

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-107-115

Особенности течения новой коронавирусной инфекции у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

А.О. Верещагина¹, Г.Г. Солопова¹, Т.А. Быкова², М.О. Попова², Д.Н. Балашов¹, Н.В. Суворова¹, Е.В. Розанцева¹, П.А. Левин¹, Л.С. Зубаровская², Г.А. Новичкова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Особенности течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентов с гематологическими/онкогематологическими заболеваниями, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), представляют большой интерес. В связи с этим с января 2020 г. по январь 2023 г. было проведено двухцентровое исследование на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Исследование являлось ретроспективно-проспективным, нерандомизированным, неинтервенционным и включало детей от 0 до 19 лет с гематологическими/онкогематологическими заболеваниями и первичными иммунодефицитными синдромами на разных этапах после проведения аллогенной ТГСК с подтвержденным диагнозом COVID-19. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Инфекция COVID-19 была установлена методом полимеразной цепной реакции и подразделялась на легкую, среднетяжелую, тяжелую и крайне тяжелую формы. В исследование были включены 105 детей с медианой возраста 9 лет и преобладанием пациентов мужского пола с соотношением мальчиков и девочек 1,8:1. Основными заболеваниями являлись гемобласты (73%), доброкачественные гематологические заболевания (14%) и первичные иммунодефицитные синдромы (13%). Наиболее частыми клиническими проявлениями были лихорадка, кишечный синдром и респираторная симптоматика, в 40% случаев инфекция протекала бессимптомно. Фактором, коррелирующим с развитием тяжелых форм заболевания, являлась лимфопения. У пациентов без иммунореконституции отмечалась более длительная персистенция вируса COVID-19: 17 дней против 13, однако достоверных различий получено не было ($p = 0,7$), различий между формами тяжести и исходами COVID-19 также выявлено не было. Влияния терапии на длительность течения COVID-19, ассоциации между видами лечения и продолжительностью заболевания не наблюдалось. Общая выживаемость реципиентов ТГСК при развитии COVID-19 была ниже по сравнению с нетрансплантированными пациентами: 88% против 94%; $p = 0,077$.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, COVID-19, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, дети, онкогематология, химиотерапия

Верещагина А.О. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (2): 107–115. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-107-115

The clinical course of the novel coronavirus disease in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

A.O. Vereshchagina¹, G.G. Solopova¹, T.A. Bykova², M.O. Popova², D.N. Balashov¹, N.V. Suvorova¹, E.V. Rozanceva¹, P.A. Levin¹, L.S. Zubarovskaya², G.A. Novichkova¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²R.M. Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg

The clinical course of the novel coronavirus disease (COVID-19) in patients with oncological and hematological diseases after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), are of special interest. To further investigate the problem, a two-center study was undertaken at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology and the R.M. Gorbacheva National Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation between January 2020 and January 2023. This was a retrospective-prospective, non-randomized, non-interventional study that included children aged 0–19 years with oncological and hematological diseases and primary immunodeficiencies who had undergone allogeneic HSCT and subsequently contracted COVID-19. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. COVID-19 cases were confirmed by polymerase chain reaction testing and classified as asymptomatic, mild, moderate, severe, and critical. The study included 105 patients with a median age of 9 years; male patients were predominant (the male-to-female ratio was 1.8:1). The primary diseases were hematological malignancies (73%), benign hematological diseases (14%) and primary immunodeficiencies (13%). The most common clinical symptoms of COVID-19 were fever, gastrointestinal symptoms, and respiratory symptoms; 40% of COVID-19 cases were asymptomatic. Lymphopenia was found to be a risk factor for severe COVID-19. The patients without immune reconstitution had a longer persistence of the COVID-19 virus than those with immune reconstitution (17 days versus 13 days), however, no significant differences were obtained ($p = 0,7$). There were also no significant differences in the severity and outcomes of COVID-19 between the patients with immune reconstitution and those without reconstitution. There was no effect of therapy on the duration of COVID-19, and there was no association between the type of treatment and the duration of the disease. The overall survival rate in the allo-HSCT recipients who had been diagnosed with COVID-19 was 88%, which was lower than in the non-recipients (88% vs 94%; $p = 0,077$).

Key words: the novel coronavirus infection, SARS-CoV-2, COVID-19, hematopoietic stem cell transplantation, children, oncohematology, chemotherapy

Vereshchagina A.O., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (2): 107–115. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-107-115

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 16.04.2024

Принята к печати 13.05.2024



EDN: EVURCF

Контактная информация:

Верещагина Анастасия Олеговна, врач-гематолог отделения инфекционного контроля ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: a.vereshchagina@dgoi.ru

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 16.04.2024

Accepted 13.05.2024

Correspondence:

Anastasia O. Vereshchagina, a hematologist at the Department of Infection Control of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: a.vereshchagina@dgoi.ru

С момента первого упоминания о новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в декабре 2019 г., повлекшей высокий уровень смертности во всем мире, проанализировано большое количество данных о вариантах течения заболевания, рисках развития тяжелых форм и смертельных исходах.

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию COVID-19 и к апрелю 2023 г. во всем мире было зарегистрировано более 7,6 млн подтвержденных случаев заболевания [1]. Факторы риска заражения COVID-19 включали пожилой возраст, ожирение, сопутствующие заболевания, такие как диабет, отказ от вакцинации и/или ослабленный иммунитет [2]. Было продемонстрировано, что пациенты с онкогематологическими заболеваниями и реципиенты гемопоэтических стволовых клеток подвергаются большему риску неблагоприятных исходов от COVID-19 [3]. В качестве терапии, по данным временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению COVID-19, было рекомендовано назначение моноклональных антител, свежезамороженной плазмы доноров-реконвалесцентов [4], а также внутривенных иммуноглобулинов.

