

Опыт лечения коронавирусной инфекции, ассоциированной с SARS-CoV-2, у пациентов с острым миелоидным лейкозом старшей возрастной группы

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

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

²ФГАУ 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;

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

Контакты: Лилия Тагировна Шимановская vagizova2016@list.ru

Цель исследования – изучение течения COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) у пожилых пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), анализ факторов риска неблагоприятного исхода.

Материалы и методы. В работе представлен собственный опыт лечения пожилых (возраст ≥65 лет) пациентов с ОМЛ и сопутствующей коронавирусной инфекцией в гематологических отделениях Городской клинической больницы № 52 (Москва) в период с марта 2020 г. по июнь 2022 г. Подтвержденным диагнозом COVID-19 считали на основании положительного результата полимеразной цепной реакции мазка из рото- и носоглотки на SARS-CoV-2 и/или типичной рентгенологической картины на компьютерной томограмме легких.

Результаты. Проведен анализ клинических, лабораторно-инструментальных данных 59 пациентов (30 (51 %) мужчин, 29 (49 %) женщин) с ОМЛ и COVID-19. Всем пациентам проводили лечение COVID-19 согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России. Медиана возраста составила 71 (65–91) год. Впервые был верифицирован ОМЛ у 27 % госпитализированных, из них в ремиссии заболевания были 12 %. За месяц до госпитализации 36 % пациентов проводилась противоопухолевая терапия, у 19 % пациентов зафиксировано резистентное течение ОМЛ. Противоопухолевую терапию цитарабином в малых дозах по витальным показаниям проводили 17 % госпитализированных. Летальный исход зарегистрирован в 64 % случаев, в 24 % причиной смерти явилось тяжелое течение COVID-19. На неблагоприятный исход повлияли присоединение вторичной бактериальной флоры, резистентное течение ОМЛ и пожилой возраст больных.

Заключение. Доконтактная профилактика моноклональными антителами, внедрение вакцинации больных, возможно, являются основными методами предотвращения инфицирования и тяжелого течения COVID-19.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз пожилых, коронавирусная инфекция, COVID-19, инфекционное осложнение

Для цитирования: Шимановская Л.Т., Мисюрина Е.Н., Барях Е.А. и др. Опыт лечения коронавирусной инфекции, ассоциированной с SARS-CoV-2, у пациентов с острым миелоидным лейкозом старшей возрастной группы. Онкогематология 2023;18(4_Прил):53–63. DOI: [https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4\(Suppl\)-53-63](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4(Suppl)-53-63)

Treatment experience of coronavirus infection associated with SARS-CoV-2 in patients with acute myeloid leukemia in the older age group

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

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: Liliya Tagirovna Shimanovskaya vagizova2016@list.ru

Aim. To study the course of COVID-19 (COroNaVIrus Disease 2019) in elderly patients with acute myeloid leukemia (AML), to analyze risk factors for unfavorable outcome.

Materials and methods. The paper presents our own experience in the treatment of elderly (age ≥ 65 years) patients with AML and concomitant coronavirus infection in the hematology departments of City Clinical Hospital No. 52 (Moscow) from March 2020 to June 2022. The diagnosis of COVID-19 was considered confirmed based on a positive result of the polymerase chain reaction of an oropharyngeal and nasopharyngeal swab for SARS-CoV-2 and/or a typical radiological picture on a computed tomogram of the lungs.

Results. An analysis of clinical, laboratory and instrumental data of 59 patients (30 (51 %) men, 29 (49 %) women) with AML and COVID-19 was carried out. All patients were treated for COVID-19 in accordance with the Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)" of the Russian Ministry of Health. Median age was 71 (65–91) years. AML was first verified in 27 % of hospitalized patients; 12 % were in remission of the disease. A month before hospitalization, 36 % of patients received antitumor therapy, and 19 % of patients had refractory AML. 17 % of hospitalized patients received antitumor therapy with cytarabine in small doses for vital indications. Death was recorded in 64 % of cases, in 24 % the cause of death was severe COVID-19. The unfavorable outcome was influenced by addition of secondary bacterial flora, refractory AML course and elderly age of patients.

Conclusion. Pre-exposure prophylaxis with monoclonal antibodies and vaccination of patients may be the main methods of preventing infection and severe course of COVID-19.

Keywords: acute myeloid leukemia in the elderly, coronavirus infection, COVID-19, infectious complication

For citation: Shimanovskaya L.T., Misyurina E.N., Baryakh E.A. et al. Treatment experience of coronavirus infection associated with SARS-CoV-2 in patients with acute myeloid leukemia in the older age group. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(4_Suppl):53–63. (In Russ.). DOI: [https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4\(Suppl\)-53-63](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4(Suppl)-53-63)

Введение

Лечение пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) является сложной задачей во всем мире. С возрастом риск его развития увеличивается. Так, у пациентов моложе 65 лет частота встречаемости составляет 1,3 случая на 100 тыс. населения, тогда как у лиц старше 65 лет — 12,2 случая на 100 тыс. населения. Средний возраст верификации диагноза составляет 68 лет [1].

В настоящее время остается актуальной проблема высокой летальности, прежде всего пожилых пациентов с ОМЛ. Причинами этому служат коморбидность больных, зачастую вторичный генез гемобластоza (вторичный ОМЛ), токсичность противоопухолевой терапии, развитие тяжелых инфекционных осложнений на фоне глубокого вторичного иммунодефицита. Ситуация значительно осложнилась с началом пандемии новой коронавирусной инфекции в 2020 г.

