahzadova A.O. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu = Malignant neoplasms in Russia in 2021. Moscow Publ., 2022. P. 252 (In Russ.).
11. URL: <https://tochno.st/problems/oncology>. (Date of Access: 08.01.2024).
12. URL: <https://www.rbc.ru/society/05/04/2023/642d75a19a7947da69224720>. (Date of Access: 05.01.2024).
13. Михайлова Ю.В., Громов А.В., Аверьянова Е.Л., Стерликов С.А. Динамика заболеваемости вирусными гепатитами населения российской федерации в 2015–2021 гг. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики 2022; (4). (In Russ.).
15. Moiseyenko V.E., Pavlovskiy A.V., Granov D.A., Kardanova I.G., Kochorova L.V., et al. Incidence of Pancreatic Malignancies in the Russian Federation: a Retrospective Cohort Trial. Kubanskiy Nauchnyy Meditsinskiy Vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin. 2021;28;3:97-111. DOI:10.25207/1608-6228-2021-28-3-97-111. (In Russ.).
15. Meryem J., Bosma R., Haruno R., The A.L., Shafquat R. Update on global epidemiology of viral hepatitis and preventive strategies. World Journal of Clinical Cases 2018; 6(13): 589:599.
16. Mikhaylova Yu.V., Sterlikov S.A., Gromov A.V. Mortality from Viral Hepatitis in the Russian Federation (Analytical Review). Sovremennyye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki = Current Problems of Health Care and Medical Statistics. 2022;1:414-437 (In Russ.).
17. Seeff L.B. Natural history of hepatitis C. Am J Med. 1999;107:10–15.
18. Sterlikov S.A., Mikhaylova Yu.V., Golubev N.A., Gromov A.V., Kudrin V.G., et al. Mortality from Major Infectious and Parasitic Diseases: Diseases Caused by HIV, Tuberculosis and Parenteral Viral Hepatitis in the Russian Federation and Abroad. Its Dynamics in 2015-2020. Sovremennyye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki = Current Problems of Health Care and Medical Statistics. 2022;3:40-65 (In Russ.).
19. Schweitzer A., Horn J., Mikolajczyk R.T., Krause G., Ott J.J. Estimations of Worldwide Prevalence of Chronic Hepatitis B Virus Infection: a Systematic Review of Data Published between 1965 and 2013. Lancet. 2015;386:1546–1555.
20. URL: <https://spbgorritual.ru/meditsina-patanatomiya/statistika-smertnosti-ot-tsirozha-pecheni/> (Date of Access: 07.01.2024). (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 23.04.2024. Принята к публикации: 16.05.2024.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 23.04.2024. Accepted for publication: 16.05.2024

Е.Ю. Гришина^{1,2}, Е.Н. Мисюрин¹, Е.И. Желнова¹, В.И. Булыгина³, Т.А. Астрелина²
**КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ
ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК:
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ**

¹ГБУЗ ГКБ №52ДЗМ

²ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

³Первый МГМУ им.И.М.Сеченова Минздрава России, Москва

Контактное лицо: Астрелина Татьяна Алексеевна: t_astrelina@mail.ru

Резюме

В представленном литературном обзоре представлены исследования, включая собственные, посвященные особенностям течения коронавирусной инфекции у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Показано, что пациенты после ТГСК представляют группу повышенного риска тяжелого течения COVID-19 и неблагоприятных исходов. Факторами ухудшающие прогноз жизни пациентов после ТГСК являлись пожилой возраст, мужской пол, неконтролируемое/активное заболевание, сопутствующие заболевания, острое течение SARS-CoV-2 COVID19. Необходимо проводить мониторинг, раннюю диагностику (регулярное и своевременное тестирование на вирус) и применение эффективных протоколов профилактики и лечения у пациентов после ТГСК в условиях пандемии. Ранняя диагностика инфекции может предотвратить распространение вируса, быстро начать лечение и принять меры по изоляции пациента. В ранний период после ТГСК пациенты 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 ТГСК.

Ключевые слова: трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, коронавирусная инфекция SARS-CoV-2, COVID19, выживаемость, летальность, факторы прогноза

Для цитирования: Гришина Е.Ю., Мисюрин Е.Н., Желнова Е.И., Булыгина В.И., Астрелина Т.А. Коронавирусная инфекция COVID-19 у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: обзор литературы и собственный опыт // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №2. С. 23–30. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-2-23-30

Е.Yu. Grishina^{1,2}, E.N. Missyurina¹, Jelnova.E.I.¹, V.I. Bulygina³, T.A. Astrelina²
**Covid-19 Coronavirus Infection in Patients after Hematopoietic Stem Cell
Transplantation: Literature Review and Own Experience**

¹Moscow City Clinical Hospital 52, Moscow, Russia

²International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

³Sechenov First Moscow State Medical University Russia, Moscow

Contact person: Astrelina Tatyana Alekseevna: t_astrelina@mail.ru

Abstract

The presented literature review presents studies, including our own, on the peculiarities of the course of coronavirus infection in patients after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). It has been shown that patients after HSCT represent an increased risk group for severe COVID-19 and adverse outcomes. The factors that worsen the prognosis of life of patients after HSCT were old age, male gender, uncontrolled/active disease, concomitant diseases, acute course of SARS-CoV-2 COVID19. It is necessary to carry out monitoring, early diagnosis (regular and timely testing for the virus) and the use of effective prevention and treatment protocols in patients after HSCT in a pandemic. Early diagnosis of infection can prevent the spread of the virus, start treatment quickly and take measures to isolate the patient. In the early period after HSCT, patients are at higher risk of developing lower respiratory tract infection, more often need the appointment of antifungal drugs, antibacterial drugs of reserve groups and have greater risks 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. As a result of the analysis, there were no differences in the survival rates of patients after autologous and allogeneic HSCT.

Keywords: hematopoietic stem cell transplantation, MERS-CoV-2 coronavirus infection, COVID19, survival, mortality, prognostic factors

For citation: Grishina EYu, Misyurina EN, Zhelnova EI, Bulygina VI, Astrelina TA. Covid-19 Coronavirus Infection in Patients after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Literature Review and Own Experience A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.2:23-30. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-2-23-30

Вспышка нового респираторного заболевания COVID-19 была выявлена в декабре 2019 года и вызвана вирусом SARS-CoV-2 (коронавирусная инфекция), Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 г. объявила эту вспышку глобальной пандемией [1]. Коронавирусная инфекция стала настоящей глобальной угрозой здоровью человечества, затрагивая миллионы жизней по всему миру.

В начале пандемии врачи избегали, откладывали проведение высокодозных курсов химиотерапии, проведения трансплантации ГСК и др. [2]. У онкогематологических пациентов остается высокий риск развития тяжелого и осложненного течения COVID-19. Необходимо проводить профилактику коронавирусной инфекции и не допустить тяжелого течения заболевания. Важно учитывать влияние коронавирусной инфекции на трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), течение и исход заболевания. Необходимо оценить факторы риска и осложнения у пациентов после коронавирусной инфекции до ТГСК и после ТГСК при инфицировании коронавирусной инфекцией. Проводилась коррекция протоколов, методов и сроков заготовки гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) для трансплантации, показания к изменению сроков ТГСК при развитии коронавирусной инфекции. Реципиенты аутологичных и аллогенных ГСК, у которых развивается коронавирусная инфекция, имеют низкую общую выживаемость. Эти данные подчеркивают необходимость строгого наблюдения и агрессивного лечения реципиентов данной когорты [3]. Результаты международных исследований показывают, что у пациентов после ТГСК COVID-19 может привести к серьезным осложнениям, таким как острая респираторная недостаточность, пневмония и развитие сепсиса [4].

Первые данные о течении коронавирусной инфекции COVID-19 пациентов после ТГСК были в виде описания клинических случаев. Первый описанный случай был диагностирован 14.02.2020 в Китае г. Ухань [5]. Так, у пациента на +7 месяце после аллогенной ТГСК, у пациента отмечался функционирующий трансплантат на фоне иммуносупрессивной терапии (ИСТ) (циклоsporин-А, микрофеналата мофетил) выявлена коронавирусная инфекция. Пациенту была отменена ИСТ с целью уменьшения риска развития оппортунистических инфекций для проведения терапии коронавирусной инфекции [6-9]. Больной умер от прогрессии дыхательной недостаточности и нозокомиальных инфекций несмотря на проводимую массивную противомикробную терапию, искусственную вентиляцию легких. В другом случае пациента после аллогенной ТГСК с коронавирусной инфекцией отмечался инвазивный аспергиллез легких [10].

Было показано, что важно учитывать факторы риска развития коронавирусной инфекции, ассоциированной с инвазивным аспергиллезом легких у больных с глубоким иммунодефицитом, развитием дыхательной недостаточности с потребностью в искусственной вентиляции легких [11].

1. Результаты исследований трансплантационных центров

При многофакторном анализе (536 пациентов, из них 31 после аллогенной ТГСК), показано, что общая выживаемость (ОВ) у пациентов с неблагоприятными факторами (пожилой возраст, отсутствие ремиссии гематологического заболевания, индолентная неходжкинская лимфома, агрессивное течение неходжкинской лимфомы, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), плазмоклеточные неоплазии, тяжелое течение коронавирусной инфекции) составила 65 % (11 (35%)) пациентов - умерли, из них 4 на +6 месяцев после аллогенной ТГСК [12].

Результаты российского трансплантационного центра пациентов, перенесших аллогенную и аутологичную ТГСК (медиана времени у 39 пациентов между трансплантацией и заболеванием новой коронавирусной инфекцией составила 68 дней (от -1 до +2093 дня)), показали, что ОВ в течение 100 дней после аутологичной и аллогенной ТГСК составила 79,5 %, летальность — 20,5 % (n=8), летальный исход - 4 пациента в раннем посттрансплантационном периоде (до +100 дня), из них у 3 (37,5 %) в дебют коронавирусной инфекции (отмечалась глубокая панцитопения) [13]. Причинами летального исхода в 4 (50 %) случаях коронавирусной инфекции были вторичные инфекционные осложнения у 2 (25 %) пациентов, рецидив основного заболевания (геморрагические осложнения) - 1 (12,5 %). Похожие результаты получены в другом многоцентровом ретроспективном исследовании у 61 пациентов после аллогенной ТГСК и 21 больного после аутологичной-ТГСК, так ОВ на 40 день после установления диагноза коронавирусной инфекции составила 69 %, а летальность от COVID-19 — 15 %. ОВ у взрослых пациентов с критической формой течения коронавирусной инфекции была ниже по сравнению с детьми, при этом не было различий результатов между пациентами после аутологичной ТГСК и аллогенной ТГСК [14].

Опубликованы результаты российского ретроспективного исследования 87 пациентов (медиана возраста составила 42 года), перенесших коронавирусную инфекцию после аллогенной ТГСК при остром лейкозе (77 %) с использованием периферических гемопоэтических стволовых клеток (52%) или костного мозга (48%) после кондиционирования в режиме пониженной интенсивности (75%). У 71 (81,6 %) пациента коронавирусную инфекцию была выявлена через год после аллогенной ТГСК, у 16 (18,4 %) — в течение первого года после аллогенной ТГСК, иммуносупрессивную терапию получали 39 (45%) пациентов. ИСТ при коронавирусной инфекции отрицательно влияла на общую выживаемость больных (p=0,0001). 7 (9%) пациентов перенесли заболевание бессимптомно, 39 (45%) — в легкой форме, 23 (26%) — в умеренной, 10 (11%) — в тяжелой и 8 (9%) — в критической форме. Трансплантация трансплантатом (TCR-αβ/CD19+ деплеция) была связана с более легким течением инфекции COVID-19 у больных после аллогенной ТГСК (p = 0,06). Госпитализация в круглосуточный стационар потребовалась в 24 (27 %) случаях пациентов. ОВ

была сопоставима в общей группе больных, перенесших аллогенную ТГСК, по сравнению со здоровыми пациентами с коронавирусной инфекцией, что обусловлено достаточной степенью реконституции иммунной системы, а также небольшим объемом исследуемой группы. Исследователи заключили, что факторами, повышающие риск неблагоприятного исхода у пациентов были ИСТ и мужской пол [15]. Коронавирусная инфекция чаще протекала тяжелее у мужчин ($p = 0,01$), что может быть связано с меньшим количеством проведения процедуры деплеции TCR- $\alpha\beta$ /CD19+ у мужчин. TCR $\alpha\beta$ /CD19+ деплеция трансплантата была связана с более легким течением инфекции COVID-19 у больных после аллогенной ТГСК ($p=0,06$) за счет ограничения Т-клеточных субпопуляций, отвечающих за реализацию иммунного ответа после проведенной деплеции, и отсутствия проводимой ИСТ [16, 17].

Продемонстрированы результаты другого российского ретроспективного исследования 44 взрослых пациентов (33 (75%) аллогенной ТГСК, у 11 (25%) аутологичной ТГСК с диагнозом острый лейкоз – 18 (41%) и лимфома – 10 (22,7%), перенесших коронавирусную инфекцию после ТГСК. Медиана времени наблюдения с момента развития коронавирусной инфекции – 231 день (1–818), после ТГСК – 507,5 дней (14–3723). Медиана времени развития коронавирусной инфекции от момента проведения ТГСК составила 122,5 дня (-1–3490). В нейтропении 3–4 степени на момент развития коронавирусной инфекции 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 коронавирусной инфекции. Коронавирусная инфекция преимущественно протекала с легкой (19 пациентов; 43,2%) и средней (13 пациентов; 29,5%) степенью тяжести. ОВ 200-дневная с момента развития COVID-19 составила 78,8% (ДИ 95% [63,1–88,4]). Анемия ($p = 0,02$) и тромбоцитопения ($p = 0,01$) значительно ухудшали ОВ у пациентов с коронавирусной инфекцией после ТГСК. Пациенты, переносившие РТПХ на момент возникновения коронавирусной инфекции, имели лучшую выживаемость ($p = 0,02$). Сроки развития коронавирусной инфекции после ТГСК не влияли на выживаемость пациентов. Исследователи заключили, что особенностями 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 [18].

Согласно результатам исследований [19] летальность у больных, перенесших коронавирусную инфекцию в течение первых 100 дней после аллогенной ТГСК была выше и составляла 35,8 %, при этом в 74,4 % случаев при коронавирусной инфекции была необходима госпитализация пациентов.

Коронавирусная инфекция у пациентов после ТГСК возникала преимущественно после восста-

новления кроветворения. Так, в группе CIBMTR (Center of International Blood and Marrow Transplant Research) у пациентов медиана возникновения COVID-19 составила 17 и 23 месяца после аллогенной и аутологичной ТГСК соответственно; медиана уровня лейкоцитов составила $6 \times 10^9/\text{л}$ ($3-9 \times 10^9/\text{л}$) – для аллогенной ТГСК, $4 \times 10^9/\text{л}$ ($3-6 \times 10^9/\text{л}$) – для аутологичной ТГСК [4].

Результаты рабочей группы EBMT (Европейское общество по трансплантации костного мозга) [19], показано, что пациенты после ТГСК, перенесшие коронавирусную инфекцию, имели ОВ 67%-78%. Общая 50-дневная выживаемость с момента развития коронавирусной инфекции составляла 80% [19-20]. У пациентов с хронической РТПХ (93,7%) на момент развития COVID-19 получали ИСТ, что является обязательным условием благоприятного исхода хронической РТПХ [21]. Основными исследуемыми факторами риска, по литературным данным, являлись возраст, основной диагноз, время от ТГСК до коронавирусной инфекции и тяжесть его течения, а также наличие лимфопении и нейтропении на момент диагностики коронавирусной инфекции, активно протекающая РТПХ на момент диагностики коронавирусной инфекции либо не влияла на выживаемость, либо рассматривалась в качестве фактора, ухудшающего прогноз [7–9].

2. Клинические характеристики пациентов после ТГСК, заболевших коронавирусной инфекцией

Пациенты после ТГСК из-за иммуносупрессивного статуса подвержены более высокому риску развития неблагоприятных исходов при выявлении COVID-19. В исследовании описываются характеристики пациентов после ТГСК и исходы инфицирования SARS-CoV2. Центр международных исследований трансплантации крови и костного мозга [4] проанализировал данные 318 реципиентов ГСК с коронавирусной инфекцией, среднее время от трансплантации до постановки диагноза COVID-19 составило 17 мес. (8–46) для реципиентов после аллогенной ТГСК и 23 мес. (8–51) для пациентов после аутологичной ТГСК, медиана наблюдения составила 21 день (8–41) для реципиентов аллогенной ТГСК и 25 дней (12–35) для пациентов после аутологичной ТГСК. 34 (18%) из 184 пациентов после аллогенной ТГСК получали ИСТ в течение 6 месяцев после постановки диагноза COVID-19. Тяжесть течения заболевания была легкой у 155 (49%) из 318 пациентов, тяжелое течение заболевание, требующее проведения ИВЛ – у 45 (14%) из 318 пациентов, т.е. у 28 (15%) из 184 больных после аллогенной ТГСК и 17 (13%) из 134 пациентов после аутологичной ТГСК. После установления диагноза коронавирусная инфекция ОВ через 30 дней составила 68% (58–77) для пациентов после аллогенной ТГСК и 67% (55–78) для больных после аутологичной ТГСК. Факторы (возраст 50 лет и старше (отношение рисков 2,53, 95% ДИ 1,16–5,52; $p=0,020$); мужской пол (3,53; 1,44–8,67; $p=0,006$) и развитие коронавирусной инфекции в течение 12 месяцев после трансплантации (2,67, 1,33–5,36;

$p=0,005$) ассоциировались с более высоким риском смертности среди реципиентов после аллогенной ТГСК, а наличие заболевания лимфома - с более высоким риском летальности по сравнению с миеломой (2,41, [1,08–5,38]; $p=0,033$) у пациентов после аутологичной ТГСК. Больные после аутологичной и аллогенной ТГСК с коронавирусной инфекцией имели низкую ОВ [4].

Исследования многоцентрового проспективного исследования (EBMT и GETN) продемонстрировали оценку посттрансплантационного периода у 382 пациентов с коронавирусной инфекцией 1-й волны после аллогенной ТГСК ($n=236$) или аутологичной ТГСК ($n=146$): медиана времени от ТГСК до развития коронавирусной инфекции составила 15,8 мес. (450 дней) для аллогенной ТГСК и 24 мес. (720 дней) для аутологичной ТГСК. 8,9% пациентов перенесли бессимптомно вирусную инфекцию, 35% нуждались в кислородной поддержке. 27% пациентов умерли (66/231 после аллогенной ТГСК; 41/146 после аутологичной ТГСК). Медиана возраста умерших пациентов - 62,2 года. При анализе факторов риска, влияющих на ОВ в общей популяции были: возраст ($p < 0,0001$), статус по шкале ECOG ($p < 0,0001$), время от ТГСК до коронавирусной инфекции ($p=0,04$), абсолютное количество нейтрофилов ($p=0,018$) и соотношение абсолютного количества нейтрофилов к уровню СРБ ($p=0,009$). Наиболее значимыми факторами неблагоприятного прогноза были пожилой возраст и высокий балл по шкале ECOG (вероятно из-за сопутствующих заболеваний) [19].

3. Риски и осложнения у пациентов после ТГСК, заболевших коронавирусной инфекцией

Пациенты, перенесшие ТГСК, имели высокий риск инфицирования с высокой заболеваемостью и смертностью. В проведенном ретроспективном исследовании проанализированы факторы риска, течение заболевания и исходы COVID-19 у 130 пациентов после аллогенной ТГСК. из 14 центров трансплантации, средний возраст 59 лет (от 20 до 81 года) и средним временем после аллогенной ТГСК и коронавирусной инфекцией и COVID-19 - 787 дней (от 19 до 8138 дней) с основным заболеванием острый миелоидный лейкоз (45,4%) и лимфома (10,8%). 84,9% пациентов заразились на поздней стадии пандемии; у 20,8% течение заболевания было средней и тяжелой степени, 12,3% — критическое состояние, 19,2% - лечились в отделении интенсивной терапии. Медиана наблюдения составила 127 дней общая летальность - 16,2% и 52,0% пациентов, получавших лечение в отделении интенсивной терапии. Факторами риска летальности в многофакторном анализе являлись: инфицирование SARS-CoV-2 менее 365 дней после аллогенной ТГСК, возраст старше 60 лет, отсутствие ремиссии гематологического заболевания, ИСТ циклоспорином. Факторами риска развития среднетяжелого или тяжелого течения заболевания были: сопутствующая ИСТ и возраст старше 40 лет. У пациентов после аллогенной ТГСК был высокий риск летальности

после заражения COVID-19 по сравнению с здоровыми пациентами. [22].

Проведено ретроспективное исследование 77 пациентов с SARS-CoV-2, после аллогенной ТГСК – 35, аутологичной ТГСК – 37 и CAR-T терапией - 5; среднее время после трансплантации - 782 дня; (IQR 354–1611 дней). ОВ через 30 дней составила 78%. Дыхательная недостаточность отмечалась у 25 из 77 пациентов, включая сопутствующие заболевания (HR 5,41, $P = 0,004$), инфильтраты (HR 3,08, $P = 0,032$) и нейтропению (ЧСС 1,15, $p=0,04$). Развития РТПХ у реципиентов после аллогенной ТГСК не отмечали [23,24].

В другом исследовании авторы оценивали влияние COVID-19 на иммунную систему пациентов после ТГСК включая уровень лимфоцитов, цитокиновый профиль и функциональность иммунных клеток. COVID-19 вызывает снижение и повреждение иммунитета у пациента, что может привести к осложнениям и ухудшению результатов ТГСК [25].

4. Профилактика коронавирусной инфекции у пациентов после ТГСК

Европейской рабочей группой для улучшения результатов лечения онкогематологических больных были приняты рекомендации по профилактике коронавирусной инфекции, включающие изоляцию пациентов с позитивным результатом теста на SARS-CoV-2, соблюдение социальной дистанции, гигиенических мероприятий, тщательный мониторинг вирусологического статуса у пациентов до и после аллогенной ТГСК, при ТГСК использовать преимущество замороженные гемопоэтические стволовые клетки [19]. 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 [26], больные после алло-ТГСК должны рассматриваться как никогда ранее не вакцинированные, поэтому после аллогенной ТГСК рекомендуется ревакцинация. Для иммунокомпрометированных больных живые аттенуированные вакцины или вакцины, содержащие вирусные векторы, способные к репликации, противопоказаны. Согласно рекомендациям Национальной комплексной онкологической сети [27], Американского [28], Европейского общества трансплантации и клеточной терапии [29], Российского общества онкогематологов [30], целесообразно подождать от 3 до 6 мес. после алло-ТГСК для вакцинации от коронавирусной инфекции. 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 аллогенной ТГСК [29]. 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 анти тимощитар-

ным 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.

В России зарегистрированы следующие вакцины: «Гам-КОВИД-Вак», «ГамКОВИД-Вак-Лео», «Спутник Лайт», «ЭпиВакКорона», «КовиВак» [31]; в мире одобрено применение следующих вакцин: «Pfizer / BioNTech», «Moderna», «Oxford Astra Zeneca», «Janssen COVID-19 Vaccine» [32].

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 аллогенной ТГСК [33]. Все пациенты получили полную вакцинацию любой доступной вакциной, 93 % находились на сроке более 1 года после алло-ТГСК. Ответ на вакцинацию (антитела) был зарегистрирован у 78 % больных. Многофакторный анализ показал, что лимфопения ($p = 0,003$), активная РТПХ ($p = 0,04$), вакцинация в первый год после алло-ТГСК ($p = 0,04$) ассоциированы с низким количеством антител - ответом на вакцинацию. Описаны единичные случаи, когда после вакцинации больных с РТПХ отмечалось ухудшение течения или рецидив РТПХ [3, 34–35].

В рекомендациях рабочей группы по трансплантации ГСК в Европе [14] предпочтение отдается вакцинам на основе мРНК. Сочетание с другими вакцинами не рекомендовано, допускается одновременная вакцинация от гриппа стандартной инактивированной прививкой. Рекомендуемый интервал междувакциной от коронавирусной инфекции 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 аллогенной ТГСК не противопоказана терапия моноклональными антителами или плазмой, выздоравливающих 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.

На сегодняшний день существует много препаратов с разными механизмами действия при развитии коронавирусной инфекции (моноклональные антитела, блокаторы цитокинового шторма, противовирусные препараты). У онкогематологических пациентов отмечается сниженный иммунный ответ, а протоколы лечения включена ИСТ. Вакцинация против COVID-19 предназначена для индукции иммунитета для предотвращения или уменьшения тяжести COVID-19 после последующего контакта с SARS-CoV-2.

Проанализировано 15 исследований, включающих 2055 пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями и 1105 здоровых пациентов, показано формирование иммунного ответа у 61,8% гематологических пациентов после двух доз мРНК вакцины по сравнению с 97,2% здоровыми пациентами [36]. У пациентов с неходжкинскими лимфомами ответ на вакцинацию был низкий, а у пациентов с миелодиспластическим синдромом — высокий. У пациентов, получивших лечение во время вакцинации, уровень антител был низкий. Группы пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями показали низкий уровень антител по сравнению со здоровыми пациентами. Исследования пациентов после аллогенной ТГСК: частота ответа после двухфазной мРНК-вакцины составляла от 69 до 85% у пациентов, вакцинированных в ранний период после ТГСК и низкий уровень антител у пациентов на ИСТ. Если реципиент ТГСК получил вакцину COVID-19 до ТГСК или CAR T-терапии иммунная память у них отсутствовала. Пациенты после ТГСК являются пациентами «никогда не вакцинированными». Следовательно, необходима повторная вакцинация.

5. Лечение коронавирусной инфекции у пациентов после ТГСК

Противовирусные препараты

Ни один из противовирусных препаратов не оказал существенного влияния на показатель летальности при COVID-19. Результаты исследования Solidarity ВОЗ (пациенты 405 стационаров из 30 стран) показали незначительную эффективность ремдесвира и отсутствие влияния на выживаемость пациентов [37]. В настоящее время лопинавир/ритонавир и гидроксихлорохин не рекомендованы для лечения коронавирусной инфекции.

Плазма реконвалесценто и моноклональные антитела

В Европейском Союзе используют моноклональные антитела (бамланивимаб, комбинация казири-вимаба и имдевимаба, комбинация бамланивимаба и этесевимаба, и регданвимаб), направленные на рецептор-связывающий домен спайкового белка SARS-CoV-2. Оба варианта пассивной иммунизации могут влиять на иммунный ответ при вакцинации коронавирусной инфекции. Рекомендуется отложить вакцинацию как минимум на 90 дней для избежания потенциального влияния на иммунный ответ, вызванный вакциной. [37]

Противовоспалительная терапия

(глюкокортикостероиды и блокаторы ИЛ-6)

Применение курса глюкокортикостероидов (ГКС) было связано с более низкой летальностью у иммунокомпрометированных пациентов с острой респираторной дыхательной недостаточностью, ассоциированной с COVID-19. Применение ГКС включено в рекомендации ВОЗ. Использование тоцилизумаба (блокатора ИЛ-6) показало положительное влияние на выживаемость пациентов с COVID-19, гипоксемией и си-

стемным воспалением. Эти преимущества были отмечены независимо от вида респираторной поддержки. [37]

Сопроводительная терапия имеет большое значение. Использование антикоагулянтов для предотвращения тромбоэмболических осложнений приводит к снижению летальности пациентов. Необходимо отметить рациональное использование антибактериальных препаратов.

