

Хронический лимфолейкоз в сочетании с COVID-19: особенности течения и факторы неблагоприятного прогноза

О.Л. Кочнева¹, Е.А. Барях^{1,2,3,4}, Е.Н. Мисюрина^{1,2}, Е.И. Желнова^{1,2}, К.В. Яцков¹, Т.С. Чуднова^{1,2}, Ю.Ю. Поляков^{1,2}, А.Б. Макешова^{1,2}, М.А. Мингалимов^{1,2}, Д.Д. Иванова¹, Л.Т. Шимановская¹, Е.Н. Зотина^{1,2}, Т.Н. Толстых^{1,2}, Е.Ю. Гришина¹, Д.Э. Гаглоева^{1,2}, В.Н. Якимец¹, А.И. Конева¹, Е.А. Каримова¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 123182 Москва, ул. Пехотная, 3;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Ольга Львовна Кочнева olga_kochneva@mail.ru

Введение. В конце 2019 г. была зарегистрирована новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2. В марте 2020 г. в Москве выявлены первые случаи COVID-19. Пациенты с хроническим лимфолейкозом, характеризующимся глубокой иммунной дисфункцией, имеют факторы риска развития тяжелого течения вирусного заболевания.

Цель исследования – выявление факторов риска госпитальной летальности, тяжелого течения COVID-19, а также оптимизация терапевтических и профилактических мер.

Материалы и методы. В анализ включены 238 пациентов (142 (59 %) мужчины и 96 (41 %) женщин) с хроническим лимфолейкозом и COVID-19 с медианой возраста 66 (37–90) лет, находившиеся на стационарном лечении в Городской клинической больнице № 52 (Москва) в период с апреля 2020 г. по апрель 2023 г. Для сравнения показателей госпитальной летальности и тяжести течения COVID-19 пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от периода госпитализации: 2020–2021 и 2022–2023 гг., что коррелирует с преобладанием определенных вариантов SARS-CoV-2 с декабря 2021 г. и изменением эпидемиологической обстановки в г. Москве.

Результаты. Общий показатель госпитальной летальности в 2020–2021 гг. составил 25 % ($n = 45$). Возраст старше 73 лет являлся значимым неблагоприятным фактором у мужчин. Сердечно-сосудистые заболевания повышают риск летального исхода в 2,3 раза. Пациенты с индексом коморбидности Чарлсона 6 и более имеют в 2,2 раза больший риск летального исхода. Наличие в анамнезе 1 и более линий иммунохимиотерапии в 1,5 раза увеличивало риск госпитальной летальности. Рецидив/прогрессирование заболевания являлись факторами неблагоприятного прогноза в отношении выживаемости пациентов. Значимым фактором неблагоприятного прогноза также оказалась стадия С по Binet. При изучении всех случаев летальных исходов ($n = 51$) выявлены такие осложнения, как миелотоксический агранулоцитоз, вторичные бактериальные осложнения и тяжелое интерстициальное поражение легочной паренхимы >75 %.

Заключение. Коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, представляет собой инфекционную угрозу среди пациентов с хроническим лимфолейкозом и может оказывать влияние на режим и тактику противоопухолевой терапии. Применение полного комплекса профилактических мероприятий, вакцинации и превентивной доконтактной профилактики в данной когорте больных имеет большое значение.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, коронавирусная инфекция, госпитальная летальность

Для цитирования: Кочнева О.Л., Барях Е.А., Мисюрина Е.Н. и др. Хронический лимфолейкоз в сочетании с COVID-19: особенности течения и факторы неблагоприятного прогноза. Онкогематология 2023;18(4_Прил):64–73. DOI: [https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4\(Suppl\)-64-73](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4(Suppl)-64-73)

Chronic lymphocytic leukemia in combination with COVID-19: clinical features and unfavorable prognosis factors

O.L. Kochneva¹, E.A. Baryakh^{1,2,3,4}, E.N. Misyurina^{1,2}, E.I. Zhelnova^{1,2}, K.V. Yatskov¹, T.S. Chudnova^{1,2}, Yu.Yu. Polyakov^{1,2}, A.B. Makeshova^{1,2}, M.A. Mingalimov^{1,2}, D.D. Ivanova¹, L.T. Shimanovskaya¹, E.N. Zotina^{1,2}, T.N. Tolstykh^{1,2}, E.Yu. Grishina¹, D.E. Gagloeva^{1,2}, V.N. Yakimets¹, A.I. Koneva¹, E.A. Karimova¹

¹City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department; 3 Pekhotnaya St., Moscow 123182, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Olga Lvovna Kochneva olga_kochneva@mail.ru

Background. At the end of 2019, a new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus was registered. In March 2020, the first cases of COVID-19 were detected in Moscow. Patients with chronic lymphocytic leukemia, characterized by profound immune dysfunction, have risk factors for severe viral disease.

Aim. To identify risk factors for hospital mortality and severe course of COVID-19, as well as to optimize therapeutic and preventive measures.

Materials and methods. The analysis included 238 patients (142 (59 %) men and 96 (41 %) women) with chronic lymphocytic leukemia and COVID-19 with a median age of 66 (37–90) years, who were hospitalized at City Clinical Hospital No. 52 (Moscow) between April 2020 and April 2023. To compare hospital mortality and severity of COVID-19, patients were divided into 2 groups depending on the hospitalization period: 2020–2021 and 2022–2023, which correlates with the prevalence of some SARS-CoV-2 variants from December 2021 and changes in Moscow epidemiological situation.

Results. Overall hospital mortality rate in 2020–2021 was 25 % ($n = 45$). Age over 73 years was a significant unfavorable factor in men. Cardiovascular diseases increase the risk of death by 2.3 times. Patients with a Charlson Comorbidity Index of 6 or more have a 2.2 times greater risk of death. A history of 1 or more lines of immunochemotherapy increased the risk of hospital mortality by 1.5 times. Relapse/progression of the disease were factors of unfavorable prognosis for patient survival. Binet stage C also showed a significant unfavorable prognosis. When studying all cases of death ($n = 51$), complications such as myelotoxic agranulocytosis, secondary bacterial complications and severe interstitial pulmonary damage >75 % were identified.