Большой интерес для изучения представляют вопрос частоты развития COVID-19, наиболее значимые клинические проявления, факторы риска развития тяжелых форм COVID-19, влияние статуса основного заболевания и сроков от проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), а также эффективность целенаправленной терапии у пациентов детского возраста.

Целью исследования являлась оценка особенностей клинических проявлений COVID-19, факторов риска, влияющих на тяжесть и длительность течения инфекции, а также исходов заболевания у реципиентов ТГСК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данное исследование были включены 105 пациентов в возрасте от 0 до 19 лет после аллогенной ТГСК с подтвержденным диагнозом COVID-19, госпитализированных в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в период с января 2020 г. по январь 2023 г. Исследование являлось ретроспективно-проспективным, нерандомизированным, неинтервенционным, было одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Для подтверждения диагноза COVID-19 пациентам проводилась полимеразная цепная реакция (ПЦР) с обнаружением РНК вируса SARS-CoV-2. Материалом для исследования являлись респираторные мазки

из ротоглотки, трахеобронхиальный аспират, бронхоальвеолярный лаваж. Показаниями для проведения ПЦР-исследований у реципиентов ТГСК была клиника острой респираторной вирусной инфекции и/или лихорадки, а также доказанный или возможный контакт с COVID-19.

Была разработана база данных на основе системы REDCap, в которую заносились следующие параметры: пол, возраст, основной диагноз, дата ТГСК, дата положительных и отрицательных ПЦР-тестов на COVID-19, клинические симптомы, лабораторные данные, терапия COVID-19, исход заболевания.

Критерии клинических форм COVID-19 подразделяли на 4 группы в соответствии с методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению COVID-19, версия 8 от 03.09.2020 [5]: легкое течение – температура тела $< 38^{\circ}\text{C}$, респираторная симптоматика, слабость в отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения; среднетяжелое течение – температура тела $> 38^{\circ}\text{C}$, одышка при физической нагрузке, $\text{SpO}_2 < 95\%$, изменения на компьютерной томограмме (КТ) органов грудной клетки (объем поражения минимальный или средний, КТ 1–2), С-реактивный белок сыворотки крови > 10 мг/л; тяжелое течение – $\text{SpO}_2 \leq 93\%$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ мм рт. ст., снижение уровня сознания, агитация, нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление < 60 мм рт. ст., диурез менее 20 мл/ч), КТ 3–4; крайне тяжелое течение – септический шок, полиорганная недостаточность, КТ 4, острый респираторный дистресс-синдром.

Дополнительно был проведен сравнительный анализ с группой иммунокомпрометированных пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19 без ТГСК, включавшей 115 пациентов в возрасте от 0 до 18 лет, госпитализированных в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в аналогичный период (с января 2020 г. по январь 2023 г.). В сравнительном анализе оценивали клинические проявления, формы тяжести и исходы заболевания COVID-19 у пациентов после ТГСК и без нее.

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2016 и RStudio Server версии 1.3.959. Описательная статистика количественных признаков представлена медианами, квартилями и разбросом (min–max), качественных признаков – абсолютными и относительными частотами. Для сравнения 2 независимых групп по количественным признакам использовался тест Манна–Уитни. Сравнение групп по качественным признакам проводили с использованием критерия хи-квадрат, точного критерия Фишера

и расчета отношения шансов с помощью логистической регрессии. Время до события определялось с помощью анализа выживаемости (кривые Каплана–Майера и логранговый критерий). При проверке гипотез уровень значимости принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 105 пациентов с гематологическими/онкогематологическими заболеваниями и первичными иммунодефицитными синдромами (ПИДС) на разных этапах после аллогенной ТГСК с подтвержденным диагнозом COVID-19. В соответствии с анализом количества аллогенных трансплантаций, выполненных за указанный период в обоих центрах ($n = 884$), частота развития COVID-19 у реципиентов ТГСК составила 12,5%. Медиана возраста пациентов составила 9 (0,9–19,5) лет. Отмечалось преобладание пациентов мужского пола с соотношением мальчиков и девочек 1,8:1 (64% и 36% соответственно), ассоциации с тяжестью и исходами COVID-19 не было ($p = 0,5$). К основным диагнозам пациентов были отнесены гемобласты ($n = 77$; 73%), доброкачественные гематологические заболевания ($n = 14$; 13%) и ПИДС ($n = 14$; 13%). Большинство пациентов с гемобластами находились в ремиссии по основному заболеванию ($n = 63$; 82%), в то время как у 14 (18%) был зарегистрирован рецидив или прогрессия основного заболевания.

Таблица
Распределение пациентов группы исследования и группы сравнения по диагнозам

Tables
The distribution of the patients in the group of interest and in the comparison group by diagnosis

Параметр Parameter		После ТГСК After HSCT 105 (100)	Без ТГСК Without HSCT 115 (100)
Пол, n (%) Sex, n (%)	Мужской Male	67 (64)	63 (55)
	Женский Female	38 (36)	52 (45)
Возраст, годы Age, years		9 (0,9–19,5)	7,8 (0,3–17,9)
Диагноз, n (%) Diagnosis, n (%)			
Гемобласты: Hematological malignancies:		77 (74)	75 (65)
ОЛЛ ALL		49 (47)	46 (43)
ОМЛ AML		21 (20)	7 (6,5)
Лимфома Lymphoma		3 (3)	22 (20)
ЮММЛ JMML		3 (3)	0
НХЛ NHL		1 (1)	0
ПИДС PID syndromes		14 (13)	19 (17)
Доброкачественные гематологические заболевания Benign hematological diseases		14 (14)	21 (18)

Примечание. ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; ЮММЛ – ювенильный миеломоноцитарный лейкоз; НХЛ – неходжкинские лимфомы.
Note. HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; ALL – acute lymphoblastic leukemia; AML – acute myeloid leukemia; JMML – juvenile myelomonocytic leukemia; PID – primary immunodeficiency.