В декабре 2019 г. новый коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) впервые был выявлен в Китае и стремительно распространился по всему миру. Новый вирус вызвал более 525 млн подтвержденных случаев заражения и более 6,2 млн смертей [2], демонстрируя уровень летальности от 5 до 7 % [3]. Ввиду быстрого роста числа новых случаев заражения по всему миру и высокого уровня летальности 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии COVID-19 [4].

Как показал метаанализ клинических исследований, около 30 % больных нуждались в госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии,

а уровень смертности в этой группе приближался к 39 % [5]. Мировые данные установили, что основными факторами риска тяжелого течения коронавирусной инфекции, ассоциированной с SARS-CoV-2, являются ожирение, гипертоническая болезнь, сахарный диабет и пожилой возраст. С течением времени также стало известно, что наличие паранеопроцессов, в том числе гемобластозов, усугубляло течение новой коронавирусной инфекции. Наиболее высокая частота заболеваемости и смертности в пандемию наблюдалась среди гематологических пациентов.

Согласно зарубежным данным, более 80 % гематологических больных нуждались в стационарном лечении и примерно 50 % имели тяжелое течение COVID-19. Приблизительно 15 % пациентов требовалась госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии, а уровень смертности был достаточно высок и составлял от 30 до 40 % [6]. Уровень инфицирования у гематологических больных выше в сравнении с населением в целом. Например, пациенты с острыми лейкозами имеют глубокую иммуносупрессию, миелосупрессию, что и делает их более уязвимыми перед COVID-19. Более того, лица с иммунодефицитом подвержены значительно высокому риску присоединения вторичной бактериальной и/или грибковой инфекции.

Так, D. Yang и соавт. отметили чрезвычайно высокую летальность (>50 %) у гематологических больных, особенно длительное время находившихся в COVID-стационарах [7]. Китайскими исследователями был проведен ретроспективный анализ госпитализированных

пациентов с гемобластомами и COVID-19. Результаты показали, что заболеваемость COVID-19 у госпитализированных больных была одинаковой как с наличием гемобластома, так и без него, однако тяжесть течения COVID-19 и связанный с ним уровень смертности были выше в 1-й группе в сравнении со 2-й (62 % против 0 %; $p = 0,002$) [8].

К аналогичному выводу пришли F. Martín-Moro и соавт. в проведенном ими исследовании [9]. Авторы отметили более тяжелое течение COVID-19 у гематологических больных и высокую летальность в данной когорте по сравнению с другими госпитализированными пациентами. Данный факт был связан с наличием глубокого иммунодефицита в этой группе пациентов, в том числе вследствие противоопухолевой терапии. Миелосупрессия после проведения интенсивной химиотерапии, длительное пребывание в стационаре способствуют присоединению вторичной инфекции, затяжному течению COVID-19, а также длительной персистенции вируса.

Европейская гематологическая ассоциация опубликовала результаты одного из крупнейших многоцентровых исследований, посвященных COVID-19 у взрослых пациентов с ОМЛ. В реестр EPICVIDENA были включены 388 взрослых пациентов с ОМЛ и COVID-19 в период с февраля 2020 г. по октябрь 2021 г. Тяжелое и критическое течение коронавирусной инфекции среди всех пациентов отмечалось у 41 и 21 % соответственно. Летальный исход от коронавирусной инфекции, ассоциированной с SARS-CoV-2, был зарегистрирован у 20 % пациентов. У пациентов, которым проводилось противоопухолевое лечение острого лейкоза менее чем за 3 мес до инфицирования SARS-CoV-2, отмечена более высокая летальность вследствие COVID-19. Низкая общая выживаемость наблюдалась у больных с COVID-19 в период с января 2020 г. по август 2020 г. (первая «волна»), чем у пациентов после сентября 2020 г. (41 % против 25 %; $p < 0,0001$) [10]. В настоящее время это наиболее обширный обзор данных по пациентам с ОМЛ и COVID-19.

Аналогичные результаты были получены в проспективном многоцентровом исследовании, которое включило пациентов с ОМЛ старше 16 лет с момента верификации COVID-19 и до разрешения болезни. В результате более высокая летальность наблюдалась у пожилых пациентов с гемобластомами и SARS-CoV-2. Также исследователи пришли к выводу, что более высокий риск неблагоприятного исхода в пандемию COVID-19 был у пациентов с активным течением ОМЛ по сравнению с пациентами в ремиссии заболевания. У пациентов с ОМЛ, получивших 2 и более предшествующие линии противоопухолевой терапии, также отмечена более высокая госпитальная летальность [11].

Впервые выявленный острый лейкоз, с одной стороны, требует безотлагательного начала химиотерапии, но с другой — проводимая противоопухолевая терапия на фоне COVID-19 увеличивает риск тяжелого течения

коронавирусной инфекции и присоединения вторичной инфекции.

На данный момент не разработаны единые клинические рекомендации по лечению гематологических больных с сопутствующей COVID-19 ввиду немногочисленности накопленных данных, поэтому принятие клинических решений происходит персонализировано, зачастую эмпирически.

Таким образом, ведение пациентов с гемобластомами и COVID-19 является крайне затруднительной задачей для врача, требующей междисциплинарного сотрудничества между гематологами, инфекционистами и клиническими фармакологами.