6. Последствия и реабилитация

Важным аспектом ведения пациентов после ТГСК является обеспечение регулярного и своевременного тестирования на вирусную инфекцию. Ранняя диагностика инфекции может позволить начать лечение в самом начале и принять меры по изоляции пациента, чтобы предотвратить распространение вируса. Кроме того, важно поддерживать психологическое состояние пациентов после ТГСК. Пандемия COVID-19 может вызвать у них дополнительный стресс и тревогу из-за повышенного риска осложнений. Предоставление пациентам достаточного доступа к медицинской помощи и поддержке позволяет им получить необходимую помощь и информацию, что может снизить их тревогу и повысить уверенность в управлении своим здоровьем. Многие медицинские ассоциации и организации разработали протоколы и рекомендации по обеспечению безопасности и уходу за пациентами во время пандемии. Врачи и медицинский персонал должны ориентироваться на эти рекомендации и следовать им, чтобы обеспечить наилучшую защиту и заботу для пациентов.

Исходя из существующих исследований и клинического опыта, пациенты после ТГСК 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 и поддержку пациентов в этот сложный период. Дополнительно, важно обратить внимание на следующие аспекты у пациентов после ТГСК: Вакцинация: пациенты после ТГСК могут иметь ослабленную иммунную систему из-за лекарственной терапии. Поэтому вакцинация против COVID-19 может играть важную роль в защите их от инфекции.

Соблюдение мер предосторожности: пациенты после ТГСК должны строго соблюдать меры предосторожности, такие как ношение масок, регулярное мытье рук, соблюдение социальной дистанции и избегание скопления людей. Эти меры помогут снизить риск заражения вирусом.

Телемедицина: возможность получать медицинскую помощь и консультации удаленно через телемедицинские платформы является важным аспектом управления здоровьем пациентов после ТГСК во время и после пандемии. Телемедицина может обеспечить пациентам доступ к врачам и специалистам без необходимости физического присутствия в клинике, что помогает снизить риск заражения вирусом.

Поддержка пациентов: поддержка психологического состояния пациентов является важным аспек-

том управления их здоровьем. Пандемия COVID-19 может вызывать у пациентов тревогу, стресс и чувство изоляции. Предоставление психологической поддержки, как индивидуальной, так и групповой, может помочь пациентам справиться с эмоциональными трудностями и повысить их благополучие.

В целом, понимание влияния COVID-19 на пациентов после ТГСК продолжает развиваться по мере проведения дальнейших исследований. Эти исследования помогают лучше понять риски и осложнения, а также разработать эффективные стратегии лечения и профилактики для этой уязвимой группы пациентов.

Вместе с научными исследованиями, активно ведется работа над разработкой клинических рекомендаций и протоколов для управления пациентами после ТГСК во время пандемии COVID-19. Многие медицинские центры и трансплантационные программы разрабатывают свои стратегии по предотвращению и управлению коронавирусной инфекцией у этих пациентов.

Важно отметить, что каждый случай ТГСК уникален, и решение о дальнейшем лечении и подходах к профилактике COVID-19 должно быть основано на индивидуальных особенностях пациента, состоянии его иммунной системы и других факторах, которые могут повлиять на риск и течение инфекции.

7. Собственный опыт

За период с 2020 по 2021 гг. во время пандемии коронавирусной инфекции COVID 19 в гематологическое отделение ГБУЗ ГКБ№ 52 было госпитализировано 25 пациентов (лимфопролиферативные заболевания – 72%, множественная миелома – 12%, апластическая анемия – 8 %, хронический миелолейкоз – 8 %) с коронавирусной инфекцией COVID-19: 4 – после аллогенной ТГСК, 21 – после аутологичной ТГСК. По срокам проведения ТГСК пациенты разделены на 2 группы: ранний период (РТП) (2–90 дней после ТГСК) – 14 пациентов, поздний период (ПТП) (3–24 мес после ТГСК) – 11 пациентов. Медиана возраста пациентов составила 50 (20–71) лет. Число мужчин и женщин было сопоставимо – 50 % мужчин и 50 % женщин [38]. Срок от проведения ТГСК 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 ТГСК. У всех пациентов был положительный результат на SARS-CoV-2 (0–7й дни течения вирусной инфекции). При поступлении осуществляли весь комплекс необходимых диагностических мероприятий для определения тяжести течения инфекции. Лечение коронавирусной инфекции проводили, согласно Временным методическим рекомендациям, с использованием противовирусных препаратов, генно-инженерных биологических препаратов, глюкокортикостероидов, антикоагулянтной терапии. Генноинженерные 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 ТГСК (иммуносупрессивные препараты и др.).

Проводили 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. Медиана наблюдения за выжившими составила 20 (7–60) дней в группе РТП и 13 (7–50) дней в группе ПТП. Тяжелое течение коронавирусной инфекции (III–IV степеней тяжести по данным компьютерной томографии) чаще наблюдалось у пациентов групп РТП (65 %), чем в группе ПТП (18 %) ($p = 0,021$). 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 [38].

Антибактериальная терапия групп резерва (карбапенемы, полипептиды) потребовалась только пациентам группы РТП (57%) ($p=0,003$). Осложнения неинфекционного характера, такие как инфаркт миокарда 2го типа, венозные тромбозы, 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

Таким образом, пациенты после ТГСК представляют группу повышенного риска тяжелого течения COVID-19 и неблагоприятных исходов [38]. Поэтому необходимо проводить мониторинг, раннюю диагностику (регулярное и своевременное тестирование на вирус) и применение эффективных протоколов профилактики и лечения у пациентов после ТГСК в условиях пандемии. Ранняя диагностика инфекции может предотвратить распространение вируса, быстро начать лечение и принять меры по изоляции пациента. В ранний период после ТГСК пациенты 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 аллогенной ТГСК.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- 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.
- Dona 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.
- 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;130:12:6656–6667. DOI: 10.1172/JCI1141777.
- Sharma A., Bhatt N.S., Martin A.S. et al. Clinical Characteristics and Outcomes of COVID-19 in Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: an Observational Cohort Study. *Lancet Haematol*. 2021;8:3:te185–193. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30429-4.
- Huang J., Lin H., Wu Y., et al. COVID-19 in Posttransplant Patients – Report of 2 Cases. *Am. J. Transplant*. 2020;20:7:1879–1881. DOI: 10.1111/AJT.15896.
- Matsuda S., Koyasu S. Mechanisms of Action of Cyclosporine. *Immunopharmacology*. 2000;47:2–3:119–125. DOI: 10.1016/S0162-3109(00)00192-2.
- McMurray R.W., Harisdangkul V. Mycophenolate Mofetil: Selective T Cell Inhibition. *Am. J. Med. Sci*. 2002;323:4:194–196. DOI: 10.1097/00000441-200204000-00005.
- 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;85:12:1675–1685. DOI: 10.1097/TP.0B013E3181744199.
- 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;164:5:775–784. DOI: 10.1097/00000658-196611000-00001.
- 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.
- 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.
- Passamonti F., Salvini M., Grossi P.A., et al. Clinical Characteristics and Risk Factors Associated with COVID-19 Severity in Patients with Hematological Malignancies in Italy: a Retrospective, Multicentre, Cohort Study. *Artic Lancet Haematol*. 2020;7:737–82. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30251-9.
- 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.
14. Daudt L.E., Corso M.C.M., Kerbauy 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;3:453-459. DOI: 10.1038/s41409-021-01561-x.
 15. Миронова Д.А., Васильева В.А., Дроков М.Ю., Чабаева Ю.А., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н. Инфекция COVID-19 у больных, перенесших трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток // Гематология и трансфузиология. 2024. Т.69, № 1. С. 8-19. [Mironova D.A., Vasilyeva V.A., Drovok M.Yu., Chabayeva Yu.A., Kuzmina L.A., Parovichnikova E.N. COVID-19 Infection in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Gematologiya i Transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology.* 2024;69;1:8-19 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-8-19>.
 16. 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;5:877-885. DOI: 10.1007/S12185-010-0597-6.
 17. Попова Н. Реконституция субпопуляций Т-клеток памяти у больных острыми лейкозами после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2020. [Popova N. Rekonstitutsiya Subpopulyatsiy T-Kletok Pamyati u Bolnykh Ostryimi Leykozami Posle Transplantatsii Allogennykh Gemo-poeticheskikh Stvolovykh Kletok = Reconstitution of Subpopulations of Memory T Cells in Patients with Acute Leukemia after Transplantation of Allogeneic Hematopoietic Stem Cells. Extended abstract of candidate's thesis in Medicine. Moscow Publ., 2020. (In Russ.)].
 18. 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. Новая коронавирусная инфекция у реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022. Т.24, № 3. С. 196-201. [Sinyayev 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., Mikhaylova N.B., Vladovskaya M.D., Bondarenko S.N., Moiseyev I.S., Kulagin A.D. COVID-19 Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Himioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2022;24;3:196-201 (In Russ.)]. DOI: 10.36488/cmacc.2022.3.196-201.
 19. Ljungman P., de la Camara R., Mikulska M., et al. COVID-19 and Stem Cell Transplantation; Results from an EBMT and GETH Multi-center Prospective Survey. *Leukemia.* 2021;35;10:2885-2894. DOI: 10.1038/S41375-021-01302-5.
 20. 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.
 21. 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.
 22. Judith Schaffrath, Christina Brummer, Daniel Wolff, Udo Holtick, Nicolaus Kröger, 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. *Transplantation and Cellular Therapy.* 2022;28;6:337.e1-337.e10 DOI: 10.1016/j.jtct.2022.03.010.
 23. Aditi Sharma, Abhinav Deol, Vijendra Singh Mortality in COVID-19 Hospitalizations with Underlying Hematologic Malignancies in the United States *Hematol. Oncol.* 2023;41;4:781-783. DOI: 10.1002/hon.3173.
 24. Firas El Chaer, Jeffery J. Auletta, Roy F. How I Treat and Prevent COVID-19 in Patients with Hematologic Malignancies and Recipients of Cellular Therapies. *Chemaly. Blood.* 2022;140;7:673-684.
 25. Ulrike Scharmann, Frank Herbstreit, Nina Kristin Steckel, Jutta Dedy 4, Jan Buer, Peter-Michael Rath, Hedda Luise Verhasselt. Prevalence of COVID-19 Associated Mucormycosis in a German Tertiary Care Hospital. *J. Fungi (Basel).* 2022;8;3:307. DOI: 10.3390/jof8030307.
 26. 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.
 27. NCCN National Comprehensive Cancer Network. Prevention and treatment of Cancer-Related Infections. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1457>. 02.03.2022.
 28. Khawaja F., Chemaly R.F., Dadwal S., et al. ASH-ASTCT COVID-19 Vaccination for HCT and CAR T Cell Recipients. URL: <https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-vaccination-for-hct-and-car-t-cell-recipients>.
 29. COVID-19 vaccines. URL: <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2022-01/COVID%20vaccines%20version%202022-01-03.pdf>.
 30. Ведение пациентов онкогематологического профиля в период пандемии COVID-19 / Под ред. Поддубной. И.В. М.: Экон-Информ, 2022. 140 с. [Vedeniye Patsiyentov Onkogematologicheskogo Profilya v Period Pandemii COVID-19 = Management of Hematological Oncology Patients During the COVID-19 Pandemic. Ed. Poddubnaya I.V. Moscow, Ekon-Inform Publ., 2022. 140 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-907427-70-9.
 31. 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.
 32. Гаврилина О.А., Васильева А.Н. Вакцинация от COVID-19 гематологических больных: обзор клинических рекомендаций. *Гематология и трансфузиология.* 2021. Т.66, № 3. С. 458-470. [Gavrilina O.A., Vasilyeva A.N. Vaccination Against COVID-19 for Hematologic Patients: A Review of Clinical Guidelines. *Gematologiya i Transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology.* 2021;66;3:458-470. (In Russ.)]. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-3-458-470.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. Joshua A. Hill, Michael J. Martens, Jo-Anne H. Young, Kavita Bhavsar, Jianqun Kou, Min Chen, et al. SARS-CoV-2 Vaccination in the First Year after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant: a Prospective, Multicentre, Observational Study E. *Clinical. Medicine.* 2023;59:101983. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.101983.
 37. Pan H., Peto R., Henao-Restrepo A.M., Preziosi M.P., Sathiyamoorthy V., et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. WHO Solidarity Trial Consortium. *N. Engl. J. Med.* 2021;384;6:497-511. DOI: 10.1056/NEJMoa2023184.
 38. Гришина Е.Ю., Мисюрин Е.Н., Желнова Е.И. и др. Течение коронавирусной инфекции после трансплантации стволовых клеток крови. *Онкогематология.* 2023. Т.18, № 4. С. 91-95. [Grishina E.Yu., Misyurina E.N., Zhelnova E.I., et al. Coronavirus infection after blood stem cell transplantation. *Onkogematologiya = Oncohematology.* 2023;18;4:91-95. (In Russ.)]. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4>.
 39. 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.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 25.04.2024. **Принята к публикации:** 16.05.2024.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 25.04.2024. **Accepted for publication:** 16.05.2024

Л.Т. Шимановская^{1,2}, Е.Н. Мисюрин^{1,3}, Е.А. Барях^{1,3,4}, Е.И. Желнова^{1,3},
Т.С. Чуднова^{1,3}, В.И. Булыгина³, Т.А. Астрелина²
**КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ
МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ:
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ**

¹ГБУЗ ГКБ №52ДЗМ

²ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

³Первый МГМУ им.И.М.Сеченова Минздрава России, Москва

⁴ФГАОУ ВО "Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет
им. Н.И. Пирогова" МЗ РФ, Москва

Контактное лицо: Астрелина Татьяна Алексеевна: t_astrelina@mail.ru

Резюме

В представленном литературном обзоре представлены исследования, включая собственные, посвященные особенностям течения коронавирусной инфекции у пациентов с острым миелоидным лейкозом старшей возрастной группы. Пациенты с острым лейкозом, миелодиспластическим синдромом часто старше 65 лет и имеют отягощенный коморбидный фон и имеют глубокий иммунодефицит вследствие основного заболевания, так и полученного противоопухолевого лечения и отсрочка лечения часто невозможна из-за срочной необходимости начала противоопухолевой терапии. Ведение данной когорты больных с сопутствующим COVID-19 является сложной задачей для гематологов во всем мире и требует междисциплинарного сотрудничества между гематологами и инфекционистами, клиническими фармакологами. 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. Проведенный анализ литературы и собственный опыт показал высокую госпитальную летальность с учетом состояния глубокого иммунодефицита больных, несмотря на проводимое лечение COVID-19, вторичных бактериальных и грибковых инфекций и продемонстрировал необходимость выработки прежде всего профилактических стратегий у пожилых больных с острыми лейкозами.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз пожилых, коронавирусная инфекция SARS-CoV-2, COVID 19, выживаемость, летальность, прогностические факторы

Для цитирования: Шимановская Л.Т., Мисюрин Е.Н., Барях Е.А., Желнова Е.И., Чуднова Т.С., Булыгина В.И., Астрелина Т.А. Коронавирусная инфекция COVID-19 у пациентов с острым миелоидным лейкозом старшей возрастной группы: обзор литературы и собственный опыт // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №2. С. 31–43. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-2-31-43

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-2-31-43

L.T. Szymanovskaya^{1,2}, E.N. Missurina^{1,3}, E.A. Baryah^{1,3,4}, Jelnova.E.^{1,1,3}, T.S. Chudnova^{1,3}, V.I. Bulygina³, T.A. Astrelina²
**COVID-19 Coronavirus Infection in Patients with Acute Myeloid Leukemia of the Older
Age Group: Literature Review and Own Experience**

¹Moscow City Clinical Hospital 52, Moscow, Russia

²International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

³Sechenov First Moscow State Medical University Russia, Moscow

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Contact person: Astrelina Tatyana Alekseevna: t_astrelina@mail.ru

Abstract

The presented literature review presents studies, including our own, on the characteristics of the course of coronavirus infection in patients with acute myeloid leukemia in the older age group. Patients with acute leukemia, myelodysplastic syndrome are often over 65 years of age and have a burdened comorbid background and have profound immunodeficiency due to the underlying disease and the antitumor treatment received, and delaying treatment is often impossible due to the urgent need to start antitumor therapy. Management of this cohort of patients with concomitant COVID-19 is a challenge for hematologists around the world and requires interdisciplinary collaboration between hematologists and infectious disease specialists, clinical pharmacologists. There is a need to develop criteria to determine clear indications for starting antitumor treatment against the background of COVID-19 and the optimal timing for resuming the next course of chemotherapy after a coronavirus infection. The analysis of the literature and our own experience showed high hospital mortality taking into account the state of deep immunodeficiency of patients, despite the treatment of COVID-19, secondary bacterial and fungal infections and demonstrated the need to develop, first of all, preventive strategies in elderly patients with acute leukemia.

Keywords: acute myeloid leukemia in the elderly, SARS-CoV-2 coronavirus infection, COVID19, survival, mortality, prognostic factors

For citation: Szymanovskaya LT, Missurina EN, Baryah EA, Jelnova EI, Chudnova TS., Bulygina VI, Astrelina TA. COVID-19 Coronavirus Infection in Patients with Acute Myeloid Leukemia of the Older Age Group: Literature Review and Own Experience. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.2:31-43. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-2-31-43

В декабре 2019 года новый коронавирус, названный коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома - 2 (SARS-CoV-2), появился в Китае и быстро распространился по всему миру. Эпидемия вызвала более 525 миллионов подтвержденных случаев заражения SARS-CoV-2 с более чем 6,2 миллионами смертей [1] уровень летальности составлял от 5% до 7% [2]. С учетом быстрого роста новых случаев заражения по всему миру и высокого уровня летальности 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии COVID-19 [3].

Проведенный метаанализ клинических данных показал, что примерно 30% пациентов нуждаются в госпитализации в отделение интенсивной терапии, а уровень смертности в этой подгруппе приближается к 39% [4].

Эпидемиология коронавирусной инфекции

Считается, что вирус приобретен из зоонозного источника и распространяется путем прямой и контактной передачи. SARS-CoV, MERS-CoV и более поздний SARS-CoV-2 являются примерами вирусов, преодолевающих видовой барьер между животными и человеком, более того, как выяснилось, вызывают более тяжелые симптомы у больных [5]. Известно, что 2019-nCoV является рекомбинантным вирусом между CoV летучих мышей и CoV неизвестного происхождения. Исследование, проведенное на основе относительного использования синонимичных кодонов у различных видов животных, показало, что летучие мыши являются наиболее вероятным резервуаром дикой природы для 2019-nCoV [6]. Согласно филогенетическому исследованию Lu и соавторов сообщалось, что SARS-CoV-2 преодолел видовой барьер у летучих мышей, продаваемых на южно-китайском рынке морепродуктов Хуанань в Ухане, провинции Хубэй, Китай [7].

В целом, известно, что РНК-вирусы, такие как коронавирус, вирус гриппа и вирус иммунодефицита человека, обладают чрезвычайно высокой частотой мутаций из-за их механизма репликации и отсутствия активности вирусной РНК-полимеразы [8]. Мутации являются строительными блоками эволюции, обеспечивая естественный отбор полезных для вируса признаков, таких как повышенная вирулентность, адаптивность и эволюционируемость.

Передача SARS-CoV-2 от человека к человеку происходит контактной и воздушно-капельной передачей через аэрозоли. Выделение вируса происходит из дыхательных путей, слюны, мочи, что приводит к другим источникам распространения вируса [9], [10]. Кроме того, данные указывают на то, что передача SARS-CoV-2 также может происходить и в результате контакта с зараженными неодушевленными предметами, также известная как передача фомитов [11]. В исследовании Сантарпиа и соавторов были собраны образцы поверхности из палат пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, на предмет наличия вирусной РНК. Было обнаружено, что обычные предметы, такие как туалетные принадлежности, а также пробы

воздуха в данном помещении, дали положительный результат на SARS-CoV-2 [12].

Недавние исследования также показали наличие SARS-CoV-2 в образцах кала инфицированных пациентов, что указывает на способность SARS-CoV-2 размножаться в пищеварительном тракте и возможность фекально-орального пути передачи [13].

Диагностика коронавирусной инфекции COVID-19

В виду широкомасштабной вспышки COVID-19 по всему миру возросла потребность в быстром, дешевом и точном выявлении вируса у инфицированных лиц. Первая линия скрининга включает обнаружение вирусного геномного материала с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией с последующим дополнительным радиологическим и серологическим тестированием [14].

Зарубежными коллегами был проведен анализ последовательности всего генома нового коронавируса, который позволил сделать выборку генов, специфичных для вируса. Чан и соавторы разработали и оптимизировали праймеры для выявления генов spike, специфичного только для нового коронавируса [15].

Прямым методом этиологической диагностики является выявление РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот в мазках из носо-ротоглотки больных.

Непрямым методом этиологической диагностики является выявление иммуноглобулинов классов А, М, G (IgA, IgM и IgG) к SARS-CoV-2 (в том числе к рецептор-связывающему домену поверхностного гликопротеина S) Данный метод имеет вспомогательное значение в диагностике COVID-19 и основное для оценки иммунного ответа на текущую или перенесенную инфекцию. Выявление антител к SARS-CoV-2 проводится с использованием иммунохимических методов

В Российской Федерации имеются зарегистрированные диагностические наборы реагентов для выявления РНК SARS-CoV-2 и антигенов коронавируса [16].

Антитела класса А (IgA) начинают формироваться и доступны для детекции примерно со второго дня от начала заболевания, достигают пика через две недели и сохраняются длительное время.

Антитела класса М (IgM) начинают выявляться примерно на седьмые сутки от начала заражения, достигают пика через неделю и могут сохраняться в течение двух месяцев и более. Решение о тестировании на антитела к SARS-CoV-2 принимается лечащим врачом индивидуально, исходя из клинической целесообразности.

Лучевые методы диагностики применяют как для выявления COVID-19 ассоциированных пневмоний, так и дифференциальной диагностики с другими заболеваниями легких, а также для определения степени выраженности поражения легких и динамики изменений, оценки эффективности проводимой терапии. Лучевые методы также необходимы для выявления и оценки характера патологических изменений в других анатомических областях

и как средства контроля для инвазивных (интервенционных) медицинских вмешательств.

Рентгенологическая визуализация с использованием компьютерной томографии легких пациентов выявила типичные характеристики, которые в настоящее время используются в качестве дополнительного диагностического инструмента в больницах. Компьютерная томография (КТ) имеет высокую чувствительность в выявлении изменений в легких, характерных для COVID-19.

В исследовании, проведенном Fang и соавторами, чувствительность КТ грудной клетки 51 пациента сравнивалась с результатами ПЦР-исследований, было обнаружено, что КТ грудной клетки способна обнаруживать признаки аномалий, указывающих на вирусную пневмонию у пациентов, даже когда их результаты ПЦР-исследования изначально были отрицательными [17].

Согласно Российским временным методическим рекомендациям по «Профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». МЗ РФ. Версия (14.12.2022): при первичном обращении пациента с подозрением на COVID-19 рекомендуется назначать КТ ОГК только при наличии клинических и инструментальных признаков дыхательной недостаточности ($SpO_2 < 95\%$, ЧДД > 22). КТ-признаки двухсторонних изменений в легких по типу «матового стекла» являются основным признаком пневмонии, вызванной COVID-19.

В настоящее время не все источники искусственного интеллекта доступны большинству исследователей, но некоторые из них были описаны доступные для общественности. К примеру, COVID-Net это глубокая традиционная нейронная сеть, которая была разработана для распознавания рентгенограмм грудной клетки у пациентов с SARS-CoV-2 [18]. В свете точности и обилия доступных КТ-изображений грудной клетки широко обсуждается искусственный интеллект и находится на ранних стадиях применения для улучшения выявления SARS-CoV-2.

В исследовании Li и соавторов использовалась COVNet, 3D-модель глубокого обучения, которая извлекает визуальные особенности из изображений компьютерной томографии грудной клетки, чтобы помочь в выявлении инфекции SARS-CoV-2, дифференциальной диагностике с пневмонией (бактериальной, грибковой) и другими заболеваниями легких, что способствует дальнейшему совершенствованию методов выявления, связанных с COVID-19 [19].

Внутривенное контрастирование при КТ у пациентов с известной/предполагаемой вирусной (COVID-19) пневмонией проводится при подозрении на заболевания и патологические состояния, диагностика которых невозможна без использования контрастных средств (ТЭЛА, при стадировании/рестадировании онкологических заболеваний и другое).

Внезапный рост концентрации D-димера в анализах крови и клиническое подозрение на ТЭЛА являются важными критериями для выполнения КТ-ангиопульмонографии при условии, что ее положительный результат может оказать влияние на лечение и тактики ведения больного.

Лабораторные исследования коронавирусной инфекции COVID-19

Течение коронавирусной инфекции COVID-19 влечет за собой гематологические изменения. Частыми лабораторными «находками» являются лимфопения в сочетании с лейкопенией. Тогда как количество нейтрофилов и моноцитов в пределах нормы, однако у больных с гемобластозами течение COVID-19 может приводить к агранулоцитозу [20].

Среднее количество лимфоцитов в ранних зарегистрированных случаях COVID-19 составляло $0,8 \times 10^9$ /л, демонстрируя высокую долю тяжелых случаев или высокий риск прогрессирования заболевания среди госпитализированных [21].

Умеренная тромбоцитопения является одним из частых гематологических проявлений на фоне течения COVID-19 и также коррелирует с тяжестью течения заболевания. В метаанализе, проведенном на ранних стадиях пандемии, сообщалось уровень тромбоцитопении коррелировал с более тяжелым течением болезни [22].

Возникновение тромбоцитопении при коронавирусной инфекции связывают с повышенным потреблением, гиперагрегацией тромбоцитов, разрушением их антителами и макрофагами, прямым воздействием вируса на тромбоциты или на их предшественников (мегакариоциты) в процессе костномозгового кроветворения.

Опубликованы тематические исследования пациентов, у которых развились идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура после заражения SARS-CoV-2 [23].

В ряде зарубежных исследований сообщалось о коагулопатии у пациентов с COVID-19. Повышенный уровень D-димера (> 1000 нг/мл) и увеличение протромбинового времени, уровня фибриногена наблюдались у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой. У пациентов с тяжелым течением болезни определяются более высокие значения этих показателей, что служит хорошим прогностическим маркером для своевременного терапевтического вмешательства [24].

Таким образом, многие из наблюдаемых лабораторных отклонений представляют собой баланс между реакцией острой фазы на инфекцию, включая высокий уровень СРБ, фибриногена, фактора VIII и фактора Виллебранда, и событиями «потребления» из-за тромботических осложнений, которые в конечном итоге приводят к снижению некоторых факторов свертывания крови и увеличению D-димера и продуктов распада фибрина / фибриногена [25].

Лабораторными показателями прогрессирующего синдрома активации макрофагов являются: двух-/трехкратная цитопения, нарастание уровня ферритина, СРБ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, гипофибриногенемия, снижение уровня антитромбина III, пролонгирование протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени.

