

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-206-214>

COVID-19 у пациентов с острыми лимфобластными лейкозами

Т.С. Чуднова^{1,2}, Е.Н. Мисюрин^{1,2}, Е.А. Барях¹⁻⁴, Т.Н. Толстых^{1,2}, Л.Т. Шимановская¹, Д.Э. Гаглоева^{1,2},
Е.И. Желнова¹, А.Б. Макешова^{1,2}, К.В. Яцков¹, Е.Н. Зотина^{1,2}, Д.Д. Иванова¹, М.А. Мингалимов^{1,2},
О.Л. Кочнева¹, Е.Ю. Гришина¹, 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, 2/3, стр. 1;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Татьяна Сергеевна Чуднова chudnova.t.s@gmail.com

Введение. Больные острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) в течение пандемии коронавирусной инфекции являлись наиболее уязвимой группой пациентов в отношении рисков тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19. Вторичный иммунодефицит на фоне течения острого лейкоза, а также противоопухолевого лечения предрасполагает к развитию более тяжелого течения инфекции, а также длительной персистенции SARS-CoV-2 даже после полного регресса симптомов COVID-19. Несмотря на то что с появлением штамма SARS-CoV-2 «Омикрон» коронавирусная инфекция стала протекать преимущественно в легкой форме, COVID-19 у пациентов с ОЛЛ все еще остается актуальной проблемой.

Цель исследования – провести оценку госпитальной выживаемости пациентов с ОЛЛ и сопутствующей коронавирусной инфекцией, выявить предикторы летального исхода и оценить влияние программной противоопухолевой терапии на исход в данной когорте пациентов.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ пациентов с ОЛЛ, госпитализированных в Городскую клиническую больницу № 52 с диагнозом коронавирусной инфекции с февраля 2020 г. по декабрь 2022 г. Диагностика и лечение пациентов проводились в соответствии с действующими на момент госпитализации временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Проведены однофакторный и многофакторный регрессионный анализ в целях выявления предикторов летального исхода у пациентов с ОЛЛ и COVID-19, анализ выживаемости методом Каплана–Майера с построением кривых выживаемости. Статистически значимым считали $p < 0,05$.

Результаты. В исследование включены 60 пациентов (30 мужчин и 30 женщин) с ОЛЛ и сопутствующей коронавирусной инфекцией. Медиана возраста составила 42 года. Крайне тяжелое течение коронавирусной инфекции наблюдалось у 25 % пациентов в 2020–2021 гг. и у 5 % пациентов в 2022 г. Химиотерапия проводилась 45 пациентам за месяц до госпитализации по поводу COVID-19, 23 пациентам – в период госпитализации. Госпитальная летальность составила 25 % (11 пациентов в 2020 г., 4 пациента в 2021 г.). Причиной летального исхода в 9 (60 %) случаях явилось тяжелое течение коронавирусной инфекции; 4 (27 %) пациента скончались в результате тяжелых бактериальных осложнений, 2 (13 %) – в связи с прогрессированием ОЛЛ. При многофакторном регрессионном анализе статистически значимое влияние на исход заболевания оказали следующие предикторы: рецидив ОЛЛ, отсутствие сероконверсии на момент исхода (уровень анти-SARS-CoV-2 IgG на момент исхода < 50 ЕД/мл). При анализе влияния на исход заболевания химиотерапии, проведенной за месяц до госпитализации с диагнозом коронавирусной инфекции или в период госпитализации, статистически значимые значения не получены ни для одного из факторов.

Заключение. С учетом полученных результатов и международных рекомендаций по лечению пациентов с ОЛЛ и COVID-19 решение вопроса о проведении программного противоопухолевого лечения пациентов с ОЛЛ при обнаружении РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции в мазке из ротоглотки должно приниматься индивидуально в зависимости от возраста пациента, клинических проявлений коронавирусной инфекции, статуса ОЛЛ и этапа противоопухолевой терапии. С учетом сниженного противовирусного ответа у пациентов с ОЛЛ особое внимание должно уделяться профилактике заражения SARS-CoV-2, а в случае развития заболевания необходимо рассматривать методы пассивной иммунизации (вируснейтрализующие моноклональные антитела) в качестве противовирусной терапии.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, коронавирусная инфекция, химиотерапия

Для цитирования: Чуднова Т.С., Мисюрин Е.Н., Барях Е.А. и др. COVID-19 у пациентов с острыми лимфобластными лейкозами. Онкогематология 2024;19(3):206–14.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-206-214>

COVID-19 in patients with acute lymphoblastic leukemia

T.S. Chudnova^{1,2}, E.N. Misyurina^{1,2}, E.A. Baryakh¹⁻⁴, T.N. Tolstykh^{1,2}, L.T. Shimanovskaya¹, D.E. Gagloeva^{1,2}, E.I. Zhelnova¹, A.B. Makeshova^{1,2}, K.V. Yatskov¹, E.N. Zotina^{1,2}, D.D. Ivanova¹, M.A. Mingalimov^{1,2}, O.L. Kochneva¹, E.Yu. Grishina¹, 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, 2/3 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia

Contacts: Tatyana Sergeevna Chudnova chudnova.t.s@gmail.com

Background. Patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) have been the most vulnerable group of patients at risk of severe and extremely severe COVID-19 throughout the coronavirus pandemic. Secondary immunodeficiency due to acute leukemia, as well as antitumor treatment, predisposes to the development of a more severe infection, as well as long-term SARS-CoV-2 persistence even after complete regression of COVID-19 symptoms. Thus, although after the emergence of the SARS-CoV-2 Omicron variant, coronavirus infection began to occur predominantly in a mild form, COVID-19 in ALL patients remains an urgent problem.