Цель исследования — изучение течения COVID-19 у пожилых пациентов с ОМЛ, анализ факторов риска неблагоприятного исхода.

Материалы и методы

В ретроспективное одноцентровое исследование были включены пациенты в возрасте ≥ 65 лет с диагнозом ОМЛ на разных стадиях заболевания (впервые верифицированный, на фоне терапии, ремиссия заболевания, резистентное течение), госпитализированные в отделения гематологии и химиотерапии, гематологии и высокодозной химиотерапии, гематологической реабилитации Городской клинической больницы № 52 (Москва) в период с марта 2020 г. по июнь 2022 г., перепрофилированных на прием больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Включение пациента определялось датой его поступления в стационар, а в качестве конечной точки исследования принимали исходы госпитализации: выписка или летальный исход.

Пациентам с впервые выявленным ОМЛ, а также с подозрением на рецидив заболевания проводили цитологическое, иммунофенотипическое (проточная цитометрия) исследования аспирата костного мозга. Всем больным выполняли комплекс обследований согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России; оценку соматического статуса по шкале Восточной совместной группы по изучению онкологических заболеваний (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), шкале оценки тяжести состояния пациента (National Early Warning Score, NEWS); для объективизации коморбидного статуса определяли индекс коморбидности Чарлсона; проводили компьютерную томографию органов грудной клетки, при необходимости — ультразвуковое исследование и/или компьютерную томографию органов брюшной полости и малого таза для уточнения наличия возможных инфекционных осложнений.

Сведения о ранее перенесенной коронавирусной инфекции, вакцинации, статусе гематологического заболевания на момент госпитализации были получены из медицинской документации пациентов.

Диагноз COVID-19 был подтвержден на основании положительного результата теста при проведении полимеразной цепной реакции мазка из рото- и носоглотки на SARS-CoV-2 и/или типичной рентгенологической картины на компьютерной томограмме легких. Выраженность вирусной пневмонии оценивали по данным компьютерной томографии органов грудной клетки по степеням тяжести от I до IV. Комплексное лечение в рамках коронавирусной инфекции проводили в соответствии с действующими на момент госпитализации Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России. Сопроводительную терапию (антибактериальную, противогрибковую и др.) осуществляли в зависимости от клинических показаний. Части больных по витальным показаниям была начата противоопухолевая терапия на фоне сопутствующей коронавирусной инфекции.

Статистический анализ выполняли с применением программного обеспечения для обработки данных R-thon 3.11. Для определения факторов риска летального исхода проводили однофакторный и многофакторный регрессионные анализы методом логистической регрессии. В многофакторный анализ были включены переменные, показавшие статистическую значимость при однофакторном анализе. Также из многофакторного анализа были удалены переменные, демонстрирующие мультиколлинеарность, в целях повышения прогностической точности модели. Для всех переменных, включенных в однофакторный и многофакторный регрессионные анализы, рассчитывали показатель отношения шансов (ОШ). Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$.

Прогностическую точность регрессионной модели оценивали с помощью построения ROC-кривой и расчета площади под ней. Также выполняли анализ 30-дневной выживаемости методом Каплана–Майера с построением кривых выживаемости для следующих факторов: проводимое противоопухолевое лечение (не более месяца) до госпитализации в COVID-стационар и в период пребывания в нем, агранулоцитоз, статус заболевания в период госпитализации в COVID-стационар, «волны» пандемии.

Для оценки уровня статистической значимости использовали *log-rank*-тест с расчетом уровня *log-rank p*. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$.

Результаты

Проведен анализ клинических, лабораторно-инструментальных данных 59 пациентов (30 (51 %) мужчин, 29 (49 %) женщин) с ОМЛ и COVID-19, получавших лечение в стационаре. Медиана длительности госпитализации составила 10 дней.

Медиана возраста составила 71 (65–91) год. У 86 % пациентов при поступлении был выявлен

положительный результат полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2 в мазке из рото-/носоглотки.

Характеристика течения COVID-19 у больных на момент госпитализации представлена в табл. 1.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов по течению COVID-19 при поступлении ($n = 59$)

Table 1. General characteristics of patients according to COVID-19 course upon admission ($n = 59$)

Характеристика Characteristic	n (%)
Степень поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии: The degree of lung tissue damage according to computed tomography:	
0	5 (8)
I	26 (44)
II	18 (31)
III–IV	10 (17)
Дыхательная недостаточность при поступлении: Respiratory failure on admission:	
отсутствует absent	23 (39)
I степени I degree	25 (42)
II степени II degree	10 (17)
III степени III degree	1 (2)
Течение COVID-19: COVID-19 course:	
легкое mild	9 (15)
среднетяжелое moderate	42 (71)
тяжелое severe	8 (14)

Был проведен анализ исследуемой когорты по основным факторам риска развития тяжелой формы коронавирусной инфекции (табл. 2).

Соматический статус по шкале ECOG у 60 % больных оценен в 3–4 балла. Пациенты исследуемой когорты имели высокий уровень коморбидности – средний индекс коморбидности Чарлсона составил 7 баллов с тенденцией к более высоким показателям в группе летального исхода.