Conclusion. Coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 represents an infectious threat among patients with chronic lymphocytic leukemia and may affect the regimen and tactics of antitumor therapy. The use of a full range of preventive measures, vaccination and pre-exposure prophylaxis in this cohort of patients is of great importance.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, coronavirus infection, hospital mortality

For citation: Kochneva O.L., Baryakh E.A., Misyurina E.N. et al. Chronic lymphocytic leukemia in combination with COVID-19: clinical features and unfavorable prognosis factors. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(4_Suppl): 64–73. (In Russ.). DOI: [https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4\(Suppl\)-64-73](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4(Suppl)-64-73)

Введение

В конце 2019 г. в Ухань (Китай), по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), впервые была зарегистрирована вспышка новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [1]. Этому заболеванию 11 февраля 2020 г. ВОЗ присвоила название COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019) [1]. Распространение COVID-19 получило масштаб всемирной пандемии и отразилось кризисом в общественном здравоохранении. В марте 2020 г. зарегистрированы первые случаи заболевания в г. Москве, тогда же Городская клиническая больница № 52 (Москва), в том числе гематологическая служба, была перепрофилирована для приема пациентов с подозрением на COVID-19.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — опухолевое заболевание, характеризующееся нарушением иммунных реакций на распространенные патогены в контексте глубокой иммунной дисрегуляции, отражающейся в гипогаммаглобулинемии, качественных и количественных дефектах В- и Т-клеток, включая нарушение ответа на вакцинацию, и лимфопении, а также во врожденной иммунной дисфункции и нейтропении [2]. Специфическая противоопухолевая терапия усугубля-

ет степень иммунной дисфункции [2], и данный факт позволяет предположить высокий риск тяжелого течения COVID-19. В то же время иммунодефицит может стать терапевтическим ресурсом в борьбе с гипериммунными реакциями в патогенезе COVID-19.

Цель исследования — выявление факторов неблагоприятного прогноза и тяжелого течения COVID-19, а также оптимизация терапевтических и профилактических мер. С учетом изменения эпидемической напряженности в начале пандемии основной задачей исследования являлось определение факторов госпитальной летальности, а с 2022 г. — факторов тяжелого течения COVID-19.

Материалы и методы

В анализ были включены 238 пациентов (142 (59 %) мужчины и 96 (41 %) женщин) с ХЛЛ и COVID-19 с медианой возраста 66 (37–90) лет, находившиеся на стационарном лечении в Городской клинической больнице № 52 в период с апреля 2020 г. по апрель 2023 г.

Данные, представленные в медицинских картах стационарного больного, получены из Единой медицинской информационно-аналитической системы

(ЕМИАС) г. Москвы. Анамнестические данные статуса и динамики ХЛЛ получены по результатам сбора анамнеза лечащим врачом и в системе ЕМИАС. Оценены половозрастные, анамнестические, клинико-лабораторные данные, проанализирована лечебная тактика как ХЛЛ, так и COVID-19. Основными патогенетическими ресурсами в терапии COVID-19 стало применение антицитокиновой генно-инженерной биологической терапии, вируснейтрализующих моноклональных антител, у пациентов с развитием вторичных бактериальных осложнений проводили поэтапную эскалацию антимикробной терапии. Всем пациентам назначали этиотропную противовирусную терапию (ремдесивир, молнупиравир) и превентивную антикоагулянтную профилактику тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Жизнеугрожающих тромботических и геморрагических осложнений в данной когорте не выявлено. Проведен анализ гуморального ответа у пациентов, длительность наблюдения за которыми позволяла оценить этот фактор. Пациенты, получившие не менее 1 дозы вакцины против SARS-CoV-2, считались вакцинированными. Сероконверсию (как после вакцинации, так и в период инфицирования COVID-19) определяли при наличии сывороточных иммуноглобулинов класса G (IgG) к SARS-CoV-2 >10 ЕД/л.

Для проведения сравнения показателей госпитальной летальности и тяжести течения COVID-19 пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от периода госпитализации: 2020–2021 и 2022–2023 гг., что коррелирует с преобладанием определенных вариантов SARS-CoV-2 с декабря 2021 г. и изменением эпидемиологической обстановки в г. Москве. В табл. 1 приведены исходные характеристики пациентов.

Статистические методы, применяемые для анализа данных пациентов группы 2020–2021 гг. Анализ данных выполняли в программе IBM SPSS Statistics версии 26. Разделение совокупности на группы проводили по медиане, а также по 1-му и 3-му квартилям. Данные о выживаемости анализировали с применением кривых выживаемости по методу Каплана–Майера с расчетом медианы наблюдения и сравнением групп по *log-rank*-критерию. Поиск порогового значения показателей проводили с использованием ROC-анализа с расчетом площади под ROC-кривой, ее (площади) доверительного интервала и индекса Юдена. Применяли таблицы сопряженности с использованием χ^2 -критерия и точного критерия Фишера, а также с расчетом рисков, отношения рисков и его 95 % доверительного интервала. Для сравнения 2 групп также применяли критерий Стьюдента (модификация Уэлча) с оценкой доверительного интервала различия.

Результаты

По статусу заболевания больные ХЛЛ распределились следующим образом: без терапии (тактика «наблюдай и жди») – 30 % ($n = 72$), клинико-гематологическая ремиссия – 20 % ($n = 47$), впервые выявленное

заболевание – 5 % ($n = 13$), рецидив – 3 % ($n = 7$), прогрессия – 17 % ($n = 41$), частичная ремиссия – 1 % ($n = 2$), в процессе терапии/статус не определен – 24 % ($n = 56$) (см. табл. 1). Тяжесть течения COVID-19 определяли такими параметрами, как степень поражения легочной ткани (0, I–II, III–IV степени поражения по данным компьютерной томографии), длительность пребывания в стационаре, объем проводимой патогенетической и этиотропной терапии COVID-19, терапия в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Всего за время наблюдения зарегистрирован 51 летальный исход, среди которых 45 (88 % от всего числа летальных исходов) приходится на первые 2 года пандемии, что обуславливает интерес к изучению факторов неблагоприятного исхода в этой группе пациентов. Оценивались такие параметры, как возраст, соматический статус (по шкале коморбидности Чарлсона), статус ХЛЛ на момент COVID-19, предшествующая иммунохимиотерапия, пребывание в отделениях интенсивной терапии, показатели сероконверсии.