Уровень СРБ коррелирует с тяжестью течения COVID-19, распространенностью воспалительной инфильтрации легких и дальнейшим прогнозом. Од-

новременно с увеличением концентрации СРБ нарастал и интерлейкин-6. Значимое увеличение ферритина и ЛДГ отмечалось при неблагоприятном течении заболевания [16].

Прокальцитонин при коронавирусной инфекции как правило в пределах референсных значений. Повышение его уровня свидетельствует о присоединении бактериальной инфекции и коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации легких и прогнозом при бактериальных осложнениях.

Необходимый объем лабораторного и инструментального обследования, частота их проведения определяется клиницистом в зависимости от клинических проявлений COVID-19, признаков декомпенсации сопутствующих заболеваний.

Клинические признаки коронавирусной инфекции COVID-19

К основным симптомам заболевания относят: повышение температуры тела (более чем в 90% случаев); преимущественно сухой или с небольшим количеством мокроты кашель (80%); одышку (55%), наиболее выраженную к 6–8-му дню от момента инфицирования; миалгию и утомляемость (44%); ощущение заложенности в грудной клетке (>20%). Кроме перечисленного, может наблюдаться спутанность сознания (9% случаев), головная боль (8%), кровохарканье (5%), диарея (3%), тошнота, кожная сыпь, дисгевзия. Данные клинические признаки были наиболее выражены в “первую волну” (март–май 2020 года) пандемии, в последующем лидировали катаральные явления: заложенность носа или умеренная ринорея, гипосмия или аносмия, конъюнктивит, слабость, мышечные боли, головная боль, диарея [26]. Были выделены следующие клинические варианты проявления COVID-19:

ОРВИ (поражение только верхних отделов дыхательных путей);

Пневмония без дыхательной недостаточности;

ОРДС (пневмония с острой дыхательной недостаточностью);

Сепсис, септический (инфекционно-токсический) шок;

ДВС-синдром, тромбозы и тромбозмболии.

Тяжесть течения COVID-19 определяется в соответствии с клиническими и лабораторно-инструментальными данными. В Российской Федерации оценка тяжести состояния осуществляется согласно Временным методическим рекомендациям по «Профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Как показало одно из многоцентровых исследований, течение COVID-19 протекало у больных с гемобластомами в более тяжелой форме в отличие от пациентов без злокачественных новообразований [27].

Тромботические осложнения наблюдаются примерно у 25–31% пациентов с COVID-19. Таковыми являются тромбозмболия легочной артерии, венозные тромбозмболические осложнения, такие как тромбоз вен конечностей; артериальные, такие как ишемические инсульты [28].

В проспективном когортном исследовании Helms и соавторов сообщалось о ряде тромботических осложнений у 42,7% пациентов с COVID-19. При условии использования антикоагулянтов у пациентов с ОРДС развились опасные для жизни тромботические осложнения, что указывает на необходимость дальнейшего совершенствования режимов антикоагулянтной терапии [29].

Обращает внимание, что тромботические осложнения выявлены у 20% пациентов отделения интенсивной терапии по сравнению с 3,3% пациентов с COVID-19, находящихся в линейном отделении [30].

Описывали также появление кожной сыпи на фоне COVID-19. Согласно мировому опыту, подобные дерматозы делят на семь групп в зависимости от их этиологии и механизмов развития:

– Ангииты кожи имеют инфекционно-аллергический генез и возникают на фоне инфекционных процессов различной, в том числе вирусной этиологии.

– Папуло-сквамозные сыпи и розовый лишай

– Кореподобная сыпь и инфекционные эритемы

– Токсикодермия, крапивница Как правило уртикарные высыпания возникают вместе с первыми симптомами коронавирусной инфекции COVID-19. С другой стороны, сыпь может возникать вследствие лекарственной непереносимости, что является клинической формой токсидермии.

– Папуло-везикулезные высыпания. Трофические изменения тканей лица, которые являются следствием вынужденного длительного пребывания больных в прон-позиции с целью улучшения дыхательной функции.

Считается, что тяжесть заболевания COVID-19 связана с индуцируемыми вирусом цитопатическими эффектами и “ответом” иммунной системы хозяина на вирус [31].

Цитокиновый шторм является одним из возможных событий при прогрессирующих и тяжелых формах COVID-19, причиной высокой смертности при заболевании. Существует ряд клинико-лабораторных аргументов, подтверждающих этот факт [32, 33]. Цитокиновый шторм - это острая и неконтролируемая воспалительная реакция, характеризующаяся полиорганной дисфункцией и разнообразными клиническими проявлениями, наиболее часто – лихорадка [34]. Основные механизмы, ответственные за безудержное высвобождение факторов воспаления, все еще не ясны, но существует несколько гипотез.

Первая из них связана с репликацией вируса, которая приводит к пироптозу, воспалительной форме, запрограммированной на литическую гибель клеток (апоптоз). У пациентов с COVID-19 пироптоз запускает высвобождение провоспалительных цитокинов и влияет на функции макрофагов и лимфоцитов, вызывая периферическую лимфопению [35, 36]. Все больше результатов исследований указывает на изменение врожденного иммунитета, вызванное интерфероном. INF-1 является жизненно важным фактором репликации вируса и стимулирования адаптивной иммунной системы. COVID-19 влияет

на врожденный иммунный ответ хозяина и ослабляет функцию INF-1 в ответ на инфекцию [37, 38]. После заражения вирусом макрофаги, дендритные клетки и нейтрофилы запускают иммунный ответ в качестве первой линии защиты организма. Так в легких пациентов, умерших от COVID-19, выявили высокую инфильтрацию макрофагов в слизистую оболочку бронхов [39].

Вторая гипотеза связана с адаптивным иммунитетом и выработкой нейтрализующих антител против поверхностного антигена вируса. В нескольких исследованиях на животных было показано, что иммуноглобулин (Ig) G может связываться с S-белком и запускать каскады воспаления. Это связывание может накапливать провоспалительные макрофаги и моноциты в легких за счет высвобождения IL-8 и моноцитарного белка-хемоаттрактанта (MCP)-1. Воспалительная реакция опосредуется взаимодействием Fc-рецептора (FcR) на поверхности моноцитов / макрофагов с комплексом вирус-анти-S-IgG. Данное предположение подтверждается снижением уровня провоспалительных цитокинов после блокирования рецепторов макрофагов [40,41]. Кроме того противовирусные Ig G совпадают с началом тяжелого респираторного заболевания у пациентов с COVID-19 [42].

Важную роль в развитии цитокинового шторма играют воспалительные цитокины. Было доказано, что уровень воспалительных цитокинов повышен при COVID-19. Обзор литературы показывает, что IL-6, IL-2, IL-7, IL-10, гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор (G-CSF), IFN- γ , индуцируемый белок (IP)-10, TNF- α , MCP-1, воспалительный белок макрофагов (MIP)-1 α играют решающую роль в патогенезе COVID-19 [43].

Li и соавторами оценили 48 цитокинов в плазме крови пациентов с COVID-19. По сравнению со здоровыми людьми у пациентов с COVID-19 уровни 38 цитокинов из 48 были значительно повышены. Кроме того, была выявлена сильная линейная связь между тяжелым повреждением легких и уровнем 15 цитокинов, включая IFN- γ , IFN- α 2, IL-1 α , IL-2, 4, 7, 10, 12, и 17, а также хемокинов, таких как IP-10, макрофагальный колоние-стимулирующий фактор (M-CSF) и G-CSF [44].

Наибольший интерес вызывает IL-6. Это гликопротеин, который может действовать как провоспалительный, так и противовоспалительный цитокин. Он может вырабатываться практически всеми иммунными клетками, а также такими как эндотелиальные клетки, фибробласты, кератиноциты и опухолевые клетки. Именно он играет решающую роль в дифференцировке В-клеток и выработке антител. Другие иммуномодулирующие функции IL-6 связаны с развитием самореактивного провоспалительного ответа CD4+ Т-клеток, стимуляцией активности цитотоксических Т-лимфоцитов, регуляцией Т-хелпера-17 и регуляторного баланса Т-клеток [45]. Согласно систематическому обзору и мета-анализу 10 когортных исследований, включавших 1798 пациентов, значительно повышенный уровень IL-6 наблюдался у пациентов с COVID-19 [46]. Определение

уровня IL-6 в сыворотке крови помогало предсказать прогрессирование заболевания COVID-19. IL-6 сначала связывается со своим рецептором (IL-6R), а затем комплекс IL-6 / sIL-6R связывается с мембранным белком gp130, передающим сигнал, для иницирования внутриклеточной передачи сигналов. Этот белок экспрессируется большинством клеток организма, в то время как экспрессия IL-6R в основном ограничена иммунными клетками, такими как нейтрофилы, гепатоциты, моноциты-макрофаги и специфические лимфоциты [47]. В эпоху молекулярного анализа в цис-активирующем пути IL-6 связывается с мембраносвязанным рецептором IL-6 (mbIL-6R, который экспрессируется в иммунных клетках), образуя комплекс. Этот сигнальный путь может преобладать при более низком уровне IL-6, тем самым опосредуя противовоспалительные эффекты [48]. Другими словами, при связывании IL-6 с его рецептором комплекс взаимодействует с gp130, что приводит к димеризации и активации пути Janus kinase / преобразователя сигнала и активатора транскрипции (JAK / STAT). Из-за широкой экспрессии gp130 в различных эффекторных клетках более высокий уровень IL-6 связан с сильной гиперактивностью иммунной системы. Исходя из этого, цис-активация IL-6 оказывает несколько воздействий на иммунные системы с точки зрения приобретенных (В- и Т-клетки) и врожденных (макрофаги, нейтрофилы и естественные клетки-киллеры) систем, развивая цитокиновый шторм [49].

Последствие активации JAK / STAT3 приводит к системному цитокиновому шторму и высвобождению различных цитокинов, таких как IL-8, IL-6, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), MCP-1 и Е-кадгерин. Как VEGF, так и Е-кадгерин усиливают проницаемость и утечку эндотелиальных клеток сосудов, что приводит к патофизиологическим нарушениям и дисфункции легких [50].

Трансигнальный путь IL-6 положительно коррелирует с воспалением, вызванным болезнью. Более того, индуцирование дифференцировки моноцитов в макрофаги, рекрутирование иммунных клеток и ограничение активности Трег-клеток опосредуются трансигнальным путем IL-6 [51].

Учитывая важную роль IL-6 как ключевого фактора воспалительного статуса и основываясь на международных рекомендациях, основной целью купирования цитокинового шторма при COVID-19 стоял поиск подходящего и эффективного подхода к ингибированию передачи сигналов IL-6.

Эпидемиология коронавирусной инфекции COVID-19 у гематологических больных

Установлено, что основными факторами риска тяжелого течения коронавирусной инфекции, ассоциированной SARS-CoV-2, являются ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет и пожилой возраст. Однако как показал опыт наличие паранеопроцессов, гемобластозов также значительно усугубляло течение COVID-19. Большой процент заболеваемости и смертности от COVID-19 был у гематологических пациентов. Согласно зарубежным

данным более 80% гематологических больных нуждаются в госпитализации, до 50% имеют тяжелое течение заболевания. Приблизительно 15% пациентов нуждаются в госпитализации в отделение интенсивной терапии, а показатели смертности высоки и составляют от 30% до 40% [52].

Знания о процессе заболевания, лечении COVID-19 у пациентов с онкологическими заболеваниями в особенности гематологическими злокачественными новообразованиями неуклонно растут. Уровень инфицирования у онкобольных выше, чем у населения в целом [53]. Данная когорта больных имела более высокие показатели пребывания в отделении интенсивной терапии, потребности в инвазивной вентиляции легких, смерти по сравнению с больными без онкологического заболевания.

Так пациенты с лейкемией часто имеют глубокую иммуносупрессию, миелосупрессию, что делает их потенциально более уязвимыми для COVID-19 со всеми вытекающими осложнениями. Пациенты с иммунодефицитом подвергаются более высокому риску присоединения вторичной бактериальной и/или грибковой инфекции.

Так, например, Хонг и соавторы отметили чрезвычайно высокую смертность (> 50%) гематологических больных, длительное время пребывающих в стационарах в связи с COVID-19 [54].

Китайскими исследователями был проведен ретроспективный анализ госпитализированных пациентов с гемобластомой и COVID-19. В исследовании сравнивали течение COVID-19 у пациентов с гематологическим заболеванием и без. Результаты заключались в отсутствии существенных различий в исходном количестве больных. Заболеваемость COVID-19 у госпитализированных была одинаковой как с гематологическим заболеванием, так и без него. Однако тяжесть течения COVID-19 и связанный с ним уровень летальности были выше в первой группе, чем во второй (62% против 0%, $P = 0,002$) [55].

Аналогичный вывод был отмечен в другом исследовании, проведенном в Испании Мартиноморо и другими [56]. Они отметили, что пациенты с гематологическим заболеванием имели более тяжелую форму COVID-19 и более высокую смертность по сравнению с другими госпитализированными пациентами. Это связано с использованием различных видов специфической противоопухолевой терапии. Например, истощение В-клеток при использовании ритуксимаба потенциально влияет на адекватную выработку антител на SARS-CoV-2. Миелосупрессия после проведения интенсивной химиотерапии, длительное пребывание в стационаре также способствует присоединению вторичной инфекции, затяжному течению COVID-19, длительной персистенции вируса SARS-CoV-2.

Высокая вирулентность SARS-CoV-2 объясняет такой высокий уровень смертности в сравнении с другим распространенным сезонным респираторным вирусом (например, вирусом гриппа, респираторно-синцитиальный вирус человека), который обычно не превышает 10-20%, в том числе у пациентов с тяжелым иммунодефицитом [57].

Европейская гематологическая ассоциация опубликовала одно из крупнейших многоцентровых исследований, посвященных влиянию COVID-19 на взрослых пациентов с ОМЛ.

В реестр EPICOVIDENA были включены 388 взрослых пациентов с ОМЛ с диагнозом COVID-19 в период с февраля 2020 года по октябрь 2021 года. [58].

Тяжелое и критическое течение COVID-19 из всех анализируемых возникло у 41% и 21% соответственно. Смерть от COVID-19 была зарегистрирована у 20% пациентов. Текущее или недавнее лечение ОМЛ (определяемое как менее чем за три месяца до заражения SARS-CoV-2) было связано с более высокими показателями смертности из-за COVID-19, а также с активным течением лейкоза, пожилым возрастом. Значительно более низкая общая выживаемость наблюдалась у пациентов с диагнозом в период с января 2020 года по август 2020 года (первая волна) по сравнению с пациентами после сентября 2020 года (41% против 25%, $p < 0,0001$).

В настоящее время это единственный более обширный набор данных у пациентов с ОМЛ и COVID-19.

Аналогичные результаты были получены в ходе проспективного многоцентрового обсервационного исследования, включающего взрослых пациентов с ОМЛ в возрасте старше 16 лет с момента верификации диагноза SARS-CoV-2 до разрешения болезни.

Пациенты были зарегистрированы в испанском реестре PETHEMA AML (NCT02607059) в период с марта по май 2020 года. Это исследование, проведенное в период “первой волны”, показывает высокую смертность в большой когорте из 108 взрослых пациентов с ОМЛ с положительными тестами на SARS-CoV-2. Причем более высокая смертность наблюдалась у пожилых пациентов с гематологическими заболеваниями и SARS-CoV-2.

Также исследователи наблюдали более высокий риск смерти у пациентов с активным заболеванием ОМЛ по сравнению с пациентами в ремиссии заболевания.

Пациенты с двумя или более предшествующими линиями терапии по поводу острого лейкоза показали тенденцию к более высокой смертности [59].

У всех пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями ОМЛ и миелодиспластический синдром высокого риска (МДС) показали самую высокую общую смертность.

Большая часть других опубликованных наборов данных включает в себя гематологических пациентов в целом. Так было проведено большое исследование по COVID-19 среди пациентов с гемобластомами, в котором приняли участие почти 4000 пациентов из 132 гематологических учреждений, расположенных в основном в Европе.

Пациенты с неходжкинской лимфомой представляли самую большую подгруппу ($n = 1084$, 28,5%), за ними следовали пациенты с множественной миеломой ($n = 684$, 18%) и пациенты с ОМЛ ($n = 497$, 13,1%). В целом, 67,3% пациентов, у которых развился COVID-19, имели исходное лимфопротифе-

ративное заболевание (n = 2557). Более 51% пациентов имели активное течение гематологического заболевания (n = 1963), и 2502 пациента (65,8%) получали химиотерапию за 3 месяца до начала COVID-19 [60].

Учитывая выше изложенное, существует острая необходимость в рекомендациях по тактике ведения пациентов с гемобластомами в период пандемии. Причем каждый подтип гемобластома характеризуется определенными рисками, связанными с COVID-19, из-за биологии заболевания, также проводимой противоопухолевой терапии.

Лечение коронавирусной инфекции

Патогенез COVID-19 характеризуется начальной вирусной фазой, за которой у некоторых пациентов следует тяжелая - воспалительная фаза. Именно гипервоспалительное состояние является причиной высокого уровня смертности у больных. Лечение инфекции SARS-CoV-2 основано на начальном контроле вируса и впоследствии, на лечении гипервоспалительной реакции.

Были оценены противовирусные и противовоспалительные методы лечения, которые в настоящее время признаны полезными в общей популяции, с акцентом на их эффективность, безопасность и потенциальную пользу и в популяции у гематологических пациентов.

Лица с ослабленным иммунитетом подвержены риску затяжной вирусной фазы по сравнению с обычными 5-10 днями, отмечаемыми в общей популяции, при этом часто они выделяют инфекционные вирусные частицы в течение нескольких месяцев [61,62].

Многочисленные рандомизированные исследования оценивали противовирусные препараты, такие как, ремдесивир - аналог нуклеозида, показавший хорошую активность против вируса SARS-CoV-2, на предмет снижения смертности, но не выявили статистически значимой пользы от его применения. Лечение ремдесивиром действительно привело к более быстрым темпам выздоровления; польза была наиболее выражена у пациентов с легким течением COVID-19 и у лиц с симптомами менее 10 дней, что свидетельствует о его воздействии главным образом на вирусную фазу инфекции [63]. Короткий курс ремдесивира снизил риск прогрессирования болезни до тяжелой формы, следовательно уменьшил число госпитализаций больных [64]. Учитывая длительную персистенцию вируса у людей с ослабленным иммунитетом по сравнению с общей популяцией, в дополнение к полученным данным об эффективности и общему хорошему профилю безопасности применения препарата, ремдесивир рекомендован пациентам с гемобластомами [65].

Молнупиравир, другой аналог нуклеозида, активный против SARS-CoV-2, показал более низкую частоту госпитализации или смерти при его приеме в рандомизированном исследовании у амбулаторных пациентов с легкой и умеренной формой COVID-19 (6,8% против 9,7%) [66].

Применение нирматрелвира, усиленного ритонавиrom, опубликованные после конференции ECIL 9,

показали более низкую частоту госпитализаций или смерти (0,77% против 7,01%) у взрослых пациентов с COVID-19 с легким и умеренным течением болезни [67]. Эта комбинация противовирусных препаратов также активно используется у пациентов с гематологическими заболеваниями. Однако следует учитывать потенциальное лекарственное взаимодействие через ингибирование CYP3A.

Препараты с заявленной противовирусной активностью, такие как гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир, ивермектин, арбидол или фавипиравир не показали ожидаемой эффективности [68].

Вируснейтрализующим действием в отношении SARS-CoV-2 обладают искусственные моноклональные антитела. Рекомбинантные моноклональные антитела человека класса IgG1, связываясь с неперекрывающимися эпитопами рецептор-связывающего домена S-белка, блокируют взаимодействие S-белка SARS-CoV-2 с ангиотензинпревращающим ферментом 2, что приводит к подавлению инфицирования клеток хозяина и останавливает репликацию вируса. В настоящее время используются однокомпонентные (сотровимаб, регданвимаб), а также комбинированные (бамланивимаб+этесевимаб); касиривимаб+имдевимаб) препараты. Они полезны для снижения скорости прогрессирования до тяжелой формы COVID-19 или смерти в общей популяции пациентов с легкой / умеренной формой болезни. Моноклональные антитела характеризуются отсутствием феномена антителозависимого усиления инфекции. Единственный вариант нейтрализующих моноклональных антител, показавший эффективность в лечении пациентов с COVID-19 тяжелого течения (с потребностью в кислородотерапии)-это комбинация касиривимаб + имдевимаб. Выбор моноклональных антител также должен основываться с учетом обновленной эпидемиологии циркулирующих вариантов вируса SARS-CoV-2; поскольку на их активность могут влиять специфические мутации (например, сотровимаб - в настоящее время единственный, сохраняющий активность в отношении вируса варианта "Омикрон") [69].

В литературе сообщалось, что использование реконвалесцентной плазмы является полезным на ранних стадиях заболевания [70]. Однако клинические исследования и мета-анализы не подтвердили более высокую скорость выздоровления или улучшения выживаемости у пациентов после ее использования [71]. Вируснейтрализующие антитела, содержащиеся в плазме крови выздоравливающих лиц, могут быть полезны для пациентов с ослабленным иммунитетом с активным течением COVID-19 [72].

Стероидная терапия, в частности дексаметазон по 6 мг ежедневно в течение 10 дней у пациентов, получавших кислородотерапию, показала снижение смертности на 3% в исследовании RECOVERY [73]. Результаты этого исследования подтвердили пользу терапии ГКС (противовоспалительной терапии) у пациентов с дыхательной недостаточностью (воспалительная фаза), в то время как при применении у пациентов с более ранней вирусной фазой без дыхательной недостаточности положительного

эффекта не было. С тех пор было изучено несколько типов и доз кортикостероидов, хотя наиболее убедительные доказательства были получены в отношении 6 мг дексаметазона [74]. Высокие дозы стероидов (12 мг дексаметазона против 6 мг) не показали пользы [75]. Глюкокортикостероиды являются препаратами первого выбора для лечения больных с цитокиновым штормом, как например, при гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе, они угнетают все фазы воспаления, синтез широкого спектра провоспалительных медиаторов. Известно, что увеличение концентрации провоспалительных медиаторов в рамках цитокинового шторма ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при COVID-19 в виде высокого риска развития ОРДС. Также известно применение метилпреднизолон у пациентов с противопоказаниями для назначения ГИБП в дозе 125 мг внутривенно каждые 12 часов или 250 мг внутривенно однократно. При развитии синдрома активации макрофагов (нарастание уровня ферритина, СРБ, развитие двух или трехростковой цитопении) метилпреднизолон применяется в дозе 20 мг внутривенно каждые 12 ч или дексаметазон 20 мг внутривенно каждые 12 часов. Максимальная доза ГКС применяется в течение 3-4 суток, с постепенным снижением дозы при стабилизации клинического и лабораторного состояний (купирование лихорадки, стабильное снижение уровня СРБ, активности АЛТ, АСТ, ЛДГ сыворотки крови) [16].

Применение высокоочищенного препарата иммуноглобулина основано на концепции пассивной иммунизации. Действующим началом препарата являются иммуноглобулины класса G (не менее 95%), обладающие активностью антител к SARS-CoV-2, полученные из пула плазмы доноров. Препарат изготавливают по технологии, включающей процедуры инактивации и/или удаления вирусов. Молекулы IgG при изготовлении препарата не подвергаются изменению вследствие химического или ферментативного воздействия. Препарат не содержит консервантов и антибиотиков. Препарата рекомендован в терапии пациентам с высоким риском тяжелого течения COVID-19 (возраст старше 65 лет, наличие сопутствующих заболеваний: сахарный диабет, ожирение, хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, иммуносупрессивные состояния больных) [6].

Были изучены моноклональные антитела против IL-6, IL-6R блокаторы рецептора ИЛ-6, ИЛ-1): левилимаб (подкожно/внутривенно), олокизумаб (подкожно/внутривенно), анакинры (подкожно). При наличии пневмонии или факторов риска прогрессирования заболевания (лихорадка, дыхательная недостаточность, нарастание в динамике уровней ЛДГ, СРБ, ферритина) рекомендовано внутривенное использование антагонистов рецептора ИЛ-6 – тоцилизумаба, сарилумаба, левилимаба, олокизумаба, или антагониста рецептора ИЛ1 α /ИЛ1 β – анакинры. Тоцилизумаб ввиду выраженного ингибирующего действия на воспалительный процесс, также применяется для лечения цитокинового шторма, индуцированного Т-клетками, вызываемыми

рецепторами химерных антигенов. являясь конкурентным антагонистом растворимого и мембранного IL-6R, ингибирует как цис-, так и транс-сигнальные пути, тем самым уменьшая воспалительные реакции [76]. Учитывая ключевую роль IL-6 в патогенезе COVID-19 и развития тяжелого течения болезни, снижение уровня IL-6 улучшает клинический исход у пациентов с COVID-19. Так результаты зарубежных исследований показали, что выживаемость составила 83% у пациентов с тяжелой формой COVID-19 и у 91% больных с средней степенью тяжести заболевания. Данный факт указывает на потенциальную роль тоцилизумаба в улучшении клинических исходов [77]. В ретроспективном исследовании Хи и соавторов показано, что в дополнение к стандартной медицинской терапии введение тоцилизумаба в дозе 400 мг 21 пациенту с тяжелой формой COVID-19 привело к выздоровлению 90% из них, что свидетельствует об эффективности использования препарата [78].

Другим аналогичным препаратом является сарилумаб. Он представляет из себя рекомбинантный человеческий антагонист IL-6Ra, который ингибирует передачу сигнала путем связывания как с растворимым, так и с mbIL-6R, ингибируя классические и трансигнальные пути. Своевременное применение сарилумаба у пациентов с COVID-19 привело к сокращению длительности госпитализации, что свидетельствует об эффективности препарата в купировании воспалительной фазы болезни [79]. Несмотря на всю известную эффективность сарилумаба, сообщалось о некоторых побочных эффектах после его применения, такие как гиперчувствительность к компонентам препарата, реактивацию вируса, нейтропению, тромбоцитопению, повышенный уровень трансаминаз и гиперлипидемию [80]. В нескольких других исследованиях, проведенных среди населения в целом, сообщалось о некотором улучшении показателей клинического выздоровления, но не смертности при применении других иммунодепрессантов (обычно назначаемых совместно со стероидами): барацитиниба (плюс ремдесивир по сравнению с плацебо плюс ремдесивир), перорального приема тофацитиниба и колхицина [81, 82].

На амбулаторном этапе при среднетяжелом течении заболевания возможно назначение ингибиторов янус-киназ (барицитиниба или тофацитиниба или упадацитиниба). В течение первых 7 дней болезни и/или при положительном результате лабораторного исследования на РНК SARS-CoV-2 и/или антигены SARS-CoV-2 терапия ингибиторами янус-киназ проводится в сочетании с этиотропными препаратами [16].

Профилактика коронавирусной инфекции

Разработка безопасной и эффективной вакцины была единственной многообещающей целью для успешной борьбы с COVID-19. Согласно информации, предоставленной ВОЗ на 22 октября 2021 года, в разработке находилось 322 вакцины. Около 40% вакцин находились в стадии клинической разработки (128 вакцин), в то время как 194 находились в стадии доклинической разработки [83]. Появление

четырёх вариантов SARS-CoV-2 вызвало опасения, связанные со снижением эффективности нейтрализующих антител и / или клеточно-опосредованного иммунитета, вызываемого доступными в настоящее время вакцинами. По данным ВОЗ, эти варианты обозначаются как альфа, бета, гамма и дельта [84].