За время нахождения в стационаре впервые диагностировали ОМЛ у 27 % ($n = 16$) больных, в ремиссии заболевания были 12 % ($n = 7$). За месяц до госпитализации 36 % ($n = 21$) пациентов проводилась противоопухолевая терапия по разным терапевтическим схемам; 19 % ($n = 11$) составила группа пациентов с резистентным течением ОМЛ и сопутствующей коронавирусной инфекцией, практически все нуждались в циторедуктивном лечении ввиду гиперлейкоцитоза. Противоопухолевую терапию цитарабином в малых дозах проводили 17 % ($n = 10$) госпитализированных;

Таблица 2. Факторы риска развития тяжелой формы COVID-19 ($n = 59$)
Table 2. Risk factors for developing severe COVID-19 ($n = 59$)

Фактор риска Risk factor	n (%)
Сердечно-сосудистые заболевания Cardiovascular diseases	44 (75)
Сахарный диабет Diabetes mellitus	13 (22)
Агранулоцитоз Agranulocytosis	42 (71)
Ожирение Obesity	8 (14)

6 пациентов этой группы скончались от септических осложнений и агрессивного течения коронавирусной инфекции с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). На момент поступления 71 % ($n = 42$) больных были в состоянии агранулоцитоза.

За время госпитализации по тяжести состояния 64 % ($n = 38$) больных нуждались в лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии, все они погибли. Вторичные бактериальные осложнения, в том числе инфекция кровотока, явились причиной высокой летальности. Тяжелое течение коронавирусной инфекции было констатировано в 24 % ($n = 9$) случаев, что стало причиной смерти. Остальные 12 % ($n = 4$) пациентов погибли от бурного прогрессирования гематологического заболевания, острого нарушения мозгового кровообращения, массивной тромбоэмболии легочной артерии, тампонады сердца.

Из всей проанализированной группы только 5 пациентов были вакцинированы против COVID-19 (Спутник V).

При однофакторном регрессионном анализе статистическую значимость показали следующие факторы: сердечно-сосудистые заболевания – у 75 % ($n = 44$) пациентов ($p = 0,027$; ОШ 4,000; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,172–13,653); сахарный диабет – у 22 % ($n = 13$; $p = 0,040$; ОШ 9,231; 95 % ДИ 1,106–77,029); агранулоцитоз – у 71 % ($n = 42$; $p < 0,001$; ОШ 13,813; 95 % ДИ 3,546–53,805); сепсис – у 66 % ($n = 25$; $p < 0,001$; ОШ 26,600; 95 % ДИ 5,232–135,237); пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии – у 64 % ($n = 38$; $p < 0,001$; ОШ 36,125; 95 % ДИ 8,034–162,424); наличие дыхательной недостаточности при поступлении – у 61 % ($n = 36$; $p < 0,001$; ОШ 22,667; 95 % ДИ 5,616–91,479); уровень С-реактивного белка >80 мг/л ($p = 0,037$; ОШ 1,007; 95 % ДИ 1,000–1,013); уровень лактатдегидрогеназы >350 Ед/л ($p = 0,047$; ОШ 1,002; 95 % ДИ 1,001–1,003); уровень иммуноглобулинов класса G в исходе ($p = 0,020$; ОШ 0,566; 95 % ДИ 0,350–0,915), статус по шкале NEWS >4 ($p < 0,001$; ОШ 3,066; 95 % ДИ 1,658–5,671) (табл. 3).

По результатам многофакторного регрессионного анализа статистически значимыми явились сепсис

($p = 0,043$; ОШ 2,77; 95 % ДИ 1,1–9,75), уровень С-реактивного белка более 80 мг/л ($p < 0,001$; ОШ 4,84; 95 % ДИ 2,03–11,31), агранулоцитоз ($p = 0,002$; ОШ 5,43; 95 % ДИ 1,6–15,06) (табл. 4).

Оценка прогностической точности модели логистической регрессии представлена на рис. 1.

При сравнении госпитальной выживаемости методом Каплана–Майера в зависимости от «волны» пандемии COVID-19 не выявлено статистически значимых различий между исследуемыми группами (рис. 2).

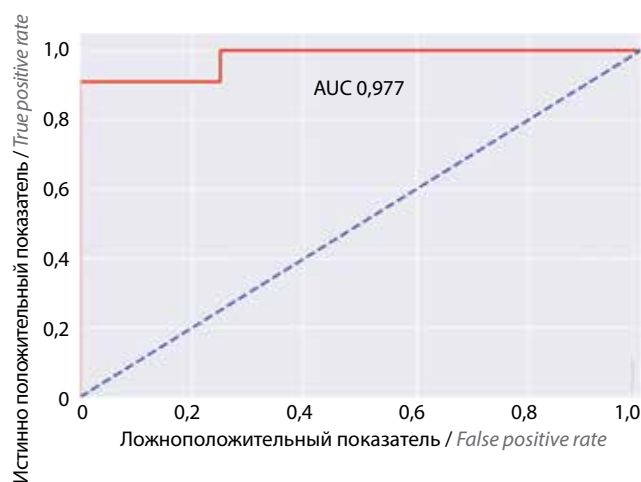
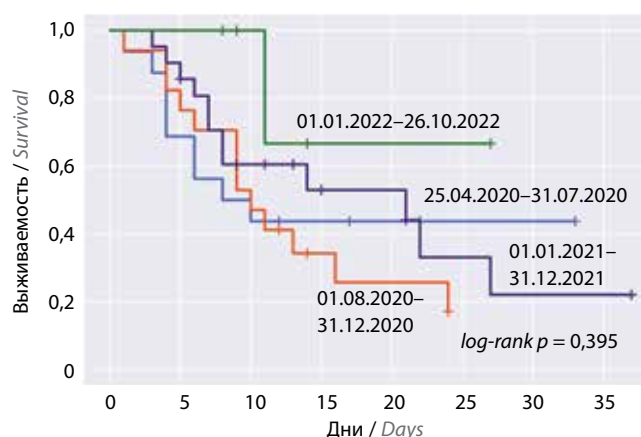


