

Прогностическая модель и факторы риска внутригоспитальной летальности у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, сопряженной с коронавирусной инфекцией: одноцентровое когортное исследование

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

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: Юрий Юрьевич Поляков yurij.polyakov86@yandex.ru

Введение. Коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная SARS-CoV-2, ставит перед гематологами новые вызовы, подчеркивая уязвимость пациентов со злокачественными гематологическими новообразованиями, в частности с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ). Выявление факторов риска внутригоспитальной летальности необходимо для последующей стратификации пациентов на группы риска, что позволит в дальнейшем проведение риск-ориентированной терапии.

Цель исследования – разработка прогностической модели и выявление факторов риска внутригоспитальной летальности пациентов с ДВКЛ, сопряженной с COVID-19.

Материалы и методы. В промежуточное ретроспективное исследование были включены 112 пациентов с иммуногистохимически подтвержденным диагнозом ДВКЛ, коронавирусной инфекцией, верифицированной на основании полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2, и вирусной пневмонией, ассоциированной с COVID-19. Для определения факторов риска внутригоспитальной летальности проведен многофакторный (логистическая регрессия) статистический анализ. Конечной точкой исследования явилась бинарная переменная – жизненный статус больного (выписан живым или летальный исход).

Результаты и заключение. Из 112 пациентов 24 умерли. Ввиду ограниченного числа пациентов по сравнению с количеством предикторов и с целью избежать переобучения применяли двухэтапный подход построения прогностической модели. В однофакторном анализе статистически значимыми на период госпитализации были статус гематологического заболевания (полная ремиссия/частичная ремиссия, прогрессия/рецидив, *de novo*), положительный результат ПЦР, уровни С-реактивного белка >6 мг/л, тромбоцитов <100 тыс/мкг, гемоглобина <120 г/л, альбумина <35 г/л, лактатдегидрогеназы >248 ЕД/л, D-димера >500 нг/мл и степень поражения ткани легких по данным компьютерной томографии >50 % (II степень и выше), дыхательная недостаточность I степени и выше. Финальная модель построена путем минимизации информационного критерия Акаике. В итоговую модель вошли положительный результат ПЦР, дыхательная недостаточность II степени, статус гематологического заболевания (рецидив/прогрессия) и уровень альбумина на момент госпитализации в стационар.

Ключевые слова: прогностическая модель, внутригоспитальная летальность, диффузная В-крупноклеточная лимфома, коронавирусная инфекция

Для цитирования: Поляков Ю.Ю., Барях Е.А., Мисюрина Е.Н. и др. Прогностическая модель и факторы риска внутригоспитальной летальности у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, сопряженной с коронавирусной инфекцией: одноцентровое когортное исследование. Онкогематология 2023;18(4_Прил):74–85. DOI: [https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4\(Suppl\)-74-85](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4(Suppl)-74-85)

Prognostic model and risk factors for hospital mortality in patients with diffuse large B-cell lymphoma associated with coronavirus infection: a single-center cohort study

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

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: Yuriy Yr'evich Polyakov yurij.polyakov86@yandex.ru

Background. Coronavirus disease (COVID-19), caused by SARS-CoV-2, presents new challenges to hematologists, highlighting the vulnerability of patients with hematological malignancies, in particular with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Identification of hospital mortality risk factors is necessary for subsequent stratification of patients into risk groups, which will allow further risk-based therapy.

Aim. To develop a prognostic model and identify risk factors for hospital mortality in patients with DLBCL associated with COVID-19.

Materials and methods. The interim retrospective study included 112 patients with an immunohistochemically confirmed diagnosis of DLBCL, coronavirus infection verified based on polymerase chain reaction (PCR) for SARS-CoV-2, and viral pneumonia associated with COVID-19. To determine the risk factors for hospital mortality, a multivariate (logistic regression) statistical analysis was performed. The study end point was a binary variable – the patient vital status (discharged alive or died).

Results and conclusion. Of the 112 patients, 24 died. Due to the limited number of patients compared to the number of predictors and to avoid overfitting, a two-stage approach to constructing a predictive model was used. In univariate analysis, statistically significant during hospitalization were the hematological disease status (complete remission/partial remission, progression/relapse, *de novo*), positive PCR result, C-reactive protein level >6 mg/L, platelets <100 thousand/ μ L, hemoglobin <120 g/L, albumin <35 g/L, lactate dehydrogenase >248 U/L, D-dimer >500 ng/mL and the degree of lung tissue damage according to computed tomography >50 % (grade II and above), respiratory failure I degrees and higher. The final model was constructed by minimizing the Akaike information criterion. The final model included a positive PCR result, stage II respiratory failure, hematologic disease status (relapse/progression), and albumin level at the time of hospital admission.

Keywords: prognostic model, hospital mortality, diffuse large B-cell lymphoma, coronavirus infection

For citation: Polyakov Yu.Yu., Baryakh E.A., Misyurina E.N. et al. Prognostic model and risk factors for hospital mortality in patients with diffuse large B-cell lymphoma associated with coronavirus infection: a single-center cohort study. *Onkogematologiya=Oncohematology* 2023;18(4_Suppl):74–85. (In Russ.). DOI: [https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4\(Suppl\)-74-85](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4(Suppl)-74-85)

Введение

COVID-19 – заболевание, вызываемое коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), было классифицировано Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как пандемия 11 марта 2020 г.