В настоящее время десять вакцин были одобрены для экстренного или полного применения (ВОЗ): Pfizer–BioNTech, Oxford–AstraZeneca, Sinopharm BIBP, Moderna, Janssen, CoronaVac, Covaxin, Novavax, Convidecia и Sanofi–GSK. Ещё 7 вакцин на стадии рассмотрения: Спутник V, Sinopharm WIBP, Абдала, Зифивакс, Корбевакс, КО-Иран Барекат и SCB-2019.

Характеристика острого миелоидного лейкоза у лиц старшей возрастной группы в эпоху пандемии COVID-19 и собственный опыт

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) является следствием повреждения (мутации) в генетическом материале клоногенной кроветворной клетки. В результате этого происходят нарушение контроля за клеточным циклом, изменение процесса транскрипции и продукции ряда ключевых белков. Вследствие бесконтрольной пролиферации и отсутствия дифференцировки происходит накопление патологических клеток.

Как и другие злокачественные новообразования, он обусловлен генетическими вариациями, которые приводят к неопластическим изменениям и клональной пролиферации. ОМЛ является весьма гетерогенным заболеванием. Существует разделение на группы благоприятного, промежуточного и неблагоприятного риска на основе их цитогенетического профиля. Прогноз в пределах этих категорий сильно различается.

Диагноз ОМЛ верифицируют на основании цитологического, иммунофенотипического, цитохимических исследований. Обязательным условием является обнаружение бластных клеток в костном мозге от 20 % и более.

Заболевание является наиболее распространенным у взрослых. Считается, что оно возникает в результате соматически приобретенных мутаций, что является довольно распространенным процессом при старении человека [85]. Частота ОМЛ увеличивается с возрастом, с ~ 1,3 случая на 100 000 населения у пациентов моложе 65 лет, до 12,2 случая на 100 000 населения у лиц старше 65 лет. Средний возраст постановки диагноза ОМЛ составляет 68 лет, и заболеваемость продолжает увеличиваться с возрастом [86].

Впервые взаимосвязь между предшествующей ХТ, лучевым лечением по поводу других опухолевых заболеваний и увеличенным риском развития ОМЛ была отмечена у пациентов, излеченных от лимфомы Ходжкина. Доказано, что не столько кумулятивная доза, сколько интенсивность дозового воздействия обуславливает повышение частоты заболеваемости ОМЛ. Риск развития вторичного ОМЛ наиболее высок в период от 2 до 9-11 лет

после завершения предшествующей ХТ. В 85 % случаев вторичные лейкозы возникают в сроки до 10 лет от окончания лечения [87].

Медиана общей выживаемости (OS) с момента постановки диагноза у пациентов в возрасте до 65 лет улучшилась с 8 месяцев в период с 1975 по 1979 годы до 46 месяцев в период с 2010 по 2014 год; однако выживаемость у пациентов старше 65 лет лишь незначительно улучшилась за этот же промежуток времени [88]. Отчасти это объясняется тем, что индукция интенсивной химиотерапии на основе citarabина и антрациклина (схема химиотерапии “7 + 3”) остается стандартом лечения ОМЛ на протяжении более 40 лет, переносимость которой ограничена у пожилых и коморбидных пациентов. Как показал опыт интенсивная химиотерапия для лиц пожилого возраста связана с высоким процентом достижения полной ремиссии, однако также и с высокой индукционной смертностью.

Единственной потенциально лечебной стратегией для пациентов с заболеванием промежуточного или неблагоприятного риска является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (АЛЛО-ТГСК), которая не возможна для пожилых пациентов [89].

Как показывает статистика, до 70% пациентов в возрасте от 65 лет и старше умирали от лейкоза в течение 1 года после верификации диагноза [90]. Данная ситуация привела к изучению, одобрению множества новых агентов и таргетных методов лечения.

До сих пор лечение ОМЛ во всем мире неоднородно из-за разного статуса одобрения лекарств, практики возмещения расходов, руководств по лечению.

Благодаря появлению таргетных препаратов, частота излечения увеличилась до 15% у пациентов старше 60 лет с меньшей смертностью от лечения.

За период с 2020 по 2022 гг. во время пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 в гематологическое отделение ГБУЗ ГКБ№ 52 было госпитализировано 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 [91].

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 нуж-

дались в циторедуктивном лечении ввиду гиперлейкоцитоза. Противоопухолевую терапию цитарабином в малых дозах проводили 17 % (n = 10) госпитализированных; 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). 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). При сравнении госпитальной выживаемости методом Каплана–Майера в зависимости от «волны» пандемии COVID-19 не выявлено статистически значимых различий между исследуемыми группами.

Наличие агранулоцитоза у пациентов исследуемой когорты на момент поступления в COVID-стационар значимо повлияло на неблагоприятный исход. Как показали результаты исследования, проведение химиотерапии за месяц до госпитализации и во время пребывания в COVID-стационаре не оказало статистически значимого влияния на ис-

ход заболевания. Согласно полученным результатам исследования пациенты в состоянии ремиссии заболевания по ОМЛ имели лучшую госпитальную выживаемость

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 патогенетическую 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, тиксгевимаб + 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 тромбоциклических 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, мочевиная инфекция 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.

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 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 [58]. Высокая госпитальная летальность больных, которым была инициирована генно-инженерная биологическая 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.

Заключение

Несмотря на достижения в терапевтических схемах, прогноз у пожилых людей в настоящее время остается по-прежнему крайне неудовлетворительным. Связан данный факт с рефрактерным течением лейкоза, с токсичностью терапии, инфекционными осложнениями на фоне глубокого гуморального иммунодефицита. С началом пандемии возникло множество вопросов по тактике ведения больных с гемобластозами, в том числе острыми лейкозами. Во-первых, пациенты с острым лейкозом, миелодиспластическим синдромом часто старше 65 лет и имеют отягощенный коморбидный фон. Во-вторых, у данной когорты больных имеет место глубокий иммунодефицит вследствие основного заболевания, так и полученного противоопухолевого лечения. В-третьих, это пациенты, у которых отсрочка лечения часто невозможна из-за срочной необходимости начала противоопухолевой терапии. Именно последний аспект оказался весьма спорным. С одной стороны, впервые выявленный острый лейкоз требует срочного проведения химиотерапии без длительных отсрочек. С другой стороны, проводимая противоопухолевая терапия одновременно с COVID-19 увеличивает риск тяжелого течения коронавирусной инфекции, присоединения вторичной инфекции. Текущая проблема заключается в отсутствии понимания их взаимодействия и предложений, основанных на фактических данных руководств или исторического опыта для лечения таких пациентов. Ведение данной когорты больных с сопутствующим COVID-19 является сложной задачей для гематологов во всем мире и требует междисциплинарного сотрудничества между гематологами и инфекционистами, клиническими фармакологами.

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. Проведенный анализ данных литературы и собственный опыт показал высокую госпитальную летальность с учетом состояния глубокого иммунодефицита больных, несмотря на проводимое лечение COVID-19, вторичных бактериальных и грибковых инфекций и продемонстрировал необходимость выработки прежде всего профилактических стратегий у пожилых больных с острыми лейкозами.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. 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): 145–153. DOI: 10.1177/1010539520931326.
2. 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.
3. World Health Organization. WHO Corona Virus (COVID-19) Dash Board. URL: <https://covid19.who.int> (accessed on 17 June 2022).
4. Abate S.M., Ahmed Ali S., Mantfardo B., Basu B. 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.
5. Chowell G., Blumberg S., Simonsen L., Miller M.A., Viboud C. Synthesizing data and models for the spread of MERS-CoV, 2013: Key role of index cases and hospital transmission. *Epidemics.* 2014; 9:40–51.
6. Cui J., Li F., Shi Z.L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2019; 17: 181–192.
7. To K.K., Hung I.F., Chan J.F., Yuen K.Y. From SARS coronavirus to novel animal and human coronaviruses. *J. Thorac. Dis.* 2013; 3: S103–S108. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.
8. Elena S.F., Sanjuán R. Adaptive value of high mutation rates of RNA viruses: Separating causes from consequences. *J. Virol.* 2005; 79:11555–11558.

9. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl. J. Med.* 2020;382: 1199–1207.
10. 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: 507–513.
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. Santarpia J.L., Rivera D.N., Herrera V., Morwitzer M.J., Creager H., Santarpia G.W., Crown K., Brett-Major D., Schnaubelt E., Broadhurst M.J., et al. Transmission potential of SARS-CoV-2 in viral shedding observed at the University of Nebraska Medical Center. *MedRxiv*. 2020.
13. Chen L., Lou J., Bai Y., Wang M. COVID-19 disease with positive fecal and negative pharyngeal and sputum viral tests. *Am. J. Gastroenterol.* 2020; 115.
14. Corman V.M., Landt O., Kaiser M., Molenkamp R., Meijer A., Chu D., Bleicker T., Brunink S., Schneider J., Schmidt M., et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro-surveillance.* 2020; 25.
15. Chan J.F.W., Yuan S., Kok K.H., To K.K.W., Chu H., Yang J., Xing F., Liu J., Yip C., Poon R., 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.
16. Временные методические рекомендации профилактики, диагностики и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). МЗ РФ. Версия 17. [Temporary guidelines for prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Ministry of Health of the Russian Federation. Version 17 (In Russ.)]. (accessed 14.12.2022).
17. Fang Y., Zhang H., Xie J., Lin M., Ying L., Pang P., Ji W. Sensitivity of chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology.* 2020.
18. Wang L., Wong A. COVID-Net: A Tailored Deep Convolutional Neural Network Design for Detection of COVID-19 Cases from Chest Radiography Images. 2020. (accessed 17.05.2020).
19. Li L., Qin L., Xu Z., Yin Y., Wang X., Kong B., Bai J., Lu Y., Fang Z., Song Q., et al. Artificial intelligence distinguishes COVID-19 from community acquired pneumonia on chest CT. *Radiology.* 2020.
20. Chen N.S., Zhou M., Dong X., Qu J.M., Gong F.Y., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 507–513.
21. Huang C.L., Wang Y.M., Li X.W., Ren L.L., Zhao J.P., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223): 497–506.
22. Lippi G., Plebani M. Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin. Chim. Acta* 2020; 506: 145–148.
23. Zulfiqar A.A., Lorenzo-Villalba N., Hassler P., Andrés E., Immune thrombocytopenic purpura in a patient with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: e43.
24. Price L.C., McCabe C., Garfield B, Wort S.J., Thrombosis and COVID-19 pneumonia: the clot thickens! *Eur. Respir. J.* 2020; 56: 2001608.
25. Barrett C.D., Moore H.B., Yaffe M.B., Moore E.E. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: a comment. *J. Thromb. Haemost.* 2020.
26. URL: <https://urlid.ru/c30s> (accessed 16.04.2020) (In Russ.).
27. Dai M., et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: a multicenter study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov.* 2020; 10: 783–791.
28. Klok F.A., et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. 2020.
29. Helms J., et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020; 46: 1089–1098.
30. Middeldorp S., et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18: 1995–2002.
31. Prompetchara E., Ketloy C., Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2020; 38 (1): 1–9.
32. Caricchio R., et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (1): 88–95.
33. Webb B.J., et al. Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2 (12): e754–e763.
34. Ragab D., et al. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far. *Front Immunol.* 2020; 11: 1446.
35. Yang M. Cell pyroptosis, a potential pathogenic mechanism of 2019-nCoV infection. *SSRN J.* 2020.
36. Tavakolpour S., et al. Lymphopenia during the COVID-19 infection: what it shows and what can be learned. *Immunol. Lett.* 2020; 225: 31.
37. McGonagle D., et al. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19 (6): 102537.
38. Huang C., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 497–506.
39. Barton L.M., et al. Covid-19 autopsies, Oklahoma, USA. *Am. J. Clin. Pathol.* 2020; 153 (6): 725–733.
40. Liu L., et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight.* 2019.
41. Adhikari S.P., et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect. Dis. Poverty.* 2020; 9 (1): 1–12.
42. Zhou P., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579 (7798): 270–273.
43. Hirano T., Murakami M. COVID-19: a new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome. *Immunity.* 2020; 52 (5):731–733.
44. Liu Y., et al. Elevated plasma levels of selective cytokines in COVID-19 patients reflect viral load and lung injury. *Natl. Sci. Rev.* 2020; 7 (6): 1003–1011.
45. Kimura A., Kishimoto T.J. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur. J. Immunol.* 2010; 40 (7): 1830–1835.
46. Coomes E.A., Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Rev. Med. Virol.* 2020; 30 (6): 1–9.
47. Rose-John S. Coordination of interleukin-6 biology by membrane bound and soluble receptors. In: Mackiewicz A., Kurpisz M., Żeromski J., editors. *Progress in basic and clinical immunology.* Berlin: Springer; 2001. pp. 145–151.
48. Wolf J., Rose-John S., Garbers C.J.C. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. *Cytokine.* 2014; 70 (1): 11–20.
49. Lacroix M., et al. Novel insights into interleukin 6 (IL-6) cis- and trans-signaling pathways by differentially manipulating the assembly of the IL-6 signaling complex. *J. Biol. Chem.* 2015; 290 (45): 26943–26953.
50. Johnson D.E., O’Keefe R.A., Grandis J.R. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2018; 15 (4): 234. doi: 10.1038/nrclinonc.2018.8.
51. Neurath M.F., Finotto S. IL-6 signaling in autoimmunity, chronic inflammation and inflammation-associated cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2011; 22 (2): 83–89.
52. Regalado-Artamendi I., Jimenez-Ubieto A., Hernandez-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.
53. Y.J., Ouyang W., Chua M.L.K., Xie C. SARS CoV-2 transmission in patients with cancer at a tertiary care hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol.* doi: 10.1001/jamaoncol. 2020.
54. COVID-19 Lessons from Wuhan - Hematology.org URL: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-lessons-from-wuhan>. (accessed 16.06.2020).
55. He W., Chen L. Chen L., et al. COVID-19 in persons with haematological cancers. *Leukemia.* 2020; 34 (6): 1637–45. 20.
56. 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 Jul; 190(1): e16–e20. DOI: 10.1111/bjh.16801.
57. Maria Condo, mAlberto Mussetti et al. The direct and indirect effects of COVID-19 pandemic in a real-life hematological setting. *Cancer Reports.* 2021; 4: e1358.
58. 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.
59. Tomás Palanques-Pastor, Juan Eduardo Megías-Vericat et al. Characteristics, clinical outcomes, and risk factors of SARS-COV-2 infection in adult acute myeloid leukemia patients: experience of the PETHEMA group. *Leukemia & Lymphoma.* 2021.
60. Livio Pagano, Джон Салмантон-Гарсия et al. *Journal of Hematology & Oncology* 2021; 14: 168.
61. Aydililo T., Gonzalez-Reiche A.S., Aslam S., van de Guchte A., Khan

- Z., Obla A., et al. Shedding of Viable SARS-CoV-2 after Immunosuppressive Therapy for Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383: 2586–8.
62. Singanayagam A., Patel M., Charlett A., Lopez Bernal J., Saliba V., Ellis J., et al. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, Euro Surveill. 2020.
63. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E., Mehta A.K., Zingman B.S., Kalil A.C., et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19—final report. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383: 1813–26.
64. Gottlieb R.L., Vaca C.E., Paredes R., Mera J., Webb B.J., Perez G., et al. Early remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. *N. Engl. J. Med.* 2022; 386: 305–15.
65. Lai C.-C., Chen C.-H., Wang C.-Y., Chen K.-H., Wang Y.-H., Hsueh P.-R. Clinical efficacy and safety of remdesivir in patients with COVID-19: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Antimicrob. Chemother.* 2021; 76: 1962–8.
66. Jayk Bernal A., Gomes da Silva M.M., Musungaie D.B., Kovalchuk E., Gonzalez A., Delos Reyes V., et al. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. *N. Engl. J. Med.* 2021.
67. Hammond J., Leister-Tebbe H., Gardner A., Abreu P., Bao W., Wisemandle W., et al. Oral Nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2022.
68. Agarwal A., Rochwerf B., Lamontagne F., Siemieniuk R.A., Agoritsas T., Askie L., et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *B.M.J.* 2020; 370: m3379.
69. Weinreich D.M., Sivapalasingam S., Norton T., Ali S., Gao H., Bhoire R., et al. REGEN-COV antibody combination and outcomes in outpatients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385: e81
70. Joyner M.J., Carter R.E., Senefeld J.W., Klassen S.A., Mills J.R., Johnson P.W., et al. Convalescent plasma antibody levels and the risk of death from Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384: 1015–27.
71. Devos T., Van Thillo Q., Compernelle V., Najdovski T., Romano M., Dauby N., et al. Early high antibody titre convalescent plasma for hospitalised COVID-19 patients: DAWn-plasma. *Eur. Respir. J.* 2022 10; 59: 2101724. 10.1183/13993003.01724-2021.
72. Baang J.H., Smith C., Mirabelli C., et al. Prolonged severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 replication in an immunocompromised patient. *J. Infect. Dis.* 2021; 223 (1): 23–27.
73. RECOVERY Collaborative Group. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384: 693–704.
74. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Sterne J.A.C., Murthy S., Diaz J.V., Slutsky A.S., Villar J., et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: JAMA. 2020; 324: 1330–41.
75. Munch M.W., Myatra S.N., Vijayaraghavan B.K.T., Saseedharan S., Benfield T., Wahlin R.R., et al. Effect of 12 mg vs 6 mg of dexamethasone on the number of days alive without life support in adults with COVID-19 and severe hypoxemia: the COVID STEROID 2 randomized trial. *JAMA.* 2021; 326: 1807–17.
76. Jones S.A., et al. IL-6 transsignaling: the in vivo consequences. *J. Interferon. Cytokine Res.* 2005; 25 (5): 241–253.
77. Price C.C., et al. Tocilizumab treatment for cytokine release syndrome in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: survival and clinical outcomes. *Chest.* 2020; 158 (4): 1397–1408.
78. Xu X., et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2020; 117 (20): 10970–10975.
79. Benucci M., et al. COVID-19 pneumonia treated with Sarilumab: a clinical series of eight patients. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (11): 2368–2370.
80. Khiali S., Rezagholizadeh A., Entezari-Maleki T. A comprehensive review on sarilumab in COVID-19. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2020; 21: 615–626.
81. Kalil A.C., Patterson T.F., Mehta A.K., Tomashek K.M., Wolfe C.R., Ghazaryan V., et al. Baricitinib plus Remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384: 795–807.
82. Guimarães P.O., Quirk D., Furtado R.H., Maia L.N., Saraiva J.F., Antunes M.O., et al. Tofacitinib in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385: 406–15.
83. COVID-19 vaccine tracker and landscape. Accessed June 14, 2021.
84. Tracking SARS-CoV-2 variants. Accessed September 30, 2021.
85. Mitchell E., Spencer Chapman M., Williams N., Dawson K.J., Mende N., Calderbank E.F., et al. Clonal dynamics of haematopoiesis across the human lifespan. *Nature.* 2022; 606 (7913): 343–350.
86. Shallis R.M., Wang R., Davidoff A., Ma X., Zeidan A.M. Epidemiology of acute myeloid leukemia: recent progress and enduring challenges. *Blood Rev.* 2019; 36: 70–87.
87. Паровичникова Е.Н. и др. Клинический протокол ОМЛ-01.10 по лечению острых миелоидных лейкозов взрослых // Программное лечение заболеваний крови / Под ред. Савченко В.Г. М.: Практика, 2012. С. 153–207. [Parovichnikova E.N., et al. Clinical protocol AML-01.10 for the treatment of acute myeloid leukemia in adults. Programmnoye lecheniye zaboolevaniy krovi = Program treatment of blood diseases. Ed. Savchenko V.G. Moscow, Praktika Publ., 2012. P. 153–207 (In Russ.)].
88. Kantarjian H., Kadia T., DiNardo C., Daver N., Borthakur G., Jabbour E., et al. Acute myeloid leukemia: current progress and future directions. *Blood Cancer J.* 2021; 11 (2): 41.
89. Koreth J., Schlenk R., Kopecky K.J., Honda S., Sierra J., Djulbegovic B.J., et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA.* 2009; 301 (22): 2349–2361.
90. Meyers J., Yu Y., Kaye J.A., Davis K.L. Medicare fee-for-service enrollees with primary acute myeloid leukemia: an analysis of treatment patterns, survival, and healthcare resource utilization and costs. *Appl. Health Econ. Health Policy* 2013; 11: 275–286.
91. Шимановская Л.Т., Мисюрин 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. Т.18, № 4. С. 53–63. [Shimanovskaya L.T., Misyurina E.N., Baryah E.A. 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;4:53–63. (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).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 23.03.2024. Принята к публикации: 16.04.2024.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 23.03.2024. Accepted for publication: 16.04.2024

В.Н. Якимец^{1,2}, Е.Н. Мисюрин¹, Е.И. Желнова¹, Т.Н. Толстых¹, В.И. Булыгина², Т.А. Астрелина³
**КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ
МИЕЛОМОЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ**

¹ГБУЗ ГКБ №52ДЗМ

²Первый МГМУ им.И.М.Сеченова Минздрава России, Москва

³ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Астрелина Татьяна Алексеевна: t_astrelina@mail.ru

Резюме

В представленном литературном обзоре представлены исследования, включая собственные, посвященные особенностям течения коронавирусной инфекции у пациентов с гемобластозами, в частности у пациентов с множественной миеломой (ММ). Показано, что у пациентов с ММ присоединение коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 COVID-19 значительно ухудшается прогноз жизни пациента, что вносит существенные изменения в показатели общей выживаемости и летальности. Факторами ухудшающие прогноз жизни у пациентов с ММ являются пожилой возраст, мужской пол, неконтролируемое/активное заболевание и/или высокий риск ММ, сопутствующие заболевания, ММ вне ремиссии, острое течение SARS-CoV-2 COVID19, прерывание лечения без последующего возобновления. Пациенты с ММ подвержены высокому риску тяжелого течения коронавирусной инфекции COVID-19 и летальности, однако этот риск ниже по сравнению с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 и Дельта. Пациенты с ММ, получающие терапию анти-BCMA не отвечают на вакцинацию и имеют риск развития тяжелого течения и прогрессии коронавирусной инфекции из-за отсутствия иммунного ответа некоторых вариантов Омикрон. Пациенты с ММ должны быть вакцинированы обновленными бустерными вакцинами на основе мРНК, адаптированные к Омикрону. При коронавирусной инфекции COVID-19 пациентам с ММ следует назначать пероральные эффективные противовирусные препараты или ремдесивир. Лечение SARS-CoV-2 COVID19 пациентов с ММ должно проводиться в полном объеме согласно клиническим рекомендациям по лечению SARS-CoV-2 COVID19.

Ключевые слова: множественная миелома, коронавирусная инфекция SARS-CoV-2, COVID19, выживаемость, летальность, факторы

Для цитирования: Якимец В.Н., Мисюрин Е.Н., Желнова Е.И., Толстых Т.Н., Булыгина В.И., Астрелина Т.А. Коронавирусная инфекция COVID-19 у пациентов с множественной миеломой: обзор литературы и собственный опыт // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №2. С. 44–52. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-2-44-52

V.N. Yakimets^{1,2}, E.N. Missyurina¹, Jelnova.E.I.¹, Tholstyh T.N.¹, V.I. Bulygina², T.A. Astrelina³
**Covid-19 Coronavirus Infection in Patients with Multiple Myeloma:
Literature Review and Own Experience**

¹Moscow City Clinical Hospital 52, Moscow, Russia

²Sechenov First Moscow State Medical University Russia, Moscow

³International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Contact person: Astrelina Tatyana Alekseevna: t_astrelina@mail.ru

Abstract

The presented literature review presents studies, including our own, on the peculiarities of the course of coronavirus infection in patients with hemoblastosis, in particular in patients with multiple myeloma (MM). It has been shown that in patients with MM attachment of the SARS-CoV-2 COVID-19 coronavirus infection, the prognosis of the patient's life significantly worsens, which makes significant changes in the overall survival and mortality rates. Factors that worsen the prognosis of life in patients with MM are old age, male gender, uncontrolled/active disease and/or high risk of MM, concomitant diseases, MM beyond remission, acute course of SARS-CoV-2 COVID19, interruption of treatment without subsequent resumption. Patients with MM are at high risk of severe coronavirus infection COVID-19 and mortality, however, this risk is lower compared to coronavirus infection SARS-CoV-2 and Delta. MM patients receiving anti-BCMA therapy do not respond to vaccination and have a risk of developing severe course and progression of coronavirus infection due to the lack of an immune response of some Omicron variants. Patients with MM should be vaccinated with updated mRNA-based booster vaccines adapted to Omicron. In case of COVID-19 coronavirus infection, patients with MM should be prescribed oral effective antiviral drugs or remdesivir. Treatment of SARS-CoV-2 COVID19 patients with MM should be carried out in full according to the clinical guidelines for the treatment of SARS-CoV-2 COVID19.

Keywords: multiple myeloma, SARS-CoV-2 coronavirus infection, COVID19, survival, death rate, factors

For citation: Yakimets VN, Missyurina EN, Jelnova.EI., Tholstyh TN., V.I. Bulygina VI, Astrelina TA. Covid-19 Coronavirus Infection in Patients with Multiple Myeloma: Literature Review and Own Experience. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.2:44-52. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-2-44-52

Множественная миелома (ММ) - В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин [1]. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2017 г. термин «множественная миелома» заменен на термин «плазматическая миелома» – заболевание, характеризующееся мультифокальной пролиферацией неопластических плазматических клеток, ассоциированное с секрецией моноклонального иммуноглобулина. По распространенности онкогематологических заболеваний ММ занимает второе место среди всех случаев злокачественных новообразований (ЗНО) и составляет от 1 – 1.8% [2]. Нарушение выработки нормальных иммуноглобулинов при избыточной секреции моноклонального компонента (М-градиента), состоящего из дефектных иммуноглобулинов в совокупности со сниженным уровнем нормальных иммуноглобулинов и дефектами клеточного и врожденного иммунитета приводили к серьезному нарушению гуморального иммунитета и к неадекватному иммунному ответу на воздействие патогенов. Кроме того, у пациентов с ММ наблюдается дисфункция клеточного иммунитета за счет снижения содержания CD4-лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8), угнетения фагоцитарной функции нейтрофилов и нарушения продукции цитокинов [3]; этот сложный сбой механизмов иммунологического надзора делает пациентов с ММ очень восприимчивыми к вирусным и бактериальным инфекциям [4]. Инфекции являются значимой причиной заболеваемости и смерти больных ММ [5]. Факторы, связанные с пациентом, включая возраст, слабость и сопутствующие заболевания, могут повышать восприимчивость к инфекциям [6,7]. Протоколы лечения ММ включают в себя комбинации препаратов со значительной токсичностью (развитие нейтропении и лимфопении). У пациентов, получающих иммуномодулирующие препараты (ИМиД) и ингибиторы протеасом (ИП) имеется высокий риск развития тяжелых инфекций [8,9]. Моноклональные антитела CD38 снижают иммуносупрессивные регуляторные Т-клетки, повреждают естественные клетки-киллеры (NK) и повышают восприимчивость к вирусным и бактериальным инфекциям, включая атипичные инфекции [10]. Терапия, направленная на созревание В-клеток истощает В-клетки, убивает зрелые плазматические клетки и приводит к нарушению гуморального ответа на патогены [11]. Длительное применение стероидов, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (АутоТГСК) приводит к значительной иммуносупрессии [12].

