



# Особенности течения и прогнозирования риска неблагоприятных событий при коронавирусной инфекции COVID-19 и болезнях системы крови (данные регистра CHRONOS19 по Приморскому краю)

А.В. Талько<sup>✉1</sup>, В.А. Невзорова<sup>2</sup>, В.С. Дубов<sup>1</sup>, Н.С. Музыченко<sup>2</sup>, Э.Р. Гурбанов<sup>2</sup>, С.К. Дубов<sup>1</sup>, С.Н. Бениова<sup>1</sup>, А.И. Симакова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2», Владивосток, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить особенности течения коронавирусной инфекции COVID-19 и определить факторы риска неблагоприятных событий у пациентов краевого гематологического центра.

**Материалы и методы.** В рамках наблюдательного проспективного когортного исследования проанализированы данные 144 медицинских карт пациентов Приморского края с гематологическими заболеваниями и COVID-19. Использованы данные разработанной стандартизированной анкеты исследования CHRONOS19. Первичной конечной точкой (неблагоприятным исходом) выбрана комбинированная точка, которая включала смертность от любых причин за период наблюдения, развитие острого респираторного дистресс-синдрома, госпитализацию в отделение реанимации и интенсивной терапии и потребность в искусственной вентиляции легких.

**Результаты.** Проведенное исследование особенностей течения COVID-19 у гематологических пациентов показало увеличение числа неблагоприятных событий у пациентов с опухолевыми заболеваниями крови, особенно при хронических лимфопролиферативных заболеваниях и острым миелоидном лейкозе. К значимым предикторам неблагоприятного течения COVID-19 отнесены рефрактерный/рецидивирующий вариант течения опухолевого заболевания крови, терапия глюкокортикоидами в рамках протокола лечения основного заболевания, 3–4-я стадия поражения легких по данным компьютерной томографии в дебюте COVID-19 и наличие сахарного диабета.

**Заключение.** Определены предикторы неблагоприятного течения COVID-19 у гематологических пациентов. Пациенты гематологического профиля в условиях пандемии COVID-19 требуют согласованного междисциплинарного подхода с участием гематологов и терапевтов, тщательного мониторинга клинико-лабораторных показателей для снижения риска возникновения неблагоприятных событий.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, гематологические заболевания, опухолевые заболевания, факторы риска, неблагоприятный исход, сопутствующие заболевания

**Для цитирования:** Талько А.В., Невзорова В.А., Дубов В.С., Музыченко Н.С., Гурбанов Э.Р., Дубов С.К., Бениова С.Н., Симакова А.И. Особенности течения и прогнозирования риска неблагоприятных событий при коронавирусной инфекции COVID-19 и болезнях системы крови (данные регистра CHRONOS19 по Приморскому краю). Терапевтический архив. 2023;95(7):537–542.

DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202279

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, официально названная 11 февраля 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения COVID-2019 (Coronavirus Disease 2019), сохраняет высокие темпы распространения, охватив с марта 2020 г. более 190 стран. Значимый вклад в тяжесть течения и летальность при COVID-2019 вносят лица с сопутствующими заболеваниями.

Согласно метаанализу 25 исследований с включением данных 65 484 пациентов с COVID-19 наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) увеличивало смертность в 2,25 раза, хронической болезни почек – в 3,5 раза, сахарного диабета (СД) – в 1,48 раза, онкологических заболеваний – в 1,47 раза [1].

Данные как зарубежных, так и отечественных авторов указывают на возрастание частоты госпитализаций в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и ле-

тальных исходов при COVID-19 именно у онкологических пациентов [2, 3].

