

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-119-126



Инфекция COVID-19 у пациентов с хроническим миелолейкозом в Оренбургской области в период пандемии SARS-CoV-2

Г.Б. Кучма¹, У.А. Якубова¹, Л.К. Козлова¹, С.А. Лебеденко², Ф.Р. Сайфутдинов¹

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 460000 Оренбург, ул. Советская, 6;

²ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница»; Россия, 460018 Оренбург, ул. Аксакова, 23

Контакты: Галина Борисовна Кучма kuchma1v@yandex.ru

Введение. Онкогематологические больные более подвержены заражению SARS-CoV-2, чем здоровые лица и пациенты со злокачественными новообразованиями, и имеют худший прогноз вследствие нарушения в иммунной системе, обусловленного как самим заболеванием, так и проводимой иммуносупрессивной терапией. Влияние инфекции SARS-CoV-2 на выживаемость пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) мало изучено.

Цель исследования – оценить особенности течения и исход COVID-19 у больных ХМЛ в Оренбургской области в период пандемии SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Проведен анализ данных 166 пациентов старше 18 лет, состоящих на учете с диагнозом ХМЛ, во время пандемии COVID-19 с февраля 2020 г. по декабрь 2021 г. Информационным источником служили данные из персонализированного регистра пациентов с ХМЛ и единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения.

Результаты. Доля заражения вирусом SARS-CoV-2 среди больных ХМЛ составила 36 %. На риск заражения не оказывали влияния возраст, пол, особенности работы, место проживания, фаза заболевания, длительность болезни и проводимая терапия. Пациенты, перенесшие COVID-19, в 1,6 раза чаще имели избыточную массу тела и в 2 раза чаще – второе злокачественное новообразование. Выявлено достоверное увеличение числа амбулаторных посещений поликлиник и стационарного лечения в период пандемии в группе больных, инфицированных SARS-CoV-2. Пациенты, перенесшие COVID-19, в 48,3 % случаев были старше 60 лет и в 77,6 % – имели 1 и более коморбидное состояние. При заражении SARS-CoV-2 пациенты имели благоприятный исход: легкое течение инфекции отмечалось в 75,9 % случаев; уровень смертности составил 6,8 % (4 из 58 пациентов). Только у 2 больных с оптимальным ответом ХМЛ и коморбидностью причиной летального исхода был признан COVID-19, у 2 – прогрессия ХМЛ до бластного криза. Не получено достоверных различий по уровню летальности в группах больных, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, и не болевших COVID-19.

Заключение. Пациенты с ХМЛ, проживающие на территории Оренбургской области, имеют низкую восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2 и легкое течение заболевания. Уровень смертности пациентов с ХМЛ, инфицированных SARS-CoV-2, составил 6,8 %. Неблагоприятными факторами низкой общей выживаемости больных ХМЛ, инфицированных SARS-CoV-2, являлись высокая коморбидность и бластный криз. Уменьшение количества амбулаторных визитов в период пандемии с переводом на дистанционное консультирование может привести к снижению риска инфицирования SARS-CoV-2.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, ингибитор тирозинкиназы, COVID-19, летальность

Для цитирования: Кучма Г.Б., Якубова У.А., Козлова Л.К. и др. Инфекция COVID-19 у пациентов с хроническим миелолейкозом в Оренбургской области в период пандемии SARS-CoV-2. Онкогематология 2022;17(3):119–26. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-119-126

COVID-19 infection in patients with chronic myeloid leukemia in the Orenburg region during the SARS-CoV-2 pandemic

G.B. Kuchma¹, U.A. Yakubova¹, L.K. Kozlova¹, S.A. Lebedenko², F.R. Sayfutdinov¹

¹Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6 Sovetskaya St., Orenburg 460000, Russia;

²Orenburg Regional Clinical Hospital; 23 Aksakova St., Orenburg 460018, Russia

Contacts: Galina Borisovna Kuchma kuchma1v@yandex.ru

Background. Oncohematological patients are more predispose to SARS-CoV-2 infection than healthy individuals and patients with malignant neoplasms, and also they have a worse prognosis, which is because of immune system disorders, both due to the underlying disease and as a result of immunosuppressive therapy. There is limited data regarding the impact of SARS-CoV-2 infection on the survival of patients with chronic myeloid leukemia (CML).

Aim. To evaluate the course and outcome of COVID-19 in patients with CML in the Orenburg region during the SARS-CoV-2 pandemic.

Materials and methods. All 166 patients with CML over 18 years of age were analyzed during the COVID-19 pandemic between February 2020 and December 2021. The source of information was data from the personalized register of patients with CML and the unified state health information system.