Aim. To assess hospital survival of patients with ALL and concomitant coronavirus infection, to identify predictors of death and to evaluate the impact of program antitumor therapy on the outcome in this cohort of patients.

Materials and methods. A retrospective analysis of ALL patients hospitalized in City Clinical Hospital No. 52 with coronavirus infection from February 2020 to December 2022 was conducted. Diagnosis and treatment of patients were carried out in accordance with valid at the time of hospitalization temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)". Univariate and multivariate regression analyses were performed to identify predictors of mortality in patients with ALL and COVID-19. Survival analysis was performed using the Kaplan–Meier method. A $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results. The study included 60 patients with ALL and concomitant coronavirus infection (30 men and 30 women). The median age was 42 years. Extremely severe coronavirus infection was observed in 25 % of patients in 2020–2021 and in 5 % of patients in 2022. Forty five patients received chemotherapy a month before hospitalization for COVID-19, 23 patients – during hospitalization. In-hospital mortality was 25 % (11 patients in 2020, 4 patients in 2021). The cause of death in 9 (60 %) cases was severe coronavirus infection; 4 (27 %) patients died as a result of severe bacterial complications, 2 (13 %) – due to ALL progression. In multivariate regression analysis, the following predictors had a statistically significant impact on the outcome: ALL relapse, absence of seroconversion at the time of outcome (anti-SARS-CoV-2 IgG level at the time of outcome < 50 U/mL). When analyzing the impact of chemotherapy administered a month before or during hospitalization due to coronavirus infection, statistically significant values were not obtained for any of the factors.

Conclusion. Considering the obtained results and international recommendations for the treatment of ALL patients with COVID-19, the decision on antitumor treatment for ALL patients when SARS-CoV-2 RNA is detected by polymerase chain reaction in an oropharyngeal swab should be made individually depending on the patient's age, clinical manifestations of coronavirus infection, ALL status and the antitumor therapy phase. In addition, given the reduced antiviral response in ALL patients, special attention should be paid to the prevention of SARS-CoV-2 infection, and in case of disease development, passive immunization methods (virus-neutralizing monoclonal antibodies) should be considered as antiviral therapy.

Keywords: adult acute lymphoblastic leukemia, coronavirus disease, chemotherapy

For citation: Chudnova T.S., Misyurina E.N., Baryakh E.A. et al. COVID-19 in patients with acute lymphoblastic leukemia. Onkogematologiya = Oncohematology 2024;19(3):206–14. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-206-214>

Введение

В период пандемии COVID-19 пациенты с онкогематологическими заболеваниями составляли одну из наиболее уязвимых групп в отношении рисков развития тяжелого и крайне тяжелого течения коронавирусной инфекции [1]. Среди них пациенты

с острыми лейкозами имели наиболее неблагоприятный прогноз и наиболее высокие показатели летальности от COVID-19 [2–4]. Летальность в группе взрослых пациентов с острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) составляла от 11 до 33 % в разные волны пандемии [3–5], тогда как в общей популяции

смертность от коронавирусной инфекции составляла около 10 % в первые волны пандемии и 1–2 % начиная с 2022 г., когда в популяции стал преобладать штамм SARS-CoV-2 «Омикрон» [6].

Пожилой возраст, сопутствующая кардиальная патология, метаболический синдром, а также отсутствие ремиссии острого лейкоза явились независимыми факторами риска тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 в когорте пациентов с острыми лейкозами [7]. Особую группу пациентов онкогематологического профиля составляют те, кто получил CAR-T-клеточную терапию, и реципиенты аллогенных гематопозитических стволовых клеток, имеющие наиболее высокие риски развития тяжелого течения коронавирусной инфекции [8, 9].

Несмотря на окончание пандемии, продолжают выявляться случаи заражения SARS-CoV-2. С появлением в 2022 г. штамма «Омикрон» значительно снизилась летальность от COVID-19, заболевание стало протекать в более легкой форме [6]. Однако пациенты с ОЛЛ по-прежнему имеют высокий риск заражения SARS-CoV-2 и развития клинически значимых форм коронавирусной инфекции в связи с вторичным иммунодефицитом на фоне основного заболевания и противоопухолевого лечения. В данной когорте пациентов чаще отмечаются длительная персистенция SARS-CoV-2, а также отсутствие сероконверсии после перенесенной инфекции или вакцинации от COVID-19, что, в свою очередь, может приводить к случаям реинфекции SARS-CoV-2 и препятствовать проведению программной противоопухолевой терапии [10].