COVID-19 имеет глобальный резонанс и представляет собой серьезную угрозу для пациентов онкогематологического профиля. В международных публикациях имеются данные о частоте встречаемости и клинической картине COVID-19 при лимфопролиферативных заболеваниях (ЛПЗ) в целях выявления факторов, которые связаны с тяжелыми осложнениями и летальными исходами. Пациенты с ЛПЗ наиболее уязвимы к коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, что только частично связано с отрицательным влиянием противоопухолевых режимов на иммунную систему [1, 2].

Клиническая картина неоднородная – начиная от легких гриппоподобных проявлений до жизнеугрожающей дыхательной недостаточности (ДН). Летальный исход во многом зависит от возраста пациентов. Так, коэффициент смертности низкий среди детей в возрасте 5–9 лет, однако среди лиц старше 30 лет наблюдается рост по экспоненте. Возрастные коэффициенты летальности варьируют от 0,001 % в возрасте 5–9 лет до 8,29 % в возрасте старше 80 лет.

Пациенты с ЛПЗ наиболее подвержены высокому риску инфекции, так как у них наблюдается тяжелая коморбидность по сравнению с общей популяцией, а также они чаще посещают медицинские учреждения и получают специфическую противоопухолевую терапию, которая снижает противовирусный ответ.

Согласно данным ВОЗ, наиболее часто встречающимся подтипом ЛПЗ является диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ). Иммунохимиотерапия

с включением ритуксимаба, особенно при В-клеточных лимфомах, в настоящее время считается стандартом терапии. Наряду с лимфодеплецией ряд внутренних факторов способствует иммуносупрессивному статусу у больных данной группы. Наиболее часто встречающиеся признаки при дебюте заболевания — гипогаммаглобулинемия, нейтропения, лимфопения.

Пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями особенно уязвимы к инфекциям вследствие гуморальной и клеточной иммунной дисфункции, режимов цитотоксической химиотерапии, иммунохимиотерапии, пожилого возраста и наличия сопутствующих заболеваний. Инфекция, вызванная острым респираторным заболеванием SARS-CoV-2, возбудителем пандемии COVID-19, стала одной из основных причин летальности во всем мире и непропорционально затронула эту группу пациентов [3, 4].

Лимфопролиферативные заболевания — гетерогенная группа злокачественных патологий, которые приводят к множественным дисфункциям врожденного и приобретенного иммунитета, что часто включает низкие уровни иммуноглобулинов сыворотки. Повреждение клеточного и гуморального иммунитета в таких случаях приводит к риску различных инфекций, включая COVID-19. В большинстве гематологических выборок пациенты с ЛПЗ не представлены в достаточной степени — лишь в небольшом количестве исследований описано клиническое течение заболевания, в том числе прогностические модели, в относительно небольших когортах [5–7].

Ведущей причиной смертности является острый респираторный дистресс-синдром, возникновение которого связано с высвобождением провоспалительных медиаторов, интенсивным иммунным ответом и эндотелиальным повреждением [8, 9].

Мы представляем результаты одноцентрового когортного исследования в целях улучшения помощи пациентам с ДВКЛ и COVID-19 и прогнозирования исходов заболевания.

Цель исследования — разработка прогностической модели и выявление факторов риска внутригоспитальной летальности пациентов с ДВКЛ, сопряженной с COVID-19.

Материалы и методы

С апреля 2020 г. по декабрь 2022 г. на базе гематологической службы Городской клинической больницы № 52 (Москва) наблюдались 112 пациентов (в возрасте старше 18 лет) с ДВКЛ в сочетании с COVID-19. Критериями включения были диагноз ДВКЛ, установленный в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей гемопоэза, и инфекция COVID-19, подтвержденная лабораторно методом обратной транскриптазной полимеразной цепной реакции (ПЦР) носоглоточных смывов в соответствии со стандартизованными национальными рекомендациями. Настоящее исследование было одобрено локальным этическим комитетом Го-

родской клинической больницы № 52. Письменные информированные согласия были получены от всех пациентов.

Для определения предикторов и факторов риска внутригоспитальной летальности выполнен многофакторный (логистическая регрессия) статистический анализ. Конечной точкой исследования явилась бинарная переменная — жизненный статус больного (выписан живым или летальный исход). Список независимых переменных (предварительного одномерного анализа) на момент госпитализации в стационар включал пол, возраст, статус гематологического заболевания, индекс коморбидности Чарлсона, клинические проявления, результат ПЦР, COVID-ассоциированные иммуноглобулины, показатели гемограммы (уровни лимфоцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина), уровни С-реактивного белка, D-димера, иммуноглобулинов классов М и G, альбумина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), наличие факта проведения химиотерапии в течение месяца, предшествующего манифестации COVID-19, использование в рамках специфической терапии анти-CD20-моноклональных антител за последние 12 мес, степень поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии, ДН, линии химиотерапии.

В рамках описательной статистики количественные показатели были представлены значением медианы и интерквартильным разбросом, категориальные показатели — частотой и процентами. Для сравнения количественных показателей между когортами умерших и выживших пациентов применяли непараметрический критерий Манна–Уитни, для категориальных — точный тест Фишера. Для построения кривых выживаемости использовали метод Каплана–Майера.