Пациенты с онкогематологическими заболеваниями (ОГЗ) привлекают внимание в связи с вкладом в патогенез значимой иммуносупрессии и необходимостью агрессивной химиотерапии (ХТ). Первые результаты анализа заболеваемости COVID-19 среди ОГЗ показали более чем 2-кратный риск заражения по сравнению с прочими когортами лиц [4]. Сравнение данных смертности и госпитализации в ОРИТ при COVID-19 у пациентов с солидными опухолями и ОГЗ указало на большую частоту неблагоприятных исходов во 2-й когорте [5]. По данным промежуточного анализа регистра Канады и Испании (CCC-19) при ОГЗ и COVID-19 показатели 30-дневной смертности, госпитализации в ОРИТ и применения ИВЛ составили соответственно 14, 22 и 17% в отличие от общей популяции, где их значения колебались в диапазоне от 1 до 3% [6].

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Талько Ангелина Владимировна – врач-гематолог отделения гематологии ГБУЗ «ККБ №2». Тел.: +7(914)707-13-03; e-mail: talkang92@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6896-7248

Невзорова Вера Афанасьевна – д-р мед. наук, проф., дир. Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО ТГМУ. ORCID: 0000-0002-0117-0349

Дубов Виталий Сергеевич – врач-гематолог отделения гематологии ГБУЗ «ККБ №2». ORCID: 0000-0001-9105-6568

Музыченко Никита Сергеевич – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО ТГМУ. ORCID: 0000-0002-0928-1369

✉Angelina V. Talko. E-mail: talkang92@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6896-7248

Vera A. Nevzorova. ORCID: 0000-0002-0117-0349

Vitaliy S. Dubov. ORCID: 0000-0001-9105-6568

Nikita S. Muzychenko. ORCID: 0000-0002-0928-1369

## Features of the course and adverse events risk of coronavirus infection COVID-19 in hematological diseases (data from the CHRONOS19 register for the Primorsky Territory, intermediate stage)

Angelina V. Talko<sup>✉1</sup>, Vera A. Nevzorova<sup>2</sup>, Vitaliy S. Dubov<sup>1</sup>, Nikita S. Muzychenko<sup>2</sup>, Eldar R. Gurbanov<sup>2</sup>, Sergei K. Dubov<sup>1</sup>, Svetlana N. Beniova<sup>1</sup>, Anna I. Simakova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Regional Clinical Hospital №2, Vladivostok, Russia;

<sup>2</sup>Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

### Abstract

**Aim.** To assess the characteristics of the course of coronavirus infection COVID-19 and to determine the risk factors for adverse events in patients of the regional hematological center.

**Materials and methods.** As part of an observational prospective cohort study, data from 144 medical records of patients in Primorsky Krai with hematological diseases and COVID-19 were analyzed. The data of the developed standardized questionnaire of the CHRONOS19 study were used. The primary endpoint (adverse outcome) was a composite point that included mortality from any cause during the observation period, development of acute respiratory distress syndrome, hospitalization in the intensive care unit, and the need for mechanical ventilation.

**Results.** A study of the features of the course of COVID-19 in hematological patients showed an increase in the number of adverse events in patients with neoplastic blood diseases, especially in chronic lymphoproliferative diseases and acute myeloid leukemia. Significant predictors of an unfavorable course of COVID-19 include a refractory/recurrent variant of the course of a blood tumor, glucocorticoid therapy as part of the protocol for the treatment of the underlying disease, stage 3–4 lung damage according to computerised tomography scans at the onset of COVID-19, and the presence of diabetes mellitus.

**Conclusion.** Predictors of an unfavorable course of COVID-19 in hematological patients have been identified. Hematological patients in the context of the COVID-19 pandemic require a coordinated interdisciplinary approach involving hematologists and therapists, careful monitoring of clinical and laboratory parameters to reduce the risk of adverse events.