В группу сравнения были включены 115 пациентов с медианой возраста 7,8 (0,3–17,9) года с соотношением мальчиков и девочек 1,2:1 (55% и 45% соответственно). У большинства пациентов были диагностированы онкологические и онкогематологические заболевания (таблица). Статистически значимых различий между двумя группами пациентов получено не было.

В исследуемой группе у 5 пациентов диагноз COVID-19 был установлен на этапе проведения кондиционирования, тогда как у 95% пациентов – после ТГСК с медианой срока развития заболевания 157 (1–1699) дней. При этом у 74 (70%) пациентов развитие инфекции COVID-19 отмечено на сроках менее 1 года от проведения ТГСК.

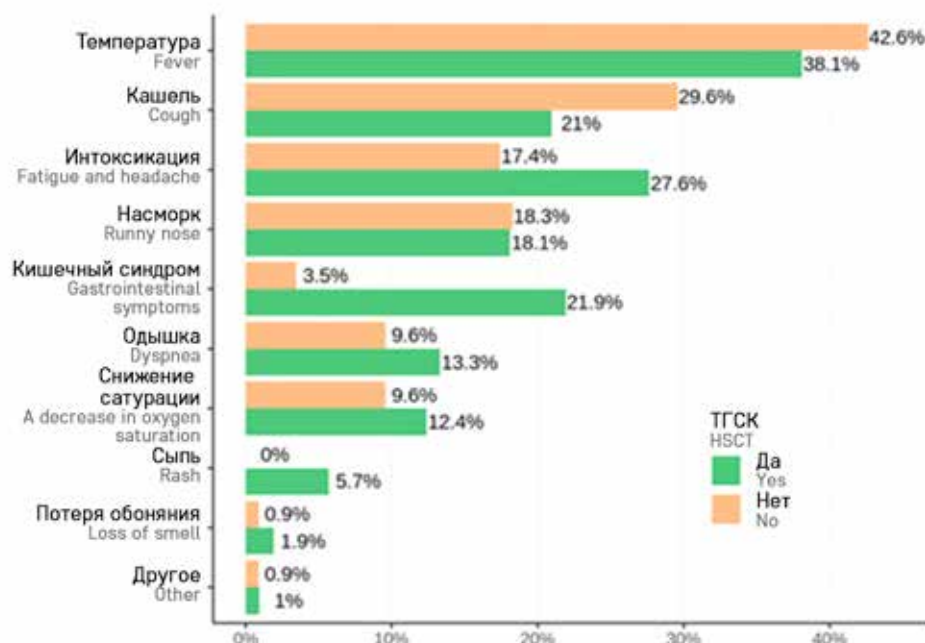
У 87% пациентов ($n = 90$) отмечалось бессимптомное и легкое течение COVID-19. У пациентов с клиническими проявлениями ($n = 63$) наиболее частыми симптомами были лихорадка, кишечный синдром и респираторная симптоматика (рисунки 1). При проведении сравнительного анализа клинических проявлений с группой без трансплантации у пациентов после ТГСК отмечалось более частое развитие дыхательной недостаточности (13% против 9,6%; $p = 0,4$) и кишечного синдрома (22% против 3,5%; $p < 0,001$). У пациентов с кишечным синдромом ($n = 23$) был проведен дополнительный анализ других возможных причин. Так, в 4 случаях была диагностирована кишечная форма реакции «трансплантат против хозяина» и в 8 – течение энтероколита другой вирусной этиологии (норовирус – 7,

Рисунок 1

Клинические проявления в группах пациентов с COVID-19 после ТГСК и без нее

Figure 1

The clinical manifestations of COVID-19 in the HSCT recipients and non-recipients



ротавирус – 1). При сравнении с нетрансплантированными пациентами частота кишечного синдрома (после исключения других возможных причин) составила 10,5% против 3,5% ($p = 0,07$).

Преимущественно у пациентов отмечалось развитие бессимптомной или легкой формы заболевания (86,1%), реже – тяжелой/крайне тяжелой (13,9%). У пациентов после проведения ТГСК в отличие от группы сравнения отмечалась тенденция к более частому (в 2,8 раза) развитию тяжелой и крайне тяжелой форм заболевания ($p = 0,03$) (рисунок 2).

При анализе лабораторных данных медиана количества лейкоцитов составила $2,0 \times 10^9/\text{л}$ ($0-19,75 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилов – $1,6 \times 10^9/\text{л}$ ($0-8,0 \times 10^9/\text{л}$), лимфоцитов – $0,7 \times 10^9/\text{л}$ ($0-6,5 \times 10^9/\text{л}$), уровень С-реактивного белка – 2,0 (0–340) г/л. Фактором, ассоциированным с развитием более тяжелых форм COVID-19, явилась глубокая лимфопения: уровень лимфоцитов был статистически значимо ниже у пациентов с тяжелыми и крайне тяжелыми формами COVID-19 ($p = 0,002$) (рисунок 3). Статистически значимой ассоциации между уровнем нейтрофилов и развитием тяжелых форм COVID-19 выявлено не было ($p = 0,12$).