Results. The proportion of SARS-CoV-2 infection among patients with CML was 36 %. The risk of infection was not affected by age, gender, work features, place of residence, phase or duration of the disease, and therapy. Underwent COVID-19 patients were 1.6 times more likely to be overweight and 2 times more likely to have a second cancer. A significant increase in the number of outpatient visits to polyclinics and number of hospital admissions during the pandemic was revealed in the group of patients who had SARS-CoV-2 infection. Underwent COVID-19 patients were over 60 years of age in 48.3 % of cases and had one or more comorbidities in 77.6 % cases. SARS-CoV-2-infected patients with CML had a favorable outcome: a mild course of infection in 75.9 % of cases and a low mortality rate – 6.8 % (4 of 58 patients) were observed. COVID-19 was recognized as the cause of death in only 2 patients with optimal molecular response and comorbidity. In two other patients who underwent COVID-19, the progression of CML to a blast crisis was recognized as the cause of death. There were no significant differences in mortality level in the group of patients who had SARS-CoV-2 infection and those who did not have COVID-19.

Conclusion. Patients with CML living in the Orenburg region have a low susceptibility to SARS-CoV-2 infection and a mild course of the disease. The mortality rate for CML patients infected with SARS-CoV-2 was 6.8 %. Unfavorable factors in the overall survival of patients with CML infected with SARS-CoV-2 were high comorbidity and blast crisis. Reducing the number of outpatient visits during the pandemic and using remote medical consultations is likely to reduce the risk of SARS-CoV-2 infection.

Keywords: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitor, COVID-19, mortality

For citation: Kuchma G.B., Yakubova U.A., Kozlova L.K. et al. COVID-19 infection in patients with chronic myeloid leukemia in the Orenburg region during the SARS-CoV-2 pandemic. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(3):119–26. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-119-126

Введение

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) – редкое заболевание системы крови, развивающееся в результате злокачественной трансформации в ранних гемопоэтических стволовых клетках с характерной генетической мутацией, известной как филадельфийская хромосома [1]. В настоящее время ожидаемая продолжительность жизни больных ХМЛ приближается к таковой в общей популяции, а число людей, живущих с ХМЛ, постоянно увеличивается [2, 3]. На долгосрочную выживаемость больных ХМЛ помимо фазы заболевания, прогностических рисков, применения ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) оказывают влияние социально-демографические параметры [4] и приверженность к терапии [5].

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции. Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2, а заболеванию – COVID-19. В настоящее время существует достаточно сведений о том, что избыточная масса тела, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, хронические неспецифические заболевания легких, злокачественные новообразования (ЗНО) и старший возраст увеличивают риск развития тяжелого течения инфекции COVID-19 [6]. В некоторых исследованиях показано, что онкогематологические больные более

подвержены заражению SARS-CoV-2, чем здоровые лица и пациенты со ЗНО, и имеют худший прогноз вследствие нарушения в иммунной системе, обусловленного как самим заболеванием, так и проводимой иммуносупрессивной терапией [7–10]. Обобщенных данных о течении инфекции COVID-19 у пациентов с ХМЛ опубликовано немного [11–13]. W. Li и соавт. сообщили, что заболеваемость COVID-19 у больных ХМЛ в 9 раз выше по сравнению с населением в целом [7]. S. Başcı и соавт. отмечали легкое течение инфекции SARS-CoV-2 у пациентов с ХМЛ, получающих ИТК, в виде более низкой частоты госпитализации в отделение интенсивной терапии, поддержки искусственной вентиляции легких, длительности пребывания в стационаре, низкой летальности [14].

Таким образом, в настоящее время в литературе имеются разновекторные данные о риске заражения SARS-CoV-2 пациентов с ХМЛ и степени тяжести вирусной инфекции COVID-19.

Цель исследования – оценить особенности течения и исход COVID-19 у больных ХМЛ в Оренбургской области в период пандемии SARS-CoV-2.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ всех 166 пациентов старше 18 лет, состоящих на диспансерном учете с диагнозом ХМЛ во время пандемии COVID-19 с февраля 2020 г. по декабрь 2021 г., проживающих

на территории Оренбургской области. Информационным источником служили данные из персонифицированного регистра пациентов с ХМЛ по Оренбургской области и единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения. Критерием включения пациента в персонифицированный регистр было наличие диагноза ХМЛ, подтвержденного выявлением Ph⁺-хромосомы или транскрипта BCR-ABL, и подписанного информированного согласия. Диагностика фазы заболевания ХМЛ, оценка ответа на терапию ИТК основывались на рекомендациях European LeukemiaNet [15].