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 оказала существенное влияние на ведение пациентов с ММ [13, 14], поскольку увеличивается риск тяжелого течения коронавирусной инфекции и неблагоприятного исхода [15, 16]. На сегодняшний день регистрируются трансмиссивные варианты SARS-CoV-2, вызывающие легкую или бессимптомную форму коронавирусной инфекции COVID-19 у здоровых вакцинированных людей.

Коронавирусная инфекция COVID19 у пациентов с ММ

С 2019 г. коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 - гетерогенное заболевание, варьирующее от бессимптомного течения и умеренных респираторных симптомов, до тяжелой пневмонии, респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточности и летального исхода. Пациенты с ММ и другими гематологическими злокачественными новообразованиями имеют высокий риск тяжелого течения коронавирусной инфекции COVID-19 по сравнению со здоровым населением. У пациентов с ММ развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и тромботические осложнения, приводящие к высокой летальности [17, 18], связанные с пожилым возрастом, сопутствующими заболеваниями, с нарушением гуморального и клеточного иммунитета, длительно применяемой таргетной и иммуносупрессивной терапией, стероидов, моноклональных антител, аутоТГСК и другими методами лечения [19–22]. У пациентов с ММ снижается гуморальный [23], Т-клеточный иммунитет после вакцинации от SARS-CoV-2; что увеличивает риск тяжелого течения коронавирусной инфекции COVID-19, летальность.

Пациенты с ММ имеют высокий риск госпитализации и смерти в случае инфицирования COVID-19 [24–26]. Первые сообщения о том, что пациенты с онкологией имеют высокий риск развития типичной пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV2, госпитализации в отделение интенсивной терапии, инвазивной вентиляции легких или летальности. Причиной этого была иммуносупрессия, химиотерапия и оперативное вмешательство [27]. При ретроспективном анализе данных у пациентов, получавших лечение по поводу COVID-19 в стационарах провинции Хубэй, показано, что у пациентов с гематологическими заболеваниями и метастатическими солидными опухолями отмечали высокий риск развития тяжелых симптомов (66,67%) и летальности (34,29%) [27, 28]. Результаты анализа данных заболеваемости ММ во время пандемии COVID-19 показали снижение впервые выявленной ММ (на 15% по сравнению с периодом за 2020 и 2019 гг.) и выживаемости пациентов с ранее установленным диагнозом ММ. Увеличение летальности пациентов с ММ в 2020 г. была выше, чем пациентов без онкологии [29]. Летальность пациентов с ММ от инфекции COVID-19 составляла 24 - 55% [27, 29, 30, 31]. В Испании, летальность пациентов с ММ в исходе COVID-19 инфекции составляла 34% по сравнению с пациентами без онкологии 23% того же возраста и пола [27]. Французские исследователи показали, что летальность госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19 составляла 16%, по сравнению с пациентами с ММ — 39% [32]. Пациенты мужского пола имели независимый фактор неблагоприятного исхода в общей популяции пациентов [33] и для пациентов с ММ [14, 36]. Фактором неблагоприятного исхода инфекции COVID-19 являлся пожилой возраст пациентов (старше 60-65 лет) с ММ [14, 31, 36, 38, 39]. Показана взаимосвязь увеличения риска

неблагоприятного исхода инфекции COVID-19 с увеличением возраста пациентов с ММ: летальность пациентов с ММ в возрасте 40, 60 и 80 лет составляла 17,8%, 31,4% и 49,3% соответственно [31]. Продемонстрирована высокая летальность пациентов негроидного и латиноамериканского расы [36, 38, 40, 41]. Повышение уровня воспалительных лабораторных маркеров (лимфопения, высокий уровень С-реактивного белка, ферритина, Д-димера, интерлейкина-6) отмечали чаще у пациентов с ММ по сравнению с пациентами без онкологии [27]. Гипогаммаглобулинемия фактор повышенной восприимчивости пациентов с ММ к развитию тяжелых инфекций и увеличенный риск неблагоприятного прогноза – летальности при инфекции COVID-19 [26, 30, 34]. Неблагоприятный исход инфекции COVID-19 ассоциирован с сопутствующими заболеваниями у пациентов ММ (факторы сердечно-сосудистого риска: ГБ, сахарный диабет, ИБС, ХСН) [27, 34, 35-37]; заболевания почек (летальность до 59%) [26, 30, 38, 39]. Количество пациентов с ММ нуждавшихся в неинвазивной и инвазивной вентиляции составило 21% и 9% соответственно по сравнению с группой без онкологии (8% и 6% соответственно) [27]. У пациентов с ММ отсутствовала связь между предшествующей системной противоопухолевой терапией с исходом коронавирусной инфекции [30, 40, 41]. Показано, что активная противоопухолевая терапия в течение лечения COVID-19 связана с низким риском осложнений инфекции [31, 35]. У пациентов с ММ, ранее перенесших аутотрансплантацию костного мозга (ауто-ТГСК) отмечали низкую летальность от инфекции COVID-19 [14, 27, 31]. Летальность пациентов с активной/прогрессирующей ММ составила 49% по сравнению с пациентами с частичным или полным ответом с 28 и 29% соответственно [27, 31]. У пациентов с ММ в ремиссии частота осложнений и летальность была ниже, чем у пациентов с рецидивом заболевания или частичным ответом [30]. Терапия пациентов с ММ до достижения полного ответа защищает пациентов от неблагоприятного исхода инфекции COVID-19. Результаты значений цитогенетических аномалий у пациентов с ММ высокого риска (del 17p, t(4;14), amp 1q или t(14;16)) при коронавирусной инфекции противоречивы [27, 31].

Экспрессия ангиогенных факторов и дефицит глутамин влияли тяжесть течения коронавирусной инфекции COVID-19 и ММ в патогенезе тромботических, неврологических, сердечно-сосудистых осложнений, развитию нефропатии, возникновение вторичных инфекций и летальности.

Исследования 174 пациентов с ММ и коронавирусной инфекции COVID-19 в клинике Мейо в период с декабря 2019 г. по август 2021 г. [42]. Уровень инфицирования в этой когорте был относительно низким (2%), но четверть случаев заражения COVID-19 были тяжелые. 19 (10%) пациентов госпитализировали в отделение интенсивной терапии, 5 (3%) пациентам потребовалась искусственная вентиляция легких. Летальность среди госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией СО-

VID-19 составила 22% (16/72 пациентов). При многофакторном анализе лечение антителами к CD38 в течение 6 месяцев после инфицирования коронавирусной инфекцией COVID-19, наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и заболевания легких были независимые предикторы госпитализации в ОРИТ. ММ и сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания [ОР 2,6 (95% ДИ: 1,1, 6,5), $p=0,038$] были независимыми предиктором летальности, тогда как при ремиссии ММ отмечали низкую летальность [ОР 0,4 (95% ДИ: 0,2–0,8); $p=0,008$] [42].

В ноябре 2021 г. ВОЗ выявлен вариант коронавирусной инфекции Омикрон (B.1.1.529), с января 2022 г. выявлены новые подварианты коронавирусной инфекции Омикрон (BA.2.75.2, BQ.1.1 и XBB.1). Реестр EPICOVIDENA обновил результаты лечения 1221 пациентов с ММ с коронавирусной инфекцией COVID-19 в период с февраля 2020 г. по август 2022 г. [43]. При анализе 414 (34%) пациентов с ММ были вакцинированы одной или несколькими дозами (преимущественно тремя) вакцины. 446 (36,5%) пациентов лечились амбулаторно во время коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, а 775 (63,5%) пациентов были госпитализированы. 10-13,8% ($n=169$) пациентов были госпитализированы в ОРИТ, из них 63,3% потребовалась инвазивная искусственная вентиляция легких. Специфическое лечение 346 (28,3%) пациентов с ММ включало различные комбинации противовирусных препаратов, моноклональных антител, кортикостероидов и реконвалесцентной плазмы. Медиана наблюдения пациентов с ММ составила 52 дня и 83,5 дня, умерло 303 пациента (общая смертность составила 25%), причиной летальности была коронавирусная инфекция COVID-19 у 90% пациентов. Общая выживаемость была достоверно выше у вакцинированных пациентов с острым течением, ремиссией ММ, по сравнению с невакцинированными пациентами ($p=0,002$ и $p=0,003$ соответственно). При многофакторном анализе возраст, почечная недостаточность, активность заболевания, госпитализация в ОРИТ ассоциировались с низкой выживаемостью. Анализ показал, что летальность пациентов с ММ и коронавирусной инфекции составила от 34% (первая волна) до 10,2% (последняя волна - BA.2, BA.4, BA.5, B.Q.1.1 и XBB.1.) [44].

Другое исследование из реестра EPICOVIDENA о клинических данных в большой когорте гематологических пациентов, инфицированных исключительно коронавирусной инфекцией Омикроном [45]. Всего проанализировано 593 гематологических пациента (97 с ММ), инфицированных подтвержденными штаммами Омикрон, с июня 2021 года. Общая летальность среди госпитализированных пациентов составила 16,5% (51/309), из них 95,4% - коронавирусная инфекция Омикрон. Факторами риска, связанными с летальностью у госпитализированных пациентов, были пожилой возраст (ОР 1,05 [95% ДИ] 1,02–1,07, $p<0,001$) и активность течения гематологического заболевания (ОР 2,5 [95% ДИ 1,3–4,8, $p=0,007$]). Прогрессирование коронавирусной инфек-

ции выявлено у 53 (17,0%) госпитализированных пациентов. Фактором риска прогрессирования критического состояния коронавирусной инфекции COVID-19 были сопутствующие хронические заболевания легких (ОШ 3,2 [95% ДИ 1,4–7,3, $p=0,005$, уровень лимфоцитов ≥ 500 клеток/мм³ (ОШ 0,4 [95% ДИ 0,18–0,90, $p=0,027$]) и вакцинация (ОШ 0,29 [95% ДИ 0,13–0,64, $p=0,003$]), летальность составила 39,2% (20/53) [45]. Данные реестра EPICOVIDENA показали, что 30-дневная летальность у пациентов с коронавирусной инфекцией Омикрон составила 7,9%, что сопоставимо с другими вариантами по сравнению с отсутствием вакцинации (31%). Пожилой возраст, активность заболевания, тяжелая форма коронавирусной инфекции COVID-19 и 2-3 сопутствующих заболеваний коррелировали с высокой летальностью, однако при введении моноклональных антител против SARS-CoV-2 изолировано или в комбинации с противовирусными препаратами оказывало защитное действие [45].

Эффективность вакцинации против коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с ММ

Наиболее важным фактором в борьбе с COVID-19 является вакцинация. В вакцинах используются основы, включая мРНК, вирусные векторы, белки/пептиды и инактивированные вирусы. Уровень выработки антител на мРНК-вакцины и белковую субъединичную вакцину выше, чем на вакцины с вирусным вектором и инактивированные вирусные вакцины. Вакцины на основе мРНК против коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 в настоящее время являются самыми эффективными, в том числе бустерное введение вакцин. Эффективность вакцинации зависит от нескольких факторов, включая клинические характеристики пациента (возраст, сопутствующие заболевания, перенесенная коронавирусная инфекция COVID-19, коллективный иммунитет), иммунные факторы (гуморальный и Т-клеточный ответ на вакцинацию, иммунологические заболевания), характеристики вируса (антигенный сдвиг, трансмиссивность, новые варианты) и факторы, связанные с вакциной, включая тип вакцины, количество доз и временной интервал между дозами, доступность вакцины. У пациентов с ММ снижение ответа на вакцину вызвано нарушением регуляции иммунитета, связанным с основным заболеванием и его лечением, пожилой возраст и сопутствующие заболевания [45]. Новые варианты коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 более трансмиссивны, чем предыдущие штаммы, бустерная вакцинация эффективна при коронавирусной инфекции вариант Омикрон, однако эффективность вакцины со временем снижается.

Национальная совместная программа по коронавирусной инфекции COVID Cohort показала данные о рисках и исходах коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 у вакцинированных пациентов с онкологией. В период с декабря 2020 г. по май 2021 г. было зарегистрировано 1460 случаев коронавирусной инфекции среди онкологических больных, частично или полностью вакцинированных мРНК-

вакцинами [45]. При солидных опухолях и гематологических заболеваниях риск тяжелого течения коронавирусной инфекции был значительно высоким (ОШ)=1,12, 95% ДИ, 1,01–1,23 и 4,64, 95% ДИ, 3,98–5,38) и тяжелого исхода (ОШ=1,33, 95% ДИ, 1,09–1,62 и 1,45, 95% ДИ, 1,08–1,95) по сравнению с другими - пациентами в зависимости от возраста, пола, расы/этнической принадлежности, вредных привычек (курение), типа вакцины и время вакцинации. Гематологические пациенты по сравнению с пациентами с солидными опухолями имели высокий риск прогрессирования коронавирусной инфекции. Риск прогрессирования коронавирусной инфекции был ниже после введения второй дозы вакцины у всех пациентов с солидными опухолями и гематологическими заболеваниями (ОШ=0,04; 95% ДИ от 0,04 до 0,05), при вакцинации мРНК-1273 Moderna по сравнению с вакциной Pfizer BNT162b2 (ОШ=0,66; 95% ДИ, от 0,62 до 0,70), особенно у пациентов с ММ (ОШ=0,35; 95% ДИ от 0,15 до 0,72). Препараты с выраженным иммунодепрессивным эффектом и ТГСК увеличивали риск прогрессирования коронавирусной инфекции у вакцинированных пациентов [45]. Данные показали, что у пациентов с ММ чаще возникает прогрессирование коронавирусной инфекции (13-15%), чем у здоровых пациентов (~4%), что связано с высоким риском госпитализации, заболеваемости и летальности [45]. У пожилых пациентов, пациентов с сопутствующими заболеваниями, получавших таргетную или химиотерапию (ХТ) отмечалось прогрессирование коронавирусной инфекции. Результаты исследования, включающего 3555 онкологических пациентов и 272 здоровых пациентов показали, что гуморальный ответ после вакцинации недостаточный. Пациенты с незначительным уровнем антител против белка SARS-CoV-2 имели с высоким риском прогрессирования коронавирусной инфекции COVID-19 и госпитализации. Целью исследования являлось оценка клинической эффективности вакцин против COVID-19 у пациентов с ММ. Наличие антител к шиповидному рецептор-связывающему домену (RBD) против SARS-CoV-2 не коррелирует с наличием нейтрализующих антител против SARS-CoV-2. 1/3 пациентов с ММ, вакцинированных двумя дозами вакцин на основе мРНК обнаружены антитела против спайка RBD, не нейтрализующие активность в отношении SARS-CoV-2. В исследовании оценивали иммунный ответ после вакцинации у пациентов с ММ. Gagelmann et al. [46] проведено 13 исследований данных 1564 пациентов, показан иммунный ответ – наличие антител 76% (95% ДИ: 67-83%) со значительной гетерогенностью ($I^2=91\%$). Результаты мета-анализа, проведенные Ito et al. [47] на подгруппах 15 исследований с данными пациентов с ММ выявили уровень серопозитивных антител 78% (95% ДИ: 69%-86%) со значительной гетерогенностью ($I^2=92\%$). У пациентов с вялотекущей ММ (SMM; 5 исследований), наблюдалась высокая частота серопозитивных антител 94% (95% ДИ: 76–100%; $I^2=87\%$), что не отличалось статистически от здоровых пациентов.

Терапия препаратами анти-CD38 вызывала снижение гуморального иммунитета. Частота нейтрализующих антител составляла 62,7% (диапазон 53,3–68,6%) после введения двух доз мРНК-вакцины SARS-CoV-2. У пациентов без терапии во время вакцинации уровень серопозитивных антител характеризовался отношением шансов (ОШ) 2,42 (95% ДИ: 1,10–5,33, низкая гетерогенность $I^2=7\%$). У пациентов с терапией моноклональными антителами анти-CD38 был низкий гуморальный иммунитет (объединенное ОШ 0,42, 95% ДИ: 0,22–0,79, $I^2=14\%$) в отношении штамма SARS-CoV-2 и в отношении вариантов альфа- и дельта-SARS-CoV-2. Пациенты, вакцинированные более 30 дней после терапии анти-CD38-препарата имели гуморальный ответ, более 3 месяцев - высокий уровень серопозитивных антител. Пациенты с высоким цитогенетическим риском имели гуморальный ответ на вакцинацию (объединенное ОШ двух исследований 0,36, 95% ДИ: 0,18–0,69, $I^2=0\%$). В исследованиях пожилой возраст, лимфопения и терапия ассоциировалось с низкой частотой ответа антител после первичной вакцинации против COVID-19 двумя дозами. Гуморальный иммунитет против SARS-CoV-2 был низким после бустерной первичной вакцинации на основе мРНК через 6 месяцев. Tegros и соавт. [13] показали, что бустерная вакцинация значительно улучшает реакцию нейтрализующих антител против уханьского штамма SARS-CoV-2 со средней активностью нейтрализации 96,7% (межквартильный диапазон 52,6–97,8%) в проспективном исследовании 167 пациентов с ММ. Половина не ответивших пациентов с ММ на первичную вакцинацию ответили после введения бустерной вакцины. Пациенты с завершённой вакцинацией наблюдались устойчивый ответ антител на бустерную вакцинацию. Бустерная инъекция с мРНК-1273 вызывала сильный гуморальный ответ по сравнению с ревакцинацией BNT162b2. Оценен иммунный ответ на ревакцинацию у 261 пациентов с ММ [46]. Бустерная вакцина (BNT162b2 или мРНК-1273) значительно увеличивала уровень антител против спайкового белка RBD, включая пациентов с низким уровнем антител перед введением третьей дозы. Оценка нейтрализующей активности в отношении вариантов SARS-CoV-2 у 100 пациентов с ММ; бустерная инъекция привела к достаточным титрам нейтрализации против Дельта и Омикрон у 64% и 29% пациентов соответственно. Третья прививка повышала уровень нейтрализующих антител против Омикрона только у 1/3 из 187 пациентов с ММ. Прогрессирование коронавирусной инфекции COVID-19 после ревакцинации зарегистрировано у 24 пациентов (13%) с низкими титрами антител против субвариантов Омикрона по сравнению с другими. Пациенты с рецидивирующей/рефрактерной ММ имели низкие нейтрализующие антитела к Омикрону после третьей прививки по сравнению с впервые диагностированными пациентами с высокими нейтрализующими титрами против штамма Ухань, так и против новых вариантов (Омикрон, Дельта, Гамма, Бета, Альфа). Иммуносупрессивная терапия, истощающая В-клетки

вовремя бустерной вакцинации, оказывала неблагоприятное влияние на нейтрализующую активность Омикрона.

Проведена оценка нейтрализующего гуморального ответа против предкового штамма SARS-CoV-2 после второй бустерной вакцинации (четвертая доза вакцины SARS-CoV-2) у пациентов с ММ [13, 21, 22]. Четвертая доза была введена через 6 месяцев после третьей вакцины и восстановила нейтрализующую активность в отношении штамма SARS-CoV-2 до уровней, достигнутых после первой ревакцинации (медиана 96%). Хотя лечение анти-CD38 антителами не ухудшало гуморальный ответ после второй бустерной иммунизации, таргетная анти-BCMA (антигены созревания В-клеток) терапия белантамабом мафодотином оставалась неблагоприятным прогностическим фактором. Исследования [47] подтвердили, что многократные бустерные дозы вакцины могут обеспечить эффективную защиту от коронавирусной инфекции COVID-19 даже при интенсивной анти-CD38-терапии у пациентов с ММ высокого риска. Исследования показали, что у пациентов с ММ наблюдается дефектный клеточный ответ на вакцинацию коронавирусной COVID-19, так первоначальная схема двухдозной вакцинации приводит к снижению уровня SARS-CoV-2-специфических CD4+Т-клеток, но не CD8+Т-клеток, по сравнению со здоровыми пациентами. 3-летний анализ исследований показал, что в среднем частота положительного ответа Т-лимфоцитов составила 44,2% (34,2–48,5%) после введения двух доз вакцин на основе мРНК [47]. После бустерной вакцинации у пациентов с ММ наблюдался выраженный цитокиновый ответ, опосредованный CD4+Т-клетками, против штаммов SARS-CoV-2, Дельта и Омикрон. Спайк-специфические ответы CD8+Т-клеток на бустерную вакцинацию были переменными и зависели от иммунного статуса каждого пациента. Протокол лечения во время вакцинации оказывал влияние на клеточные реакции. У пациентов с ММ, получавших моноклональные антитела анти-CD38 или биспецифические активаторы Т-клеток анти-BCMA, наблюдался плохой иммунный ответ CD4+ Т-клеток. У части пациентов, получающих лечение анти-CD38 наблюдался отсроченный ответ антител, коррелирующий с низким количеством регуляторных Т-клеток. Реакция Т-клеток на новые варианты SARS-CoV-2 снижала тяжесть заболевания при прогрессировании коронавирусной инфекции. Иммунитет после перенесенной инфекции Омикрон SARS-CoV-2 и вакцинация может защищать от инфекции новых вариантов. Уровень иммунного ответа штаммов SARS-CoV-2 выше после инфицирования, чем после вакцинации. Коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов с ММ во время терапии вызывает выраженный гуморальный ответ по сравнению с вакцинацией 2-мя дозами. У пациентов с ММ, инфицированные SARS-CoV-2 до вакцинации имели высокий уровень антител, чем не болевшие пациенты [47]. Сезонный грипп может привести к тяжелым респираторным заболеваниям, особенно

у пациентов с ослабленным иммунитетом, включая пациентов с ММ [47]. Вакцинация от гриппа через 30 дней после тандемной высокодозной ХТ приводила к высокому серологическому гемагглютининовому ингибированию титров и стойкому гриппозно-специфическому иммунитету у пациентов с дискразиями плазматических клеток. Поэтому пациентам с ММ рекомендуется две дозы вакцинации от гриппа с интервалом в один месяц, с возможным одновременным введением вакцин от коронавирусной инфекции. Вакцинация и профилактические меры против коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 показали свою эффективность.

Лечение пациентов с ММ и коронавирусной инфекции COVID-19

Среди плазмноклеточных опухолей в настоящее время выделяют [1, 49]:

- моноклональную гаммапатию неясного генеза (не Ig-M тип);
- моноклональную гаммапатию неясного генеза с вовлечением легких цепей;
- плазмноклеточную (множественную) миелому;
- варианты плазмноклеточной миеломы: вялотекущую (асимптоматическую) – миелому, несекретирующую миелому и плазмноклеточный лейкоз;
- плазмоцитому.

Классификация ММ по стадиям и по факторам риска была предложена еще в 1975 г. В. Durie и S. Salmon, [1], которая после заменена на международную систему стадирования (International Staging System – ISS) [1]. В 2014 г. ISS была пересмотрена (revised ISS; R-ISS). Кроме показателей $\beta 2$ -микроглобулина и альбумина сыворотки R-ISS учитывает наличие неблагоприятных хромосомных аномалий и высокий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ). В настоящее время основное диагностическое значение имеет выявление молекулярно-генетических поломок, которые способствуют более раннему началу адекватной персонализированной противоопухолевой терапии. Также, выявленные генетические поломки в дальнейшем становятся маркерами для отслеживания минимальной остаточной болезни [1].

Эталоном лечения пациентов с ММ является сочетание моноклональных антител, иммуномодуляторов (Даратумаб, Элотузумаб Бортезомиб, Леналидомид). Группы по изучению ММ провели 6 больших клинических исследований, посвященных разработке оптимального протокола - курса ХТ, таких как Vd + panobinostat, Vd + daratumumab, KRd, Ird, Rd + daratumumab, Rd + elotuzumab, с включением новых таргетных препаратов и расширением показаний для проведения аутологичной трансплантации костного мозга.

Применение пероральных противовирусных препаратов, включая нирматрелвир/ритонавир (паксловид) и молнупиравир (лагеврио) у амбулаторных пациентов с COVID-19 и высоким риском тяжелого заболевания улучшило результаты лечения пациентов снижение госпитализации и летальности в течение 1 месяца. Анализ исследования PANORAMIC в Великобритании показал, что добавление молнупи-

равира в стандартную помощь пациентам с ММ и коронавирусной инфекции COVID-19 в течение первых 5 дней не улучшало исход пациентов по госпитализации и летальности от COVID-19. 90% пациентов получили 3-х кратно прививку и у всех отмечалось тяжелое течение заболевания. Исследования *in vitro* показали, что нирматрелвир/ритонавир и молнупиравир эффективны при лечении коронавирусной инфекции варианты Омикрон BA.2.12.1, BA.4, BA.5, XBB и XBB.1.5.

В проспективном исследовании при оценке эффективности и безопасности пероральных противовирусных препаратов у 169 пациентов с ММ и коронавирусной инфекции вариант Омикрон [48]. Все пациенты получили три дозы вакцины на основе мРНК, 139 пациентов получали лечение ритонавиром-нирматрелвиром, а остальные 30 пациентов - молнупиравиром. У 149 пациентов (88,2%) была легкая инфекция, у 15 (8,9%) - умеренная инфекция и у 5 (3%) - тяжелая форма COVID-19. Различий в степени тяжести коронавирусной инфекции между 2 противовирусными препаратами не наблюдалось. У пациентов с тяжелым течением заболевания уровень нейтрализующих антител был низкий до коронавирусной инфекции по сравнению с пациентами с легким течением заболевания ($p = 0,04$). Пациенты, получавшие белантамаб мафодотин имели высокий риск тяжелого течения коронавирусной инфекции ($p < 0,001$). Аналогичные результаты были получены при исследовании 15 пациентов с ММ и коронавирусной инфекции, получавших противовирусные препараты. 15% пациентов не могут получать ритонавир-нирматрелвир из-за сопутствующего лечения, в этом случае рекомендуется ремдесивир; в амбулаторных условиях в течение 3 дней ежедневно с 7 дня после появления симптомов, в стационарных условиях в течение 5 дней ежедневно. Доклинические данные показали, что ремдесивир эффективный при коронавирусной инфекции варианты Омикрон, включая XBB и XBB.1.5. Применение Ремдесивира ограничено у пациентов с тяжелой хронической почечной недостаточностью. Реконвалесцентная плазма после коронавирусной инфекции COVID-19 с высокими титрами антител против SARS-CoV-2 разрешена для лечения коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с ММ – при иммуносупрессии. Определение показаний и время введения реконвалесцентной плазмы являются важными факторами, которые следует учитывать. Отсутствуют исследования по применению реконвалесцентной плазмы у пациентов с ММ и коронавирусной инфекции варианта Омикрон [48].

Принимая во внимание, что большинство симптомов коронавирусной инфекции COVID-19 длятся менее 10 дней, терапию ММ можно отложить на 7–10 дней с момента постановки диагноза COVID-19, как и при лечении других инфекций. Тяжелые и осложненные случаи COVID-19 могут потребовать более длительных перерывов в лечении, длительной госпитализации и интенсивной терапии.