Проанализированы лабораторные показатели (уровни лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, фибриногена, D-димера) пациентов при поступлении (табл. 2). С учетом характерного для ХЛЛ лейкоцитоза периферической крови, относительного лимфоцитоза эти показатели не учитывались в клинической практике как критерий динамики инфекционного процесса.

Для анализа влияния уровня С-реактивного белка общая выборка была разделена по медиане – 51,1 мг/л. Кривые выживаемости для этих 2 групп пациентов представлены на рис. 1. Медианы наблюдения составили 39,5 и 33,4 сут соответственно. При применении *log-rank*-критерия выявлено статистически значимое влияние уровня С-реактивного белка на выживаемость пациентов ($p < 0,05$).

Общий показатель госпитальной летальности в группе 2020–2021 гг. составил 25 % ($n = 45$). Возраст являлся значимым неблагоприятным фактором у мужчин. Так, возраст ≥ 73 лет повышал риск смерти пациента в 3 раза ($p < 0,05$). Аналогичный анализ у женщин показал, что влияние возраста не только не значимо, но и было далеко от пропорционального характера. Анализ данных пациентов 4 возрастных групп свидетельствовал о том, что наибольшему риску подвергаются пациентки в возрастной группе 61–66 лет. Сравнение этой группы с группой более молодых пациентов (<60 лет) указывало на значимое различие ($p < 0,05$). Медиана наблюдения за пациентами группы <60 лет составила 37,2 сут, группы 61–66 лет – 19,5 сут.

Одним из ожидаемых факторов ухудшения прогноза лечения является наличие у пациентов сердечно-сосудистых заболеваний. Кривые общей выживаемости для 2 групп (пациенты с данным диагнозом и без него) представлены на рис. 2. Медианы наблюдения составили 34,4 и 39,5 сут соответственно. При применении

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Table 1. Initial characteristics of patients

Характеристика Characteristic	2020–2021 (n = 178)	2022–2023 (n = 60)	Всего (n = 238) Total (n = 238)	p
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	66 (37–90)	65,5 (43–90)	66 (37–90)	0,74
Пол, n (%): Gender, n (%):				
мужской male	111 (62)	31 (52)	142 (59)	0,171205
женский female	67 (38)	29 (48)	96 (41)	0,171205
Статус ХЛЛ, n (%): CLL status, n (%):				
без терапии (тактика «наблюдай и жди») without therapy (watch & wait)	49 (27,5)	23 (38)	72 (30)	0,14324
ремиссия remission	34 (19)	13 (22)	47 (20)	0,708593
впервые выявленный newly diagnosed	13 (7)	–	13 (5)	0,042465
рецидив relapse	3 (2)	4 (6,5)	7 (3)	0,069543
прогрессия progression	34 (19)	7 (12)	41 (17)	0,23687
частичная ремиссия partial remission	1 (0,5)	1 (1,5)	2 (1)	0,441442
в процессе терапии/не определен during therapy/not determined	44 (25)	12 (20)	56 (24)	0,488038
Терапия ХЛЛ, n (%): CLL therapy, n (%):				
без противоопухолевой терапии without antitumor therapy	70 (40)	23 (38)	93 (39)	–
1 линия и более противоопухолевой терапии в анамнезе history of 1 or more antitumor therapy lines	108 (60)	37 (62)	145 (61)	–
таргетная терапия ХЛЛ CLL targeted therapy	18 (10)	18 (30)	36 (15)	0,000589
Течение COVID-19 (степень поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии), n (%): COVID-19 course (degree of lung tissue damage according to computed tomography), n (%):				
0	11 (6)	13 (22)	26 (10)	0,001897
I–II	97 (54)	34 (56)	131 (55)	0,880839
III–IV	70 (40)	13 (22)	83 (35)	0,012783
Генно-инженерная биологическая терапия, n (%) Genetic engineering biological therapy, n (%)	137 (77)	51 (85)	188 (79)	0,205155
Терапия вируснейтрализующими моноклональными антителами, n (%) Therapy with virus-neutralizing monoclonal antibodies, n (%)	0	39 (65)	39 (16)	–
Антибактериальная терапия, n (%) Antibacterial therapy, n (%)	134 (75)	32 (53)	166 (70)	0,00196
Терапия в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, n (%) Therapy in the intensive care unit, n (%)	54 (30)	10 (16)	64 (27)	0,043687
Вакцинированные, n (%) Vaccinated, n (%)	22 (12)	22 (36)	44 (18)	0,0000795
Летальность, n (%) Mortality, n (%)	45 (25)	6 (10)	51 (21)	0,011256

Примечание. ХЛЛ – хронический лимфолейкоз.

Note. CLL – chronic lymphocytic leukemia.