Прогностическая модель была построена следующим образом. На начальном этапе с учетом ограниченного объема выборки по сравнению с числом показателей были отобраны только признаки, статистически значимо ассоциированные с исходом на уровне $p < 0,25$. Идея уровня $p < 0,25$ заключалась в том, что он больше стандартного 0,05, чтобы на начальном этапе не пропустить потенциально важные прогностические факторы. Далее важность признаков была рассчитана для 1000 бутстрэп-перестановок с повторениями путем минимизации информационного критерия Акаике. Показатели, вошедшие в более чем 70 % моделей, были включены в финальную прогностическую модель. Наконец, исходя из анализа кривых Каплана–Майера, для итоговой модели были выделены 3 группы риска (низкий, средний и высокий). Для сравнения выживаемости между построенными группами применяли регрессионный анализ Кокса (с оценкой отношения рисков (ОР)).

Результаты

В проведенном промежуточном исследовании были проанализированы клинические характеристики

всех госпитализированных пациентов с ДВКЛ в сочетании с COVID-19. Сравнивали клинические, лабораторные, рентгенологические параметры для выявления предикторов, которые в совокупности потенциально могли бы повлиять на неблагоприятный исход заболевания (внутригоспитальную летальность).

В наше ретроспективное исследование включены 112 пациентов (58 мужчин, 54 женщины).

В группе выживших пациентов медиана возраста составила 59 (43,8–70) лет, в группе пациентов с летальным исходом – 66 (51,5–74) лет (табл. 1).

Распределение пациентов по возрасту: 20–39 лет – 15,2 %, 40–59 лет – 33,9 %, 60 лет и старше – 50,9 %. Статус гематологического заболевания: ремиссия установлена у 35 (31,3 %) пациентов, рецидив/прогрессия – у 33 (29,5 %), стабилизация – у 33 (29,5 %), впервые выявленная ДВКЛ – у 11 (9,8 %). Индекс коморбидности Чарлсона – 5. Структура клинических проявлений в зависимости от их распространенности: слабость отмечалась у 111 (99,1 %) пациентов, фебрильная температура тела – у 64 (57,1 %), кашель – у 57 (50,9 %), одышка – у 38 (33,9 %), субфебрильная температура тела – у 9 (8 %), диарейный синдром – у 7 (6,3 %). Положительный результат ПЦР имели 73 (65,2 %) пациента, COVID-ассоциированные иммуноглобулины <10 ЕД/л – 59 (52,7 %). В клиническом анализе крови: абсолютное число лимфоцитов <650 кл/мкл выявлено у 65 (58 %) пациентов, количество лейкоцитов <4 тыс/мкл – у 60 (53,6 %), тромбоцитов <100 тыс/мкл – у 31 (27,7 %), уровни гемоглобина <120 г/л – у 76 (67,9 %), С-реактивного белка >6 мг/л – у 107 (95,5 %), D-димера >500 нг/мл – у 14 (12,5 %), иммуноглобулинов класса М <130 мг/дл – у 80 (71,4 %), класса G <1000 мг/дл или >1400 мг/дл – у 78 (69,6 %), альбумина <35 г/л – у 63 (56,3 %), активность ЛДГ >248 ЕД/л – у 79 (70,5 %) (см. табл. 1).

При госпитализации у пациентов преобладала среднетяжелая степень поражения легочной ткани – в 38 (33,9 %) случаях. ДН I степени выявлена у 32 (28,6 %) пациентов, ДН II степени – у 13 (11,6 %). Иммунохимиотерапия ДВКЛ в течение предшествующих 1–1,5 мес до манифестации COVID-19 проводилась 73 пациентам, среди них летальность составила 27,4 %. Результаты ретроспективного исследования демонстрируют, что после 1-й линии иммунохимиотерапии летальность составляет 20,8 %, после 2-й и последующей линий – 23,7 %. Анти-CD20-моноклональные антитела в течение 1 года до инфицирования SARS-CoV-2 применялись в рамках специфической иммунотерапии ДВКЛ у 85 пациентов, среди них летальность составила 22,4 %; среди 10 пациентов, у которых анти-CD20-моноклональные антитела использовались более 1 года, летальность – 10 % (см. табл. 1).

Таким образом, как видно из табл. 1, были выявлены статистически значимые различия между группами выписанных и умерших пациентов по следующим показателям при госпитализации: ПЦР-статус,

количество лимфоцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, уровни С-реактивного белка, гемоглобина, альбумина, ЛДГ, D-димера, ДН II степени, степень повреждения легочной ткани по данным компьютерной томографии.

В рассматриваемой когорте 24 (21,4 %) пациента умерли в период госпитализации, медиана которой составила 13 (1–46) дней. Общая выживаемость пациентов представлена на рис. 1.

Раннее выявление случаев COVID-19 высокого риска остается важнейшей задачей в клиническом лечении. Таким образом, оценка внутригоспитальной летальности является крайне важной для оптимизации лечения пациентов с агрессивным течением гемобластоза в сочетании с COVID-19.

Согласно нашей стратегии построения прогностической модели, на начальном этапе выбраны показатели, различающиеся между исследуемыми группами на уровне $p < 0,25$. Далее среди лишь этих показателей была рассчитана оценка важности признаков для 1000 бутстрэп-перестановок с повторениями. Результаты представлены в табл. 2.

Таким образом, итоговая модель выживаемости включала показатели, вошедшие в более чем 70 % моделей, а именно: уровень альбумина при госпитализации, статус гематологического заболевания, ДН II степени и положительный результат ПЦР-теста. Каждый из этих показателей является бинарным и представляется 1 из 2 значений – 0 или 1 (табл. 3). Финальный показатель представляет собой их сумму, следовательно, риск летального исхода пациента характеризуется значениями от 0 до 4. Для удобства шкала оценки риска смерти от 0 до 4 была далее категоризирована на уровни «низкий» (0–1), «средний» (2) и «высокий» (3–4) (рис. 2).