Собственный опыт

За период с 2020 по 2021 гг. во время пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 в гематологическое отделение ГБУЗ ГКБ № 52 было госпитализировано 90 пациентов с ММ и коронавирусной инфекцией COVID-19 [50]. Для оценки эффективности проводимых схем терапии проведен анализ данных пациентов с ММ и коронавирусной инфекции Covid-19. Медиана возраста составила 60-65 (35–88) лет, из них 30 (33%) пациента - мужчины, 60 (67%) – женщины. 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). По показаниям пациенту проводили специфическую противоопухолевую терапию по поводу ММ и лечение коронавирусной инфекции одновременно. В зависимости от стадии заболевания по классификации Durie–Salmon распределение пациентов было следующим: I стадия – 3 % (n = 3), IIA стадия – 16 % (n = 14), IIB стадия – 4 % (n = 3), IIIA стадия – 31 % (n = 28), IIIB 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). По степени поражения легочной ткани пациенты распределены: 0 степень по данным КТ выявлена у 4 % (n = 3) пациентов, I степень – у 7 % (n = 6), II степень – у 30 % (n = 27), III степень – у 39 % (n = 35), IV степень – у 20 % (n = 18). Основным методом лечения коронавирусной инфекции была противовирусная, антикоагулянтная терапия, трансфузия свежезамороженной плазмы реконвалесцентов с высоким титром антител, введение генноинженерных биологических препаратов и моноклональных антител, при необходимости – антибактериальная, противогрибковая гормональная терапия.

Показатель ранней летальности пациентов с ММ и коронавирусной инфекции Covid-19 составил 27% (n=24): 11 (46 %) пациентов были в дебюте множественной миеломы, 10 (41 %) – имели рефрактерное течение основного заболевания, 3 (13 %) – находились в ремиссии [50]. Основной причиной ранней летальности была коронавирусная инфекция

COVID-19 поступили с тяжелыми степенями поражения легких (III–IV степени по данным КТ). Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток костного мозга была выполнена 2 (2%) пациентам с ММ. Пациентам проводилась специфическая противоопухолевая терапия в сочетании с лечением коронавирусной инфекции. 38 пациентам в возрасте медиана более 60 лет проводилась терапия Бортезомибом с курсами ХТ, 15 пациентам в возрасте медиана более 60 лет проводилась терапия Леналидомид с курсами ХТ, 10 пациентам в возрасте медиана более 60 лет проводилась терапия курсами моноклональные антитела, 18 пациентам (медиана возраста 76 лет) проводилась сопроводительная терапия, так как проведение курсов ХТ им было противопоказано из-за тяжести состояния, высокого риска летальных осложнений. Результаты лечения пациентов с ММ и коронавирусной инфекцией Covid-19 показали, что частота продолжительной ремиссии составила 40%, ранняя летальность – 27%, рефрактерность к проводимой терапии – 24%.

Присоединение коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с ММ значительно ухудшала прогноз жизни. Пожилой возраст, сопутствующие заболевания, течение ММ вне ремиссии, критическое течение коронавирусной инфекции COVID-19, прерывание лечения без последующего возобновления это факторы, ухудшающие прогноз жизни [50]. У пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 и ММ наиболее оптимальной тактикой лечения является временная отмена курса ХТ с последующим возобновлением после регресса вирусной инфекции (и в дебюте заболевания и когда ХТ уже проводится). Однако, при отсутствии возможности отложить курс ХТ, лечение может и должно быть проведено с обеспечением адекватной сопроводительной терапии одновременно с этиологической и патогенетической терапией коронавирусной инфекции COVID-19. Даже при наличии гематологических противопоказаний у пациентов с ММ, лечение коронавирусной инфекции COVID-19 должно проводиться в полном объеме согласно клиническим рекомендациям по лечению коронавирусной инфекции COVID-19.

Заключение

Таким образом, пациенты с ММ подвержены высокому риску тяжелого течения коронавирусной инфекции COVID-19 и летальности, однако этот риск ниже по сравнению с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 и Дельта. По данным исследований, факторами риска летальности при коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с ММ являются пожилой возраст, мужской пол, неконтролируемое/активное заболевание и/или высокий риск ММ, сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистые, легочные и почечные), воспалительные реакции, этническая / расовая принадлежность, тяжелое / критическое течение коронавирусной инфекции COVID-19, пребывание в отделении интенсивной терапии, количество лимфоцитов, статус вакцинации и предшествующая системная противоопухо-

левая терапия (анти-BCMA). Появление новых вирусных мутаций коронавирусной инфекции COVID-19 снижает тяжесть течения заболевания. Пациенты с ММ, получающие терапию анти-BCMA не отвечают на вакцинацию и имеют риск развития тяжелого течения и прогрессии коронавирусной инфекции, подтверждает отсутствие иммунного от-

вета некоторых вариантов Омикрон. Пациенты с ММ должны быть вакцинированы обновленными бустерными вакцинами на основе мРНК, адаптированные к Омикрону. При коронавирусной инфекции COVID-19 пациентам с ММ следует назначать пероральные эффективные противовирусные препараты или ремдесивир.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Mendeleeva L.P., Votyakova O.M., Rextina I.G., et al. Множественная миелома. Клинические рекомендации // Современная Онкология. 2020. Т. 22, № 4. С. 6–28. [Mendeleeva L.P., Votyakova O.M., Rekhtina I.G., et al. Multiple Myeloma. Clinical Guidelines. *Sovremennaya Onkologiya = Journal of Modern Oncology*. 2020;22;4:6–28 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200457.
- Ludwig H., Delforge M., Facon T., et al. Prevention and Management of Adverse Events of Novel Agents in Multiple Myeloma: A Consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia*. 2017;18. doi: 10.1038/leu.2017.353.
- Ivana von Metzler I., Campe J., Huenecke S., et al. COVID-19 in Multiple-Myeloma Patients: Cellular and Humoral Immunity Against SARS-CoV-2 in a Short- and Long-Term View. *J Mol Med (Berl)*. 2022;100;3:463–470. doi: 10.1007/s00109-021-02114-x.
- Blimark C., Holmberg E., Mellqvist UH., et al. Multiple Myeloma and Infections: a Populationbased Study on 9253 Multiple Myeloma Patients. *Haematologica*. 2015;100;1:107–13. doi: 10.3324/haematol.2014.107714.
- Blimark C., Holmberg E., Mellqvist UH., Landgren O., Bjorkholm M., Hultcrantz M., et al. Multiple Myeloma and Infections: a Population-Based Study on 9253 Multiple Myeloma Patients. *Haematologica*. 2015;100:107–113.
- Sorrig R., Klausen T.W., Salomo M., Vangsted A., Gimsing P. Risk Factors for Infections in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients: a Danish Retrospective Nationwide Cohort Study. *Eur J Haematol*. 2019;102:182–90.
- Raje N.S., Anaissie E., Kumar S.K., Lonial S., Martin T., Gertz M.A., et al. Consensus Guidelines and Recommendations for Infection Prevention in Multiple Myeloma: a Report from the International Myeloma Working Group. *Lancet Haematol*. 2022;9:e143–61.
- Ho M., Zanwar S., Buadi F.K., Ailawadhi S., Larsen J., Bergsagel L., 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;98:49–55.
- Chen M., Zhao Y., Xu C., Wang X., Zhang X., Mao B. Immunomodulatory Drugs and the Risk of Serious Infection in Multiple Myeloma: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Observational Studies. *Ann Hematol*. 2018;97:925–944.
- Basler M., Lauer C., Beck U., Groettrup M. The Proteasome Inhibitor Bortezomib Enhances the Susceptibility to Viral Infection. *J Immunol*. 2009;183:6145–6150.
- Nahi H., Chrobok M., Gran C., Lund J., Gruber A., Gahrton G., et al. Infectious Complications and NK Cell Depletion Following Daratumumab Treatment of Multiple Myeloma. *PLoS One*. 2019;14:e0211927.
- Zhou D., Wang Y., Cheng H., Zhu L., Chen W., Li H., et al. Factors Associated with Infection Events after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Infect Chemother*. 2023;29:179–185.
- Ludwig H., Boccadoro M., Moreau P., San-Miguel J., Cavo M., Pawlyn C., et al. Recommendations for Vaccination in Multiple Myeloma: a Consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia*. 2021;35:31–44.
- Terpos E., Engelhardt M., Cook G., Gay F., Mateos M.V., Ntanasis-Stathopoulos I., 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;34:2000–2011.
- Martinez-Lopez J., Hernandez-Ibarburu G., Alonso R., Sanchez-Pina J.M., Zamanillo I., Lopez-Munoz N., et al. Impact of COVID-19 in Patients with Multiple Myeloma Based on a Global Data Network. *Blood Cancer J*. 2021;11:198.
- Pagano L., Salmanton-Garcia J., Marchesi F., Busca A., Corradini P., Hoenig M., et al. COVID-19 Infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA) *J Hematol Oncol*. 2021;14:168.
- Song Q., Bates B., Shao Y.R., Hsu F.C., Liu F., Madhira V., et al. Risk and Outcome of Breakthrough COVID-19 Infections in Vaccinated Patients with Cancer: Real-World Evidence from the National COVID Cohort Collaborative. *J Clin Oncol*. 2022;40:1414–27.
- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708–1720.
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., et al. Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506.
- Yousif E., Premraj S. A Review of Long COVID with a Special Focus on Its Cardiovascular Manifestations. *Cureus*. 2022.
- Patel U.K., Mehta N., Patel A., Patel N., Ortiz J.F., Khurana M., et al. Long-Term Neurological Sequelae among Severe COVID-19 Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2022.
- Korompoki E., Gavriatopoulou M., Hicklen R.S., Ntanasis-Stathopoulos I., Kastritis E., Fotiou D., et al. Epidemiology and Organ Specific Sequelae of Post-Acute COVID19: a Narrative Review. *J Infect*. 2021;83:1–16.
- Korompoki E., Gavriatopoulou M., Fotiou D., Ntanasis-Stathopoulos I., Dimopoulos M.A., Terpos E. Late-Onset Hematological Complications Post COVID-20: an Emerging Medical Problem for the Hematologist. *Am. J. Hematol*. 2022;97:119–28.
- 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 Hematological Malignancies in Italy: a Retrospective, Multicentre, Cohort Study. *Lancet Haematol*. 2020;737–745.
- Martinez-López J., Mateos MV., Encinas C., et al. Multiple Myeloma and SARS-CoV-2 Infection: Clinical Characteristics and Prognostic Factors of Inpatient Mortality. *Blood Cancer J*. 2020;10:103. doi: 10.1038/s41408-020-00372-5.
- Padala S.A., Barsouk A., Barsouk A., et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med. Sci. (Basel)*. 2021;9;1:3. doi: 10.3390/medsci9010003.
- Hultcrantz M., Richter J., Rosenbaum C., et al. COVID-19 Infections and Outcomes in Patients with Multiple Myeloma in New York City: a Cohort Study from Five Academic Centers. *MedRxiv [Preprint]*. 2020:2020.06.09.20126516. doi: 10.1101/2020.06.09.20126516.
- Liang W., Guan W., Chen R., et al. Cancer Patients in SARS-CoV-2 Infection: a Nationwide Analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21;3:335–337. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
- Dai M., Liu D., Liu M., et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study During the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov*. 2020;10;6:783–791. doi:10.1158/2159-8290.CD-20-0422.
- Martinez-Lopez J., Hernandez-Ibarburu G., Alonso R., et al. Impact of COVID-19 in Patients with Multiple Myeloma Based on a Global Data Network. *Blood Cancer J*. 2021;11;12:198. doi:10.1038/s41408-021-00588-z.
- Chari A., Samur M.K., Martinez-Lopez J., et al. Clinical Features Associated with COVID-19 Outcome in Multiple Myeloma: First Results from the International Myeloma Society Data Set. *Blood*. 2020;136;26:3033–3040. doi: 10.1182/blood.2020008150.
- Munshi N.C., Anderson K.C. Don't Compromise Myeloma Care Due to COVID-19 Pandemic!. *Blood Cancer Discov*. 2020;1;3:218–220. doi:10.1158/2643-3230.BCD-20-0151.
- Salje H., Tran Kiem C., Lefrançois N., et al. Estimating the Burden of SARS-CoV-2 in France. *Science*. 2020;369;6500:208–211.
- Haitao T., Vermunt J.V., Abeykoon J., et al. COVID-19 and Sex Differences: Mechanisms and Biomarkers. *Mayo Clin Proc*. 2020;95;10:2189–2203. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.07.024.
- Wang B., Van Oekelen O., Mouhieddine T.H., et al. A Tertiary Center Experience of Multiple Myeloma Patients with COVID-19: Lessons Learned and the Path Forward. *J. Hematol Oncol*. 2020;13;1:94. doi:10.1186/s13045-020-00934-x.
- Krejci M., Pour L., Adam Z., et al. Outcome of COVID-19 Infection in 50 Multiple Myeloma Patients Treated with Novel Drugs: Single-

- Center Experience. *Ann Hematol.* 2021;100:10:2541-2546. doi:10.1007/s00277-021-04594-w.
36. Pinato D.J., Zambelli A., Aguilar-Company J., et al. Clinical Portrait of the SARS-CoV-2 Epidemic in European Cancer Patients. *Cancer Discov.* 2020;10:10:1465-1474. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0773.
 37. Rivera D.R., Peters S., Panagiotou O.A., et al. Utilization of COVID-19 Treatments and Clinical Outcomes among Patients with Cancer: a COVID-19 and Cancer Consortium (CCC19) Cohort Study. *Cancer Discov.* 2020;10:10:1514-1527. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0941.
 38. Engelhardt M., Shoumariyeh K., Rösner A., et al. Clinical Characteristics and Outcome of Multiple Myeloma Patients with Concomitant COVID-19 at Comprehensive Cancer Centers in Germany. *Haematologica.* 2020;105:12:2872-2878. doi: 10.3324/haematol.2020.262758.
 39. Liu C., Zhao Y., Okwan-Duodu D., Basho R., Cui X. COVID-19 in Cancer Patients: Risk, Clinical Features, and Management. *Cancer Biol Med.* 2020;17:3:519-527. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0289.
 40. Huang C.T., Liu C.J., Ko P.S., et al. Risk Factors and Characteristics of Blood Stream Infections in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *BMC Infect Dis.* 2017;17:1:33. doi: 10.1186/s12879-016-2155-1.
 41. Kuderer N.M., Choueiri T.K., Shah D.P., et al. Clinical Impact of COVID-19 on Patients with Cancer (CCC19): a Cohort Study. *Lancet.* 2020;39:10241:1907-1918.
 42. Ajai Chari, Mehmet Kemal Samur, Joaquin Martinez-Lopez et al. Clinical Features Associated with COVID-19 Outcome in Multiple Myeloma: First Results from the International Myeloma Society Data Set. *Blood.* 2020;136:26:3033-3040. doi: 10.1182/blood.2020008150.
 43. Pagano L. EPICOVIDEHA Survey: COVID-19 Infections in Patients with Haematological Malignancies – Results from EHA-IDWP Registry. *European Hematology Association 2021 Virtual Congress*; Jun 9–17, 2021; Virtual.
 44. Salmanton-García J. Busca A. Cornely O.A., et al. EPICOVIDEHA: A Ready to Use Platform for Epidemiological Studies in Hematological Patients with COVID-19. *HemaSphere.* 2021;5;7:e612. DOI: 1097/HS9.0000000000000612.
 45. Heinz Ludwig, Pieter Sonneveld, Thierry Facon, et al. COVID-19 Vaccination in Patients with Multiple Myeloma: a Consensus of the European Myeloma Network. *The Lancet.* 2021;8;12:E934-E946 DOI:https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00278/.
 46. Nico Gagelmann, Francesco Passamonti, Christine Wolschke et al. Antibody Response after Vaccination Against SARS-CoV-2 in Adults with Hematological Malignancies: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Haematologica.* 2022;107;8:1840-1849. DOI: 10.3324/haematol.2021.280163.
 47. Mahya Shabani, Parnian Shobeiri, Shadi Nouri, Zahra Moradi, Robel Assefa Amenu, Mohammad-Mehdi Mehrabi Nejad & Nima Rezaei. Risk of Flare or Relapse in Patients with Immune-Mediated Diseases Following SARS-CoV-2 Vaccination: a Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Medical Research.* 2024;29:55.
 48. Faustini S.E., Hall A., Brown S., Roberts S., Hill H., Stamataki Z., (PITCH) consortium, Jenner M.W., Owen R.G., Pratt G., Cook G., Richter A., Drayson M.T., Kaiser M.F., Heaney J.L.J., Faustini S.E., et al. Immune Responses to COVID-19 Booster Vaccinations in Intensively Anti-CD38 Antibody Treated Patients with Ultra-High-Risk Multiple Myeloma: Results from the Myeloma UK (MUK) Nine OPTIMUM Trial. *Br J Haematol.* 2023;201;5:845-850. doi: 10.1111/bjh.18714.
 49. Галанин В.В., Демко И.В., Бахтина В.И., Гордо А.А., Белоногов Д.В., Кочергина Е.С. COVID-19 инфекция у пациентов с множественной миеломой (обзорная статья) // Бюллетень медицинской науки. 2022. Т. 4, № 28. С. 116-127. [Galanin V.V., Demko I.V., Bakhtina V.I., Gordo A.A., Belonogov D.V., Kochergina E.S. COVID-19 Infection in Patients with Multiple Myeloma (Review Article). *Вуллетен' Medicinskoy Nauki.* 2022;4;28:116-127 (In Russ.)].
 50. Якимец В.Н., Желнова Е.И., Мисюрин Е.Н. и др. Клинические особенности и тактика лечения больных множественной миеломой во время пандемии COVID-19. *Онкогематология.* 2023. Т. 18, № 4. С. 86–90. [Yakimets V.N., Zhelnova E.I., Misyurina E.N., et al. Clinical Features and Treatment Strategy for Patients with Multiple Myeloma During the COVID-19 Pandemic. *Onkogematologiya = Oncohematology.* 2023;18;4:86–90 (In Russ.)]. DOI: https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4(Suppl)-86-90.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 23.03.2024. Принята к публикации: 16.04.2024.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 23.03.2024. Accepted for publication: 16.04.2024

И.Н. Посохов¹, О.С. Орлова^{1,2}, Е.А. Суходолова², А.В. Лысцева²

ОЦЕНКА ТОЧНОСТИ АВТОМАТИЧЕСКОГО СФИГМОМАНОМЕТРА С МАНЖЕТОЙ ДИАПАЗОНА «17-22» ПРИ ИЗМЕРЕНИЯХ У ВЗРОСЛЫХ ЛЮДЕЙ С ОКРУЖНОСТЬЮ ПЛЕЧА 22 САНТИМЕТРА И МЕНЕЕ

¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва²ФГАОУ ВО "Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова" МЗ РФ, Москва

Контактное лицо: Лысцева Александра Васильевна: aleksandra.lyst@gmail.com

Резюме

Для оценки точности сфигмоманометра в соответствии с универсальным стандартом Ассоциации по развитию медицинского оборудования/Европейского общества гипертонии/Международной организации по стандартизации (ААМ/ESH/ISO) (ISO 81060-2: 2018) в специальной группе взрослых людей с окружностью плеча 22 см и менее было отобрано 37 добровольцев. Использован OMRON M2 Basic (HEM-7121), ранее валидированный в общей группе населения, с манжетой HEM CS24, рассчитанной на окружность плеча 17–22 см. Последовательные измерения проводились с помощью тестируемого устройства и стандартного ртутного сфигмоманометра, всего получено и проанализировано 108 наборов измерений. В соответствии с критерием 1 валидации средняя разница и стандартное отклонение составили $-7,81 \pm 5,20 / -10,66 \pm 5,48$ мм рт ст. При исследовании данной специальной группы с использованием HEM-7121 и манжеты HEM CS24 выявлено, что результаты не соответствуют требованиям стандарта ISO 81060-2: 2018.

Ключевые слова: ААМ/ESH/ISO 81060-2:2018, сфигмоманометр, измерения артериального давления, гипертензия, валидация

Для цитирования: Посохов И.Н., Орлова О.С., Суходолова Е.А., Лысцева А.В. Оценка точности автоматического сфигмоманометра с манжетой диапазона «17-22» при измерениях у взрослых людей с окружностью плеча 22 сантиметра и менее // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №2. С. 53–56. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-2-53-56

I.N. Posokhov¹, O.S. Orlova^{1,2}, E.A. Sukhodolova², A.V. Lystseva²

Validation of an Automatic Sphygmomanometer with Cuff Range of “17-22” for Measurements in Adults with Upper Arm Circumference of 22 Centimeters or Less

¹International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Contact person: Lystseva Aleksandra Vasilevna: aleksandra.lyst@gmail.com

Abstract

To validate a blood pressure (BP) monitor according to the Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Universal Standard (ISO 81060-2:2018) in a special population of adults with an upper arm circumference of 22 cm or less 37 subjects were recruited. The previously validated in general population OMRON M2 Basic (HEM-7121) was used with a HEM CS24 cuff designed for an upper arm circumference of 17–22 cm. Sequential measurements of BP were obtained using the test device and the standard mercury sphygmomanometer. A total of 108 sets of comparison data were obtained and analyzed. According to the validation criterion 1, the mean \pm SD of the differences was $-7.81 \pm 5.20 / -10.66 \pm 5.48$ mmHg. In this special group HEM-7121 and HEM CS24 do not meet the requirements of ISO 81060-2:2018.

Keywords: AAMI/ESH/ISO 81060-2:2018, blood pressure monitor, blood pressure measurement, hypertension, validation

For citation: Posokhov IN, Orlova OS, Sukhodolova EA, Lystseva AV. Validation of an Automatic Sphygmomanometer with Cuff Range of “17-22” for Measurements in Adults with Upper Arm Circumference of 22 Centimeters or Less A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.2:53-56. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-2-53-56

Введение

В настоящее время широкое распространение получили автоматические «осциллометрические» сфигмоманометры. Для клинической практики фундаментальное значение имеет их точность, так как это важно для безошибочного определения артериальной гипертензии либо гипотензии. Работа электронных алгоритмов абсолютно всех автоматических сфигмоманометров скрывается производителями как друг от друга, так и от практикующих врачей. Это обуславливает необходимость клинической валидации (то есть проверки точности) каждого устройства перед использованием его в медицинских целях [1]. Стандарты валидационных исследований, созданные в конце прошлого столетия [2], в наши дни реализуется в согласованности ключевых аспектов процедуры валидации в едином универсальном международном протоколе, реализуемом ассоциацией по развитию медицинского оборудования США (ААМ), европейским обществом гипертензии (ESH)

и международной организацией по стандартизации (ISO), отражённом в стандарте ISO 81060-2:2018 [3].

Работа над универсальным протоколом ААМІ/ESH/ISO всё ещё идёт в настоящее время [1]. Так, в одной из недавних публикаций указывается, что устройства, успешно валидированные при исследовании общей группы населения, могут оказаться не соответствующими стандарту при испытании в специальных группах [4]. Дополнительно к уже обозначенным специальным группам, в которых необходимы отдельные валидационные исследования (дети, беременные женщины), к новым специальным группам отнесли подростков в возрасте 12–18 лет, пациентов с хронической болезнью почек. Авторы этой публикации призвали научную общественность проводить исследования в других потенциальных специальных группах [4]. Список таких потенциальных групп довольно обширен [1].

В соответствии с этим, мы поставили цель: руководствуясь стандартом ISO 81060-2:2018, изучить точность валидированного в общей популяции сфигмоманометра при его использовании у взрослых людей, окружность плеча которых меньше или равна 22 см.

Материалы и методы

Добровольцы

Участниками исследования являлись добровольцы – студенты Национального Исследовательского Медицинского Университета им. Н.И. Пирогова. Критериями для включения являлись: первый – возраст старше 18 лет, второй – окружность плеча менее 22 см. Мы исключили участников с аритмией; тех, у кого звук Короткова [пятая фаза (K5)] был не слышен, что приводило к нечеткости диастолического артериального давления (АД); тех, кто говорил или двигался в течение всей процедуры; тех, у кого были колебания в течение исследования АД > 12/8 мм рт.ст.; а также тех, у кого наблюдались отличия

АД > 4 мм рт.ст. между измерениями двух исследователей одновременно.

Устройство

Устройство OMRON M2 Basic (HEM 7121) (Omron Healthcare Co. Ltd, Kyoto, Япония) (рис. 1), по заявлению производителя, является полным аналогом HEM-7130, успешно валидированного в общей группе [5]. Оно представляет собой автоматический осциллометрический сфигмоманометр с жидкокристаллическим дисплеем, предназначенный для измерения АД на плече на основе технологии IntelliSense. Диапазон измерений давления 0 – 299 мм рт.ст., частоты пульса 40 – 180 уд./мин. Габаритные размеры электронного блока 129 × 103 × 80 мм (ширина × высота × глубина). Масса электронного блока 255 г. Объём памяти составляет 30 измерений. Устройство совместимо с малой манжетой Omron CS2.

Использована манжета HEM CS24 (Omron Healthcare Co. Ltd, Kyoto, Japan) для руки окружностью от 17 до 22 см.

Процедура валидации

Для проведения этого исследования два наблюдателя (Е.А.С. и А.В.Л.), имеющие сертификаты надлежащей клинической практики (GCP), прошли подготовку по измерению АД ртутным сфигмоманометром, также – проверку навыков и обучение технологии использования испытуемого устройства. Руководители (И.Н.П. и О.С.О) обновили сертификаты GCP до начала исследования.

Каждый доброволец перед исследованием отдыхал, сидя на стуле, и получал инструкции на период проведения измерений: не говорить, не двигаться и держать обе ноги на полу. Вначале проводили один симуляционный тест (ртутный сфигмоманометр), чтобы подтвердить, что наблюдатели могут нормально слышать тоны Короткова [особенно пятую фазу (K5)] для определения САД и ДАД; наблюдатели одновременно использовали двойной стетоскоп с Y-образной трубкой и записывали свои данные



Рис. 1. Сфигмоманометр OMRON M2 Basic (HEM 7121) и манжета HEM CS24.

Fig. 1. OMRON M2 Basic (HEM 7121) sphygmomanometer with HEM CS24 cuff.

так, чтобы во время исследования не видеть записи друг друга. Если их интерпретации тонов Короткова соответствовали критериям стандартного протокола, предпринимались следующие шаги, в которых АД поочередно измерялось с использованием ртутного сфигмоманометра (два наблюдателя, четыре группы показаний) и тестового устройства (супервайзер, три показания) [1]. Супервайзер (И.Н.П.) измерял обхват руки испытуемого перед тестом, проверял данные двух наблюдателей и при необходимости давал команду повторять цикл измерений.

Между двумя измерениями соблюдалась пауза не менее 1 минуты.