На данный момент не существует российских клинических рекомендаций по лечению пациентов с COVID-19 и ОЛЛ. На протяжении всей пандемии данная когорта пациентов получала лечение согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Также не определена тактика специфической противоопухолевой терапии у данных пациентов. Решение о проведении/прерывании программной химиотерапии в течение пандемии COVID-19 оставалось на усмотрение лечащего врача.

В данной статье представлен опыт гематологической службы Городской клинической больницы № 52 в лечении пациентов с ОЛЛ и коронавирусной инфекцией.

Цель исследования – провести оценку госпитальной выживаемости пациентов с ОЛЛ и сопутствующей коронавирусной инфекцией, выявить предикторы летального исхода и оценить влияние программной противоопухолевой терапии на исход в данной когорте пациентов.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты в возрасте 18–77 лет с диагнозом ОЛЛ и подтвержденной коронавирусной инфекцией, получавшие стационарное

лечение в Городской клинической больнице № 52 в период с февраля 2020 по декабрь 2022 г. Верификацию коронавирусной инфекции проводили на основании выявления РНК SARS-CoV-2 в мазке из ротоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) или характерного для вирусной пневмонии рентгенологического паттерна (очаги «матового стекла») по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК). Степень тяжести коронавирусной инфекции определяли объемом поражения ткани легких: КТ-1 – <25 %, КТ-2 – 25–50 %, КТ-3 – 50–75 %, КТ-4 – >75 %. Всем пациентам при поступлении выполняли следующий объем исследований: мазок из ротоглотки с последующим исследованием методом ПЦР, исследование уровня антиковидных антител (IgM, IgG), клинический анализ крови, биохимический анализ крови (с обязательным исследованием уровня С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, ферритина), коагулограмма, КТ ОГК. Повторное ПЦР-исследование мазка из ротоглотки проводили на 3-й и 7-й дни госпитализации. При персистенции SARS-CoV-2 на 7-й день терапии далее ПЦР-исследование выполняли каждые 3 дня до получения 2 отрицательных результатов. Повторное исследование уровня антиковидных антител проводили через 7 дней от момента поступления в стационар и при выписке из стационара. Положительным считался уровень анти-SARS-CoV-2 IgM >2 ЕД/мл, анти-SARS-CoV-2 IgG >20 ЕД/мл. Контрольную КТ ОГК выполняли через 5 дней после госпитализации для оценки динамики пневмонии (и далее раз в 5 дней до достижения положительной динамики пневмонии по данным КТ ОГК) или для исключения присоединения вирусной пневмонии у пациентов, у которых отсутствовали ее признаки на момент поступления. Терапию коронавирусной инфекции проводили в соответствии с действующими на момент госпитализации пациента временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Химиотерапию в период госпитализации проводили пациентам, у которых была начата индукционная терапия в других лечебных учреждениях, а также пациентам с впервые выявленным ОЛЛ при длительной персистенции SARS-CoV-2 и отсутствии/регрессе симптомов коронавирусной инфекции, в том числе при положительной динамике лабораторных маркеров системной воспалительной реакции и положительной рентгенологической динамике вирусной пневмонии по данным КТ ОГК. Также химиотерапию проводили при длительной персистенции SARS-CoV-2 у пациентов на этапах консолидирующей и поддерживающей химиотерапии при отсутствии клинических проявлений COVID-19. Персистирующее течение коронавирусной инфекции диагностировали при выявлении положительного результата ПЦР-исследования на SARS-CoV-2 на 14-й день от момента госпитализации. Химиотерапевтическое лечение ОЛЛ было приостановлено

на период госпитализации по поводу COVID-19 у пациентов в ремиссии заболевания на этапе консолидирующей и поддерживающей терапии, а также отложено начало индукционной терапии у пациентов с впервые выявленным ОЛЛ при отсутствии длительной персистенции SARS-CoV-2 и возможности в кратчайшие сроки начать химиотерапию в условиях «чистого» гематологического стационара. Программное химиотерапевтическое лечение было прервано в случае развития тяжелого и крайне тяжелого течения коронавирусной инфекции, а также при развитии тяжелых септических осложнений.

Статистический анализ выполнен с применением программного обеспечения для обработки данных Python 3.11. В целях выявления предикторов госпитальной летальности проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ методом логистической регрессии Фирта для малых выборок. В многофакторный анализ включены переменные, показавшие статистическую значимость при однофакторном анализе. Переменные «сепсис», «степень тяжести вирусной пневмонии КТ-4», «госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии» и «год пандемии 2020» не включены в многофакторный анализ в связи с полной предсказуемостью модели при их включении. Для всех переменных, включенных в однофакторный и многофакторный регрессионный анализ, рассчитывали показатель отношения шансов. Статистически значимым считали значение $p < 0,05$.