Таблица 2. Исходные лабораторные показатели пациентов всей когорты

Table 2. Initial laboratory parameters of entire cohort patients

Показатель Parameter	Значение Value
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Leukocytes, $\times 10^9/\text{L}$	11,8 (0,7–485)
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Lymphocytes, $\times 10^9/\text{L}$	6,2 (0–441)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Platelets, $\times 10^9/\text{L}$	155,5 (9–505)
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	124 (40–171)
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/L	53 (0–443)
Лактатдегидрогеназа, Ед/л Lactate dehydrogenase, U/L	302 (136–5814)
Д-димер, г/л D-dimer, g/L	241 (0–6075)
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	6,7 (1,89–13,9)

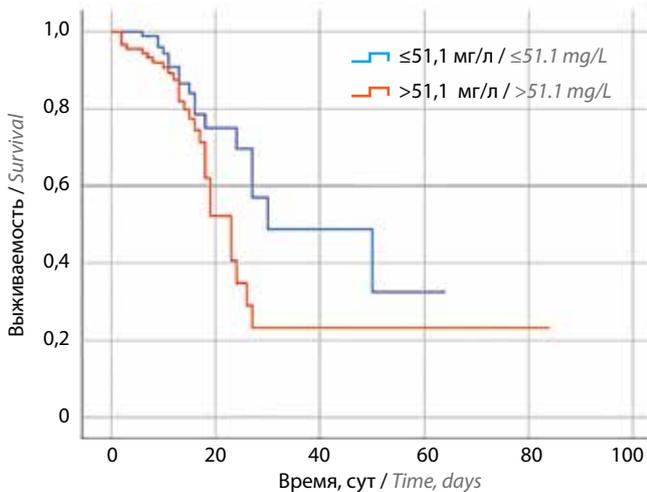


Рис. 1. Кривые выживаемости пациентов в зависимости от уровня С-реактивного белка (на момент поступления в стационар)
Fig. 1. Patient survival curves depending on the C-reactive protein level (at the time of hospital admission)

log-rank-критерия выявлено статистически значимое влияние наличия сердечно-сосудистых заболеваний на выживаемость пациентов ($p < 0,05$). При использовании χ^2 -критерия и точного критерия Фишера также получено статистически значимое различие этих групп (в обоих случаях $p < 0,01$). Риск в целевой группе составил 0,33, в группе сравнения – 0,15. Отношение рисков составило 2,28 при доверительном интервале 1,24–4,21. Таким образом, сердечно-сосудистые заболевания повышают риск летального исхода в 2,3 раза с нижним пределом по доверительному интервалу 1,2.

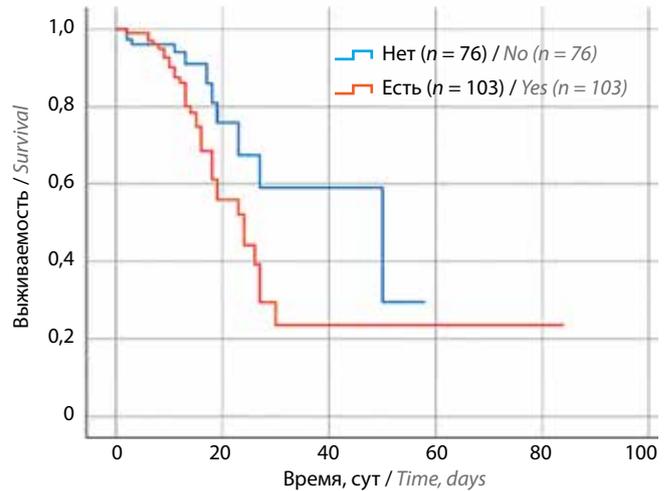


Рис. 2. Кривые выживаемости пациентов в зависимости от наличия сердечно-сосудистых заболеваний

Fig. 2. Patient survival curves depending on the presence of cardiovascular diseases

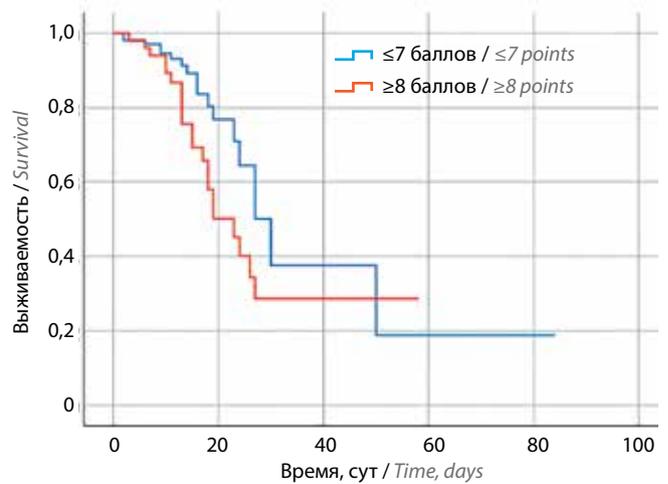


Рис. 3. Кривые выживаемости пациентов в зависимости от индекса коморбидности Чарлсона

Fig. 3. Patient survival curves depending on the Charlson comorbidity index

Для анализа влияния коморбидности применяли индекс коморбидности Чарлсона. Общая выборка была разделена по медиане: ≤ 7 и ≥ 8 баллов. Кривые общей выживаемости для 2 групп представлены на рис. 3. Медианы наблюдения составили 41,8 и 22,2 сут соответственно. При применении *log-rank*-критерия выявлено статистически значимое влияние этого фактора на выживаемость пациентов ($p < 0,01$). Для определения порогового значения был применен индекс Юдена. Индекс давал 2 потенциальных пороговых значения: первый – с высокой чувствительностью, второй – с высокой специфичностью. Поскольку целью было выявление групп риска, использовано первое пороговое значение, которое составило 5,5 балла. Таким образом, по результатам исследования, пациенты с индексом коморбидности Чарлсона 6 и более имеют в 2,2 раза больший риск летального исхода.