Отношение рисков при сравнении групп среднего и низкого риска составило 2,55 (95 % доверительный интервал 1,63–100,1; $p = 0,015$), при сравнении групп низкого и высокого риска – 3,81 (95 % доверительный интервал 5,87–344,3; $p < 0,001$) (см. табл. 3).

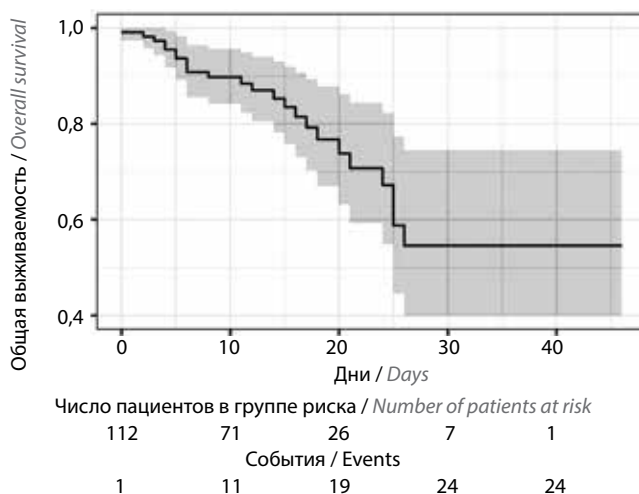


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов представленной когорты
Fig. 1. Overall survival of patients in the presented cohort

Таблица 1. Инициальные характеристики больных ($n = 112$)Table 1. Initial characteristics of patients ($n = 112$)

Показатель Parameter	Выжившие пациенты ($n = 88$) Surviving patients ($n = 88$)	Умершие пациенты ($n = 24$) Died patients ($n = 24$)	p
Пол, n (%): Gender, n (%):			
женский female	40 (74,1)	14 (25,9)	0,357
мужской male	48 (82,8)	10 (17,2)	
Возраст, лет Age, years	59 (43,8–70)	66 (51,5–74)	0,235
Гематологическое заболевание, n (%): Hematological disease, n (%):			
нет no	66 (83,5)	13 (16,5)	0,075
есть yes	22 (66,7)	11 (33,3)	
Кардиальная патология, n (%): Cardiac pathology, n (%):			
нет no	46 (80,7)	11 (19,3)	0,648
есть yes	42 (76,4)	13 (23,6)	
Тромбоз, n (%): Thrombosis, n (%):			
нет no	76 (78,4)	21 (21,6)	1
есть yes	12 (80)	3 (20)	
Сахарный диабет, n (%): Diabetes mellitus, n (%):			
нет no	82 (80,4)	20 (19,6)	0,217
есть yes	6 (60)	4 (40)	
Болезни почек, n (%): Kidney diseases, n (%):			
нет no	72 (81,8)	16 (18,2)	0,158
есть yes	16 (66,7)	8 (33,3)	
Заболевания легких, n (%): Lung diseases, n (%):			
нет no	81 (78,6)	22 (21,4)	1
есть yes	7 (77,8)	2 (22,2)	
Другие заболевания, n (%): Other diseases, n (%):			
нет no	39 (81,2)	9 (18,8)	0,645
есть yes	49 (76,6)	15 (23,4)	
Количество дней от первых симптомов до госпитализации Number of days from first symptoms to hospitalization	8 (5–12)	7 (5,8–11,3)	0,703
Слабость, n (%): Weakness, n (%):			
нет no	1 (100)	0	1
есть yes	87 (78,4)	24 (21,6)	

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Показатель Parameter	Выжившие пациенты (n = 88) Surviving patients (n = 88)	Умершие пациенты (n = 24) Died patients (n = 24)	p
Кашель, n (%): Cough, n (%): нет no есть yes	41 (74,5) 47 (82,5)	14 (25,5) 10 (17,5)	0,361
Субфебрильная температура тела, n (%): Low-grade fever, n (%): нет no есть yes	80 (77,7) 8 (88,9)	23 (22,3) 1 (11,1)	0,681
Фебрильная температура тела, n (%): Febrile fever, n (%): нет no есть yes	35 (72,9) 53 (82,8)	13 (27,1) 11 (17,2)	0,248
Одышка, n (%): Dyspnea, n (%): нет no есть yes	58 (78,4) 30 (78,9)	16 (21,6) 8 (21,1)	1
Диарея, n (%): Diarrhea, n (%): нет no есть yes	82 (78,1) 6 (85,7)	23 (21,9) 1 (14,3)	1
Положительный результат ПЦР, n (%): Positive PCR result, n (%): нет no есть yes	36 (92,3) 52 (71,2)	3 (7,7) 21 (28,8)	0,014
Антитела IgG, n (%): IgG antibodies, n (%): отклонение от нормы abnormal отсутствуют missing норма normal	48 (81,4) 25 (67,6) 15 (93,8)	11 (18,6) 12 (32,4) 1 (6,3)	0,097
Лимфоциты, 10 ⁹ /мл Lymphocytes, 10 ⁹ /mL	0,65 (0,4–0,9)	0,2 (0,1–0,45)	<0,001
Лейкоциты, тыс. Leukocytes, thousand	4,4 (2,7–6,8)	1,5 (0,68–3,7)	<0,001
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/L	53,5 (20,4–125,3)	129,6 (55–340)	0,002
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	6,41 (4,3–8,3)	5,63 (4,05–7,85)	0,427
Тромбоциты, тыс. Platelets, thousand	193,5 (123–262,5)	73,5 (27,8–162,8)	<0,001