Также проведен анализ госпитальной выживаемости методом Каплана–Майера с построением кривых выживаемости для следующих предикторов: химиотерапия, проведенная за месяц до госпитализации по поводу COVID-19, химиотерапия, проведенная на фоне COVID-19, наличие/отсутствие защитного титра антител к SARS-CoV-2 на момент исхода госпитализации. Для оценки уровня статистической значимости использовали *log-rank*-тест с расчетом значения p . Статистически значимым считали значение $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включены 60 пациентов с ОЛЛ и подтвержденной коронавирусной инфекцией (30 мужчин, 30 женщин). Медиана возраста составила 42 (18–77) года. За период наблюдения в Городскую клиническую больницу № 52 госпитализированы с диагнозом ОЛЛ и COVID-19 25 пациентов в 2020 г., 15 – в 2021 г. и 20 – в 2022 г., из них 35 пациентов с Ph-негативным В-ОЛЛ, 10 – с Ph-позитивным ОЛЛ и 15 – с Т-ОЛЛ.

На момент госпитализации у 28 пациентов наблюдалась ремиссия острого лейкоза, у 13 верифицирован рецидив заболевания, 19 пациентам диагноз ОЛЛ поставлен впервые. Медиана длительности госпитализации составила 13 (3–79) дней.

На момент поступления у 15 (25 %) пациентов отмечалась лихорадка (температура >39 °С). Дыхательная недостаточность I степени наблюдалась у 5 (8 %) па-

циентов, II степени – у 3 (5 %), III степени – у 14 (23 %). В период госпитализации 32 (53 %) пациента находились в состоянии миелотоксического агранулоцитоза, у 18 (30 %) отмечалось развитие сепсиса. Госпитализация в отделение реанимации потребовалась 20 (33 %) пациентам, а 23 % пациентов, у которых отмечалась дыхательная недостаточность III степени, потребовалось проведение искусственной вентиляции легких.

У 39 (65 %) пациентов отмечалось развитие вторичных бактериальных инфекций, в связи с чем им проводилась антибактериальная терапия; у 15 (25 %) отмечалось развитие грибковых инфекций различной локализации. Частота развития тяжелого и крайне тяжелого течения вирусной пневмонии представлена в табл. 1. Тяжелое и крайне тяжелое поражение ткани легких преобладало в 2020–2021 гг., тогда как в 2022 г. в более чем половине всех случаев госпитализации по поводу коронавирусной инфекции болезнь протекала в легкой форме, без присоединения вирусной пневмонии по данным компьютерной томографии. Медиана выявления положительного результата ПЦР-теста на SARS-CoV-2 составила 11 (2–48) дней. У 25 (42 %) пациентов наблюдалась персистенция вируса более 14 дней.

Таблица 1. Степень тяжести вирусной пневмонии у пациентов с острыми лимфобластными лейкозами и COVID-19 в зависимости от года пандемии

Table 1. Severity of viral pneumonia in patients with acute lymphoblastic leukemia and COVID-19 depending on the year of the pandemic

Степень тяжести Severity	n (%)	
	2020–2021 гг. 2020–2021	2022 г. 2022
КТ-0 СТ-0	2 (6)	13 (62)
КТ-1 СТ-1	8 (25)	5 (24)
КТ-2 СТ-2	11 (35)	2 (9)
КТ-3 СТ-3	3 (9)	0
КТ-4 СТ-4	8 (25)	1 (5)

Химиотерапию получали 45 пациентов в течение месяца до момента манифестации COVID-19, 23 пациента – в период госпитализации по поводу коронавирусной инфекции, из них 10 пациентов получали индукционную терапию (8 – по протоколу ОЛЛ-2016, 1 – с диагнозом В-ОЛЛ по протоколу HyperCVAD и 1 – по протоколу ОЛЛ-2009 старшей возрастной группы). Также 2 пациентам проводилась консолидирующая терапия (1 – по протоколу ОЛЛ-2009, 1 – по протоколу

HyperCVAD), 3 – поддерживающая терапия (2 – по протоколу ОЛЛ-2016, 1 – по протоколу Ph+ ОЛЛ-2012). Противорецидивную терапию получали 7 пациентов (у 2 пациентов с 1-м поздним рецидивом В-ОЛЛ начата индукция по протоколу ОЛЛ-2016, у 1 пациента с 2-м ранним рецидивом В-ОЛЛ и у 1 с 3-м ранним рецидивом Т-ОЛЛ – терапия по протоколу ЛБ-М-04, у 1 пациента с 1-м ранним рецидивом В-ОЛЛ – терапия по протоколу «бортезомиб + винкристин + митоксантрон + аспарагиназа + дексаметазон», у 1 пациента с 5-м рецидивом Ph+ В-ОЛЛ – терапия блинатумомабом + понатинибом, и у 1 пациента с 1-м ранним рецидивом Ph+ В-ОЛЛ произведена смена ингибитора тирозинкиназы на дазатиниб и продолжена терапия по протоколу Ph+ ОЛЛ-2012).