Исследуемые пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 58 пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией COVID-19. Диагноз COVID-19 был верифицирован согласно критериям действующей версии временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [16]. Вирус идентифицирован у 32 (55,2 %) пациентов (подтвержден положительным результатом исследования мазков со слизистых оболочек зева и носа на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот независимо от тяжести клинических признаков или симптомов), вирус не идентифицирован у 26 (44,8 %) пациентов (заболевание диагностировалось клинически, подтверждалось выявлением антител к SARS-CoV-2 в результате перенесенной инфекции, но лабораторные исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 неубедительны или были недоступны). Во 2-ю группу вошли 108 пациентов, не болевших COVID-19.

В обеих группах оценивали демографические показатели, дату и критерии постановки диагноза ХМЛ, фазу заболевания, проводимую терапию, длительность заболевания, текущий ответ, сопутствующую патологию, перенесенную новую коронавирусную инфекцию COVID-19 (критерии постановки диагноза, объем поражения легких, частоту госпитализаций, исход). Причины смерти делили на 3 категории: от ХМЛ, COVID-19 и других причин. Отсутствующие или нечеткие элементы данных в персонифицированном регистре и единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения были собраны путем прямого общения между врачом и пациентом по телефону.

Статистический анализ. Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ Statistica 10. Для описания количественных переменных применяли методы описательной статистики с вычислением медианы (Me) и межквартильного диапазона [25; 75%]. Значимость различий количественных и качественных параметров определяли с помощью U-критерия Манна–Уитни, χ^2 -критерия Пирсона, величины относительного риска (ОР) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика больных 1-й группы. К декабрю 2021 г. среди 166 пациентов с ХМЛ 58 (36 %) перенесли инфекцию SARS-CoV-2, причем у 67,2 % больных инфекция диагностирована в 2020 г. Мужчин в данной группе было 27 (46,5 %), женщин – 31 (53,5 %). На момент исследования медиана возраста пациентов составляла 59,5 [47; 68] лет с диапазоном 21–82 лет. Большинство пациентов (36,2 %) были в возрасте 61–75 лет, 12,1 % больных – старше 75 лет, доля молодых больных в возрасте до 40 лет составляла 17,2 %. Городских жителей было в 1,5 раза больше, чем сельских (35 и 23 человека соответственно). Соотношение работающих и неработающих или работающих удаленно составило 1,0:1,1. Медиана времени от постановки диагноза ХМЛ до заражения SARS-CoV-2 – 5 [2; 11] лет, диапазон варьировал от 1 мес до 23 лет. У 1 пациента была одновременная верификация ХМЛ и COVID-19. Хроническая фаза констатирована у 56 (96,6 %), бластный криз (БК) – у 2 (3,5 %) больных.

В качестве терапии 1-й линии использовали иматиниб у 43 (74,1 %) пациентов. ИТК 2-й линии (нилотиниб и дазатиниб) получали 10 (17,2 %) больных, 3-й линии (дазатиниб и бозутиниб) – 3 (5,2 %). Гидроксимочевина назначена 2 пациентам: 1 – по причине рефрактерности к терапии ИТК, 1 – на раннем диагностическом этапе.

На момент исследования молекулярный статус был неизвестен у 12 (20,7 %) пациентов, однако 10 из них имели хроническую фазу заболевания и полный гематологический ответ, а у 2 констатирован БК. Среди 46 больных в хронической фазе заболевания оптимальный ответ наблюдался у 35 (63,8 %) пациентов: полный молекулярный ответ – у 22 (37,9 %), глубокий молекулярный ответ – у 5 (8,6 %), большой молекулярный ответ – у 8 (13,8 %). Предупреждение или неудача терапии зарегистрированы у 11 (18,9 %) больных.

Не имели коморбидного заболевания 13 (22,4 %) пациентов, 1 сопутствующая патология была у 12 (20,7 %), 2 – у 10 (17,2 %), 3 и более – у 23 (39,7 %) больных. Среди сопутствующей патологии чаще выявлялись сердечно-сосудистые заболевания (у 36 (62 %) пациентов), избыточная масса тела (у 19 (32,9 %)), сахарный диабет (у 15 (25,9 %)), реже диагностировались хронические неспецифические заболевания легких (у 12 (20,7 %)), 5 (8,6 %) больных имели второе ЗНО.