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Показатель Parameter	Выжившие пациенты (n = 88) Surviving patients (n = 88)	Умершие пациенты (n = 24) Died patients (n = 24)	p
Уровень гемоглобина, n (%): Hemoglobin level, n (%): норма normal отклонение от нормы abnormal	34 (94,4) 54 (71,1)	2 (5,6) 22 (28,9)	0,006
IgM, n (%): отклонение от нормы abnormal отсутствуют missing норма normal	61 (76,3) 24 (82,8) 3 (100)	19 (23,8) 5 (17,2) 0	0,725
IgG, n (%): отклонение от нормы abnormal отсутствуют missing норма normal	58 (74,4) 22 (84,6) 8 (100)	20 (25,6) 3 (15,4) 0	0,208
Уровень альбумина, n (%): Albumin level, n (%): отклонение от нормы abnormal норма normal	40 (63,5) 48 (98)	23 (36,5) 1 (2)	<0,001
Активность лактатдегидрогеназы, n (%): Lactate dehydrogenase, n (%): отклонение от нормы abnormal норма normal	30 (90,9) 58 (73,4)	3 (9,1) 21 (26,6)	0,045
Анти-CD20-моноклональные антитела, n (%): Anti-CD20 monoclonal antibodies, n (%): нет no есть yes	14 (77,8) 74 (78,7)	4 (22,2) 20 (21,3)	1
Анти-CD20-моноклональные антитела, n (%): Anti-CD20 monoclonal antibodies, n (%): нет no в течение года within a year более 1 года more than 1 year	13 (76,5) 66 (77,6) 9 (90)	4 (23,5) 19 (22,4) 1 (10)	0,849
Химиотерапия за 1–1,5 мес до госпитализации, n (%): Chemotherapy 1–1.5 months before hospitalization, n (%): нет no есть yes	35 (89,7) 53 (72,6)	4 (10,3) 20 (27,4)	0,052
Химиотерапия на фоне COVID-19 за период госпитализации, n (%): Chemotherapy with concomitant COVID-19 during hospitalization, n (%): нет no есть yes	69 (78,4) 19 (79,2)	19 (21,6) 5 (20,8)	1

Окончание табл. 1

End of table 1

Показатель Parameter	Выжившие пациенты (n = 88) Surviving patients (n = 88)	Умершие пациенты (n = 24) Died patients (n = 24)	p
Дыхательная недостаточность I степени, n (%): Respiratory failure degree I, n (%): нет no есть yes	65 (81,2) 23 (71,9)	15 (18,8) 9 (28,1)	0,312
Дыхательная недостаточность II степени, n (%): Respiratory failure degree II, n (%): нет no есть yes	84 (84,8) 4 (30,8)	15 (15,2) 9 (69,2)	<0,001
Дыхательная недостаточность III степени, n (%): Respiratory failure degree III, n (%): нет no есть yes	87 (78,4) 1 (100)	24 (21,6) 0	1
Вакцинация, n (%): Vaccination, n (%): позитивная positive отсутствует missing негативная negative	9 (90) 39 (69,6) 40 (87)	1 (10) 17 (30,4) 6 (13)	0,078
Химиотерапия, n (%): Chemotherapy, n (%): 1-й линии 1 st line 2-й линии и более 2 nd line or more не было no	57 (79,2) 29 (76,3) 2 (100)	15 (20,8) 9 (23,7) 0	0,883
Уровень D-димера, n (%): D-dimer level, n (%): отклонение от нормы abnormal отсутствует missing норма normal	6 (42,9) 53 (80,3) 29 (90,6)	8 (57,1) 13 (19,7) 3 (9,4)	0,002
Степень повреждения легочной ткани по данным компьютерной томографии, n (%): Degree of lung tissue damage according to computed tomography, n (%): 0 I II III IV	20 (80) 17 (89,5) 35 (92,1) 15 (62,5) 1 (16,7)	5 (20) 2 (10,5) 3 (7,9) 9 (37,5) 5 (83,3)	<0,001
IPi (Международный прогностический индекс), n (%): IPi (International Prognostic Index), n (%): 0 1	16 (94,1) 72 (75,8)	1 (5,9) 23 (24,2)	0,115
Коморбидность, n (%): Comorbidity, n (%): 0 1	23 (79,3) 65 (78,3)	6 (20,7) 18 (21,7)	1

Примечание. Здесь и в табл. 2: ПЦР – полимеразная цепная реакция; Ig – иммуноглобулин.

Note. Here and in table 2: PCR – polymerase chain reaction; Ig – immunoglobulin.