Госпитальная летальность составила 25 % (11 пациентов в 2020 г., 4 в 2021 г.). В 2022 г. все пациенты выписаны. Причиной летального исхода в 9 (60 %) случаях явилось тяжелое течение коронавирусной инфекции; 4 (27 %) пациента скончались в результате тяжелых бактериальных осложнений и 2 (13 %) – в связи с прогрессированием ОЛЛ. На момент госпитализации у 27 пациентов был отрицательный уровень антител класса IgG к SARS-CoV-2 (<20 ЕД/мл). У 13 пациентов не наблюдалось сероконверсии на момент исхода (выписка/летальный исход), уровень антител класса IgG к SARS-CoV-2 составлял <50 ЕД/мл, из них 9 (69 %) скончались.

В целях выявления предикторов летального исхода у пациентов с ОЛЛ и COVID-19 проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ (табл. 2). По данным однофакторного регрессионного анализа статистически значимое влияние на исход госпитализации оказали следующие предикторы: возраст, развитие сепсиса, отсутствие ремиссии ОЛЛ (рецидив или впервые выявленное заболевание), крайне тяжелая степень вирусной пневмонии (КТ-4), высокий уровень С-реактивного белка (>100 мг/л), госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии, отсутствие сероконверсии и образования защитного титра антител к SARS-CoV-2 (уровень анти-SARS-CoV-2 IgG на момент госпитализации <20 ЕД/мл, уровень анти-SARS-CoV-2 IgG на момент исхода <50 ЕД/мл), присоединение вторичной грибковой инфекции, заболевание в 1-й год пандемии (2020 г.). При многофакторном регрессионном анализе статистически значимое влияние на исход заболевания оказали следующие предикторы: рецидив ОЛЛ, отсутствие сероконверсии на момент исхода (уровень анти-SARS-CoV-2 IgG на момент исхода <50 ЕД/мл).

Проведен анализ госпитальной выживаемости методом Каплана–Майера. При анализе влияния на исход заболевания химиотерапии, проведенной за месяц до госпитализации с диагнозом коронавирусной инфекции или в период госпитализации, не выявлено статистической значимости ни для одного

Таблица 2. Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа

Table 2. Results of univariate and multivariate regression analysis

Фактор риска Risk factor	p-значение (однофакторный/ многофакторный анализ) p-value (univariate/multivariate analysis)	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Возраст Age	0,019/0,385	1,5/0,74	1,07–1,9/0,03–2,52
Ph+ острый лимфобластный лейкоз Ph+ acute lymphoblastic leukemia	0,690	1,35	0,3–6,08
Пол Gender	0,054	0,26	0,07–0,96
Длительность госпитализации Hospitalization duration	0,829	1,004	0,96–1,04
Коморбидность по Чарлсону Charlson comorbidity	0,664	1,81	1,45–22,63
Агранулоцитоз Agranulocytosis	0,081	3,14	0,86–11,36
Длительность агранулоцитоза Agranulocytosis duration	0,138	1,06	0,97–1,16
Сепсис Sepsis	<0,001	3,95	2,19–5,70
Химиотерапия за месяц до госпитализации Chemotherapy one month before hospitalization	0,607	1,45	0,34–6,06
Химиотерапия во время госпитализации Chemotherapy during hospitalization	0,288	0,49	0,13–1,80

Окончание табл. 2

End of table 2

Фактор риска Risk factor	p-значение (однофакторный/ многофакторный анализ) p-value (univariate/multivariate analysis)	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Ремиссия Remission	0,893	0,05	0,03–105
Рецидив острого лимфобластного лейкоза Relapse of acute lymphoblastic leukemia	0,006/0,004	6,98/2,45	1,76–27,71/2,04–4,84
Впервые выявленный острый лимфобластный лейкоз Newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia	0,043/0,404	3,53/2,48	1,04–11,97/0,22–3,74
Степень поражения легких: Degree of lung damage:			
КТ-1–2 CT-1–2	0,373	0,47	0,09–2,44
КТ-3 CT-3	0,156	2,9	0,66–12,70
КТ-4 CT-4	<0,001	4,18	1,95–6,42
Дыхательная недостаточность III степени Respiratory failure grade III	0,789	4,41	0,13–9,97
Госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии Hospitalization in the intensive care unit	0,03	3,94	2,05–10,71
Уровень С-реактивного белка >100 мг/л C-reactive protein level >100 mg/L	<0,001/0,146	1,44/1,45	1,06–2,21/0,59–3,53
Уровень лактатдегидрогеназы >450 ЕД/л Lactate dehydrogenase level >450 U/L	0,871	1,28	0,32–1,88
Уровень ферритина >250 мкг/л Ferritin level >250 µg/L	0,067	1,18	0,78–1,67
Длительность персистенции SARS-CoV-2 SARS-CoV-2 persistence duration	0,078	1,05	0,89–1,11
IgM на момент госпитализации <2 ЕД/мл IgM at admission <2 U/mL	0,206	0,25	0,02–2,13
IgG на момент госпитализации <20 ЕД/мл IgG at admission <20 U/mL	0,013/0,243	0,06/1,18	0,008–0,56/0,33–4,28
IgG на момент исхода <50 ЕД/мл IgG at outcome <50 U/mL	0,003/0,007	1,32/1,61	1,12–1,49/1,20–6,88
Генно-инженерная биологическая терапия (блокаторы ИЛ-1, 6, тоцилизумаб, левилимаб и др.) Genetically engineered biological therapy (IL-1, 6 blockers, tocilizumab, levilimab, etc.)	0,058	0,76	0,37–3,64
Вторичная бактериальная инфекция Secondary bacterial infection	0,095	0,43	0,28–0,97
Вторичная грибковая инфекция Secondary fungal infection	0,036/0,082	3,69/1,08	1,9–12,47/0,98–1,25
Лихорадка (температура >39,5 °C) на момент поступления Fever (temperature >39.5 °C) at admission	0,393	1,74	0,48–6,31
Год пандемии: Year of the pandemic:			
2020	0,007	6,09	1,64–22,49
2021	0,863	1,12	0,29–4,25
2022	0,917	0,16	0,006–14,5