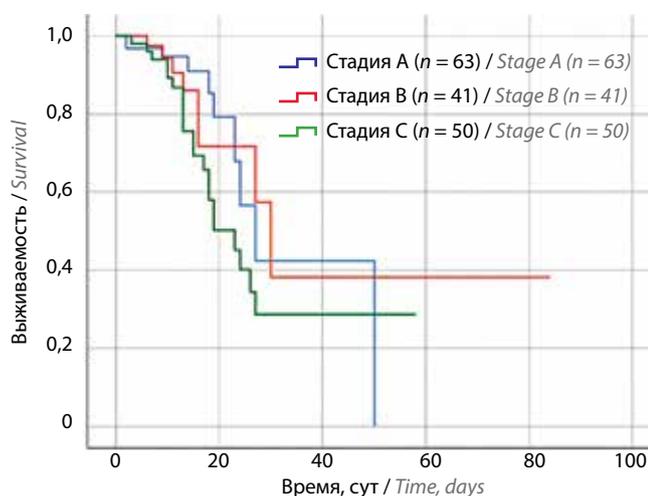


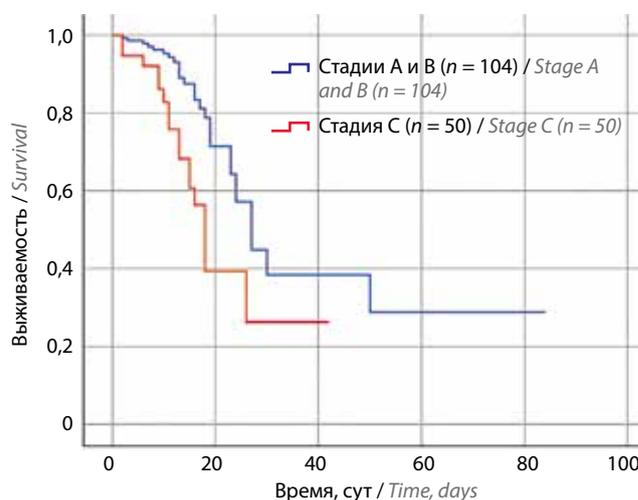
Рис. 4. Кривые выживаемости пациентов в зависимости от стадии по Binet
Fig. 4. Patient survival curves depending on Binet stage

Наличие в анамнезе 1 и более линий иммунохимиотерапии в 1,5 раза увеличивало риск госпитальной летальности. Длительность стационарного лечения у пациентов, ранее получавших противоопухолевую терапию, статистически значимо больше на 4,1 сут (при доверительном интервале этой величины 0,85–7,41), чем у пациентов без специфического лечения. Пациентам, получавшим ранее и/или находящимся в процессе противоопухолевой терапии на момент верификации COVID-19 ($n = 108$ (60 % от всей когорты)), в 70 % ($n = 77$) случаев проводилась анти-CD20-терапия моноклональными антителами. Летальность в этой группе составила 27 %.

Рецидив/прогрессирование заболевания являлись фактором неблагоприятного прогноза в отношении выживаемости пациентов с ХЛЛ: летальность составила 47 % против 14,7 % у больных в состоянии ремиссии. Значимым фактором неблагоприятного прогноза также была стадия С по Binet ($p < 0,05$) (рис. 4).

Достоверными факторами риска госпитальной летальности, связанной с COVID-19 ($p < 0,05$), были терапия в условиях ОРИТ и развитие вторичных бактериальных осложнений (применение антибактериальной терапии 2-й линии).

Оценка гуморального ответа. Прогностическая ценность IgM и IgG не вызывает сомнений. В настоящем исследовании фокус внимания был направлен на использование количественных значений уровня антител сразу после госпитализации и через 10 сут после начала лечения. Повышение уровня IgG в крови у пациентов через 10 сут после начала лечения статистически значимо увеличивало вероятность успешного лечения в 1,9 раза (с нижним пределом по доверительному интервалу 1,4). Оценка гуморального ответа ($n = 59$) отображала наличие прироста IgG к SARS-CoV-2 на 10–14-е сутки болезни у 44 % пациентов, среди которых не выявлено летальных исходов, 1/3 из них составили вакцинированные пациенты. Отсутствие гуморального ответа являлось статистически значимым фактором



риска госпитальной летальности у 25 % пациентов ($p < 0,05$).

Обсуждение

В 2020 г., в начале пандемии, появились систематические обзоры среди аналогичной когорты больных у авторов из Европы и США.

В августе 2020 г. L.Y. Lee и соавт. опубликовали данные проспективного исследования, по результатам которого выявлены факторы, влияющие на исход COVID-19 у пациентов онкологического профиля, получавших химиотерапию. Такими факторами явились возраст старше 73 лет, мужской пол, наличие сопутствующих заболеваний, в частности сердечно-сосудистой патологии. Не было выявлено статистически значимых различий в общей выживаемости пациентов, которые получали противоопухолевую терапию за 4 нед до заболевания COVID-19, и тех, кому противоопухолевая терапия не проводилась [3].

В отношении пациентов с ХЛЛ в сентябре 2020 г. A.R. Mato и соавт. провели анализ основных характеристик, которые могли быть предикторами снижения общей выживаемости в этой когорте. Показатель госпитальной летальности составил 37 %. Выдвинуты первые гипотезы о возможном влиянии предшествующей иммунохимиотерапии на тяжесть течения COVID-19. Была выдвинута гипотеза, что дисфункция гуморального и клеточного иммунитета при нелеченом ХЛЛ может подвергать пациентов, находящихся в режиме наблюдения, особому риску. Также в проанализированной когорте применение ингибиторов тирозинкиназы Брутона было наиболее распространенным методом лечения ХЛЛ, и с учетом отсутствия влияния на общую выживаемость было предположено, что ингибирование тирозинкиназы Брутона может модулировать иммунный ответ посредством блокады провоспалительных цитокинов в легочной ткани и переход от поляризованных макрофагов M1 к макрофагам M2, тем самым смягчая гипериммунную реакцию [4].

В европейском исследовании L. Scarfo и соавт. показатель госпитальной летальности в первый год пандемии составил 31 % (период наблюдения 30 сут). Тяжелое течение COVID-19 также было связано с более пожилым возрастом (≥ 65 лет). Интересен тот факт, что частота госпитализаций по поводу тяжелой формы COVID-19 была ниже ($p < 0,05$) у пациентов, получавших ибрутиниб, по сравнению с пациентами, которым назначали другие схемы лечения [4].