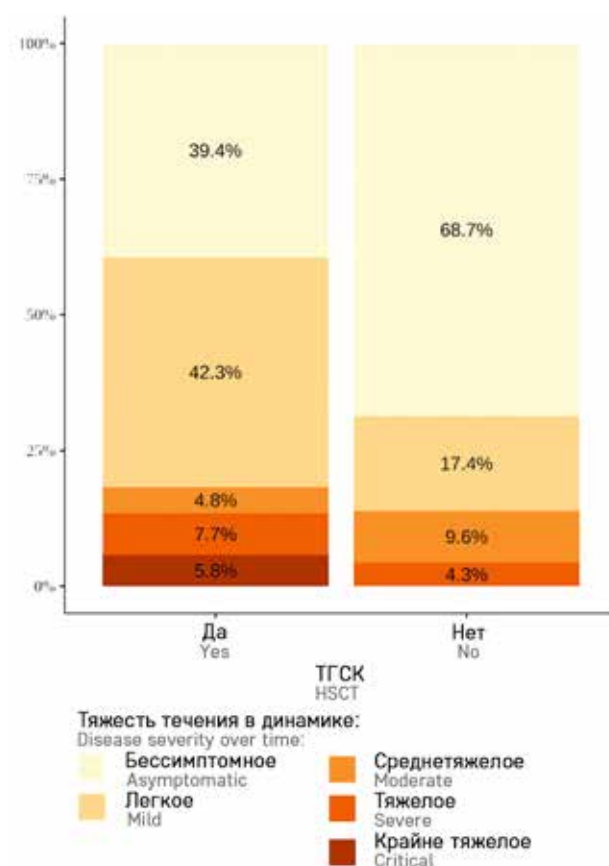
У 58 пациентов после ТГСК был проведен дополнительный анализ иммунореактивности, критериями которой было количество лимфоцитов $\text{CD3} > 0,2 \times 10^9/\text{л}$ и $\text{CD19} > 0,05 \times 10^9/\text{л}$. Согласно результатам анализа 9 (15%) пациентов на момент развития COVID-19 являлись иммунокомпетентными, тогда как в 85% случаев иммунореактивности не отмечалось. У пациентов без иммунореактивности наблюдалась более длительная персистенция вируса COVID-19: 17 (2–134) дней против 13 (7–72) дней, однако статистически значимых различий получено

Рисунок 2

Распределение течения COVID-19 по формам тяжести у пациентов после ТГСК и без нее

Figure 2

The distribution of the severity of COVID-19 infection in the HSCT-recipients and non-recipients

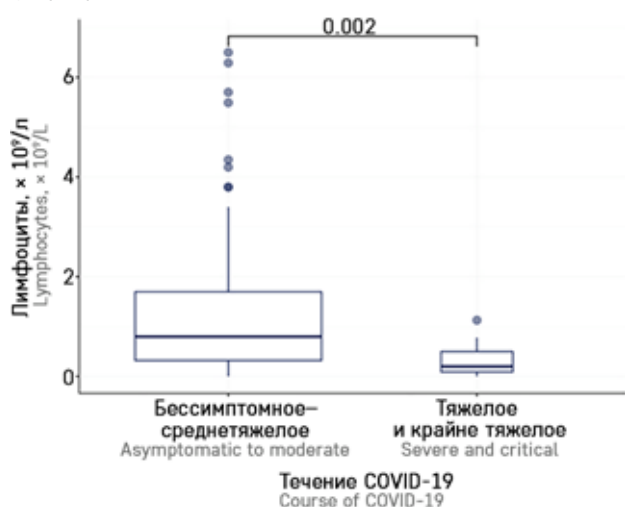


не было ($p = 0,7$), значимых различий между тяжестью течения и исходами COVID-19 также выявлено не было.

У пациентов после ТГСК медиана длительности выделения вируса COVID-19 составила

Рисунок 3
Тяжесть течения COVID-19 у пациентов после ТГСК и лимфопения

Figure 3
The severity of COVID-19 in the patients after HSCT and lymphopenia



22 (10–43) дня. При анализе групп пациентов в зависимости от тяжести течения COVID-19 был выявлен более длительный период персистенции вируса при тяжелых формах: 49 (2–152) дней против 19 (2–138) дней ($p < 0,001$). Однако у некоторых пациентов с бессимптомным и легким течением также отмечалась длительная детекция вируса COVID-19 (рисунок 4).

При анализе таких факторов как основной диагноз, ремиссия на момент COVID-19, сроки от даты ТГСК статистически значимой ассоциации с тяжестью течения COVID-19 выявлено не было (рисунки 5–7).

Пациентам после ТГСК, преимущественно при развитии тяжелых и крайне тяжелых форм COVID-19, назначали следующие виды терапии: антибактериальную, свежезамороженную плазму от реконвалесцентов COVID-19, противовирусную (ремдесивир), внутривенные иммуноглобулины, тоцилизумаб и моноклональные антитела (рисунок 8). Закономерно пациенты с крайне тяжелым течением нуждались в проведении искусственной вентиляции легких.

При проведении анализа влияния терапии на длительность течения COVID-19 значимой ассоциации между видами лечения и длительностью заболевания получено не было.