На момент инфицирования SARS-CoV-2 рентгенологическое исследование легких и/или компьютерная томография были выполнены 51 (87,9 %) больному, из них пневмония диагностирована у 39 (76,5 %). Минимальный объем поражения легких (менее 25 % – КТ₁) выявлен у 25 (64 %) пациентов, средний объем (25–50 % – КТ₂) – у 10 (25,6 %), значительный объем (50–75 % – КТ₃) – у 2 (5,1 %) и субтотальный (более 75 % – КТ₄) – у 2 (5,1 %). Из 58 пациентов легкое течение COVID-19 отмечалось у 44 (75,9 %),

среднетяжелое – у 10 (17,3 %), тяжелое и крайне тяжелое течение встречалось с одинаковой частотой – по 2 (3,4 %) пациента. На амбулаторном лечении находились 30 (51,7 %) больных. Госпитализация без респираторной поддержки потребовалась 14 (24,1 %) пациентам, 10 (17,2 %) больных были госпитализированы для оказания респираторной помощи и 4 (6,9 %) – в отделение интенсивной терапии с применением инвазивной искусственной вентиляции легких.

Из 58 пациентов с ХМЛ и COVID-19 умерли 4 (6,9 %). Среди них COVID-19 был признан причиной смерти у 2 (3,4 %). Один из них (пациент 51 года с длительностью ХМЛ 6 лет) получал в качестве 2-й линии терапии нилотиниб, к моменту инфицирования SARS-CoV-2 имел глубокий молекулярный ответ. Крайне тяжелое течение инфекции COVID-19 у данного пациента обусловлено предшествующей коморбидностью – фиброзирующим альвеолитом. Второй пациент (72 года, длительность ХМЛ 5 лет) получал терапию иматинибом, к моменту инфицирования SARS-CoV-2 имел большой молекулярный ответ. Крайне тяжелое течение COVID-19 у него обусловлено множественной сопутствующей патологией: сердечно-сосудистыми заболеваниями, избыточной массой тела, вторым ЗНО (хронический лимфолейкоз, стадия А по Binet).

У 2 других пациентов причиной летального исхода был БК. У одной пациентки (72 года, длительность ХМЛ 23 года) была мутация F317L с резистентностью к ИТК и сопутствующая патология: сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, избыточная масса тела. Другая пациентка (61 год, длительность ХМЛ 12 мес) поступила в отделение паллиативной терапии в крайне тяжелом состоянии, обусловленном БК в связи с некомплаентностью к терапии ИТК. На этом фоне произошло инфицирование SARS-CoV-2.

Клинико-демографическая характеристика больных 2-й группы. К декабрю 2021 г. из 166 пациентов с ХМЛ 108 (64 %) не переносили инфекцию SARS-CoV-2. Сравнительный анализ 2 групп пациентов представлен в таблице.

Группы оказались сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, месту проживания пациентов (город, село) и рабочей занятости. Статистически значимых различий в зависимости от фазы заболевания, получаемой терапии, молекулярного ответа, коморбидности и летальности не получено. Однако следует отметить, что пациенты, не болевшие COVID-19, в 1,6 раза реже имели избыточную массу тела (ОР 1,638; 95 % ДИ 1,094–2,453; $p = 0,021$) и в 2 раза реже – конкурирующее второе ЗНО (ОР 2,143; 95 % ДИ 1,277–3,595; $p = 0,039$). Анализ оценки числа посещений пациентами поликлиник и госпитализаций в круглосуточный стационар по основному заболеванию в период пандемии показал, что пациенты, не перенесшие COVID-19, достоверно реже посещали поликлинику и не находились на стационарном лечении (см. таблицу). Число вакцинированных было в 5 раз больше

во 2-й группе и составило 24 (22,2 %) против 2 (3,5 %) пациентов 1-й группы (ОР 5,2; 95 % ДИ 1,352–19,997; $p < 0,001$). Оценить эффективность вакцинации не представляется возможным из-за малого периода наблюдения. В 1-й группе 2 пациента были вакцинированы в инкубационном периоде инфицирования SARS-CoV-2. У 19 (79 %) из 24 вакцинированных пациентов 2-й группы вакцинация была проведена в 4-м квартале 2021 г.