В феврале 2022 г. опубликован анализ московской когорты пациентов с ХЛЛ и COVID-19 [5]. В исследовании включены 136 пациентов, часть из которых в том числе получали стационарное лечение по поводу COVID-19 в Городской клинической больнице № 52 ($n = 119$; 87,5 %). Уровень смертности от COVID-19 составил 29,4 %. Не выявлено различий в исходах заболевания, основанных на разных схемах лечения ХЛЛ, однако показатели выживаемости у пациентов, не получавших лечения, были значительно выше, чем у тех, кому проводилось какое-либо специфическое лечение ХЛЛ. Были зарегистрированы случаи повторного заражения SARS-CoV-2 (8,4 %) среди пациентов с ХЛЛ. Не выявлено различий в общей выживаемости в данной когорте в отношении проводимой патогенетической терапии COVID-19.

В настоящем исследовании мы проанализировали течение COVID-19 у госпитализированных пациентов с ХЛЛ за весь период пандемии (с апреля 2020 г. по апрель 2023 г.). В первые годы пандемии получен опыт ведения пациентов с В-клеточным ХЛЛ (В-ХЛЛ) и верифицированной новой коронавирусной инфекцией. Начиная с декабря 2021 г. смертность от COVID-19 значительно снизилась, течение COVID-19 объективно стало легче: в динамике прослеживаются уменьшение длительности пребывания в стационаре, отсутствие пациентов с тяжелым поражением легочной ткани и летальных исходов в 2023 г. (рис. 5, 6).

За годы пандемии Минздравом России выпущено 17 версий Временных методических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, последняя версия 17 от 14.12.2022 более не корректировалась. Объем таких терапевтических ресурсов, как применение антицитокинной генно-инженерной биологической терапии и вируснейтрализующих моноклональных

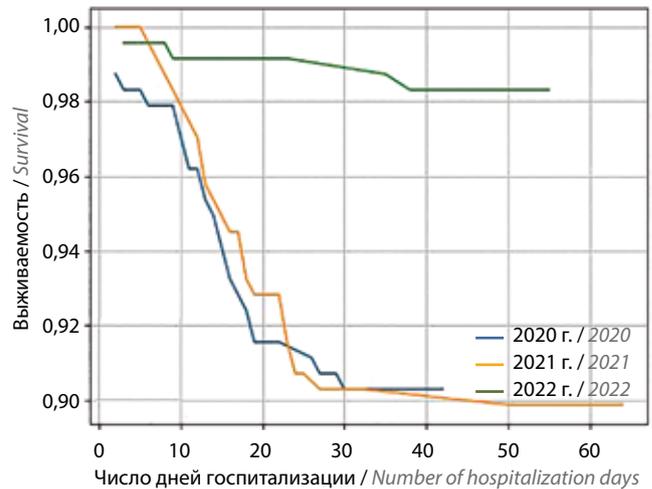


Рис. 5. Кривые выживаемости пациентов в зависимости от длительности госпитализации по годам

Fig. 5. Patient survival curves depending on hospitalization duration by year

антител, в 2022–2023 гг. преобладал над антибактериальной терапией (рис. 7).

Сероконверсия в 2022 г. среди проанализированных пациентов ($n = 23$) составила 95 % (табл. 3). Данный факт можно объяснить широким охватом вакцинации в городе и наличием у пациентов признаков повторного заражения COVID-19, что приводит к уменьшению сроков появления сывороточных IgG к SARS-CoV-2. В 2023 г. сероконверсия не оценивалась.

Таблица 3. Оценка гуморального ответа

Table 3. Humoral response assessment

Год Year	Число пациентов Number of patients	Нет ответа, n (%) No response, n (%)	Иммуноглобулины класса G >10 Ед/л, n (%) Immunoglobulins G >10 U/L, n (%)
2021	66	30 (46)	36 (54)
2022	23	1 (5)	22 (95)

Сравнение динамики показателей летальности и тяжести течения COVID-19 по годам отражает улучшение эпидемиологической обстановки и снижение летальности в этой когорте.

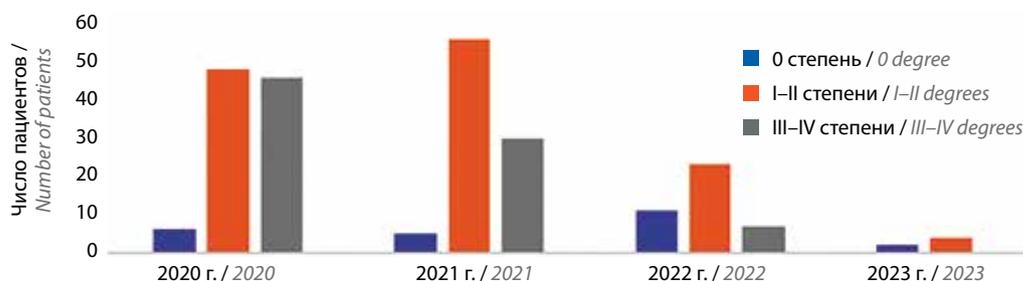


Рис. 6. Степень поражения легочной ткани по данным мультиспиральной компьютерной томографии

Fig. 6. Degree of lung tissue damage according to multispiral computed tomography

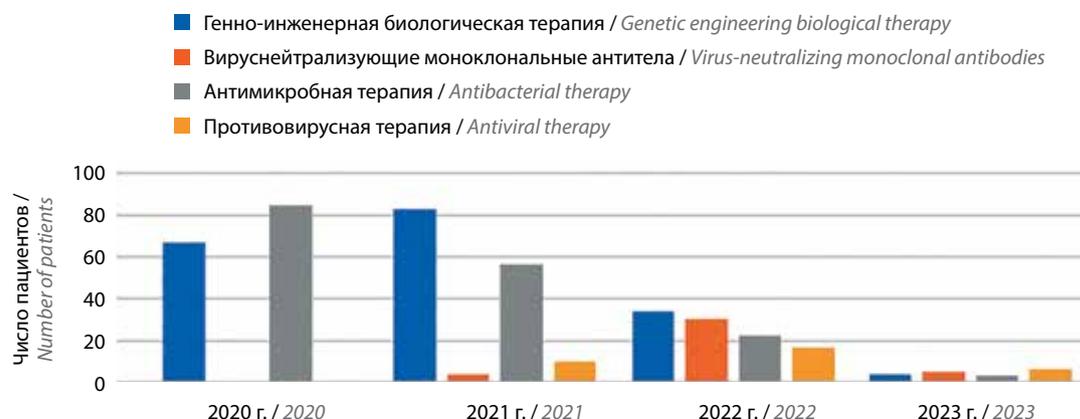


Рис. 7. Объем патогенетической терапии COVID-19 в 2020–2023 гг.