Анализ данных

Данные выражались в виде среднего значения \pm стандартное отклонение (SD); для каждого участника в качестве референтных данных рассчитывалось среднее значение АД из 4 значений, полученных двумя наблюдателями при предшествующих и последующих тестовым измерениях ртутным сфигмоманометром, затем вычисляли критерии 1 и 2 согласно формулам, указанным в стандарте ISO 81060-2:2018. По критерию 1 устройство считается валидированным, если средняя (по всем парам стандартных и тестовых измерений) разница показателей ртутного и испытуемого устройства не превышает 5 мм рт. ст., а SD этих разниц не превышает 8 мм рт. ст. Соответствию критерию 2 определяется по табличным значениям, учитывающим SD отличий средней разницы у каждого пациента от средней разницы в критерии 1, если он выполняется [3].

Также для отображения соответствия между тестовым устройством и эталонным сфигмоманометром построены диаграммы рассеяния Бланда-Альтмана.

Таблица 1

Характеристика участников исследования (n=37) Characteristics of the study participants (n = 37)I

Показатель	Среднее \pm SD	Диапазон
Средний возраст, лет	20,14 \pm 2,23	18–28
Окружность плеча, см	21,04 \pm 0,98	18,5–22
Артериальное давление систолическое, мм рт. ст.	116,58 \pm 8,11	101–136
Артериальное давление диастолическое, мм рт. ст.	79,20 \pm 7,75	59–97,5

Таблица 2

Результаты валидационного анализа Validation study results

	Рекомендованное значение	Полученные значения	
		Систолическое АД	Диастолическое АД
Критерий 1			
Средняя разница АД, мм рт. ст.	≤ 5	-7,81	-10,66
Стандартное отклонение разницы АД, мм рт. ст.	≤ 8	5,20	5,48
Результат		Не соответствует	Не соответствует

Полученные результаты

Согласно протоколу ISO, так как устройство НЕМ 7121 ранее было успешно валидировано в общей группе, в специальную группу набиралось не менее 35 человек. Из 39 набранных добровольцев было проанализировано 37 участников. Два участника были исключены по причине отличия показателей наблюдателя 1 и 2 в САД или ДАД > 4 мм рт. ст. или разброса эталонного артериального давления $> 12/8$ мм рт. ст. для САД/ДАД во время процедуры. У 3 участников (8,11 %) исключено по 1 (из 3) набору измерений по этим же причинам. Всего проанализировано 108 наборов измерений. Характеристика добровольцев представлена в табл. 1.

Все добровольцы были женского пола.

Данные валидационного анализа (37 добровольцев, 108 наборов сравнительных данных) представлены в табл. 2, различия между показаниями НЕМ 7121 и ртутным сфигмоманометром АД (систолическое/диастолическое) составили $-7,81 \pm 5,20/-10,66 \pm 5,48$ мм рт. ст.

Так как критерий 1 не соблюден (разница средних значений составляет более 5 мм рт. ст.), критерий 2 не вычислялся. Это означает, что тестовое устройство не соответствует критериям валидации 1 и 2. Диаграммы рассеяния Бланда-Альтмана, соотносящие разницы АД электронного (тестового) и эталонного сфигмоманометров со средними значениями соответствующих измерений, показаны на рисунках 2А и 2В.

В течение всего исследования не было никаких сбоев в работе тестируемого устройства.

Обсуждение

Как показано на рис. 2, хотя точки разброса АД и распределились сбалансированно относительно линии средней разницы, но преимущественно они лежали ниже нулевого значения. Пределы согласия тест-прибора и эталонного сфигмоманометра включали значения от 2,98 до -18,01 мм рт. ст. для систолического АД и от 0,08 до -21,41 мм рт. ст. для диастолического. Примечательно, что 4 точки (3,7 %) систолического АД находились вне +1,96 стандартного отклонения, в то время как 6 точек (5,6 %) диастолического АД – вне -1,96 стандартного отклонения. Можно отметить, что диастолическое АД отклонялось в сторону более низких значений в большей степени, чем систолическое.

Исследование показало, что испытуемое устройство в специальной группе взрослых людей с окружностью руки 22 см и менее не соответствует крите-

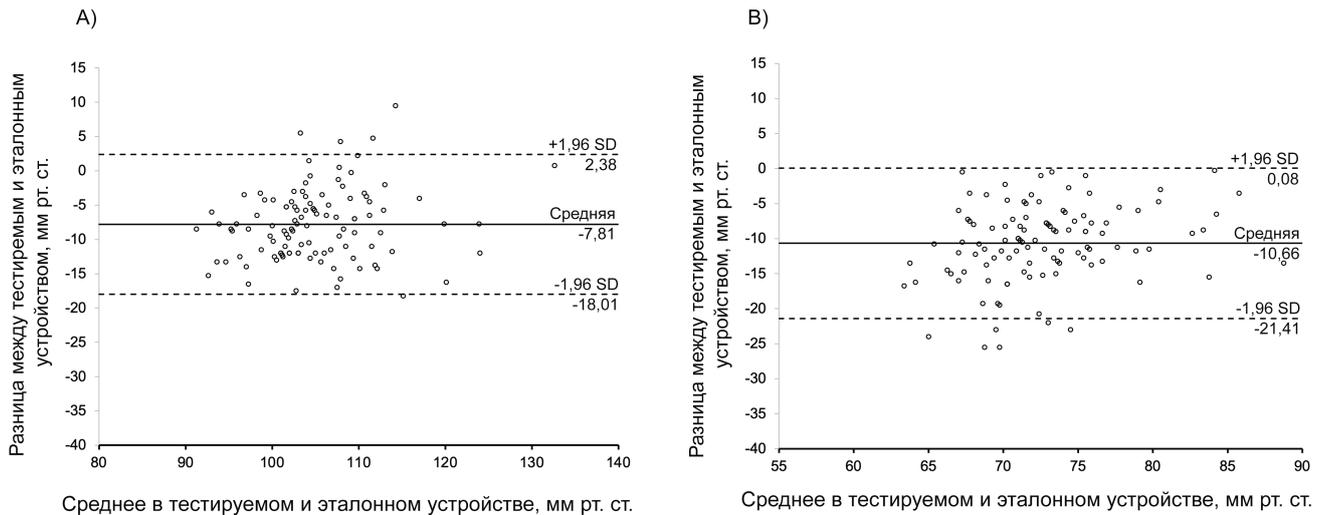


Рис. 2 Диаграмма Бланда–Альмана рассеивания разницы между тестируемым и эталонным устройством по среднему значению АД между устройствами. А) систолическое АД и В) диастолическое АД. АД: артериальное давление.

Fig. 2. Bland–Altman scatter plots of differences between the test device and reference, and the mean BP of device and reference values. A) SBP, B) DBP. BP, blood pressure.

рию 1 стандарта ISO, и, соответственно, критерий 2 также не может быть определён.

Окружность руки 22 см и менее может встречаться у подростков, и необходимо отметить, что ряд исследований осциллометрических устройств в этой группе выявил их несоответствие стандартам валидации [6–8]. Тем не менее, размеры руки могут быть небольшими также и у взрослых, особенно у лиц женского пола в возрасте 18–28 и более лет с низким индексом массы тела, что требует особого внимания при измерении у них АД. Окружность руки менее 22 см может наблюдаться также и у пожилых людей с саркопенией, но это, по нашему мнению, требует отдельного исследования в связи с изменениями свойств артерий в таком возрасте.

Заключение

Испытуемое устройство (HEM 7121 и манжета HEM CS24) в специальной группе взрослых людей с окружностью руки 22 см и менее не соответствует критериям валидации универсального стандарта ААМІ/ESH/ISO (ISO 81060-2:2018).

Благодарности

Авторы выражают благодарность студентам Национального Исследовательского Медицинского Университета им. Н.И. Пирогова, любезно согласившимся принять участие в исследовании в качестве добровольцев.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Посохов И.Н., Праскурничий Е.А., Орлова О.С., Суходолова Е.А., Лысцева А.В., Лобова М.Д. Стандарты проверки точности автоматических манжеточных сфигмоманометров: современное состояние дел // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. 2024. № 1. С. 5–13. [Posokhov I.N., Praskurnichiy E.A., Orlova O.S., Sukhodolova E.A., Lystseva A.V., Lobova M.D. Validation Standards for Automatic Cuff-Based Sphygmomanometers: State of the Art. Klinicheskiy vestnik FMBTS im. A.I. Burnazyana = A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024;1:5–13 (In Russ.)]. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-1-05-13.
2. Stergiou G.S., Alpert B.S., Mieke S., Wang J., O'Brien E. Validation Protocols for Blood Pressure Measuring Devices in the 21st Century. J. Clin. Hypertens (Greenwich). 2018;20;7:1096-1099. doi: 10.1111/jch.13294.
3. International Organization for Standardization. ISO 81060-2:2018. Noninvasive Sphygmomanometers: Part 2: Clinical Investigation of Intermittent Automated Measurement Type. 2018. URL: <https://www.iso.org/standard/73339.html>. (Accessed 14.03.2024).
4. Stergiou G.S., Menti A., Asayama K., et al. Accuracy of Automated Cuff Blood Pressure Monitors in Special Populations: International Organization for Standardization (ISO) Task Group Report and call for research. J. Hypertens. 2023;41;5:811-818. doi: 10.1097/HJH.0000000000003403.
5. Takahashi H., Yoshika M., Yokoi T. Validation of Three Automatic Devices for the Self-Measurement of Blood Pressure According to the European Society of Hypertension International Protocol Revision 2010: the Omron HEM-7130, HEM-7320F, and HEM-7500F. Blood Press Monit. 2015;20;2:92-97. doi: 10.1097/MBP.0000000000000096.
6. O'Sullivan J.J., Derrick G., Griggs P.E., Wren C. Validation of the Takeda 2421 Ambulatory Blood Pressure Monitor in Children. J. Med. Eng. Technol. 1998;22;3:101-105. doi: 10.3109/03091909809062474.
7. Belsha C.W., Wells T.G., Bowe Rice H., Neaville W.A., Berry P.L. Accuracy of the SpaceLabs 90207 Ambulatory Blood Pressure Monitor in Children and Adolescents. Blood Press Monit. 1996;1;2:127-133.
8. Ostchega Y., Nwankwo T., Sorlie P.D., Wolz M., Zipf G. Assessing the Validity of the Omron HEM-907XL Oscillometric Blood Pressure Measurement Device in a National Survey Environment. J. Clin. Hypertens (Greenwich). 2010;12;1:22-28. doi: 10.1111/j.1751-7176.2009.00199.x.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.04.2024. **Принята к публикации:** 13.05.2024.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 20.04.2024. **Accepted for publication:** 13.05.2024

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-2-57-60

И.Н. Посохов¹, О.С. Орлова^{1,2}, А.В. Лысцева², Е.А. Суходолова²
**ОЦЕНКА ТОЧНОСТИ АВТОМАТИЧЕСКОГО СФИГМОМАНОМЕТРА С МАНЖЕТОЙ
«360°» ПРИ ИЗМЕРЕНИЯХ У ВЗРОСЛЫХ ЛЮДЕЙ С ОКРУЖНОСТЬЮ ПЛЕЧА
22 САНТИМЕТРА И МЕНЕЕ**

¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва
²ФГАОУ ВО Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет
им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Контактное лицо: Суходолова Екатерина Арсеньевна: prosto0600788@gmail.com

Резюме

Для оценки точности сфигмоманометра в соответствии с универсальным стандартом Ассоциации по развитию медицинского оборудования/Европейского общества гипертонии/Международной организации по стандартизации (ААМ/ESH/ISO) (ISO 81060-2: 2018) в специальной группе взрослых людей с окружностью плеча 22 см и менее было отобрано 37 добровольцев. Использован сфигмоманометр «Армед», идентичный ранее валидированному в общей группе населения YuWell YE660E с манжетой YuWell «360°», рассчитанной на окружность плеча 18 – 36 см. Последовательные измерения проводились с помощью тестируемого устройства и стандартного ртутного сфигмоманометра, всего получено проанализировано 108 наборов измерений. В соответствии с критерием 1 валидации средняя разница и стандартное отклонение составили $-8,00 \pm 6,30$ / $-16,11 \pm 5,15$ мм рт ст. При исследовании данной специальной группы «Армед» YE660E с манжетой «360°» не соответствуют требованиям стандарта ISO 81060-2: 2018.

Ключевые слова: ААМ/ESH/ISO 81060-2:2018, сфигмоманометр, измерения артериального давления, гипертензия, валидация

Для цитирования: Посохов И.Н., Орлова О.С., Лысцева А.В., Суходолова Е.А. Оценка точности автоматического сфигмоманометра с манжетой «360°» при измерениях у взрослых людей с окружностью плеча 22 сантиметра и менее // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №2. С. 57–60. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-2-57-60

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-2-57-60

I.N. Posokhov¹, O.S. Orlova^{1,2}, A.V. Lystseva², E.A. Sukhodolova²
**Validation of an Automatic Sphygmomanometer with “360°” Cuff for Measurements in
Adults with Upper Arm Circumference of 22 Centimeters or Less**

¹International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia
²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Contact person: Sukhodolova Ekaterina Arsenyevna: prosto0600788@gmail.com

Abstract

To validate a blood pressure (BP) monitor according to the Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Universal Standard (ISO 81060-2:2018) in a special population of adults with an upper arm circumference of 22 cm or less 37 subjects were recruited. Sphygmomanometer "Armed" identical to previously validated in the general population group YuWell YE660E was used with a "360°" cuff designed for an upper arm circumference of 18 – 36 cm. Sequential measurements of BP were obtained using the test device and the standard mercury sphygmomanometer. A total of 108 sets of comparison data were obtained and analyzed. According to the validation criterion 1, the mean \pm SD of the differences was 8.00 ± 6.30 / -16.11 ± 5.15 mmHg. In this special group "Armed" YE660E with "360°" cuff do not meet the requirements of ISO 81060-2:2018.

Keywords: AAMI/ESH/ISO 81060-2:2018, blood pressure monitor, blood pressure measurement, hypertension, validation

For citation: Posokhov I.N., Orlova O.S., Lystseva A.V., Sukhodolova E.A. Validation of an Automatic Sphygmomanometer with “360°” Cuff for Measurements in Adults with Upper Arm Circumference of 22 Centimeters or Less. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.2:57-60. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-2-57-60

Введение

Автоматические «осциллометрические» сфигмоманометры в настоящее время распространены чрезвычайно широко. Надёжность диагностики артериальной гипертензии либо гипотензии в первую очередь определяется точностью таких устройств. Однако особенности функционирования патентованных электронных алгоритмов при измерении артериального давления (АД) не разглашаются производителями, поэтому есть необходимость перед использованием в медицинских целях проводить проверку точности (то есть валидацию) каждого такого устройства [1].

Клиническая валидация проводится обычно в соответствии со стандартами, первые из которых появились в конце прошлого столетия [2]. В наши дни стало ясно, что ради интересов клиницистов и пациентов необходимо

согласовать ключевые аспекты процедуры валидации в едином универсальном международном протоколе. Такой протокол разрабатывают ассоциация по развитию медицинского оборудования США (AAMI), европейское общество гипертензии (ESH) и международная организация по стандартизации (ISO).

Этими организациями для использования в настоящее время предложен стандарт ISO 81060-2:2018 [3], однако работа над универсальным протоколом AAMI/ESH/ISO всё ещё идёт [1]. Продолжающаяся работа по совершенствованию протокола обусловлена тем фактом, что устройства, успешно валидированные при исследовании общей группы населения могут оказаться не соответствующими стандарту при испытании в специальных группах. Так, в недавней публикации дополнительно к уже обозначенным специальным группам, в которых необходимы отдельные валидационные исследования (дети, беременные женщины), к новым специальным группам отнесли подростков в возрасте 12 – 18 лет и пациентов с хронической болезнью почек. Рабочая группа, развивающая международный протокол валидации, призывает научную общественность проводить исследования в других потенциальных специальных группах [4].

В соответствии с этим призывом, мы поставили цель: руководствуясь стандартом ISO 81060-2:2018, изучить точность валидированного в общей популяции сфигмоманометра при его использовании у взрослых людей, окружность плеча которых составляет 22 см и менее.

Материалы и методы

Добровольцы

Для участия в исследовании рекрутированы добровольцы – студенты Национального Исследовательского Медицинского Университета им. Н.И. Пирогова. Критериями для включения являлись: а) окружность плеча менее 22 см; б) возраст старше

18 лет. Исключались добровольцы с нарушениями ритма; те, у кого звук Короткова [пятая фаза (K5)] был не слышен, что приводило к нечеткости ДАД; те, кто говорил или двигался в течение всей процедуры; те, у кого были большие колебания АД > 12/8 мм рт.ст.; а также те, у кого наблюдались отличия АД > 4 мм рт.ст. между одновременными измерениями двух исследователей.

Устройство

Устройство «Армед» YE660E с манжетой «360°» (YuWell Medical System Co. Ltd, Danyang, Китай) (рис. 1) является аналогом YuWell YE660E, относящегося к семейству Yuwell YE690A, успешно валидированного в общей группе [5]. Оно представляет собой автоматический осциллометрический сфигмоманометр для измерения АД на плече с жидкокристаллическим дисплеем. Диапазон измерений давления 0 – 280 мм рт.ст., частоты пульса 40 – 200 уд./мин. Габаритные размеры электронного блока 135 × 100 × 75 мм (ширина × высота × глубина). Масса электронного блока 255 г. Объём памяти составляет 74 измерений. Использована манжета Армед «360°» (YuWell Medical System Co. Ltd, Danyang, Китай) для руки окружностью от 18 до 36 см.

Исследовательская команда

Для проведения этого исследования два наблюдателя (А.В.Л. и Е.А.С), предварительно получивших сертификаты по надлежащей клинической практике (GCP), прошли подготовку и проверку по измерению АД ртутным сфигмоманометром, а также прошли обучение по процедуре использования и эксплуатационному подходу к испытываемому устройству. Руководители исследования (И.Н.П. и О.С.О) также получили сертификаты GCP. Измерения проводились под наблюдением супервайзера (И.Н.П.), который регистрировал показания тестируемого устройства, измерял размер руки испытываемого перед тестом, проверял данные двух наблюдателей, и при необходимости давал команду повторять цикл измерений.



Рис. 1. Сфигмоманометр «Армед» YE660E с манжетой «360°»
Fig. 1. Armed YE660E sphygmomanometer with “360°” cuff

Процедура валидации

Перед измерениями каждый участник отдыхал, сидя на стуле, запрещался разговор и какие-либо движения во время исследования, рекомендовалось не скрещивать ноги, поставив их на пол. В начале проводили один симуляционный тест (ртутный сфигмоманометр), чтобы подтвердить, что наблюдатели могут нормально слышать тоны Короткова [особенно пятую фазу (К5)] для определения САД и ДАД. Наблюдатели использовали двойной стетоскоп с Y-образной трубкой, чтобы одновременно интерпретировать тоны Короткова, но не имели возможность видеть записи друг друга. Если интерпретации тонов Короткова наблюдателей соответствовали критериям стандартного протокола, предпринимали следующие шаги, в которых АД измерялось с использованием ртутного сфигмоманометра (два наблюдателя, четыре группы показаний) и тестового устройства поочередно (супервайзер, три показания). Между двумя измерениями соблюдалась пауза не менее 1 минуты.

Анализ данных

Данные выражались в виде среднего значения \pm стандартное отклонение (SD). В качестве референтных данных для каждого участника рассчитывалось среднее значение АД из 4 значений, полученных двумя наблюдателями при предшествующих тестовым и последующим измерениям ртутным сфигмоманометром, затем согласно формулам, указанным в стандарте ISO 81060-2:2018 вычисляли критерии 1 и 2. По критерию 1 устройство считается валидированным, если средняя (по всем парам стандартных и тестовых измерений) разница показателей ртутного и испытуемого устройства не превышает 5 мм рт. ст., а SD этих разниц не превышает 8 мм рт. ст. Соответствию критерию 2 определяется по

Таблица 1
Участники, включённые и исключённые из анализа
Participants recruited and excluded from the analysis

Рекрутированы	39
Включены	37
Причины исключения:	
Отличие показателей наблюдателя 1 и 2 о САД или ДАД > 4 мм рт.ст. в нескольких измерениях	1
Разброс эталонного артериального давления > 12/8 мм рт.ст. для САД/ДАД	1

Таблица 2

Результаты валидационного анализа Validation study results

	Рекомендованное значение	Полученные значения	
		Систолическое АД	Диастолическое АД
Критерий 1			
Средняя разница АД, мм рт. ст.	≤ 5	-8,00	-16,11
Стандартное отклонение разницы АД, мм рт. ст.	≤ 8	6,30	5,15
Результат		Не соответствует	Не соответствует
Критерий 2			
Результат	Нет в табличных данных	Не определяется	Не определяется

табличным значениям, учитывающим SD отличий средней разницы у каждого пациента от средней разницы в критерии 1, если он выполняется [3]. Для отображения соответствия между тестовым и эталонным устройством построены диаграммы рассеяния Бланда-Альтмана.

Полученные результаты

Согласно протоколу ISO, так как устройство НЕМ 7121 ранее было успешно валидировано в общей группе, в специальную группу набиралось не менее 35 человек. Из 39 набранных добровольцев было проанализировано 37 участников (табл. 1).

У 3 участников (8,11 %) исключены по 1 (из 3) набору измерения так, чтобы скорректировать разброс > 12/8 мм рт.ст. для САД/ДАД. Всего проанализировано 108 наборов измерений.

Все добровольцы с окружностью руки 22 см и менее были женского пола. Окружность средней трети плеча у них составляла от 18,5 до 22 см (среднее \pm SD: 21,04 \pm 0,98); возраст от 18 до 28 (20,14 \pm 2,23) лет; систолическое АД от 101 до 136 (116,58 \pm 8,11) и диастолическое от 59 до 97,5 (79,20 \pm 7,75) мм рт. ст. соответственно.

Данные, полученные от 37 добровольцев (108 наборов сравнительных значений) представлены в таблице 2. Средняя разница между показаниями «Армед» YE660E с манжетой «360°» и ртутным сфигмоманометром составила -8,00 \pm 6,30/-16,11 \pm 5,15 мм рт. ст. (систолическое/диастолическое АД). Диаграммы рассеяния Бланда-Альтмана разницы АД тестируемого и эталонного сфигмоманометра к их среднему значению показаны на рис. 2 (А и В). В течение всего исследования не было никаких сбоев в работе тестируемого устройства.

Обсуждение

Диаграммы Бланда-Альтмана демонстрируют, что рассеяние САД распределилось сбалансированно относительно линии средней разницы, однако, судя по доверительным пределам, которые составляли для систолического АД от 4,35 до -20,35 и для диастолического от -6,01 до -26,21 мм рт. ст., точки находятся в основном ниже нулевого значения, и разница более выражена в диастолическом АД. В целом, исследование показало, что испытуемое устройство в специальной группе взрослых людей с окружностью руки 22 см и менее не соответствует критерию 1 стандарта ISO, и, соответственно, критерий 2 также не может быть определён ни для систолического, ни для диастолического АД.

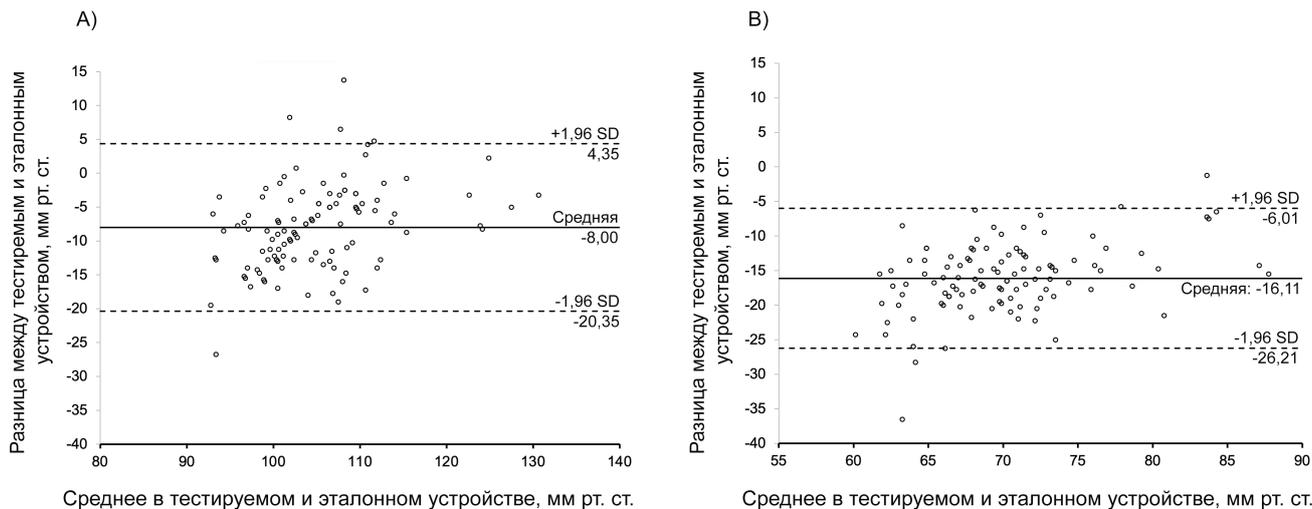


Рис. 2. Диаграмма Бланда-Альтмана рассеивания разницы между тестируемым и эталонным устройством по среднему значению АД между устройствами. А) систолическое АД и В) диастолическое АД. АД: артериальное давление.

Fig. 2. Bland-Altman scatter plots of differences between the test device and reference, and the mean BP of device and reference values. A) SBP, B) DBP BP, blood pressure..

Наши данные можно сопоставить с данными, полученными у подростков. Известно, что у них окружность руки может быть 22 см и менее, и, что важно, несколько валидационных клинических исследований автоматических сфигмоманометров в этой группе выявило их несоответствие стандартам [6–8]. Однако, имеется довольно большой контингент взрослых, особенно лиц женского пола в возрасте 18–28 лет, у которых окружность плеча также менее 22 см. При измерении АД у людей такого контингента, по всей видимости, требуется особое внимание.

У пожилых людей с саркопенией также может наблюдаться небольшой размер руки, но, по нашему мнению, требуется отдельное клиническое исследование, чтобы оценить точность сфигмоманометров, поскольку свойства артерий у пожи-

лых отличаются от таковых в изученном нами контингенте.

Заключение

Испытуемое устройство («Армед» УЕ660Е с манжетой «360°») в специальной группе взрослых людей с окружностью руки 22 см и менее не соответствует критериям валидации универсального стандарта AAMI/ESH/ISO (ISO 81060-2:2018).