Одним из инновационных подходов лечения COVID-19 после ТГСК стала технология адоптивной клеточной терапии, которая была использована у пациентки 7 месяцев с диагнозом «тяжелая комбинированная иммунная недостаточность с иммунофенотипом T^+ , B^- , NK^+ , синдром дефицита Artemis» [6].

Пациентке на фоне персистирующей на протяжении 5 мес инфекции COVID-19 с КТ-картиной двусторонней полисегментарной пневмонии была выполнена ТГСК от гаплоидентичного донора

Рисунок 4
Длительность персистенции COVID-19 у пациентов после ТГСК в зависимости от тяжести течения инфекции COVID-19

Figure 4
The persistence of COVID-19 in the HSCT recipients according to the severity of the disease COVID-19
PCR – polymerase chain reaction

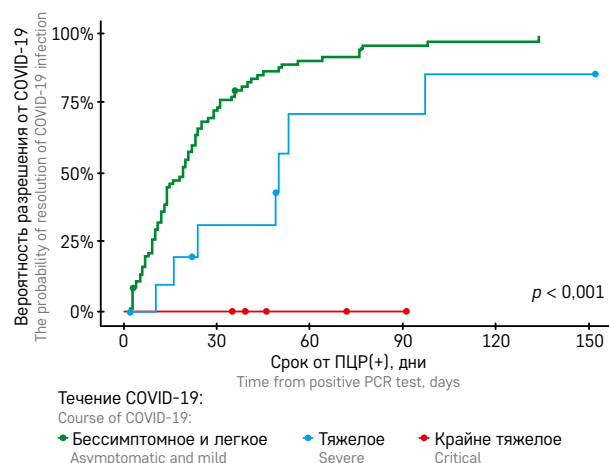
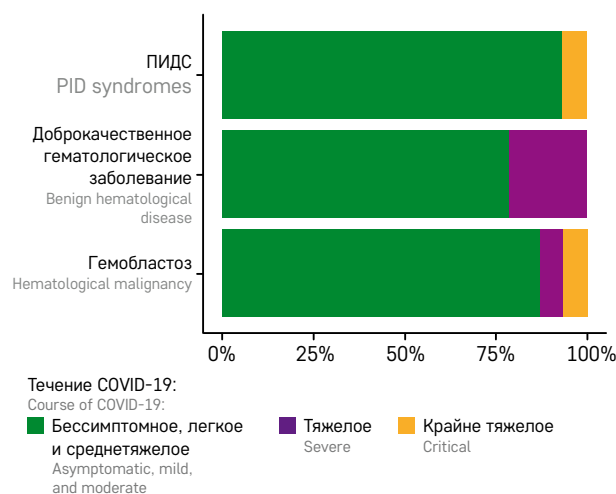


Рисунок 5
Отсутствие ассоциации между тяжестью течения COVID-19 и основным заболеванием ($p = 0,4$)

Figure 5
A lack of association between the severity of COVID-19 and primary disease ($p = 0,4$)



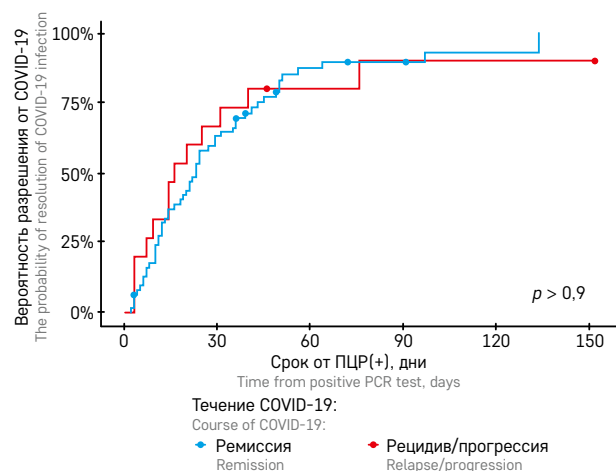
(отца). Отсроченная иммунореконституция после ТГСК в связи с $CD34^+$ -селекцией трансплантата и риск тяжелого течения COVID-19 стали основанием для проведения персонифицированного протокола клеточной терапии патогенспецифическими цитотоксическими Т-лимфоцитами, заготовленными от отца с помощью технологии "IFN- γ CAPTURE" (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Германия). Для получения клеточного продукта с высоким содержанием SARS-CoV-2-специфических лимфоцитов донору заранее была выполнена двукратная вакцинация препаратом Гам-КОВИД-Вак (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва). Трансфузию специфичных к SARS-CoV-2 лимфоцитов в количестве $100 \times 10^3/\text{кг}$ провели на +35-й день

Рисунок 6

Отсутствие ассоциации между тяжестью течения COVID-19 и статусом ремиссии основного заболевания

Figure 6

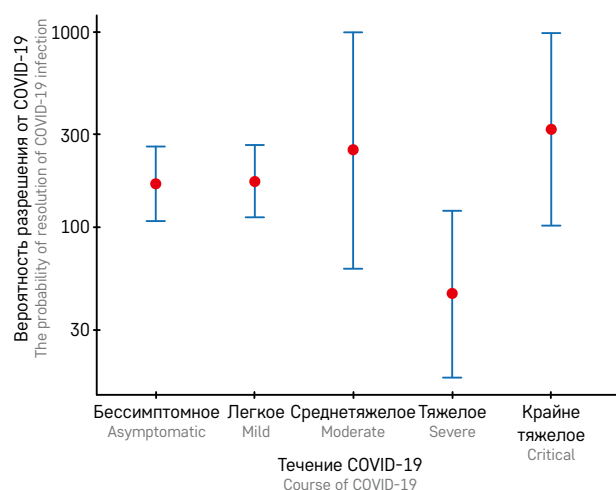
A lack of association between the severity of COVID-19 and the status of remission of primary disease

**Рисунок 7**

Оценка тяжести течения COVID-19 в зависимости от сроков после ТГСК

Figure 7

The severity of COVID-19 according to time from HSCT

**Рисунок 8**

Виды терапии COVID-19 у пациентов после ТГСК

Figure 8

Types of COVID-19 treatment given to the patients after HSCT



после ТГСК. Через 2 дня после трансфузии у пациентки отмечалось развитие синдрома выброса цитокинов и интерстициального отека легких, что наиболее вероятно было связано с проведенной терапией патогенспецифическими Т-лимфоцитами.