Fig. 7. Pathogenetic therapy for COVID-19 in 2020–2023

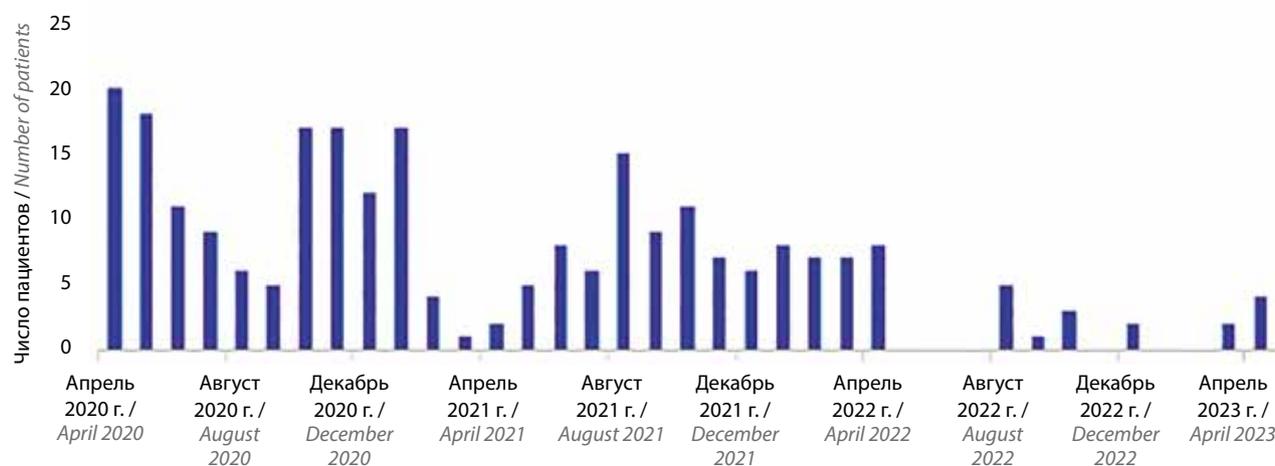


Рис. 8. Распределение числа госпитализированных пациентов с В-клеточным хроническим лимфолейкозом и COVID-19

Fig. 8. Distribution of hospitalized patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and COVID-19

При изучении всех случаев летального исхода ($n = 51$) выявлено, что 19 % ($n = 10$) пациентов в ходе терапии достигли миелотоксического агранулоцитоза, 49 % ($n = 25$) имели вторичные бактериальные осложнения, в ходе терапии им применялась комбинированная антибактериальная терапия 2-й и 3-й линий, у 72 % ($n = 37$) пациентов развилось тяжелое интерстициальное поражение легких (>75 % поражения легочной паренхимы). Таким образом, танатогенез носит комбинированный и многофакторный характер.

Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России обновлялись по мере появления новых клинических стратегий, направленных на улучшение эпидемиологической обстановки, что отразилось на динамике применения терапевтических ресурсов, используемых для борьбы с COVID-19. Так, в начале пандемии за 2020–2021 г. 40 % ($n = 76$) пациентов имели тяжелое течение COVID-19, распространенное поражение паренхимы легочной ткани (III–IV степени), среди них летальный исход наступил в 46 % случаев, что обуславливало

потребность в проведении интенсивной терапии в отделениях ОРИТ. Пребывание в ОРИТ явилось фактором риска неблагоприятного исхода ($p < 0,005$).

В основе патогенеза развития интерстициального поражения легких при COVID-19 лежит гипериммунная реакция по типу цитокинового шторма, спровоцированная острой вирусной инфекцией [7]. Поэтому уже в июне 2020 г., согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России версии 7 [7], пациентам наряду с симптоматическим и этиотропным лечением в большинстве случаев рекомендована иммуносупрессивная терапия, что стало основополагающим фактором к началу антицитокиновой терапии и применения генно-инженерной биологической терапии.

Однако обращает на себя внимание тот факт, что с декабря 2021 г., несмотря на резкий прирост уровня заболевших COVID-19 среди общей популяции населения, число пациентов с В-ХЛЛ, нуждающихся в стационарном лечении, значительно снизилось. По данным ВОЗ, с декабря 2021 г. обозначен новый

штамм SARS-CoV-2, вызывающий беспокойство — омикрон В.1.1.529 (Omicron). К этому периоду времени изменения затронули много аспектов, влияющих на картину заболеваемости: внедрение в клиническую практику патогенетической профилактики и терапии осложнений, этиотропной терапии, пассивная иммунизация, расширено представление и накоплен опыт о возможных осложнениях, разработаны методы профилактики. Также важную роль сыграло внедрение вакцинации и популяризация ее среди иммунокомпromетированных пациентов онкогематологического профиля.

Отдельные варианты SARS-CoV-2 внесены ВОЗ в список вызывающих беспокойство: альфа-штамм (с октября 2020 г.), бета-штамм (с декабря 2020 г.), гамма-штамм (с января 2020 г.), дельта-штамм (с апреля 2021 г.), омикрон-штамм (с декабря 2021 г.). Пики увеличения заболеваемости носят характер вспышек и также отражаются на графике прироста числа пациентов, нуждающихся в госпитализации (на рис. 8 приведен график числа пациентов с В-ХЛЛ и COVID-19, госпитализированных в Городскую клиническую больницу № 52). Несмотря на прирост заболеваемости в эпоху омикрона, отмечается значительный спад числа пациентов, нуждающихся в стационарном лечении, что отражает более легкое

течение COVID-19, в том числе у иммунокомпromетированных пациентов.