**Keywords:** coronavirus infection, hematological diseases, neoplastic diseases, risk factors, unfavorable outcome, comorbidities

**For citation:** Talko AV, Nevzorova VA, Dubov VS, Muzychenko NS, Gurbanov ER, Dubov SK, Beniova SN, Simakova AI. Features of the course and adverse events risk of coronavirus infection COVID-19 in hematological diseases (data from the CHRONOS19 register for the Primorsky Territory, intermediate stage). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(7):537–542. DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202279

В российской популяции данные о течении и исходах COVID-19 при заболеваниях системы крови ограничены. ФГБУ «НМИЦ гематологии» инициировано наблюдательное проспективное исследование для оценки клинического течения и исходов COVID-19 у пациентов с гематологическими заболеваниями (CHRONOS19) в разных субъектах Российской Федерации, включая Приморский край.

**Целью работы** явилась оценка особенностей течения коронавирусной инфекции COVID-19 и определение факторов риска неблагоприятных событий у пациентов краевого гематологического центра.

### Материалы и методы

В рамках наблюдательного проспективного когортного исследования «Регистр пациентов с заболеваниями системы крови и COVID-19» проанализированы данные 144 медицинских карт пациентов с онкогематологическими заболеваниями – ОГЗ (1-я группа;  $n=121$  – 84%) и доброкачественными заболеваниями системы крови (2-я группа;  $n=23$  – 16%) в возрасте от 18 до 90 лет с подтвержденной методом полимеразной цепной реакции РНК SARS-CoV-2 коронавирусной инфекцией COVID-19 в период с апреля 2020 по октябрь 2021 г.

Использованы данные стандартизированной анкеты исследования CHRONOS19. Критерии включения в ис-

следование: возраст 18 лет и старше; любое ранее диагностированное гематологическое/ОГЗ; лабораторно подтвержденная методом полимеразной цепной реакции коронавирусная инфекция COVID-19 и ее установленный исход.

Поражение органов дыхания оценено согласно 13-й версии временных методических рекомендаций Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению коронавирусной инфекции. Согласно компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выделены следующие варианты: КТ-1 – минимальный (менее 25%) объем поражения – ОП, КТ-2 – средний (25–50%) ОП, КТ-3 – значительный (50–75%) ОП, КТ-4 – субтотальный ОП (>75%). Повторные случаи заражения SARS-CoV-2 в выбранной группе не зарегистрированы. В случае потери из-под наблюдения в течение 30 дней после постановки диагноза коронавирусной инфекции COVID-19 пациент исключался из исследования. Первичной конечной точкой (неблагоприятным исходом) выбрана комбинированная точка, которая включала смертность от любых причин за период наблюдения, развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), госпитализацию в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Статистическая обработка и анализ данных проводились с помощью ста-

### Информация об авторах / Information about the authors

**Гурбанов Эльдар Рагимович** – студент лечебного фак-та ФГБОУ ВО ТГМУ. ORCID: 0000-0002-5057-2627

**Дубов Сергей Константинович** – канд. мед. наук, зав. краевым гематологическим центром ГБУЗ «ККБ №2». ORCID: 0000-0003-0511-4990

**Бениова Светлана Николаевна** – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ «ККБ №2». ORCID: 0000-0002-8099-1267

**Симакова Анна Ивановна** – д-р мед. наук, доц., зав. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО ТГМУ. ORCID: 0000-0002-3334-4673

**Eldar R. Gurbanov.** ORCID: 0000-0002-5057-2627

**Sergei K. Dubov.** ORCID: 0000-0003-0511-4990

**Svetlana N. Beniova.** ORCID: 0000-0002-8099-1267

**Anna I. Simakova.** ORCID: 0000-0002-3334-4673

тистического приложения StatTech 2.4.3 ООО «Статтех», Россия, 2020. Проверку достоверности гипотезы осуществляли с помощью определения  $\chi^2$  Пирсона, равенство медиан между различными выборками оценивали методом Краскела–Уоллиса. Статистическая значимость событий подтверждалась тестом Фишера. Влияние различных факторов на исход рассчитывали методом отношения шансов (ОШ). Нулевые гипотезы проверяли на уровне значимости  $<0,05$ .