Примечание. Жирным выделены статистически значимые p-значения (<0,05). Ig – иммуноглобулин; ИЛ – интерлейкин.
Note. Statistically significant p-values are highlighted in bold (<0.05). Ig – immunoglobulin; IL – interleukin.

из предикторов, $\log\text{-rank } p = 0,27$ и $0,08$ соответственно (рис. 1, 2).

Также проведен анализ госпитальной выживаемости методом Каплана–Майера 2 групп в зависимости от уровня анти-SARS-CoV-2 IgG на момент исхода. Результаты анализа показали наличие статистически значимого влияния отсутствия сероконверсии на исход заболевания, $\log\text{-rank } p = 0,002$ (рис. 3).

Обсуждение

По результатам исследования выявлены предикторы летального исхода у пациентов с ОЛЛ и COVID-19. На исход заболевания в исследованной когорте повлияли рецидив ОЛЛ, а также сниженный противовирусный ответ (отсутствие сероконверсии на момент исхода госпитализации), что согласуется с результатами международных исследований [4, 7, 11]. Химиотерапевтическое лечение за месяц до госпитализации и на фоне течения COVID-19 по результатам регрессионного анализа и анализа выживаемости методом Каплана–Майера не оказало статистически значимого влияния на исход заболевания.

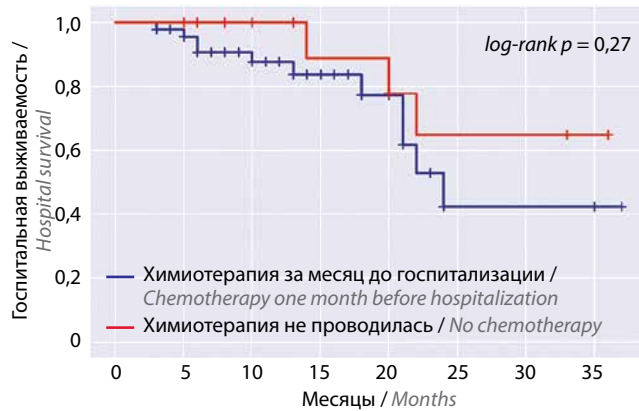


Рис. 1. Влияние химиотерапии, проведенной за месяц до госпитализации по поводу COVID-19, на исход заболевания

Fig. 1. Effect of chemotherapy administered one month before hospitalization for COVID-19 on disease outcome

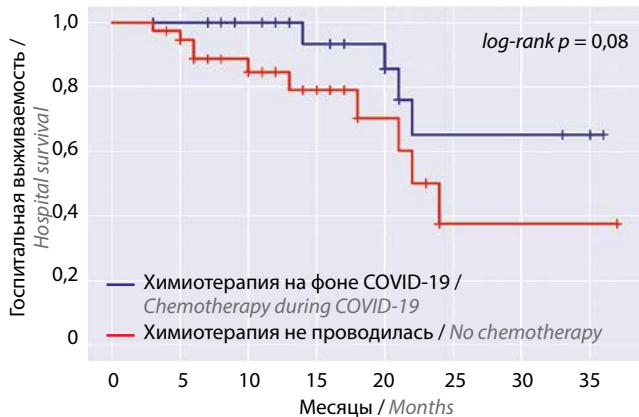


Рис. 2. Влияние химиотерапии, проведенной на фоне течения COVID-19, на исход заболевания