Благодарности

Авторы выражают благодарность студентам Национального Исследовательского Медицинского Университета им. Н.И. Пирогова, любезно согласившимся принять участие в исследовании в качестве добровольцев.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Посохов И.Н., Праскурничий Е.А., Орлова О.С., Суходолова Е.А., Лысцева А.В., Лобова М.Д. Стандарты проверки точности автоматических манжеточных сфигмоманометров: современное состояние дел // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. 2024. № 1. С. 5–13. [Posokhov I.N., Praskurnichiy E.A., Orlova O.S., Sukhodolova E.A., Lystseva A.V., Lobova M.D. Validation Standards for Automatic Cuff-Based Sphygmomanometers: State of the Art. Klinicheskiy vestnik FMBTS im. A.I. Burnazyana = A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024;1:5–13 (In Russ.)]. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-1-05-13.
2. Stergiou G.S., Alpert B.S., Mieke S., Wang J., O'Brien E. Validation Protocols for Blood Pressure Measuring Devices in the 21st Century. J. Clin. Hypertens (Greenwich). 2018;20:7:1096-1099. doi: 10.1111/jch.13294.
3. International Organization for Standardization. ISO 81060-2:2018. Noninvasive Sphygmomanometers: Part 2: Clinical Investigation of Intermittent Automated Measurement Type. 2018. URL: <https://www.iso.org/standard/73339.html>. (Accessed 14.03.2024).
4. Stergiou G.S., Menti A., Asayama K., et al. Accuracy of Automated Cuff Blood Pressure Monitors in Special Populations: International Organization for Standardization (ISO) Task Group Report and call for research. J. Hypertens. 2023;41;5:811-818. doi: 10.1097/HJH.0000000000003403.
5. Chen Q, Lei L, Li Y, Wang JG. Validation of the YuWell YE690A upper-arm blood pressure monitor, for clinic use and self-measurement, according to the European Society of Hypertension International Protocol revision 2010. Blood Press Monit. 2017 Oct;22(5):295-297. doi: 10.1097/MBP.0000000000000278.
6. O'Sullivan J.J., Derrick G., Griggs P.E., Wren C. Validation of the Takeda 2421 Ambulatory Blood Pressure Monitor in Children. J. Med. Eng. Technol. 1998;22;3:101-105. doi: 10.3109/03091909809062474.
7. Belsha C.W., Wells T.G., Bowe Rice H., Neaville W.A., Berry P.L. Accuracy of the SpaceLabs 90207 Ambulatory Blood Pressure Monitor in Children and Adolescents. Blood Press Monit. 1996;1;2:127-133.
8. Ostchega Y., Nwankwo T., Sorlie P.D., Wolz M., Zipf G. Assessing the Validity of the Omron HEM-907XL Oscillometric Blood Pressure Measurement Device in a National Survey Environment. J. Clin. Hypertens (Greenwich). 2010;12;1:22-28. doi: 10.1111/j.1751-7176.2009.00199.x.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.04.2024. **Принята к публикации:** 13.05.2024.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 20.04.2024. **Accepted for publication:** 13.05.2024

О.С. Орлова^{1,2}, И.Н. Посохов¹, Э.М. Османов²
САРКОИДОЗ, ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва
²ФГАОУ ВО "Российский Национальный Исследовательский Медицинский
Университет им. Н.И. Пирогова" МЗ РФ, Москва

Контактное лицо: Орлова Ольга Сергеевна: Orlova.os@mail.ru

Резюме

Заболеваемость саркоидозом в России изучена недостаточно. Клинические признаки саркоидоза многообразны, а отсутствие специфических диагностических тестов затрудняет неинвазивную диагностику. В общетерапевтической практике в случае нетипичного течения заболевания диагностика осложняется необходимостью проведения дифференциального диагноза со многими синдромосходными заболеваниями. Этиология саркоидоза до сих пор остается неизвестной. Согласно последним концепциям, причиной возникновения его нельзя считать один какой-то фактор, это сочетание генетических, экологических, инфекционных и иммунологических причин. В этой статье авторы рассматривают основные трудности, с которыми сталкиваются врачи при диагностике саркоидоза. Анализируются клинические проявления заболевания, а также методы его выявления, такие как бронхоскопия, биопсия и лабораторные анализы. Также рассмотрены возможные ошибки в диагностике и как их избежать. Понимание этих трудностей поможет улучшить диагностику и лечение саркоидоза, что приведет к более эффективному управлению заболеванием.

Ключевые слова: саркоидоз, диагностика, гранулемы, Т-клетки, биопсия, анализы

Для цитирования: Орлова О.С., Посохов И.Н., Османов Э.М. Саркоидоз, трудности диагностики // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №2. С. 61–64. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-2-61-64

O.S. Orlova^{1,2}, I.N. Posokhov¹, E.M. Osmanov²
Sarcoidosis, Difficulties in Diagnosis

¹International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia
²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Contact person: Orlova Olga Sergeevna: Orlova.os@mail.ru

Abstract

The incidence of sarcoidosis in Russia has not been studied enough. The clinical signs of sarcoidosis are diverse, and the lack of specific diagnostic tests makes noninvasive diagnosis difficult. In general therapeutic practice, in the case of an atypical course of the disease, diagnosis is complicated by the need for a differential diagnosis with many syndrome-like diseases. The etiology of sarcoidosis is still unknown. According to recent concepts, the cause of its occurrence cannot be considered a single factor, it is a combination of genetic, environmental, infectious and immunological causes. In this article, the author examines the main difficulties faced by doctors in the diagnosis of sarcoidosis. The clinical manifestations of the disease are analyzed, as well as methods of its detection, such as bronchoscopy, biopsy and laboratory tests. Possible diagnostic errors and how to avoid them are also considered. Understanding these difficulties will help improve the diagnosis and treatment of sarcoidosis, leading to more effective disease management.

Keywords: sarcoidosis, diagnosis, granulomas, T-cells, biopsy, analyzes

For citation: Orlova OS, Posokhov IN, Osmanov EM. Sarcoidosis, Difficulties in Diagnosis A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.2:61-64. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-2-61-64

Введение

Распространенность саркоидоза в мире весьма неоднородна, а его проявления отличаются большим разнообразием. Саркоидоз является системным воспалительным заболеванием неизвестной природы, характеризующимся образованием неказеифицирующихся гранулем, мультисистемным поражением с определенной частотой вовлечения различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов, включая фактор некроза опухоли (TNF-альфа) [4, с. 3]. Клинические признаки саркоидоза многообразны, а отсутствие специфических диагностических тестов затрудняет неинвазивную диагностику. Различия в проявлениях этого заболевания свидетельствуют о том, что саркоидоз имеет множество этиологических факторов, способствующих различным вариантам течения (фенотипам) болезни.

Этиология саркоидоза до сих пор остается неизвестной. Согласно последним концепциям, причиной возникновения его нельзя считать один какой-то фактор, что и объясняет наличие трудностей при диагностике данного заболевания.

Материалы и методы исследования

В качестве основного метода исследования выбран обзор литературы, который в полной мере позволил нам сделать обширное исследование по клинической картине саркоидоза и выявить основные трудности диагностики данного заболевания. Также были использованы общенаучные методы, в частности анализ и синтез, сравнение и обобщение.

Результаты и обсуждение

Саркоидоз – это редкое и хроническое заболевание, характеризующееся образованием гранулем в различных органах. Однако, несмотря на продолжительные исследования, диагностика саркоидоза до сих пор представляет значительные трудности.

Саркоидоз может поражать любые органы, но чаще всего он затрагивает легкие. Заболевание проявляется различными симптомами, которые могут быть очень разнообразными и незначительными. Отсутствие четких клинических признаков делает диагностику саркоидоза сложной задачей для врачей. Нередко пациенты обращаются к нескольким специалистам до получения правильного диагноза.

Саркоидоз является хроническим системным заболеванием, которое часто диагностируется с трудностями. Клиническая картина саркоидоза может варьироваться в зависимости от органов, которые оно затрагивает. Основные симптомы саркоидоза включают узловидные образования, обычно в легких, но иногда и в других органах, таких как печень, селезенка, лимфатические узлы и глаза. Пациенты часто жалуются на утомляемость, потерю веса, лихорадку или общее недомогание. Признаки саркоидоза, такие как кашель, затрудненное дыхание, боль в груди, могут быть вызваны поражением легких. При поражении глаз могут наблюдаться покрасне-

ние, зуд, сухость, чувство песка и изменение зрения. Однако эти симптомы и признаки могут быть неспецифичными и схожими с другими заболеваниями, что усложняет диагностику саркоидоза. Поэтому врачам необходимо учитывать клиническую картину пациента, результаты лабораторных и инструментальных исследований для правильной диагностики саркоидоза.

Диагноз саркоидоза основывается на трех основных критериях:

- последовательная и адекватная клиническая картина;
- демонстрация наличия неказеозных гранулем в одном или нескольких образцах тканей;
- и исключение других причин гранулематозных нарушений [6].

Чтобы установить единые стандарты вероятности поражения органов при саркоидозе, критерии консенсуса были первоначально установлены в 1999 г. [7], затем обновлены в 2014 г. [8] Всемирной ассоциацией саркоидоза и других гранулематозных заболеваний (WASOG). Исследование Дельфи.

Клинические проявления оценивались как:

- высокая вероятность: вероятность саркоидоза, вызывающего это проявление, по меньшей мере 90% (например, увеит, двусторонняя внутригрудная аденопатия, перилимфатические узелки на КТ грудной клетки);
- вероятен: вероятность саркоидоза 50–90% (например, паралич седьмого черепно-мозгового нерва, отек слезной железы, верхней доли или диффузные инфильтраты);
- возможно: вероятность саркоидоза менее 50% (например, артралгии, локализованный инфильтрат на рентгенограмме) [8].

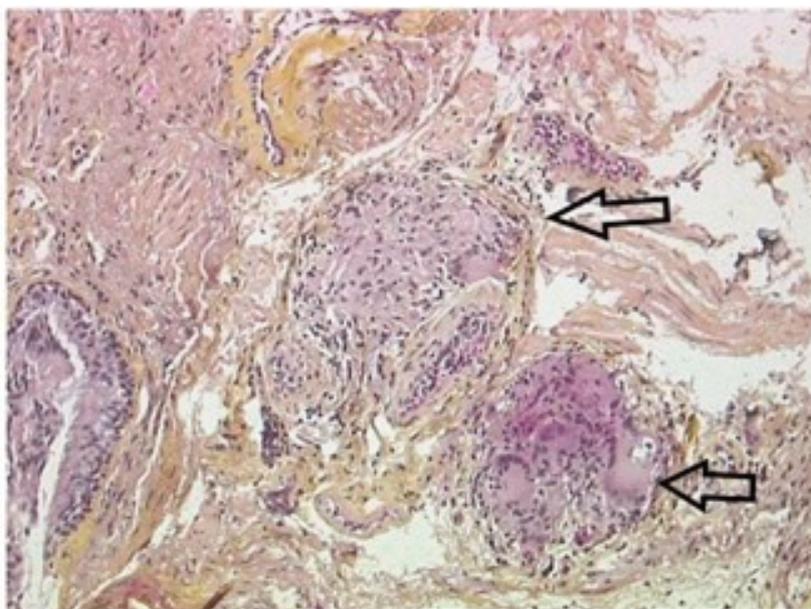


Рисунок. Биопсия легкого: ненекротические эпителиоидные гранулемы (стрелки) с гигантскими клетками, окружающими лимфоциты, и фиброз. Воспроизводится без изменений по лицензии Creative Common 4, из источника [10]

Figure. Lung biopsy: non-necrotizing epithelioid granulomas (arrows) with giant cells surrounding lymphocytes and fibrosis. Reproduced unchanged under a Creative Common 4 license from [10].

В 2018 году, используя критерии поражения органов WASOG, Bickett et al. предложили диагностическую шкалу саркоидоза, которая могла бы точно дифференцировать саркоидоз от других гранулематозных заболеваний [5]. Обновление международных рекомендаций по диагностике и лечению саркоидоза, опубликованное в 1999 г., было выпущено в апреле 2020 г. [7]. Эти рекомендации были разработаны в соответствии с GRADE (Классификация оценки, разработки и оценки рекомендаций) на основе систематического обзора литературы и, при необходимости, метаанализа с целью обобщения наилучших имеющихся фактических данных. Три рекомендации по диагностике были связаны с патоморфологическим исследованием лимфатических узлов.

Поскольку клинические проявления саркоидоза часто неспецифичны, для установления точного диагноза часто необходимы гистологические доказательства наличия гранулем. Саркоидозные гранулемы состоят из плотно сгруппированных эпителиоидных гистиоцитов и иногда многоядерных гигантских клеток с небольшим количеством лимфоцитов и часто окружены фиброзом. Внешний слой из рыхло организованных лимфоцитов, в основном Т-клеток, часто сопровождается небольшим количеством дендритных клеток (рисунок).

В некоторых случаях гранулемы окружены изолированными скоплениями В-клеток. Саркоидозные гранулемы в большинстве случаев не некротизируются. Однако варианты саркоидоза, особенно узелковый фенотип легочного саркоидоза, могут проявляться смесью некротических (очаговый и обычно минимальный ишемический некроз) и некротических гранулем [9].

Дифференциальный диагноз гранулематозных заболеваний широк. Некоторые гистопатологические особенности не указывают на саркоидоз (например, небольшое количество гранулем, рыхло организованные скопления мононуклеарных фагоцитов/многоядерных гигантских клеток, обширный некроз, грязный некроз (содержащий ядерный мусор), папиллярные гранулемы, отсутствие лимфатического распределения гранулем, сильный окружающий воспалительный инфильтрат). (включая лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы и плазматические клетки) и вторичные лимфоидные фолликулы, хотя гистопатологические особенности сами по себе не могут отличить саркоидоз от других гранулематозных заболеваний. Некоторые гранулематозные заболевания могут иметь сходные гистологические особенности, такие как бериллиоз.

Многие заболевания могут проявляться клиническим фенотипом, подобным саркоидозу. Атипичными проявлениями, которые могут затруднить диагностику саркоидоза, являются: кровохарканье, хрипы, пальцевые булавки, односторонняя внутригрудная лимфаденопатия (3-5% пациентов) или исключительная медиастинальная лимфаденопатия без увеличения внутригрудных лимфатических уз-

лов, сжимающая лимфаденопатия, передняя медиастинальная лимфаденопатия, милиарное помутнение, помутнение по типу «матового стекла», поражение плевры и объемное или полостное образование (4%) при визуализации грудной клетки и гипогаммаглобулинемия [10].

Диагностика саркоидоза может представлять ряд трудностей из-за его разнообразных симптомов и схожести с другими заболеваниями. Для получения точного диагноза широко применяются лабораторные и инструментальные методы исследования.

Лабораторные методы включают общие анализы крови и мочи, а также биохимические и иммунологические исследования. Например, повышение уровня ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в крови является характерным признаком саркоидоза. Также проводятся исследования на наличие специфических антител, таких как антинуклеарные антитела. Однако эти методы не всегда достаточно точны и могут быть неспецифичными.

Инструментальные методы исследования включают рентгенографию грудной клетки, компьютерную и магнитно-резонансную томографию, бронхоскопию и биопсию. Рентгенография грудной клетки позволяет выявить характерные изменения в легких, такие как лимфаденопатия и межлегочные инфильтраты. Компьютерная и магнитно-резонансная томография позволяют увидеть более детальное изображение органов и тканей [3, с. 59].

Без использования инструментальных методов проведение клинической оценки течения саркоидоза крайне затруднительно. Висцеральные поражения не всегда отражаются по причине выраженного симптома усталости. Невропатия мелких волокон симулирует различные состояния и также непропорциональна поражению органов и систем. Довольно часто такая диссоциация приводит к неточной оценке состояния больного врачом первичного звена, поскольку у пациента нет конкретных соматических нарушений, а есть весьма выраженные жалобы [1, с. 66].

Заключение

Саркоидоз - хроническое системное заболевание, которое может осложняться различными осложнениями и иметь непредсказуемый прогноз. В связи с этим, ранняя и точная диагностика саркоидоза играет критическую роль в выборе оптимального лечения и прогнозировании исхода заболевания.

Диагностика саркоидоза – сложный процесс, требующий комплексного подхода и использования различных методов. Клинические проявления могут быть разнообразными и негативно влиять на качество жизни пациента. Поэтому важными методами диагностики являются клинический анализ крови и мочи, рентгенологическое исследование, компьютерная томография и биопсия, которые позволяют определить место поражения и степень активности заболевания. На сегодняшний день саркоидоз остается клинической и терапевтической загадкой в реальной клинической практике.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз: что мы знаем и что мы можем // Практическая пульмонология. 2018. № 1. С. 65-68.
2. Визель А.А., Сушенцова Е.В. Анализ публикаций по саркоидозу, представленных на российском и европейском респираторных конгрессах 2019 г. // Практическая пульмонология. 2020. № 1. С. 68-77.
3. Кодиров Х.Н., Французевич Л.Я., Бобков А.П. Перспективы поиска новых лабораторных маркеров саркоидоза // Практическая пульмонология. 2021. № 2. С. 59-64
4. Козырев О. А. Трудности диагностики саркоидоза в терапевтической практике // Вестник СурГУ. Медицина. 2018. № 2. С. 3.
5. Bickett A.N., Lower E.E., Vaughman R.P. Sarcoidosis Diagnostic Score // Chest. 2018. No. 154. P. 1052–1060.
6. Crouser E.D., Maier L.A., Wilson K.C., Bonham C.A., Morgenthau A.S., Patterson K.C., Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2020. No. 201. P. e26–e51.
7. Hunninghake G., Costabel U. Statement on Sarcoidosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. No. 160. P. 20.
8. Judson M.A., Costabel U., Drent M., Wells A., Maier L., Koth L., Shigemitsu, et al. The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: An Update of a Previous Clinical Tool // Sarcoidosis Vasc. Diffus. Lung Dis. 2014. No. 31. P. 19–27.
9. Rosen Y. Four Decades of Necrotizing Sarcoid Granulomatosis: What Do We Know Now? // Arch. Pathol. Lab. Med. 2015. No. 139. P. 252–262.
10. Sève P., Pacheco Y., Durupt F., Jamilloux Y., Gerfaud-Valentin M. Sarcoidosis: A Clinical Overview from Symptoms to Diagnosis // Cells. 2021. No. 10. P. 766. <https://doi.org/10.3390/cells10040766>.

REFERENCES

1. Vizel A.A. Vizel I.Yu. Sarcoidosis: What We Know and What We Can. Prakticheskaya Pulmonologiya. 2018;1:65-68 (In Russ.).
2. Vizel A.A. Sushentsova E.V. Analysis of Publications on Sarcoidosis Presented at the Russian and European Respiratory Congresses 2019. Prakticheskaya Pulmonologiya. 2020;1:68-77 (In Russ.).
3. Kodirov Kh.N., Frantuzevich L.Ya., Bobkov A.P. Prospects for the search for new laboratory markers of sarcoidosis Prakticheskaya Pulmonologiya. 2021;2:59-64 (In Russ.).
4. Kozyrev O. A. Difficulties in Diagnosing Sarcoidosis in Therapeutic Practice. Bulletin of Surgut State University. Medicine. 2018;2:3 (In Russ.).
5. Bickett A.N., Lower E.E., Vaughman R.P. Sarcoidosis Diagnostic Score. Chest. 2018;154:1052–1060.
6. Crouser E.D., Maier L.A., Wilson K.C., Bonham C.A., Morgenthau A.S., Patterson K.C., Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2020;201:e26–e51.
7. Hunninghake G., Costabel U. Statement on Sarcoidosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999;160:20.
8. Judson M.A., Costabel U., Drent M., Wells A., Maier L., Koth L., Shigemitsu, et al. The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: An Update of a Previous Clinical Tool. Sarcoidosis Vasc. Diffus. Lung Dis. 2014;31:19–27.
9. Rosen, Y. Four Decades of Necrotizing Sarcoid Granulomatosis: What Do We Know Now? Arch. Pathol. Lab. Med. 2015;139:252–262.
10. Sève P., Pacheco Y., Durupt F., Jamilloux Y., Gerfaud-Valentin M. Sarcoidosis: A Clinical Overview from Symptoms to Diagnosis. Cells. 2021;10:766. <https://doi.org/10.3390/cells10040766>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.04.2024. **Принята к публикации:** 13.05.2024.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.04.2024. **Accepted for publication:** 13.05.2024

ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ СЛУЖБЕ ФМБЦ ИМ.А.И. БУРНАЗЯНА ИСПОЛНИЛОСЬ 60 ЛЕТ

Эндоскопическое отделение ФМБЦ им.А.И.Бурназяна является структурным клиничко-диагностическим подразделением ФМБЦ им.А.И.Бурназяна ФМБА России, расположенным на территории клиники I.

Эндоскопическая служба Центра имеет давнюю историю, которая началась в 1964 году с эндоскопического кабинета в составе отделения грудной хирургии 6 клинической больницы 3-го Главного Управления МЗ СССР.

В 1972 году кабинет эндоскопии был преобразован в кабинет эндоскопических методов исследования. В нем выполнялись передовые по тому времени эндоскопические исследования - фиброгастроскопия и ригидная бронхоскопия под наркозом. В 1977 году кабинет вошел в состав онкорadiологического отдела 6 клинической больницы как Центральное отделение эндоскопических методов исследования, куда привозили пациентов со всех подведомственных лечебных учреждений. Первым заведующим отделением был к.м.н. Авдеев А.М., в составе отделения работали врачи Паталова Ю.А., Сахарова Г.И., Расшивалов С.К., Карамышев Ю.А., который с 1991 по 2010 год возглавлял отделение. В отделении применялись все современные на тот момент эндоскопические методики, постепенно менялось оборудование, в 90-годы на смену фиброскопам пришли видеоэндоскопы. Среди применяемых исследований: гибкая эндоскопия полых органов ЖКТ — гастроскопия и колоноскопия; исследования при заболеваниях трахеи, бронхов и легких — ларингоскопия, фибротрахеобронхоскопия. Планово и экстренно при заболеваниях органов брюшной полости выполнялась диагностическая лапароскопия. Кроме того, были освоены и с хорошим результатом применялись сложные сочетанные рентген - эндоскопические методики: ЭРХПГ, папиллотомия, удаление конкрементов, назобилиарное дренирование желчных протоков, бронхоскопия с бронхографией.

С 2010 года по настоящее время отделение возглавляет к.м.н., врач - эндоскопист высшей категории Карпенкова В.И. За 14 лет врачебный состав отделения постепенно менялся, сестринский — практически остается неизменным. На сегодняшний день в отделении работают 4 врача, среди них: 1 доктор медицинских наук, 1 кандидат медицинских наук, 2 врача имеют высшую категорию по специальности «эндоскопия», а также 4 медицинские сестры с высшей квалификационной категорией. Все имеют аккредитацию по специальности «эндоскопия». Врачи имеют

стаж работы от 3 до 35 лет, неоднократно проходили обучение у лучших специалистов по эндоскопии и внутрипросветной эндоскопической хирургии в России, Японии, Германии, Италии, выполняют все виды основных эндоскопических исследований и различные эндоскопические операции. В 2011 года отделение эндоскопических методов исследования было преобразовано в эндоскопическое отделение, что позволило значительно расширить спектр оперативных эндоскопических методик.

В отделении большинство эндоскопических манипуляций (диагностических и операционных) выполняется самыми современными видеоэндоскопами фирмы «Olympus» серии 190 + на видеоэндоскопических стойках Evis Exera III (Япония). За счет встроенных в эндоскопы специальных устройств и программ, которые позволяют использовать высокоточные уточняющие эндоскопические методики: узко-спектральную и увеличительную эндоскопию — значительно повысилось качество диагностики и количество выявляемой патологии, в том числе и ранние раки пищеварительного тракта, трахеобронхиального дерева. Кроме эндоскопов фирмы «Olympus», в отделении для выполнения эндоскопических исследований при патологии ЖКТ и трахеобронхиального дерева, для дуоденоскопии и ретроградных вмешательств на печеночных протоках используются видеоэндоскопы фирмы «Pentax» (Япония). В соответствии с современными санитарно-эпидемиологическими требованиями и нормами обработка эндоскопов в 95-97 % случаев проводится автоматизированным (машинным) способом, в 3-5% случаев обработка проводится ручным способом (только лицензированными средствами), в работе используются только одноразовые инструменты. Любое исследование может быть записано в видео - или фото - формате, хранится в базе отделения, переписано на электронный носитель (флэш-карту) для передачи ее пациенту или в другое лечебное учреждение для консультации. В нашем отделении, кроме стандартно выполняемых под местной анестезией исследований, значимая часть операций и исследований выполняется под внутривенным обезболиванием (во сне) или в условиях медикаментозной седации (с применением обезболивающих и седативных препаратов).



Продолжение см. на 4 странице обложки

ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ СЛУЖБЕ ФМБЦ ИМ.А.И. БУРНАЗЯНА ИСПОЛНИЛОСЬ 60 ЛЕТ

Окончание. Начало с.м. на 3 странице обложки

Из диагностических исследований ежедневно выполняем эзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии, трахеобронхоскопию, ларингоскопию, дополняя их при необходимости: обычной и расширенной биопсией, мазком на хеликобактерную инфекцию, грибковую инфекцию, смывами и бронхоальвеолярными лаважами из трахеобронхиального дерева на клеточный (цитологию) и бактериальный состав, осмотром в узкоспектральном режиме и/или режиме увеличения. В отделении успешно выполняются эндосонография (ЭУС) пищевода, желудка, 12п.к., органов средостения (ЭБУС) с тонкоигольной пункцией образований или лимфоузлов, что имеет большое значение для получения материала для гистологического исследования и установки диагноза в сложных клинических случаях. Сотрудниками отделения в 2012 году была внедрена и активно применяется эндоскопическая методика оценки функции глотания у пациентов с нарушением функции гортани и глотки (с патологией головного мозга, других неврологических заболеваниях, после перенесенных травм или операций на головном мозге, щитовидной железе), которая играет важную роль в определении тактики лечения этих пациентов, возможности типа питания и оценки результатов лечения. Кроме дилатации кардии (при ахалазии кардии) внедрена методика ботулинотерапии, которые при совместном использовании помогают получить более длительный положительный результат и улучшить качество жизни пациентов. В ежедневной работе отделения большое место занимают полипэктомии при доброкачественных полиповидных образованиях пищевода, желудка, 12 — перстной и толстой кишки, бужирования и дилатация рубцовых сужений пищевода, привратника, пищеводных и кишечных анастомозов. На протяжении многих лет успешно выполняются вмешательства при кровотечениях из разных отделов желудочно-

кишечного тракта, на внепеченочных желчных протоках при холедохолитиазе, рубцовых и опухолевых сужениях холедоха.

Поскольку одно из основных направлений Центра — лечение онкологических пациентов, в эндоскопическом отделении ежедневно выполняются все виды эндоскопической диагностики опухолевых заболеваний желудочно-кишечного тракта, трахеобронхиального дерева и легких. Кроме того, для облегчения состояния тяжелых, истощенных пациентов, для подготовки к большим плановым операциям, мы проводим установку питательных зондов, гастростомии, и выполняем такие виды высокотехнологичной медицинской помощи как: стентирование пищевода, кардии, пилородуоденальной области, внепеченочных желчных протоков, трахеи и бронхов, резекцию слизистой при ранних раках желудка и толстой кишки.

Сотрудники отделения неоднократно принимали участие в Российских и международных научных форумах с докладами, имеют публикации в медицинских журналах. 5 сотрудников отделения в 2020 году принимали активное участие в лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS COV - 19, работая непосредственно в «красной зоне» в течение всего времени работы ковидного госпиталя, открытого на базе нашего Центра, за что были награждены почетными грамотами ФМБА России и ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, мэра г. Москва С.С. Собянина за самоотверженный и безупречный труд, преданность своей профессии.

Мы стремимся работать качественно, с вниманием относимся к пациентам, коллегам, друг другу, в соответствии с требованиями, которые постоянно меняются, постоянно обновляем наши знания и совершенствуем навыки, доступны для помощи и готовы ее оказать всякому, кто в ней нуждается.