Среди 108 пациентов 2-й группы умерли 3 (2,8 %), причем во всех случаях ХМЛ рассматривался как сопутствующее заболевание, не повлиявшее на исход. Один пациент (66 лет, длительность ХМЛ 6 лет) получал терапию иматинибом, был в хронической фазе заболевания с неизвестным молекулярно-генетическим статусом. Причиной летального исхода явилось второе ЗНО – опухоль толстого кишечника IV стадии. Второй пациент (60 лет, длительность ХМЛ 2 года) получал терапию иматинибом, был в хронической фазе заболевания с большим молекулярным ответом, имел множественную сопутствующую патологию: сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, хронические неспецифические заболевания легких. Причиной летального исхода стал инфаркт миокарда. Третья пациентка (79 лет, длительность ХМЛ 2 года) получала терапию иматинибом, была в хронической фазе заболевания с неизвестным молекулярно-генетическим статусом, страдала сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом. Причиной летального исхода явилась внезапная коронарная смерть.

Обсуждение

Персонифицированный регистр больных ХМЛ позволил собрать ретроспективные данные о всех пациентах ($n = 166$), наблюдаемых с этим заболеванием на территории Оренбургской области во время пандемии с февраля 2020 г. по декабрь 2021 г. Результаты проведенного исследования показали, что доля заражения вирусом SARS-CoV-2 среди больных ХМЛ составила 36 % (58 из 166 больных) и оказалась меньше по сравнению с долей инфицированных с лимфопролиферативными заболеваниями – 53 % (159 из 302 больных) [17]. На риск заражения не оказывали влияния возраст, пол, особенности работы, место проживания, фаза заболевания, длительность болезни и проводимая терапия. Следует отметить, что пациенты, перенесшие COVID-19, в 1,6 раза чаще имели избыточную массу тела и в 2 раза чаще – второе ЗНО. Выявлена закономерность в виде достоверного увеличения числа амбулаторных посещений поликлиник и стационарного лечения в период пандемии по основному заболеванию в группе больных, перенесших инфекцию SARS-CoV-2. Вероятно, необходимы пересмотр частоты молекулярного мониторинга в период пандемии у пациентов с оптимальным ответом и перевод на выписку электронного рецепта,

Характеристика пациентов 1-й и 2-й групп на момент исследования (n = 166)

Characteristics of patients in groups 1 and 2 at the time of the study (n = 166)

Характеристика Characteristic	1-я группа (n = 58) Group 1 (n = 58)	2-я группа (n = 108) Group 2 (n = 108)	p
Пол, n: Gender, n:			
мужской male	27	46	0,625
женский female	31	62	
Возраст, лет: Age, years:			
Me [25; 75%] диапазон range	59,5 [47; 68] 21–82	59 [45; 67] 27–84	0,955
Место проживания, n (%): Place of residence, n (%):			
город urban	35 (60,34)	52 (48,15)	0,134
село countryside	23 (39,66)	56 (51,85)	
Трудовая занятость, n (%): Employment, n (%):			
работают full-time employment	27 (46,55)	42 (38,89)	0,340
не работают или работают удаленно non-working or remote work	31 (53,45)	66 (61,11)	
Длительность заболевания, лет: Disease duration, years:			
Me [25; 75%] диапазон range	5 [2; 11] 0,1–23	7 [3; 11] 0,5–20	0,172
Фаза хронического миелолейкоза, n (%): Chronic myeloid leukemia phase, n (%):			
хроническая chronic	56 (96,55)	106 (98,15)	0,070
фаза акселерации accelerated phase	0	2 (1,85)	
бластный криз blast crisis	2 (3,45)	0	
Терапия, n (%): Treatment, n (%):			
иматиниб, 1-я линия imatinib, 1 st line therapy	43 (74,1)	89 (82,4)	0,209
нилотиниб, 2-я линия nilotinib, 2 nd line therapy	8 (13,8)	7 (6,5)	0,118
дазатиниб, 2-я линия dasatinib, 2 nd line therapy	2 (3,5)	5 (4,6)	0,719
дазатиниб, 3-я линия dasatinib, 3 rd line therapy	2 (3,5)	2 (1,9)	0,523
бозутиниб, 3-я линия bosutinib, 3 rd line therapy	1 (1,7)	2 (1,9)	0,954
гидроксимочевина hydroxyurea	2 (3,5)	2 (1,9)	0,523
состояние после аллогенной трансплан- тации гемопоэтических стволовых клеток after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	0	1 (0,93)	0,463