Fig. 2. Effect of chemotherapy administered during COVID-19 on disease outcome

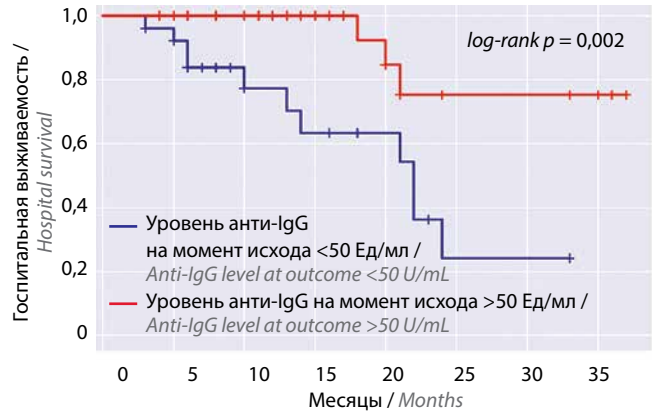


Рис. 3. Влияние уровня антител к SARS-CoV-2 на исход заболевания

Fig. 3. Impact of SARS-CoV-2 antibody levels on disease outcome

В связи с тем что отсутствие ремиссии лейкоза предрасполагает к более тяжелому течению COVID-19 [7], достижение ремиссии заболевания является приоритетной задачей как для улучшения долгосрочных результатов терапии острого лейкоза, так и для достижения более полного противоинфекционного ответа и, как следствие, снижения летальности от COVID-19.

Однако вопрос о возможности и целесообразности химиотерапии на фоне течения коронавирусной инфекции до сих пор остается открытым. По данным некоторых исследований, химиотерапия, проведенная в течение месяца до момента госпитализации по поводу коронавирусной инфекции, явилась независимым фактором риска тяжелого течения и смерти от COVID-19 [2]. Однако по данным многоцентрового исследования European Hematology Association, в которое включен 3801 пациент с онкогематологическими заболеваниями, проведение химиотерапии за 1 или 3 мес до госпитализации по поводу COVID-19 имело статистически значимое влияние только при однофакторном регрессионном анализе, при многофакторном анализе статистически значимого влияния данного фактора не выявлено [4].

На данный момент в большинстве случаев рекомендовано отложить начало специфической противоопухолевой терапии у пациентов с впервые выявленными онкогематологическими заболеваниями или временно приостановить программное противоопухолевое лечение до полного регресса клинических проявлений коронавирусной инфекции и получения отрицательного мазка из ротоглотки на SARS-CoV-2 методом ПЦР [12, 13].

При лечении ОЛЛ также рекомендуется отложить начало химиотерапии до разрешения симптомов коронавирусной инфекции, если это позволяет клиническая ситуация (отсутствуют жизнеугрожающие осложнения, связанные с проявлением ОЛЛ). Также не рекомендовано снижать дозы глюкокортикостероидов при лечении по протоколам, включающим данные препараты, учитывая активное их применение в качестве патогенетической терапии COVID-19 [14, 15].

Однако с учетом того, что отсутствие ремиссии острого лейкоза предрасполагает к более длительной персистенции SARS-CoV-2 [10, 16], что, в свою очередь, может приводить к длительной задержке начала лечения у пациентов с впервые выявленным ОЛЛ, в связи с невозможностью госпитализации таких пациентов в гематологические стационары и повышением рисков развития опухолевой резистентности целесообразно индивидуально оценивать риски и возможности начала химиотерапии у пациентов с положительным результатом ПЦР на SARS-CoV-2 в мазке из ротоглотки при условии отсутствия признаков активного течения коронавирусной инфекции.

Заключение

На основании полученных результатов и международных рекомендаций по лечению пациентов с ОЛЛ