Разрешение легочного повреждения было достигнуто на фоне терапии глюкокортикостероидами и антицитокиновыми препаратами (тоцилизумаб и канакинумаб). Начиная с 14-го дня от момента введения Т-лимфоцитов ПЦР к SARS-CoV-2 не выявлялась, а по данным КТ органов грудной клетки регистрировалась стойкая положительная динамика. Клиренс SARS-CoV-2 и редукция клинической симптоматики соотносились с появлением через 4 нед лимфоцитов, специфичных к различным вирусным пептидам (CoV-M, CoV-N, CoV-S), подтвержденных методом ELISPOT.

Место клеточной терапии в лечении COVID-19 пока не определено в силу малого опыта ее использования, однако представленный клинический случай может быть веским аргументом для изучения и определения возможного вклада клеточных технологий в улучшение выживаемости пациентов после ТГСК.

При проведении анализа летальности было установлено, что медиана возраста умерших пациентов составила 14 лет в группе наблюдения против 8 лет в группе сравнения ($p = 0,044$).

Однолетняя общая выживаемость (ОВ) реципиентов ТГСК при развитии COVID-19 составила 88% и была ниже по сравнению с нетрансплантированными пациентами (рисунок 9). У пациентов с тяжелыми и крайне тяжелыми формами заболевания выживаемость была значимо ниже по сравнению с бессимптомным и легким течением и составила 46% против 98% ($p < 0,001$) (рисунок 10).

Влияния другой инфекции, сочетанной с COVID-19, и статуса ремиссии или прогрессии основного заболевания на ОВ пациентов выявлено не было ($p = 0,78$ и $p = 0,71$ соответственно).

В группе исследования у 25% пациентов после ТГСК было зарегистрировано повторное заражение либо реактивация COVID-19, при этом в отличие от первичного инфицирования более часто отмечалось развитие бессимптомных форм заболевания (60% против 39%).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

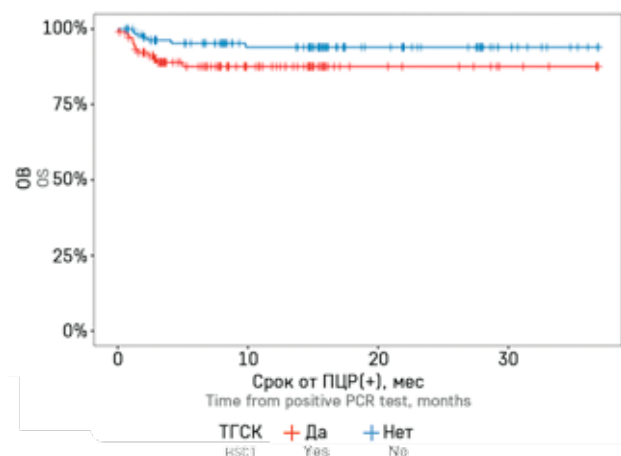
В наше исследование были включены иммунокомпрометированные пациенты, перенесшие COVID-19 после ТГСК. По сравнению с нетрансплантированными пациентами после ТГСК отмечалась более длительная персистенция вируса COVID-19, а наиболее длительный период детекции отмечался у пациентов с тяжелыми формами. Полученные данные

Рисунок 9

ОВ у пациентов после ТГСК и без нее (88% против 94%; $p = 0.077$)

Figure 9

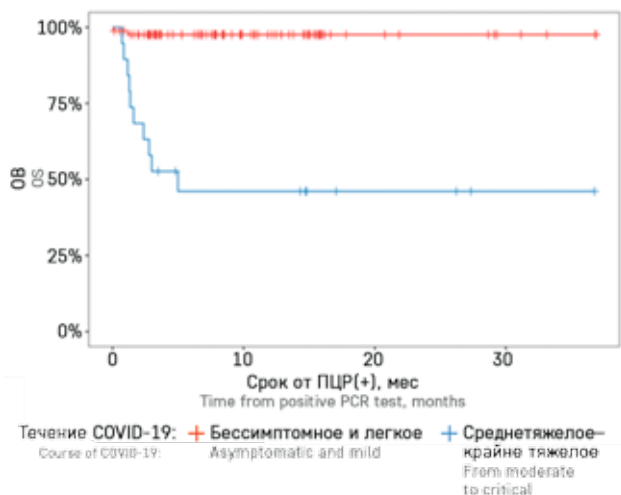
Overall survival (OS) rates of the HSCT recipients and non-recipients (88% vs 94%; $p = 0.077$)

**Рисунок 10**

ОВ пациентов после ТГСК в зависимости от тяжести течения COVID-19 (46% против 98%; $p < 0,001$)

Figure 10

OS of the HSCT recipients according to the severity of COVID-19 (46% vs 98%; $p < 0,001$)



сопоставимы с результатами международных исследований, подтверждающих более короткий период выделения SARS-CoV-2 у пациентов с бессимптомным и легким течением [7, 8]. Однако стоит отметить, что и в данной группе пациентов были случаи длительной персистенции вируса. При сопоставлении полученных данных со взрослыми пациентами отмечалась корреляция исходов COVID-19 с возрастом, корреляции с полом выявлено не было [9–12]. Установлено достоверное влияние тяжести течения инфекции COVID-19 на ОВ: у пациентов с тяжелыми и крайне тяжелыми формами заболевания она составила 46%, тогда как при более легких формах – 98%.