Молекулярный ответ, n (%): Molecular response, n (%):			
полный complete	22 (37,9)	36 (33,3)	0,554
глубокий deep	5 (8,6)	19 (17,6)	0,118
большой major	8 (13,8)	16 (14,8)	0,859
предупреждение или неудача терапии therapy warning or failure	11 (18,9)	18 (16,7)	0,710
неизвестный unknown	12 (20,7)	19 (17,6)	0,626
Коморбидность, n (%): Comorbidity, n (%):			
отсутствие коморбидности no comorbidity	13 (22,41)	26 (24,07)	0,810
1 сопутствующее заболевание at least one comorbidity	12 (20,69)	34 (31,48)	0,098
2 сопутствующих заболевания at least two comorbidities	10 (17,24)	18 (16,67)	0,972
3 и более сопутству- ющих заболеваний three or more comorbidities	23 (39,66)	30 (27,78)	0,113
Летальность, n (%) Mortality, n (%)	4 (6,89)	3 (2,78)	0,209
Число вакцинированных, n (%) Number of vaccinated, n (%)	2 (3,5)	24 (22,2)	<0,001*
Частота посещений поликлиник, n (%): Frequency of visits to polyclinics, n (%):			
1 раз в месяц 1 time per month	20 (34,5)	20 (18,5)	0,022*
1 раз в 2 мес 1 time in 2 months	10 (17,2)	8 (7,4)	0,053
1 раз в 3 мес 1 time in 3 months	28 (48,3)	80 (74,1)	<0,001*
Число госпитализаций в стационар, n (%) Number of hospital admissions, n (%)	6 (10,3)	0 (0)	<0,001*

*Достоверный уровень статистических различий качественных данных по χ^2 -критерию Пирсона.

Примечание. Me – медиана.

*Significant level of statistical differences in qualitative data according to Pearson's χ^2 test.

Note. Me – median.

дающего возможность получения лекарственного препарата без визита к врачу.

Анализ данных 58 больных ХМЛ, перенесших COVID-19, показал, что несмотря на то, что в 48,5 % случаев пациенты были в возрасте старше 60 лет и в 77,6 % имели 1 и более коморбидное состояние, при заражении SARS-CoV-2 отмечался благоприятный исход. Так, легкое течение инфекции наблюдалось у 75,9 % пациентов, что согласуется с данными ряда исследований [7, 12]. В. Katia и соавт., изучая течение COVID-19

у 92 пациентов с ХМЛ, констатировали тяжелое течение только в 26 %, а летальность – в 11,9 % случаев. Исследователи выделили факторы благоприятного прогноза: полный молекулярный ответ, прием ИТК, ремиссия ХМЛ без терапии [13]. Интересным представляется, что число госпитализированных больных ХМЛ, инфицированных SARS-CoV-2, в нашем регистре было в 2,2 раза больше, чем в исследовании М. Врессиа и соавт. (48,3 и 22,0 % соответственно) [11]. Объяснением данному факту может служить то обстоятельство, что у пациентов с гематологическими заболеваниями предполагалось тяжелое течение COVID-19, и с целью предупреждения неблагоприятного исхода в случае заражения вирусом SARS-CoV-2 они госпитализировались в стационары.

В нашем исследовании уровень смертности пациентов от инфекции COVID-19 составил 6,8 % (4 из 58 пациентов). При этом только у 2 больных с оптимальным ответом ХМЛ и коморбидностью причиной летального исхода был признан COVID-19, у 2 других пациентов – прогрессия ХМЛ до БК. БК является значимым неблагоприятным фактором общей выживаемости больных ХМЛ при инфицировании SARS-CoV-2. Наши данные согласуются с результатами анализа летальности М. Врессиа и соавт. [11]. Исследователи проанализировали данные 217 пациентов с ХМЛ, инфицированных SARS-CoV-2, и констатировали летальность 5,5 %, выделив неблагоприятные прогностические факторы, ассоциированные с повышением уровня смертности: возраст старше 75 лет, наличие сердечно-сосудистых заболеваний и прием иматиниба. При этом авторы связывают неблагоприятный прогностический риск приема иматиниба с преимущественным его назначением пожилым пациентам [11]. В исследовании S. Ваґси и соавт. летальность у пациентов с COVID-19 и ХМЛ составила 6,3 %, в конт-

рольной группе, сопоставимой по полу, возрасту и сопутствующей патологии, – 12,8 % [14].

Результаты ряда исследований подтверждают, что пациенты с ХМЛ при заражении SARS-CoV-2 имеют легкое течение и благоприятный исход по сравнению с пациентами с другими гематологическими заболеваниями, у которых летальность составляет 33–51,5 % [8, 10, 17]. Низкая восприимчивость пациентов с ХМЛ к SARS-CoV-2 и более легкое течение заболевания, по мнению ряда авторов, обусловлены приемом ИТК. Все более убедительными представляются результаты исследователей, продемонстрировавших активность ИТК *in vitro* против РНК-вирусов Коксаки, гепатита С, Эбола [18–20]. Кроме этого, в литературе имеются данные о том, что ИТК имеют противовирусную активность *in vitro* против MERS-CoV и SARS-CoV как за счет снижения скорости репликации вируса, так и за счет активации нескольких генов с противовирусным действием [21–24].