Таблица 2. Относительная важность признаков, рассчитанная для 1000 бутстрэп-перестановок с повторениями
Table 2. Relative significance of parameters calculated for 1000 bootstrap permutations with repetitions

Показатель при госпитализации Parameter at hospitalization	%
Альбумин Albumin	89,7
Статус гематологического заболевания (рецидив/прогрессия) Hematologic disease status (relapse/progression)	76,3
Положительный результат ПЦР Positive PCR result	73,3
Дыхательная недостаточность II степени Respiratory failure stage II	70,7
Степень повреждения легочной ткани по данным компьютерной томографии Degree of lung tissue damage according to computed tomography	68,8
Гемоглобин Hemoglobin	68,2
Заболевания почек Kidney diseases	66,9
Лактатдегидрогеназа Lactate dehydrogenase	61,8
Химиотерапия за 1–1,5 мес до госпитализации Chemotherapy during 1–1.5 months before hospitalization	59,4
Возраст Age	59,2
Тромбоциты Platelets	59,1
Фебрильная температура тела Febrile fever	59,0
Лейкоциты Leukocytes	54,6
Лимфоциты Lymphocytes	51,5
Сахарный диабет Diabetes mellitus	51,3
С-реактивный белок C-reactive protein	48,7
IPI (Международный прогностический индекс) IPI (International Prognostic Index)	36,6
Вакцинация Vaccination	26,8
D-димер D-dimer	23,2
Антитела IgG IgG antibodies	11,6

Согласно проведенному исследованию, был выделен следующий алгоритм подсчета баллов.

Расчет факторов риска внутригоспитальной летальности: каждый выявленный параметр необходимо сравнивать с пороговым значением. Показатели делятся на категории, для которых начисляется 1 балл в соответствии с выверенным параметром (табл. 4).

Обсуждение

В настоящем промежуточном ретроспективном исследовании проведена оценка внутригоспитальной летальности пациентов с ДВКЛ, сопряженной с COVID-19. Исследование проведено на базе гематологической службы Городской клинической больницы № 52. Наша прогностическая модель успешно применяется для госпитализированных пациентов. На сегодняшний день это крупнейшее исследование, результаты которого могут оказать влияние на клиническую практику, оно включает большую когорту пациентов ($n = 112$), госпитализированных по каналу скорой медицинской помощи или переведенных из других лечебно-профилактических учреждений, и наиболее длительный период наблюдения к настоящему времени (с апреля 2020 г. по декабрь 2023 г.).

В целом мы представляем выводы для популяции с широким распределением по возрасту больных с ДВКЛ с различным статусом заболевания. По результатам настоящего исследования, летальность пациентов с ДВКЛ является высокой (21,4 %), что не соответствует данным ретроспективных выборок случаев ЛПЗ, в частности ДВКЛ, в международной литературе или злокачественных гематологических заболеваний в общем [3].

Наш анализ включал примерно равное число мужчин ($n = 54$) и женщин ($n = 58$), а также показал, что демографические характеристики были статистически незначимыми. Однако в исследовании С. Visco и соавт. мужской пол был связан со значительно более высоким риском смерти в случаях лимфомы и COVID-19 [10]. В аналогичном анализе J.C. Martínez и соавт. пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями часто имели факторы риска тяжелого течения COVID-19, такие как пожилой возраст и мужской пол [11]. Поскольку пожилой возраст неизменно связан с худшими исходами COVID-19, этот показатель для многих пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями увеличивает исходный риск тяжелого течения COVID-19. Кроме этого, сопутствующие заболевания, такие как ожирение, сердечно-сосудистые патологии, заболевания легких, почек и сахарный диабет, также являются факторами риска тяжелого течения COVID-19 [10, 11]. Среди них заболевания почек, по-видимому, более последовательно связаны с худшими исходами в когортах пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями и COVID-19. Наш анализ также отражает, что заболевания почек преобладают из

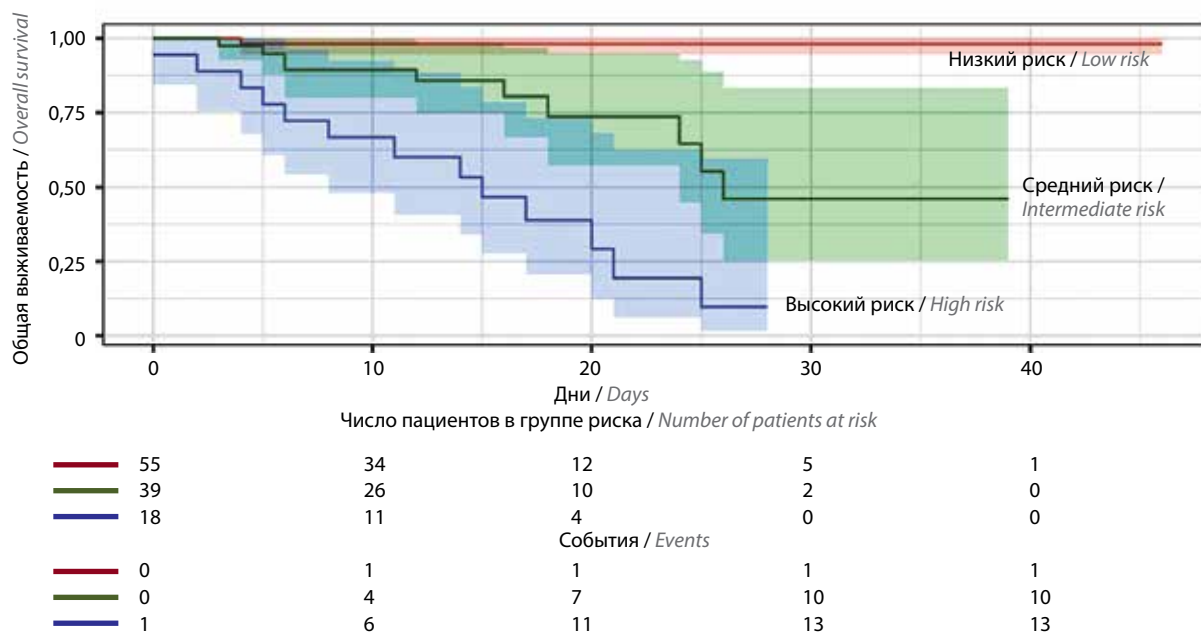


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов в прогностической модели
Fig. 2. Overall survival of patients in a prognostic model

Таблица 3. Шкала летальности пациентов в прогностической модели
Table 3. Scale of patient mortality in a prognostic model

Риск Risk	Летальность, n (%) Mortality, n (%)	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	p
Низкий (0–1) Low (0–1)	55 (1,8)	1	
Средний (2) Intermediate (2)	39 (25,6)	2,55 (1,63–100,1)	0,015
Высокий (3–4) High (3–4)	18 (72,2)	3,81 (5,87–344,3)	<0,001
Общий Overall	112 (21,4)		

сопутствующих патологий и связаны с наихудшим прогнозом.