Результаты анализа клинических проявлений, полученные в ходе данного исследования, сопоставимы с результатами международных исследова-

ний: несмотря на проведение ТГСК, в большинстве случаев у пациентов отмечалось бессимптомное течение и легкие формы COVID-19 [13–17]. Статистически значимыми отличиями пациентов после ТГСК в сравнении с нетрансплантированными пациентами были тенденция к развитию дыхательной недостаточности и кишечного синдрома, а также более тяжелому течению COVID-19, что соответствовало данным международного исследования Европейского общества трансплантации костного мозга и Испанской группы по трансплантации [18].

Основной диагноз, наличие ремиссии или прогрессии основного заболевания, сроки от проведения ТГСК, а также наличие сочетанной инфекции у пациентов нашего исследования не оказали влияния на тяжесть течения и исход COVID-19, что коррелировало с результатами ретроспективного моноцентрового исследования НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой [19]. Развитие COVID-19 как на ранних, так и на поздних сроках от ТГСК не было ассоциировано с тяжестью заболевания или исходами. Фактором, ассоциированным с более тяжелым течением, являлась лимфопения (уровень лимфоцитов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$), что было продемонстрировано в ранее проведенном исследовании [20]. Статистически значимых различий в тяжести заболевания и исходах COVID-19 у пациентов после ТГСК в зависимости от иммунореактивности выявлено не было.

В международных исследованиях факторами риска, влияющими на развитие тяжелых форм COVID-19 и неблагоприятного исхода заболевания, являлись нейтропения, лимфопения, наличие сопутствующих хронических заболеваний и системных инфекций, а также течение реакции «трансплантат против хозяина» и прием иммуносупрессивной терапии на момент развития COVID-19 [18, 21].

Пациенты в данном исследовании получали различные виды терапии, доступные в тот или иной момент времени с учетом сложности назначения препаратов в педиатрической практике. При проведении анализа влияния терапии на длительность течения COVID-19 значимой ассоциации между видами лечения и длительностью заболевания получено не было. ОВ реципиентов ТГСК составила 88%, при этом данные международных исследований варьируют. Так, по результатам многонационального исследования Европейского общества трансплантации костного мозга и Испанской группы по трансплантации, в которое вошли 62 пациента с медианой возраста 9 лет, ОВ составила 97% [18]. В то время как в многонациональном исследовании детей до 19 лет с онкогематологическими заболеваниями после ТГСК и COVID-19, в которое включили

131 пациента с медианой возраста 8 лет, ОВ составила 95%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота развития COVID-19 после ТГСК в нашем исследовании составила 12,5%.

У реципиентов ТГСК в сравнении с нетрансплантированными пациентами достоверно чаще отмечалось развитие более тяжелых форм COVID-19. Наиболее частыми клиническими симптомами являлись лихорадка, дыхательная недостаточность и кишечный синдром.

Наиболее значимым фактором, ассоциированным с риском развития тяжелых форм COVID-19, являлась лимфопения. Корреляции таких факторов как диагноз основного заболевания, наличие ремиссии/рецидива, сроки и наличие иммунореконституции после ТГСК, а также сочетанная инфекция не оказали влияния на тяжесть течения COVID-19 или исход заболевания пациентов в нашем исследо-

вании. Значимой ассоциации между видами лечения и длительностью течения COVID-19 получено не было. ОВ реципиентов ТГСК составила 88%. У пациентов с тяжелыми и крайне тяжелыми формами COVID-19 отмечались более длительная персистенция вируса и достоверно более низкая выживаемость.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Vereshchagina A.O. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5606-4335>

Solopova G.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1680-7269>

Popova M.O. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8536-5495>

Bykova T.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4456-2369>

Balashov D.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

Suvorova N.V. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6291-8849>

Rozanceva E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5269-5508>

Levin P.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2410-1223>

Zubarovskaya L.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Литература / References