## Результаты

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в **табл. 1**.

Согласно представленным данным средний возраст пациентов составил 64 года. Большинство (84%) пациентов имели ОГЗ. В группу «другие заболевания крови» включены пароксизмальная ночная гемоглобинурия ( $n=1$ ), неуточненная тромбоцитопения ( $n=1$ ), хронический миеломоноцитарный лейкоз ( $n=1$ ), вторичный эритроцитоз ( $n=1$ ). Согласно фазе ОГЗ около 1/2 пациентов 1-й группы (46,4%;  $n=63$ ) находились в ремиссии, 23,2% ( $n=33$ ) имели резистентное течение болезни. Согласно шкале ECOG в общей группе пациентов наиболее часто отмечались 2 и 1-я стадия (43,8 и 27,8%). Достоверности различий в стадии ECOG у пациентов 1 и 2-й групп не получено ( $p>0,05$ ). Наличие как минимум одного сопутствующего заболевания отмечено у большинства пациентов (76,4%;  $n=110$ ), 2 и более коморбидных состояния установлены у 41% ( $n=59$ ). Среди сопутствующих патологий чаще всего наблюдались сердечно-сосудистые заболевания – ССЗ (57%;  $n=82$ ), сахарный диабет – СД (12,5%;  $n=18$ ), ожирение и хронические болезни органов дыхания в равном соотношении – по 10,4% (по 15 пациентов) каждой нозологии.

По данным **табл. 2** в дебюте симптомных форм COVID-19 наблюдались астенические проявления (83,3%;  $n=120$ ). Более редкими симптомами являлись боль в горле (16%) и головная боль (10,4%). КТ органов грудной клетки проведено у 86,1% пациентов. У большинства (38,2%) пациентов поражение органов дыхания соответствовало КТ-2 (см. **табл. 2**). К осложнениям COVID-19 отнесены двустороннее поражение легких (79,9%;  $n=115$ ), дыхательная недостаточность (40,3%;  $n=58$ ), ОРДС (6,9%;  $n=10$ ), сепсис (20,1%;  $n=29$ ), полиорганная недостаточность (23,6%;  $n=34$ ) и проявления цитокинового шторма (8,3%;  $n=12$ ). Тяжелое течение COVID-19 чаще встречалось в 1-й группе по сравнению со 2-й (31 и 9%;  $p=0,015$ ). Внутри 1-й группы наиболее часто тяжелое течение COVID-19 наблюдалось при хронических лимфопролиферативных заболеваниях (ХЛПЗ) и остром миелоидном лейкозе – ОМЛ (по 33%).

В группе ОГЗ проанализирована тяжесть течения COVID-19 в разные фазы заболевания (без указания в **табл. 2**). Тяжелое течение COVID-19 в когортах пациентов, имеющих рецидив/рефрактерное течение и ремиссию болезни, составило соответственно 36 и 26% ( $p=0,417$ ). На горизонте событий, связанных с тяжелым течением COVID-19, достигнута разница в случаях сепсиса у пациентов с рецидивом/рефрактерным течением и ремиссией заболевания (42,4 и 17,4%;  $p=0,015$ ), в то время как для ОРДС, несмотря на его более чем 2-кратное увеличение у пациентов с рецидивом/рефрактерным течением опухолевого заболевания крови, статистическая значимость не получена (12,1 и 5,6%;  $p=0,662$ ). Среди обсуждаемых вопросов неблагоприятного течения COVID-19 у лиц с коморбидной патологией особый интерес вызывает анализ возможных предикторов, влияющих на прогноз болезни (**табл. 3**).