Заключение

Пациенты с ХМЛ, проживающие на территории Оренбургской области, имели низкую восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2 и легкое течение заболевания. Уровень смертности пациентов с ХМЛ, инфицированных SARS-CoV-2, составил 6,8 %, что значительно ниже по сравнению с пациентами с другими гематологическими заболеваниями по данным литературы. Значимыми неблагоприятными факторами общей выживаемости больных ХМЛ, инфицированных SARS-CoV-2, являлись высокая коморбидность и БК. Уменьшение количества амбулаторных визитов в период пандемии с переводом на дистанционное консультирование может привести к снижению риска инфицирования SARS-CoV-2 наряду с соблюдением санитарно-эпидемиологических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации «Хронический миелолейкоз». Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», 2020. 87 с. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/hronicheskij_mielolejkoz.pdf. [Clinical recommendations “Chronic myeloid leukemia”. All-Russian National Union “Association of Oncologists of Russia”, 2020. 87 p. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/hronicheskij_mielolejkoz.pdf. (In Russ.)].
2. Lauseker M., Gerlach R., Tauscher M. et al. Improved survival boosts the prevalence of chronic myeloid leukemia: predictions from a population-based study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016;142(7):1441–7. DOI: 10.1007/s00432-016-2155-y
3. Туркина А.Г., Лазарева О.В., Челышева Е.Ю. и др. Результаты терапии больных хроническим миелолейкозом по данным Российской части международного многоцентрового популяционного исследования EUTOS population-based study (EUTOS-PBS). *Гематология и трансфузиология* 2019;64(2):106–21. [Turkina A.G., Lazareva O.V., Chelysheva E.Yu. et al. Treatment outcomes in patients with chronic myeloid leukemia according to the Russian part of the EUTOS population-based study. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2019;64(2):106–21. (In Russ.)]. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-2-106-121
4. Куликов С.М., Лазарева О.В., Туркина А.Г. и др. Вклад социально-демографических параметров в долгосрочный прогноз выживаемости больных хроническим миелоидным лейкозом. *Гематология и трансфузиология* 2021;66(3):346–61. [Kulikov S.M., Lazareva O.V., Turkina A.G. et al. Contribution of social and demographic parameters to the long-term survival prognosis of chronic myeloid leukemia patients. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2021;66(3):346–61. (In Russ.)]. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-3-346-361