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. [Electronic resource] URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>; 2023 (accessed 13 April 2023).
2. Vardavas C.I., Mathioudakis A.G., Nikitara K., Stamatiopoulos K., Georgiopoulos G., Phalkey R., et al. Prognostic factors for mortality, intensive care unit and hospital admission due to SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis of cohort studies in Europe. *Eur Respir Rev* 2022; 31 (166): 220098. DOI: 10.1183/16000617.0098-2022
3. Ryan L. Vaccinated but not protected-living immunocompromised during the pandemic. *JAMA* 2021; 325 (24): 2443–4. DOI: 10.1001/jama.2021.9321
4. Balashov D., Trakhtman P., Livshits A., Kovalenko I., Tereshenko G., Solopova G., et al. SARS-CoV-2 convalescent plasma therapy in pediatric patient after hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci* 2021; 60 (1): 102983.
5. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Версия 8 от 3.09.2020. [Электронный ресурс] URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf. (дата обращения 14.04.2024). [Prevention, diagnosis and treatment of the novel coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Version 8 dated 03.09.2020 [Electronic resource] URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf. (Access date 14.04.2024). (In Russ.)].
6. Леонтьева М.Е., Султанова Э.П., Радыгина С.А., Скворцова Ю.Б., Музалевский Я.О., Курникова Е.Е. и др. Использование адоптивной клеточной терапии для лечения SARS-CoV-2 у пациента после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2022; 21 (2): 112–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-112-117 [Leontyeva M.E., Sultanova E.R., Radygina S.A., Skvortsova Yu.V., Muzalevskiy Ya.O., Kurnikova E.E., et al. The use of adoptive cell therapy for the treatment of SARS-CoV-2 in a patient after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2022; 21 (2): 112–7. (In Russ.)].
7. Haesler G.M., Amman R.A., Carlesse F., Groll A.H., Averbuch D., Costagnola E., et al. SARS-CoV-2 in children with cancer or following haematopoietic stem cell transplant: an analysis of 131 patients. *Eur J Cancer* 2021; 159: 78–86.
8. Lu Y., Li Y., Deng W., Liu M., He Y., Huang L., et al. Symptomatic infection is associated with prolonged duration of viral shedding in mild coronavirus disease 2019: a retrospective study of 110 children in Wuhan. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39 (7): e95–9.
9. Sharma A., Bhatt N.S., St Martin A., Abid M.B., Bloomquist J., Chemaly R.F., et al. Clinical characteris-

- tics and outcomes of COVID-19 in haematopoietic stem-cell transplantation recipients: an observational cohort study. *Lancet Haematol* 2021; 8: e185–93. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30429-4
10. Pagano L., Salmanton-García J., Marchesi F., Busca A., Corradini P., Hoenigl M., et al. EPICVIDEHA working group. COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICVIDEHA). *J Hematol Oncol* 2021; 14 (1): 168. DOI: 10.1186/s13045-021-01177-0
 11. Ljungman P., de la Camara R., Mikulska M., Tridello G., Aguado B., Al Zahrani M., et al. COVID-19 and stem cell transplantation; results from an EBMT and GETH multicenter prospective survey. *Leukemia* 2021; 35: 2885–94. DOI: 10.1038/s41375-021-01302-5
 12. Aleshina O., Zakurdaeva K., Vasilieva A., Dubov S., Dubov V., Vorobyev V., et al. Clinical outcomes in patients with COVID-19 and hematologic disease. [Electronic resource] URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Samoylova%20OS%5BAuthor%5D> (accessed 14.04.2024).
 13. Lu X., Zhang L., Du H., Jiang Zh., Li Y., Qu J., et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020; 382: 1663–5. (accessed 13 April 2023).
 14. Kuczborska K., Książyk J. Prevalence and Course of SARS-CoV-2 Infection among Immunocompromised Children Hospitalised in the Tertiary Referral Hospital in Poland. *J Clin Med* 2021; 10 (19): 4556. DOI: 10.3390/jcm10194556
 15. Ji L.-N., Chao S., Wang Y.-J., Li X.-J., Mu X.-D., Lin M.-G., et al. Clinical features of pediatric patients with COVID-19: a report of two family cluster cases. *World J Pediatr* 2020; 16 (3): 267–70.
 16. Wei M., Yuan J., Liu Y., Fu T., Yu X., Zhang Z.-J. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *JAMA* 2020; 323: 1313–4.
 17. Connelly J.A., Chong H., Esben-shade A.J., Frame D., Failing C., Secord E., Walkovich K. Impact of COVID-19 on Pediatric Immunocompromised Patients. *Pediatr Clin North Am* 2021; 68 (5): 1029–54.
 18. Averbuch D., De La Camara R., Corbacioglu S., Mikulska M., Piñana Sanchez J.L. et al. COVID-19 in Children Following Hematopoietic Cell Transplantation: A Multinational Study of the European Bone Marrow Transplantation Society (EBMT) and the Spanish Group of Hematopoietic Stem Cell Transplantation (GETH). *Blood* 2021; 138 (S1): 2866. DOI: 10.1182/blood-2021-146748
 19. Синяев А.А., Гриненко А.О., Попова М.О., Рогачева Ю.А., Спиридонова А.А., Власова Ю.Ю. и др. Новая коронавирусная инфекция у реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2022; (3): 196–201. DOI: 10.36488/смас.2022.3.196-201 [Siniaev A.A., Grinenko A.O., Popova M.O., Rogacheva Yu.A., Spiridonova A.A., Vlasova Yu.Yu., et al. COVID-19 infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2022; (3): 196–201. (In Russ.)].
 20. Солопова Г.Г., Цыганова Е.В., Кондрашова А.В., Гордеева Г.Н., Розанцева Е.В., Бегунова С.В. и др. Особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей с онкологическими, онкогематологическими и тяжелыми иммунологическими заболеваниями. Опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2021; 20 (4): 89–99. doi: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-89-99 [Solopova G.G., Tsyganova E.V., Kondrashova A.V., Gordeeva G.N., Rozantseva E.V., Begunova S.V., et al. The novel coronavirus disease (COVID-19) in children with cancer, hematologic malignancies, and severe immunodeficiencies. Results of monocenter study. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2021; 20 (4): 89–99. (In Russ.)].
 21. Haeusler G.M., Ammann R.A., Carlesse F., Groll A.H., Averbuch D., Castagnola E., et al. SARS-CoV-2 in children with cancer or after haematopoietic stem cell transplant: An analysis of 131 patients. *Eur J Cancer* 2021; 159: 78–86.