Рис. 1. Оценка прогностической точности модели логистической регрессии. AUC – площадь под ROC-кривой

Fig. 1. Assessing the predictive accuracy of a logistic regression model. AUC – area under curve



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk							
25.04.2020– 31.07.2020	16	11	7	4	3	2	2
01.08.2020– 31.12.2020	17	13	8	4	3	1	1
01.01.2021– 31.12.2021	21	17	10	6	6	3	2
01.01.2022– 26.10.2022	5	5	3	1	1	1	0

Рис. 2. Показатели госпитальной выживаемости пациентов анализируемой группы методом Каплана–Майера в разные «волны» пандемии COVID-19

Fig. 2. Hospital survival rates in the analyzed group using the Kaplan–Meier method in different “waves” of the COVID-19 pandemic

Таблица 3. Результаты регрессионного однофакторного анализа

Table 3. Results of univariate regression analysis

Фактор Factor	<i>p</i>	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Возраст Age	0,749	1,013	0,933–1,100
Сердечно-сосудистые заболевания Cardiovascular diseases	0,027	4,000	1,172–13,653
Сахарный диабет Diabetes mellitus	0,040	9,231	1,106–77,029
Индекс коморбидности Чарлсона Charlson comorbidity index	0,154	1,230	0,925–1,636
Ожирение Obesity	0,102	0,274	0,058–1,291
Агранулоцитоз Agranulocytosis	<0,001	13,813	3,546–53,805
Пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии Therapy in the intensive care unit	<0,001	36,125	8,034–162,424
Оценка по NEWS (National Early Warning Score) NEWS (National Early Warning Score) score	<0,001	3,066	1,658–5,671
Сепсис Sepsis	<0,001	26,600	5,232–135,237
Статус заболевания: Disease status:			
отсутствие ремиссии no remission	0,226	0,494	0,158–1,549
впервые выявленное newly diagnosed	0,017	13,043	1,560–107,701
ремиссия remission	0,273	0,4	0,0778–2,062
Химиотерапия до госпитализации Chemotherapy before hospitalization	0,381	0,615	0,208–1,824
Химиотерапия во время госпитализации Chemotherapy during hospitalization	0,686	1,355	0,311–5,904
Поражение легких Lung damage			
Степень поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии при поступлении: The degree of lung tissue damage according to computed tomography:			
I	0,220	2,000	0,660–6,056
II	0,726	0,815	0,259–2,565
III–IV	0,371	2,145	0,403–11,418
пневмония смешанного генеза pneumonia of mixed origin	0,101	3,870	0,768–19,497
Дыхательная недостаточность при поступлении: Respiratory failure on admission:	<0,001	22,667	5,616–91,479
III степени III degree	<0,001	35,625	6,824–185,985
II степени II degree	0,327	3,030	0,329–27,837
I степени I degree	<0,001	22,667	5,616–91,479

Окончание табл. 3

End of table 3

Фактор Factor	<i>p</i>	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Терапия Therapy			
Плазма реконвалесцента по COVID-19 COVID-19 convalescent plasma	0,686	1,355	0,311–5,904
Противовирусная терапия Antiviral therapy	0,832	1,143	0,332–3,937
Ремдесивир Remdesivir	0,184	0,376	0,089–1,593
Глюкокортикостероиды Glucocorticosteroids	0,452	0,6	0,159–2,268
Генно-инженерная биологическая терапия Genetic engineering biological therapy	0,832	1,123	0,386–3,270
Антикоагулянтная терапия Anticoagulant therapy	0,946	0,962	0,311–2,971
Противогрибковая терапия Antifungal therapy	0,055	3,441	0,973–12,166
Лабораторные данные Lab tests			
D-димер D-dimer	0,143	1,000	0,999–1,004
C-реактивный белок C-reactive protein	0,037	1,007	1,000–1,013
Ферритин Ferritin	0,855	1,000	0,999–1,000
Лактатдегидрогеназа Lactate dehydrogenase	0,047	1,002	1,001–1,003
Фибриноген Fibrinogen	0,430	1,106	0,861–1,419
Лейкоциты Leukocytes	0,145	1,023	0,991–1,056
Лимфоциты Lymphocytes	0,142	1,180	0,946–1,474
Тромбоциты Platelets	0,335	0,996	0,988–1,004
IgG (при поступлении) IgG (on admission)	0,920	1,000	0,998–1,002
IgG (в исходе) IgG (in outcome)	0,268	0,998	0,997–1,000
IgM (в исходе) IgM (in outcome)	0,020	0,566	0,350–0,915

Примечание. Здесь и в табл. 4: Ig – иммуноглобулин.
Note. Here and in table 4: Ig – immunoglobulin.