Негативная роль лимфопении в прогностической модели С. Visco и соавт. [10], а также в нашем исследовании связана с нарушенным гуморальным и клеточно-опосредованным иммунным ответом, ассоциированным со сниженной сероконверсией.

Тромбоцитопения как в прогностической модели С. Visco и соавт. [10], так и в нашем анализе отражает уровень острого воспаления, когда высвобождаются провоспалительные медиаторы и происходит системное острое эндотелиальное повреждение.

Результаты нашего промежуточного анализа соответствуют данным исследования С. Visco и соавт. [10], что может содействовать изменению некоторых обыч-

Таблица 4. Алгоритм оценки внутригоспитальной летальности пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, сопряженной с COVID-19

Table 4. Algorithm for hospital mortality assessing of patients with diffuse large B-cell lymphoma associated with COVID-19

Показатель Parameter	Балл Score
Статус гематологического заболевания (рецидив/прогрессия) Hematologic disease status (relapse/progression)	1
Дыхательная недостаточность II степени и выше Respiratory failure degree II or more	1
Положительный результат ПЦР Positive PCR result	1
Уровень альбумина <35 г/л Albumin level <35 g/L	1

Примечание. ПЦР – полимеразная цепная реакция.
Note. PCR – polymerase chain reaction.

ных сложившихся представлений о влиянии проводимой специфической терапии ДВКЛ на частоту летальных исходов. Не получено различий в показателях выживаемости пациентов, получавших иммунохимиотерапию (≤ 6 мес). Это подтверждается и в других исследованиях с участием пациентов с лимфомами, но отличается от данных, которые обычно докладываются в случаях солидных опухолей, когда активная терапия ассоциируется с высоким риском летального исхода. Как отмечалось в других исследованиях, анти-CD20-терапия не изменяла краткосрочных прогнозов, как и количество предыдущих линий специфической терапии ДВКЛ [10, 11].

Таким образом, по нашим результатам, отмена специфической терапии ДВКЛ не является оправданной, так как присутствие активного заболевания в любом случае ассоциируется с высоким риском смерти как в нашем, так и в других исследованиях [10, 11].

В анализе J.C. Martínez и соавт. тяжесть течения COVID-19 была связана со степенью воспаления и последующим иммунным ответом, при этом цитокиновый шторм ассоциирован с худшими результатами [11]. Это привело к разработке прогностических моделей, включающих маркеры воспаления, иммунитета. Аномальные биомаркеры воспаления и иммунной дисрегуляции были связаны с увеличением частоты тяжелых форм COVID-19. Они включают С-реактивный белок, интерлейкин 6, фактор некроза опухоли α , ферритин и D-димер. В нашей промежуточной модели также сопоставимы данные по С-реактивному белку и D-димеру, которые являются факторами риска внутригоспитальной летальности, однако не вошли в итоговую модель.

Лактатдегидрогеназа играет важную роль в биохимических процессах. Повышенная активность ЛДГ может свидетельствовать о повреждении клеток, гипоксии. Следует также учитывать, что повышенная активность ЛДГ может быть связана с другими состояниями, в том числе с ишемией сердца и патологическими процессами, которые протекают с вовлечением легких, почек, печени, мышц. Повышенная активность ЛДГ выявляется при различных злокачественных новообразованиях. В ряде исследований показана повышенная активность ЛДГ при тяжелой ДН, вызванной COVID-19 и полиорганной недостаточностью вследствие COVID-19 [10, 11].

В данной работе проанализирована возможность использования определения активности ЛДГ у пациентов с ДВКЛ и COVID-19. Наш анализ подчеркивает потенциальное использование ЛДГ в качестве биомаркера для раннего определения тяжести COVID-19. В подавляющем большинстве исследований показана значительная разница между уровнями ЛДГ у пациентов с тяжелым и легким течением COVID-19. Пр продемонстрировано 6-кратное увеличение вероятности

тяжелого течения COVID-19 у пациентов с повышенным уровнем ЛДГ. В нашем исследовании повышенный уровень ЛДГ также наблюдался в группе пациентов с тяжелым течением COVID-19 и стал важным предиктором внутригоспитальной летальности. Данный результат указывает на важную связь повышенного уровня ЛДГ с тяжестью течения COVID-19. Однако при многофакторном анализе ЛДГ не вошел в основную модель и был вытеснен более сильными параметрами.