и COVID-19 можно заключить, что решение вопроса о проведении программного противоопухолевого лечения пациентов с ОЛЛ при положительном результате ПЦР на обнаружение РНК SARS-CoV-2 в мазке из ротоглотки должно приниматься индивидуально в зависимости от возраста пациента, клинических проявлений коронавирусной инфекции (уровень маркеров системной воспалительной реакции, наличие/отсутствие симптомов цитокинового шторма, тяжесть вирусной пневмонии), статуса ОЛЛ и этапа противоопухолевой терапии. Также с учетом сниженного противовирусного ответа у пациентов с ОЛЛ особое внимание должно уделяться профилактике заражения SARS-CoV-2, а в случае развития заболевания необходимо рассматривать методы пассивной иммунизации (вируснейтрализующие моноклональные антитела) в качестве противовирусной терапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Rubinstein S., Lynch R.C., Desai A. et al. Severity of Sars-Cov-2 infection in patients with hematologic malignancies: a COVID-19 and cancer consortium (CCC19) registry analysis. *Blood* 2020;136:28–30. DOI: 10.1182/blood-2020-141937
2. Lee L.Y.W., Cazier J.B., Starkey T. et al. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study [published correction appears in *Lancet Oncol* 2020;21(10):e462]. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1309–16. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30442-3
3. Ribera J.M., Morgades M., Coll R. et al. Frequency, clinical characteristics and outcome of adults with acute lymphoblastic leukemia and COVID 19 infection in the first vs. second pandemic wave in Spain. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021;21(10):e801–9. DOI: 10.1016/j.clml.2021.06.024
4. Pagano L., Salmanton-García J., Marchesi F. et al. COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA). *J Hematol Oncol* 2021;14(1):168. DOI: 10.1186/s13045-021-01177-0
5. Chiaretti S., Bonifacio M., Agrippino R. et al. COVID-19 infection in acute lymphoblastic leukemia over 15 months of the pandemic. A Campus ALL report. *Haematologica* 2022;107(8):1955–9. DOI: 10.3324/haematol.2021.280289
6. Mathieu E., Ritchie H., Lucas Rodés-Guirao L. et al. Coronavirus (COVID-19) deaths. Available at: <https://ourworldindata.org/covid-deaths>
7. Cesaro S., Ljungman P., Mikulska M. et al. Recommendations for the management of COVID-19 in patients with haematological malignancies or haematopoietic cell transplantation, from the 2021 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 9). *Leukemia* 2022;36(6):1467–80. DOI: 10.1038/s41375-022-01578-1
8. Piñana J.L., Martino R., García-García I. et al. Risk factors and outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies. *Exp Hematol Oncol* 2020;9:21. DOI: 10.1186/s40164-020-00177-z
9. Mushtaq M.U., Shahzad M., Chaudhary S.G. et al. Impact of SARS-CoV-2 in hematopoietic stem cell transplantation and chimeric antigen receptor T cell therapy recipients. *Transplant Cell Ther* 2021;27(9):796.e1–7. DOI: 10.1016/j.jct.2021.07.005
10. Arcani R., Colle J., Cauchois R. et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with haematologic malignancies and COVID-19 suggest that prolonged SARS-CoV-2 carriage is an important issue. *Ann Hematol* 2021;100(11):2799–803. DOI: 10.1007/s00277-021-04656-z
11. Passamonti F., Cattaneo C., Arcaini L. et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol* 2020;7(10):e737–45. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30251-9
12. Zeidan A.M., Boddu P.C., Patnaik M.M. et al. Special considerations in the management of adult patients with acute leukaemias and myeloid neoplasms in the COVID-19 era: recommendations from a panel of international experts. *Lancet Haematol* 2020;7(8):e601–12. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30205-2
13. Tallman M., Rollig C., Zappasodi P. et al. COVID-19 and acute myeloid leukemia: frequently asked questions. *American Society of Hematology*. 2022. Available at: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-acute-myeloid-leukemia>
14. Stock W., Patel A.A., O'Dwyer K. et al. COVID-19 and adult ALL: frequently asked questions. *American Society of Hematology*. 2021. Available at: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-all>
15. Brissot E., Labopin M., Baron F. et al. Management of patients with acute leukemia during the COVID-19 outbreak: practical guidelines from the acute leukemia working party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2021;56(3):532–5. DOI: 10.1038/s41409-020-0970-x
16. Gur I., Giladi A., Isenberg Y.N. et al. COVID-19 in patients with hematologic malignancies: clinical manifestations, persistence, and immune response. *Acta Haematol* 2022;145(3):297–309. DOI: 10.1159/000523872

Вклад авторов

Т.С. Чуднова: написание текста статьи, проведение статистического анализа;
Е.Н. Мисюринина: разработка концепции статьи;
Е.А. Барях, Т.Н. Толстых, К.В. Яцков, Е.И. Желнова, Л.Т. Шимановская, Е.Н. Зотина, О.Л. Кочнева, Д.Д. Иванова, Е.Ю. Гришина, Д.Э. Гаглоева, В.Н. Якимец, М.А. Мингалимов, А.Б. Макешова: обзор публикаций по теме статьи, обработка данных для статистического анализа.

Authors' contributions

T.S. Chudnova: article writing, statistical analysis;
E.N. Misyurina: concept development;
E.A. Baryakh, T.N. Tolstykh, K.V. Yatskov, E.I. Zhelnova, L.T. Shimanovskaya, E.N. Zotina, O.L. Kochneva, D.D. Ivanova, E.Yu. Grishina, D.E. Gagloeva, V.N. Yakimets, M.A. Mingalimov, A.B. Makeshova: review of publications on the article topic, data processing for statistical analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.С. Чуднова / T.S. Chudnova: <https://orcid.org/0000-0002-8012-1640>
Е.Н. Мисюринина / E.N. Misyurina: <https://orcid.org/0000-0003-2419-4850>
Е.А. Барях / E.A. Baryakh: <https://orcid.org/0000-0001-6880-9269>
Т.Н. Толстых / T.N. Tolstykh: <https://orcid.org/0000-0001-7308-0927>
Л.Т. Шимановская / L.T. Shimanovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9401-7991>
Д.Э. Гаглоева / D.E. Gagloeva: <https://orcid.org/0000-0001-6254-5362>
Е.И. Желнова / E.I. Zhelnova: <https://orcid.org/0000-0002-0343-9348>
А.Б. Макешова / A.B. Makeshova: <https://orcid.org/0000-0002-0414-2554>
К.В. Яцков / K.V. Yatskov: <https://orcid.org/0000-0003-0125-9068>
Е.Н. Зотина / E.N. Zotina: <https://orcid.org/0000-0001-9692-2541>
Д.Д. Иванова / D.D. Ivanova: <https://orcid.org/0009-0004-3632-9198>
М.А. Мингалимов / M.A. Mingalimov: <https://orcid.org/0000-0002-8491-2140>
О.Л. Кочнева / O.L. Kochneva: <https://orcid.org/0000-0003-1338-8203>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование поведено 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».

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.