Таблица 4. Результаты регрессионного многофакторного анализа

Table 4. Results of multivariate regression analysis

Фактор Factor	<i>p</i>	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Сепсис Sepsis	0,043	2,77	1,1–9,75
С-реактивный белок C-reactive protein	<0,001	4,84	2,03–11,31
Лактатдегидрогеназа Lactate dehydrogenase	0,03	2,42	1,19–6,74
Дыхательная недостаточность III степени Respiratory failure III degree	0,311	0,99	0,97–1,02
Сердечно-сосудистые заболевания Cardiovascular diseases	0,11	1,006	0,98–1,93
Агранулоцитоз Agranulocytosis	0,002	5,43	1,6–15,06
Сахарный диабет Diabetes mellitus	0,305	1,27	0,71–4,63
IgM (в исходе) IgM (in outcome)	0,329	1,84	0,76–10,1
Противогрибковая терапия Antifungal therapy	0,56	1,03	0,64–2,08

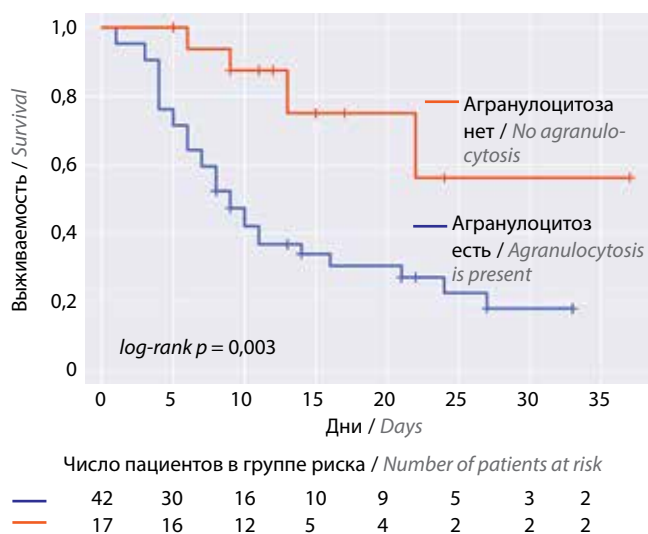


Рис. 3. Показатели госпитальной выживаемости пациентов анализируемой группы методом Каплана–Мейера в пандемию COVID-19 в зависимости от наличия агранулоцитоза при поступлении
Fig. 3. Hospital survival rates in the analyzed group using the Kaplan–Meier method during the COVID-19 pandemic depending on the presence of agranulocytosis at admission

Наличие агранулоцитоза у пациентов исследуемой когорты на момент поступления в COVID-стационар значительно повлияло на неблагоприятный исход (рис. 3).

Как показали результаты исследования, проведение химиотерапии за месяц до госпитализации и во время пребывания в COVID-стационаре не

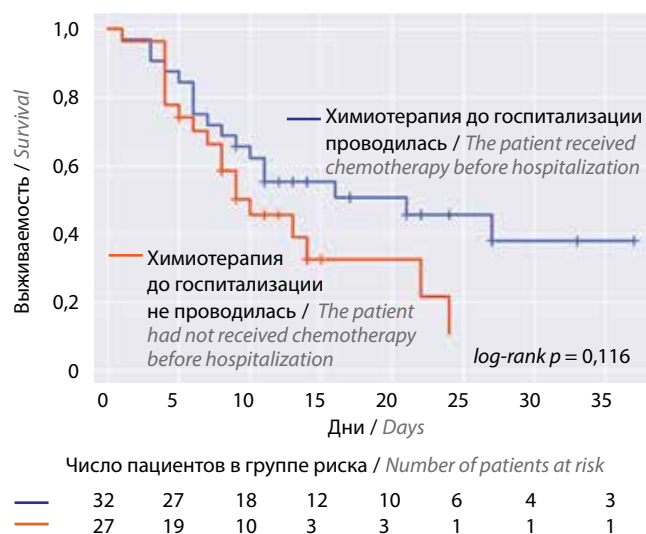
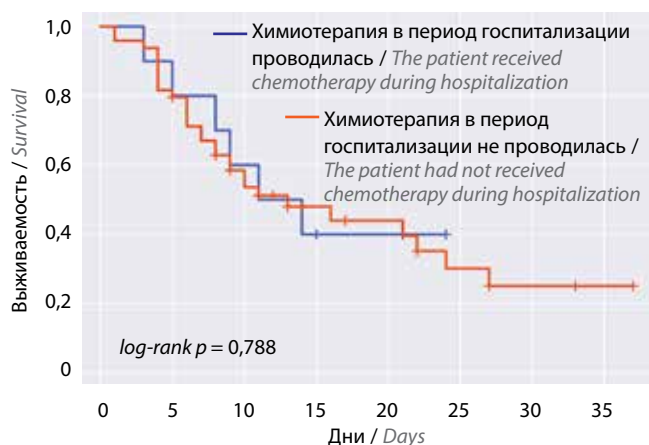


Рис. 4. Показатели госпитальной выживаемости пациентов анализируемой группы методом Каплана–Мейера в зависимости от проводимого противоопухолевого лечения (не более месяца) до госпитализации в COVID-стационар
Fig. 4. Hospital survival rates in the analyzed group using the Kaplan–Meier method depending on the antitumor treatment (no more than a month) before hospitalization in the COVID hospital

оказало статистически значимого влияния на исход заболевания (рис. 4, 5).

Согласно полученным результатам исследования пациенты в состоянии ремиссии заболевания по ОМЛ имели лучшую госпитальную выживаемость (рис. 6).