В исследовании С. U. Niemann и соавт. проведен анализ общей выживаемости среди пациентов с ХЛЛ в эпоху штамма омикрон. Авторы также выделяют более низкие показатели смертности при ХЛЛ наряду с более легкой формой заболевания в фоновой популяции, однако сохраняется оправданность превентивной терапии COVID-19 у пациентов с В-ХЛЛ, у которых выявлен положительный результат теста на SARS-CoV-2 [8].

Заключение

Коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, представляет собой инфекционную угрозу среди пациентов с ХЛЛ. Несмотря на снижение порога заболеваемости коронавирусной инфекцией в общей популяции, сохраняется угроза развития тяжелого течения COVID-19 среди пациентов с наличием иммунной дисфункции. Также персистенция COVID-19 ограничивает возможности проведения полноценной противоопухолевой терапии, что может повлиять на течение и прогноз ХЛЛ. Применение полного комплекса профилактических мероприятий, вакцинации и также превентивной доконтактной профилактики в данной когорте больных имеет большое значение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Health Organization. WHO Corona Virus (COVID-19) Dash Board. Available at: <https://covid19.who.int> (accessed on 17 June 2022).
2. Forconi F., Moss P. Perturbation of the normal immune system in patients with CLL. *Blood* 2015;126(5):573–81. DOI: 10.1182/blood-2015-03-567388
3. Lee L.Y., Cazier J.B., Angelis V. et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10241):1919–26. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31173-9. Epub 2020 May 28. Erratum in: *Lancet* 2020;396(10250):534.
4. Mato A.R., Roeker L.E., Lamanna N. et al. Outcomes of COVID-19 in patients with CLL: a multicenter international experience. *Blood* 2020;136(10):1134–43. DOI: 10.1182/blood.2020006965
5. Scarfo L., Chatzikonstantinou T., Rigolin G.M. et al. COVID-19 severity and mortality in patients with chronic lymphocytic leukemia: a joint study by ERIC, the European Research Initiative on CLL, and CLL Campus. *Leukemia* 2020;34(9):2354–63. DOI: 10.1038/s41375-020-0959-x
6. Kochneva O.L., Kislova M., Zhelnova E.I. et al. COVID-19 in patients with chronic lymphocytic leukemia: a Moscow observational study. *Leuk Lymphoma* 2022;63(7):1607–16. DOI: 10.1080/10428194.2022.2034157
7. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (июнь 2020 г.). Минздрав России. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 7. Russian Ministry of Health, June 2020. (In Russ.).
8. Niemann C.U., da Cunha-Bang C., Helleberg M. et al. Patients with CLL have a lower risk of death from COVID-19 in the Omicron era. *Blood* 2022;140(5):445–50. DOI: 10.1182/blood.2022016147

Вклад авторов

О.Л. Кочнева: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;
 Е.А. Барях: разработка концепции исследования;
 Е.Н. Мисюрина, Е.И. Желнова, К.В. Яцков: разработка дизайна исследования;
 Т.С. Чуднова, Ю.Ю. Поляков: сбор данных;
 А.Б. Макешова, М.А. Мингалимов, Д.Д. Иванова, Л.Т. Шимановская, Е.Н. Зотина, Т.Н. Толстых, Е.Ю. Гришина, Д.Э. Гаглоева, В.Н. Якимец, А.И. Конева, Е.А. Каримова: разработка тактики лечения.

Authors' contributions

O.L. Kochneva: article writing, reviewing of publications on the article's topic;
 E.A. Baryakh: developing the research concept;
 E.N. Misyurina, E.I. Zhelnova, K.V. Yatskov: developing the research design;
 T.S. Chudnova, Yu.Yu. Polyakov: data collection;
 A.B. Makeshova, M.A. Mingalimov, D.D. Ivanova, L.T. Shimanovskaya, E.N. Zotina, T.N. Tolstykh, E.Yu. Grishina, D.E. Gagloeva, V.N. Yakimets, A.I. Koneva, E.A. Karimova: development of treatment tactics.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Л. Кочнева / O.L. Kochneva: <https://orcid.org/0000-0003-1338-8203>
 Е.А. Барях / E.A. Baryakh: <https://orcid.org/0000-0001-6880-9269>
 Е.Н. Мисюрина / E.N. Misyurina: <https://orcid.org/0000-0003-2419-4850>
 Е.И. Желнова / E.I. Zhelnova: <https://orcid.org/0000-0002-0343-9348>
 К.В. Яцков / K.V. Yatskov: <https://orcid.org/0000-0003-0125-9068>
 Т.С. Чуднова / T.S. Chudnova: <https://orcid.org/0000-0002-8012-1640>
 Ю.Ю. Поляков / Yu.Yu. Polyakov: <https://orcid.org/0009-0007-8389-6269>
 А.Б. Макешова / A.B. Makeshova: <https://orcid.org/0000-0002-0414-2554>
 М.А. Мингалимов / M.A. Mingalimov: <https://orcid.org/0000-0002-8491-2140>
 Д.Д. Иванова / D.D. Ivanova: <https://orcid.org/0009-0004-3632-9198>
 Л.Т. Шимановская / L.T. Shimanovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9401-7991>
 Е.Н. Зотина / E.N. Zotina: <https://orcid.org/0000-0001-9692-2541>
 Т.Н. Толстых / T.N. Tolstykh: <https://orcid.org/0000-0001-7308-0927>
 Е.Ю. Гришина / E.Yu. Grishina: <https://orcid.org/0000-0002-9104-1216>
 Д.Э. Гаглоева / D.E. Gagloeva: <https://orcid.org/0000-0001-6254-5362>
 В.Н. Якимец / V.N. Yakimets: <https://orcid.org/0009-0006-4736-0187>
 А.И. Конева / A.I. Koneva: <https://orcid.org/0009-0000-0569-0838>
 Е.А. Каримова / E.A. Karimova: <https://orcid.org/0000-0001-7603-1741>

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 ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 10.08.2023. **Принята к публикации:** 10.10.2023.

Article submitted: 10.08.2023. **Accepted for publication:** 10.10.2023.