Установлено более тяжелое течение COVID-19 у лиц старше 60 лет в общей группе пациентов. Однако при оцен-

**Таблица 1. Клиническая характеристика гематологических пациентов, включенных в исследование**

**Table 1. Clinical characteristics of hematological patients**

Показатели	Категории	Абс. (%)
Возрастная группа, Ме – 64 года (18–90 лет)	Лица младше 40 лет	16 (11,1)
	40–49 лет	9 (6,2)
	50–59 лет	25 (17,4)
Пол	Лица 60 лет и старше	94 (65,3)
	Женщины	74 (51,4)
Гематологическое заболевание	ОМЛ	24 (16,7)
	Острый лимфобластный лейкоз/лимфобластная лимфома	5 (3,5)
	Хронический миелолейкоз	2 (1,4)
	Миелодиспластический синдром	14 (9,7)
	Острый промиелоцитарный лейкоз	3 (2,1)
	Хронический лимфолейкоз	20 (13,9)
	Неходжкинские лимфомы	12 (8,3)
	Волосатоклеточный лейкоз	1 (0,7)
	Множественная миелома	36 (25,0)
	Макроглобулинемия Вальденстрема	4 (2,8)
Фаза гематологического заболевания в 1-й группе на момент установления диагноза COVID-19	Апластическая анемия	3 (2,1)
	Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	2 (1,4)
	Аутоиммунная гемолитическая анемия	1 (0,7)
	Хроническое миелолиферативное заболевание	13 (9,0)
	Другое гематологическое заболевание	4 (2,8)
МТА в 1-й группе на момент установления COVID-19 (нейтрофилы менее $0,5 \times 10^9$ )	Первая ремиссия	23 (16,2)
	Вторая и последующая ремиссия	40 (28,2)
	Терапия рецидива	8 (5,6)
	Рефрактерное течение	33 (23,2)
	Присутствовал	33 (22,9)

**Таблица 1. Клиническая характеристика гематологических пациентов, включенных в исследование. Окончание**

**Table 1. Clinical characteristics of hematological patients. Ending**

Показатели	Категории	Абс. (%)
Зависимость от трансфузий гемокомпонентов	Наличие зависимости	49 (34,0)
	ECOG 0	18 12,5
ECOG-стадия на момент поступления	ECOG 1	40 27,8
	ECOG 2	62 43,1
	ECOG 3	23 16,0
	ECOG 4	1 0,7
Сопутствующие заболевания	Наличие	110 (76,4)
	СД	18 (12,5)
ССЗ	82 (56,9)	
Ожирение	15 (10,4)	
Хронические болезни органов дыхания	15 (10,4)	
Терапия ГКС в рамках протокола ХТ	48 (33,3)	

ке удельного веса признака не получены статистически значимые различия во влиянии этого фактора на все события, включенные в комбинированную конечную точку (см. табл. 3). Определены статистически значимые различия в 1-й группе по отношению ко 2-й в следующих показателях: перевод на ИВЛ – 92,7 и 7,3% ( $p=0,024$ ); летальный исход – 79,6 и 20,4% ( $p=0,034$ ). Особенности ОГЗ в виде его рефрактерного или рецидивирующего течения оказались достоверно чаще сопряжены с госпитализацией в ОРИТ ( $p=0,031$ ) и риском летального исхода ( $p=0,002$ ).

Вызывает интерес отсутствие связи между риском развития всех неблагоприятных событий и наличием миелотоксического агранулоцитоза (МТА), определенного почти у каждого 5-го пациента 1-й группы. Получена ожидаемая и подтвержденная в ранее проведенных исследованиях связь между ОП легких до 3–4-й стадии КТ и частотой госпитализаций в ОРИТ, переводом на ИВЛ и летальным исходом у всех включенных в исследование пациентов вне зависимости от природы гематологического заболевания (см. табл. 3). Широко обсуждается вопрос о значимости различных коморбидных состояний в повышенном риске неблагоприятного течения COVID-19. В нашем исследовании ни наличие в целом сопутствующих заболеваний, ни ССЗ или ожирения не ухудшало течение COVID-19 у всех гематологических пациентов (см. табл. 3). В то же время присутствие СД, установленного у 12,5% пациентов, значимо влияло на прогноз течения COVID-19, увеличивая число госпитализаций в ОРИТ ( $p=0,008$ ), взятую на ИВЛ ( $p=0,030$ ), летального исхода ( $p<0,001$ ).