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk								
—	10	8	6	3	3	1	1	1
—	49	38	22	12	10	6	4	3

Рис. 5. Показатели госпитальной выживаемости пациентов анализируемой группы методом Каплана–Мейера в зависимости от проведения противоопухолевой терапии в период пребывания в COVID-стационаре

Fig. 5. Hospital survival rates in the analyzed group using the Kaplan–Meier method depending on antitumor therapy during hospitalization in COVID hospital

Терапевтическая тактика коронавирусной инфекции, ассоциированной с SARS-CoV-2, зависела от клинических, лабораторно-инструментальных данных. Лечебная стратегия различалась в каждую «волну» COVID-19, вызванную разными штаммами вируса по причине разработки новых лекарственных препаратов.

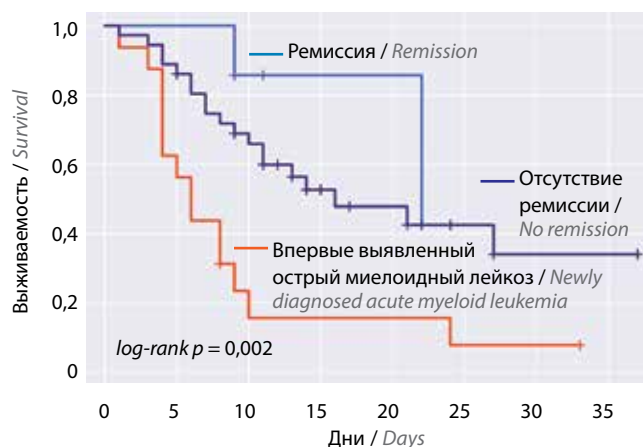
В период первой «волны» пандемии активно применялась плазма реконвалесцента COVID-19 (CoVrec). Данная тактика основывалась на концепции пассивной иммунизации, включающей введение антител от доноров-реконвалесцентов, обладающих вируснейтрализующей активностью к данному вирусу.

Трансфузия антиковидной плазмы была выполнена 10 пациентам исследуемой группы в разные сроки от начала заболевания. Скрининг уровня антител после терапии плазмы CoVrec не проводился. В результате 7 человек скончались, 2 из них — от развития ОРДС, остальные — от сепсиса.

Таким образом, судить об эффективности использования плазмы CoVrec в ускорении элиминации вируса, а также динамике прироста антител не представляется возможным ввиду небольшой выборки больных.

Больным проводилась этиотропная терапия следующими препаратами: ритонавир + лопинавир (в первую «волну»), ремдесивир, фавипиравир, ритонавир + нирматрелвир. Ритонавир + нирматрелвир эмпирически был эффективен на фоне лечения другими противовирусными препаратами в случаях длительной персистенции вируса, а также в отношении штамма омикрон.

В целях купирования гиперактивации иммунной системы в 53 % ($n = 31$) случаев назначали патогене-



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk								
—	7	7	4	2	2	1	1	1
—	16	9	2	2	2	1	1	0
—	36	30	22	11	9	5	3	3

Рис. 6. Показатели госпитальной выживаемости пациентов анализируемой группы методом Каплана–Мейера в зависимости от статуса острого миелоидного лейкоза

Fig. 6. Hospital survival rates in the analyzed group using the Kaplan–Meier method depending on acute myeloid leukemia status

тическую терапию антагонистами интерлейкинов 1, 6. Среди получивших генно-инженерную биологическую терапию 68 % ($n = 21$) погибли. Несмотря на проведенную терапию ГИБП, у 9 пациентов из 31 развилось тяжелое течение COVID-19, что стало причиной летального исхода.

В последнюю «волну» пандемии активное применение нашли вируснейтрализующие антитела, такие как регданвимаб, сотровимаб, тиксагевимаб + цилгавимаб. Данная терапия была проведена лишь 6 пациентам, в связи с чем оценить эффективность применения данных препаратов не представляется возможным. Глюкокортикостероиды в стандартной дозе, установленной действующими на момент госпитализации Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», использовались у 19 % ($n = 11$) пациентов с вирусной пневмонией, наличием дыхательной недостаточности, из них 7 умерли от вторичной бактериальной флоры, 1 — от ОРДС на фоне тяжелого течения COVID-19.

Профилактику тромботических осложнений на фоне коронавирусной инфекции выполняли 66 % ($n = 39$) больных, у остальных пациентов от проведения антикоагулянтной терапии было решено воздержаться по причине глубокой тромбоцитопении ($<10 \times 10^9/\text{л}$) часто с наличием геморрагического синдрома. Респираторную поддержку выполняли всем пациентам с дыхательной недостаточностью. Антибактериальную терапию в связи с присоединением бактериальных осложнений (бактериальная пневмония, инфекция кровотока, мочевого тракта и другие) проводили 86 % ($n = 51$) пациентов исследуемой группы, большинству

требовалась ее эскалация в зависимости от клинической ситуации. Противогрибковые препараты в лечебных, а не профилактических, целях получали 36 % ($n = 21$) пациентов.

Обсуждение

В настоящем исследовании проведен анализ факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов старшей возрастной группы с ОМЛ на фоне COVID-19. Для данной когорты характерен отягощенный коморбидный фон (наличие сопутствующих заболеваний, в частности гемобластоза, уязвимость к присоединению вторичных инфекционных агентов, предрасположенность к развитию неадекватной активации иммунной системы), что потенциально увеличивает риск неблагоприятного исхода. Полученные результаты подтвердили данный факт. Стоит отметить, что непосредственно от тяжелого течения COVID-19 умерли 9 из 38 пациентов. Остальные больные погибли от бактериальных осложнений.