В исследовании Y. Xu и соавт. продемонстрировано, что гипоальбуминемия наиболее часто встречается у пациентов с COVID-19 с тяжелым течением заболевания. Более того, уровни сывороточного альбумина постепенно увеличивались после антиковидной терапии у пациентов как с нормальным уровнем альбумина при поступлении, так и с гипоальбуминемией [12]. Потребление незаменимых аминокислот из-за репликации вируса, ингибирования транскрипции и клиренса альбумина может быть причиной гипоальбуминемии у пациентов с COVID-19. В работе Y. Xu и соавт. уровень сывороточного альбумина <35 г/л наблюдался у 74 % пациентов с COVID-19, в данной когорте было обнаружено, что уровень D-димера был значительно повышен у пациентов с гипоальбуминемией [12]. В нашем исследовании динамический анализ сывороточного альбумина показал, что уровень альбумина можно использовать в качестве биомаркера для прогнозирования исхода COVID-19.

Заключение

Разработанная прогностическая модель должна стать дополнительным инструментом для прогнозирования риска внутригоспитальной летальности пациентов с ДВКЛ, сопряженной с коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. Она позволяет улучшить понимание патогенеза заболевания и лечение пациентов с COVID-19 и тем самым поможет врачам максимально сосредоточиться на наиболее нуждающихся пациентах, которые находятся в группе высокого риска внутригоспитальной летальности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375–90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569
2. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022;36(7):1720–48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2
3. Liang W., Guan W., Chen R. et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21(3):335–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6
4. Zhang L., Zhu F., Xie L. et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol* 2020;31(7):894–901. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.296
5. Regalado-Artamendi I., Jiménez-Ubieto A., Hernández-Rivas J.Á. 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
6. Lamure S., Duléry R., Di Blasi R. et al. Determinants of outcome in Covid-19 hospitalized patients with lymphoma: a retrospective

- multicentric cohort study. *EClinicalMedicine* 2020;27:100549. DOI: 10.1016/j.eclim.2020.100549
7. Bonuomo V., Ferrarini I., Dell'Eva M. et al. COVID-19 (SARS-CoV-2 infection) in lymphoma patients: a review. *World J Virol* 2021;10(6):312–25. DOI: 10.5501/wjv.v10.i6.312
 8. Moore J.L., Ganapathiraju P.V., Kurtz C.P., Wainscoat B. A 63-year-old woman with a history of non-Hodgkin lymphoma with persistent SARS-CoV-2 infection who was seronegative and treated with convalescent plasma. *Am J Case Rep* 2020;21:e927812. DOI: 10.12659/AJCR.927812
 9. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239–42. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
 10. Visco C., Marcheselli L., Mina R. et al. A prognostic model for patients with lymphoma and COVID-19: a multicentre cohort study. *Blood Adv* 2022;6(1):327–38. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005691
 11. Martinez J.C., Sica R.A., Stockerl-Goldstein K., Rubinstein S.M. COVID-19 in patients with hematologic malignancies: outcomes and options for treatments. *Acta Haematol* 2022;145(3):244–56. DOI: 10.1159/000522436
 12. Xu Y., Yang H., Wang J. et al. Serum albumin levels are a predictor of COVID-19 patient prognosis: evidence from a single cohort in chongqing, China. *Int J Gen Med* 2021;14:2785–97. DOI: 10.2147/IJGM.S312521

Вклад авторов

Ю.Ю. Поляков: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи;
 Е.А. Барях: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи, административная поддержка;
 Е.Н. Мисюрина: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, административная поддержка;
 Е.И. Желнова: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, административная поддержка;
 К.В. Яцков, М.А. Мингалимов, Т.Н. Толстых, Т.С. Чуднова, Д.Д. Иванова, О.Л. Кочнева: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных;
 А.Б. Макешова, А.И. Конева, Е.Н. Зотина, Д.Э. Гаглоева, Е.Ю. Гришина, Л.Т. Шимановская, В.Н. Якимец: сбор и обработка данных.

Authors' contributions

Yu.Yu. Polyakov: concept and design development, data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing;
 E.A. Baryakh: concept and design development, data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing, administrative support;
 E.N. Misyurina: concept and design development, data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, administrative support;
 E.I. Zhelnova: data collection and processing, data analysis and interpretation, administrative support;
 K.V. Yatskov, M.A. Mingalimov, T.N. Tolstykh, T.S. Chudnova, D.D. Ivanova, O.L. Kochneva: data collection and processing, data analysis and interpretation;
 A.B. Makeshova, A.I. Koneva, E.N. Zotina, D.E. Gagloeva, E.Yu. Grishina, L.T. Shimanovskaya, V.N. Yakimets: data collection and processing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Ю. Поляков / Yu.Yu. Polyakov: <https://orcid.org/0009-0007-8389-6269>
 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>
 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>
 Т.Н. Толстых / T.N. Tolstykh: <https://orcid.org/0000-0001-7308-0927>
 Т.С. Чуднова / T.S. Chudnova: <https://orcid.org/0000-0002-8012-1640>
 Д.Д. Иванова / D.D. Ivanova: <https://orcid.org/0009-0004-3632-9198>
 А.И. Конева / A.I. Koneva: <https://orcid.org/0009-0000-0569-0838>
 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>
 Д.Э. Гаглоева / D.E. Gagloeva: <https://orcid.org/0000-0001-6254-5362>
 Е.Ю. Гришина / E.Yu. Grishina: <https://orcid.org/0000-0002-9104-1216>
 Л.Т. Шимановская / L.T. Shimanovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9401-7991>
 В.Н. Якимец / V.N. Yakimets: <https://orcid.org/0009-0006-4736-0187>

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: 01.08.2023. **Принята к публикации:** 27.09.2023.

Article submitted: 01.08.2023. **Accepted for publication:** 27.09.2023.