5. Boons C.C.L.M., Harbers L., Timmers L. et al. Needs for information and reasons for (non)adherence in chronic myeloid leukaemia: be aware of social activities disturbing daily routines. *Eur J Haematol* 2018;101(5):643–53. DOI: 10.1111/ejh.13155
6. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020;323(18):1775–6. DOI: 10.1001/jama.2020.4683
7. Li W., Wang D., Guo J. et al. COVID-19 in persons with chronic myeloid leukaemia. *Leukemia* 2020;34(7):1799–804. DOI: 10.1038/s41375-020-0853-6
8. Martinez-Lopez J., De La Cruz J., Gil-Manso R. et al. Acute and post-acute COVID-19 severity and mortality in patients with hematologic malignancies: a population-based registry study. *Blood* 2021;138(Suppl 1):186. Available at: <https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper152539.html>.
9. Booth S., Willan J., Wong H. et al. Regional outcomes of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in hospitalised patients with haematological malignancy. *Eur J Haematol* 2020;105(4):476–83. DOI: 10.1111/ejh.13469
10. Wu Y., Chen W., Li W. et al. Clinical characteristics, therapeutic management, and prognostic factors of adult COVID-19 in patients with hematological malignancies. *Leuk Lymphoma* 2020;61(14):3440–50. DOI: 10.1080/10428194.2020.1808204
11. Breccia M., Abruzzese E., Accurso V. et al. COVID-19 infection in chronic myeloid leukaemia after one year of the pandemic in Italy. A Campus CML report. *Br J Haematol* 2022;196(3):559–65. DOI: 10.1111/bjh.17890
12. Yilmaz U., Pekmezci A., Gül Y. et al. COVID-19 in chronic-phase chronic myeloid leukemia patients: a single-center survey from Turkey. *Turk J Hematol* 2021;38(1):74–100. DOI: 10.4274/tjh.galenos.2020.2020.0472
13. Pagnano K.B., Peralta E.H., Navarro J.R. et al. COVID-19 in chronic myeloid leukemia patients in Latin America. *Leuk Lymphoma* 2021;62(13):3212–8. DOI: 10.1080/10428194.2021.1950709
14. Başçı S., Ata N., Altuntaş F. et al. Outcome of COVID-19 in patients with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase inhibitors. *J Oncol Pharm Pract* 2020;26(7):1676–82. DOI: 10.1177/1078155220953198
15. Hochhaus A., Baccarani M., Silver R.T. et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for the treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020;34(4):966–84. DOI: 10.1038/s41375-020-0776-2
16. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 от 27.12.2021. Доступно по: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/BMP_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf. [Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 14 dated 27.12.2021. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/BMP_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf. (In Russ.)].
17. Сираева Э.Р., Садыкова Л.И., Валиахметова Ч.Х. COVID-19 в онкогематологии: как изменились показатели смертности в условиях пандемии. Тезисы XVIII Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы» 14–15 октября 2021. 40 с. Доступно по: <http://www.med4share.ru/calendar/conf-20211014-15-01>. [Siraeva E.R., Sadykova L.I., Valiakhmetova Ch.Kh. COVID-19 in oncohematology: how mortality rates have changed in a pandemic. Abstracts of the XVIII Russian Conference with international participation “Malignant lymphomas” October 14–15, 2021, 40 p. Available at: <http://www.med4share.ru/calendar/conf-20211014-15-01>. (In Russ.)].
18. Coyne C.B., Bergelson J.M. Virus-induced ABL and FYN kinase signals permit coxsackievirus entry through epithelial tight junctions. *Cell* 2006;124(1):119–31. DOI: 10.1016/j.cell.2005.10.035
19. Min S., Lim Y.S., Shin D. et al. ABL tyrosine kinase regulates hepatitis C virus entry. *Front Microbiol* 2017;8:1129. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01129
20. Garcia M., Cooper A., Shi W. et al. Productive replication of ebola virus is regulated by the c-Abl1 tyrosine kinase. *Sci Transl Med* 2012;4:123ra24. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003500
21. Sisk J.M., Frieman M.B., Machamer C.E. Coronavirus S protein-induced fusion is blocked prior to hemifusion by Abl kinase inhibitors. *J Gen Virol* 2018;99(5):619–30. DOI: 10.1099/jgv.0.001047
22. Galimberti S., Pettrini M., Barate C. et al. Tyrosine kinase inhibitors play an antiviral action in patients affected by chronic myeloid leukemia: a possible model supporting their use in the fight against SARS-CoV-2. *Front Oncol* 2020;10:1428. DOI: 10.3389/fonc.2020.01428
23. Coleman C.M., Sisk J.M., Mingo R.M. et al. Abelson kinase inhibitors are potent inhibitors of severe acute respiratory syndrome coronavirus and Middle East respiratory syndrome coronavirus fusion. *J Virol* 2016;90(19):8924–33. DOI: 10.1128/JVI.01429-16
24. Dyall J., Coleman C.M., Hart B.J. et al. Repurposing of clinically developed drugs for treatment of Middle east respiratory syndrome coronavirus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(8):4885–93. DOI: 10.1128/AAC.03036-14

Вклад авторов

Г.Б. Кучма: анализ данных, написание текста статьи;
 У.А. Якубова: разработка дизайна исследования, статистическая обработка;
 Л.К. Козлова: обзор публикаций по теме статьи;
 С.А. Лебедеко: консультация пациентов;
 Ф.Р. Сайфутдинов: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

G.B. Kuchma: data analysis, article writing;
 U.A. Yakubova: research design development, statistical analysis;
 L.K. Kozlova: review of publications on the article topic;
 S.A. Lebedenko: patients consultation;
 F.R. Sayfutdinov: obtaining data for analysis, data analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.Б. Кучма / G.B. Kuchma: <https://orcid.org/0000-0002-2063-8859>
 У.А. Якубова / U.A. Yakubova: <https://orcid.org/0000-0002-1032-0361>
 Л.К. Козлова / L.K. Kozlova: <https://orcid.org/0000-0003-4313-065X>
 С.А. Лебедеко / S.A. Lebedenko: <https://orcid.org/0000-0001-8237-2518>
 Ф.Р. Сайфутдинов / F.R. Sayfutdinov: <https://orcid.org/0000-0003-1254-2192>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России. Протокол № 58 от 25.02.2022.

Все пациенты подписали информированное согласие на включение в персонализированный регистр, анализ и публикацию данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 58 dated 25.02.2022.

All patients signed an informed consent for inclusion in a personalized register, analysis and publication of data.