Одним из наиболее значимых факторов риска летального исхода явился агранулоцитоз опухолевого или миелотоксического генеза.

Несмотря на глубокую нейтропению, части пациентов проводилась терапия ингибиторами интерлейкинов 1, 6 в случаях тяжелого клинического течения COVID-19 [12] как единственный вариант подавить цитокиновый шторм и предотвратить развитие ОРДС и синдрома полиорганной недостаточности.

Так, итальянские коллеги называли тоцилизумаб терапией спасения, оценив его эффективность в клинической практике при лечении тяжелого течения COVID-19 [13].

Высокая госпитальная летальность больных, которым была инициирована генно-инженерная биоло-

гическая терапия, наиболее вероятно связана с назначением данной группы препаратов пациентам с уже развившимся цитокиновым штормом, тяжелым поражением легких и зачастую с декомпенсацией сопутствующих заболеваний. Проведение противоопухолевого лечения больным на фоне COVID-19 значимо не повлияло на исход.

Таким образом, существует необходимость разработки критериев для определения четких показаний к началу противоопухолевого лечения на фоне COVID-19 и оптимальных сроков возобновления следующего курса химиотерапии после перенесенной коронавирусной инфекции.

Анализ данной когорты показал высокую госпитальную летальность с учетом состояния глубокого иммунодефицита больных, несмотря на проводимое лечение COVID-19, вторичных бактериальных и грибковых инфекций. Данное клиническое одноцентровое исследование подчеркнуло необходимость выработки прежде всего профилактических стратегий у пожилых больных с острыми лейкозами.

Заключение

В настоящее время недостаточно данных клинических рандомизированных исследований по вопросам профилактики новой коронавирусной инфекции у онкогематологических больных. Доконтактная профилактика моноклональными антителами, внедрение вакцинации больных, возможно, являются основными методами предотвращения инфицирования и тяжелого течения COVID-19, а также длительной персистенции вируса, затрудняющей своевременное начало специфической противоопухолевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shallis R.M., Wang R., Davidoff A. et al. Epidemiology of acute myeloid leukemia: recent progress and enduring challenges. *Blood Rev* 2019;36:70–87. DOI: 10.1016/j.blre.2019.04.005
2. Mackenzie J.S., Smith D.W. COVID-19 – a novel zoonotic disease: a review of the disease, the virus, and public health measures. *Asia Pac J Public Health* 2020;32(4):145–53. DOI: 10.1177/1010539520931326
3. Kahathuduwa C., Dhanasekara C., Chin S.H. Case fatality rate in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Prev Med J Pr* 2021;30;62(2):311–20. DOI: 10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.2.1627
4. World Health Organization. WHO Corona Virus (COVID-19) Dash Board. Available at: <https://covid19.who.int> (accessed on 17 June 2022).
5. Abate S.M., Ahmed Ali S., Mantfardo B. et al. Rate of intensive care unit admission and outcomes among patients with coronavirus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020;15:e0235653. DOI: 10.1371/journal.pone.0235653
6. Regalado-Artamendi I., Jiménez-Ubieto A., Hernández-Rivas J.A. et al. Risk factors and mortality of COVID-19 in patients with lymphoma: a multicenter study. *Hemasphere* 2021;5(3):e538. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000538
7. COVID-19 Lessons from Wuhan: Frequently Asked Questions [Internet]. Available at: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-lessons-from-wuhan> (accessed on 16 June 2020).
8. He W., Chen L., Chen L. et al. COVID-19 in persons with hematological cancers. *Leukemia* 2020;34(6):1637–45. DOI: 10.1038/s41375-020-0836-7
9. Martín-Moro F., Marquet J., Piris M. et al. Survival study of hospitalised patients with concurrent COVID-19 and haematological malignancies. *Br J Haematol* 2020;190(1):16–20. DOI: 10.1111/bjh.16801
10. Marchesi F., Salmanton-García J., Emarah Z. et al. COVID-19 in adult acute myeloid leukemia patients: a long-term follow-up study from the European Hematology Association survey (EPICOVIDEHA). *Haematologica* 2023;108(1):22–33. DOI: 10.3324/haematol.2022.280847
11. Cai J., Sun W., Huang J. et al. Indirect virus transmission in cluster of COVID-19 cases, Wenzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020;26(6):1343–5. DOI: 10.3201/eid2606.200412

12. Hemmelgarn B.R., Manns B.J., Quan H. et al. Adapting the Charlson comorbidity index for use in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2003;42(1):125–32. DOI: 10.1016/s0272-6386(03)00415-3
13. Jensen M.D., Ryan D.H., Apovian C.M. et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):102–38. DOI: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee

Вклад авторов

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

Authors' contributions

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

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Т. Шимановская / L.T. Shimanovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9401-7991>
 Е.Н. Мисюрина / E.N. Misyurina: <https://orcid.org/0000-0003-2419-4850>
 Е.А. Барях / E.A. Baryakh: <https://orcid.org/0000-0001-6880-9269>
 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>
 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>
 О.Л. Кочнева / O.L. Kochneva: <https://orcid.org/0000-0003-1338-8203>
 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>
 Ю.Ю. Поляков / Yu.Yu. Polyakov: <https://orcid.org/0009-0007-8389-6269>
 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>

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: 12.08.2023. **Принята к публикации:** 09.09.2023.

Article submitted: 12.08.2023. **Accepted for publication:** 09.09.2023.