Нами проанализирован вклад особенностей терапии глюкокортикостероидами (ГКС) в рамках протокола специфической терапии и зависимость от трансфузий гемокомпонентов в развитие неблагоприятного прогноза течения COVID-19 (без указания в табл.). У пациентов с использованием ГКС по сравнению с группой без ГКС чаще потребовалась госпитализация в ОРИТ (47,9 и 26%;  $p=0,009$ ), перевод на ИВЛ (41,7 и 21,9%;  $p=0,013$ ) и оказались выше показате-

**Таблица 2. Клинические проявления коронавирусной инфекции у гематологических пациентов**

**Table 2. Clinical manifestations of coronavirus infection in hematological patients**

Показатели	Абс. (%)	
Клинические проявления COVID-19	128 (88,9)	
Бессимптомное течение	16 (11,1)	
Утомляемость, слабость	120 (83,3)	
Сухой кашель	96 (66,7)	
Одышка, диспноэ	66 (45,8)	
Аносмия/дисгевзия	64 (44,4)	
Мышечные, суставные боли	43 (29,9)	
Боль в горле	23 (16,0)	
Головная боль	15 (10,4)	
Диарея	11 (7,6)	
Сыпь	2 (1,4)	
Конъюнктивит	1 (0,7)	
	113 (78,5)	
Лихорадка	37,0–37,9°	47 (32,6)
	38,0–39,9°	59 (41,0)
	40° и выше	11 (7,6)
	КТ-1 (<25%)	23 (16,0)
Стадия КТ в дебюте COVID-19	КТ-2 (25–50%)	55 (38,2)
	КТ-3 (50–75%)	23 (16,0)
	КТ-4 (>75%)	2 (1,4)
Осложнения течения COVID-19 (согласно анкете)		119 (82,6)
	Легкая форма	21 14,6
Течение COVID-19 (согласно анкете)	Средняя тяжесть (потребовалась госпитализация)	58 40,3
	Средняя тяжесть (потребовалась госпитализация и использовался медицинский кислород до 15 л/мин, из них в режиме СРАР – 4)	28 19,4
	Тяжелая форма (ИВЛ)	40 27,8
Госпитализация в ОРИТ	Потребовалась	48 (33,3)

ли летальности (50 и 22,9%;  $p=0,001$ ). В группе пациентов, получавших ГКС, шансы выздоровления оказались ниже в 3,4 раза (ОШ 0,297; 95% доверительный интервал – ДИ 0,142–0,623). Зависимость от гемотрансфузионной поддержки не увеличивала риск госпитализации в ОРИТ (36,7 и 31,6%;  $p=0,534$ ) и перевод пациента на ИВЛ (36,7 и 31,6%;  $p=0,534$ ).

## Обсуждение

Согласно представленным в литературе результатам продемонстрирована крайне высокая летальность именно при ОГЗ, что авторы связывают с исходной иммуносупрес-

**Таблица 3. Однофакторный анализ предикторов госпитализации в ОРИТ, перевода на ИВЛ, летального исхода пациентов с гематологическими заболеваниями****Table. 3. Univariate analysis of intensive care unit hospitalization, mechanical ventilation and death predictors in patients with hematological diseases**

Показатели	ОРИТ		ИВЛ		Летальный исход	
	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
Опухолевое заболевание	4,578 (1,315–15,938)	0,074	3,947 (1,110–14,032)	0,024	3,675 (1,033–13,078)	0,034
Рефрактерное течение/ рецидив заболевания	2,764 (1,188–6,430)	0,031	2,206 (0,976–4,984)	0,067	3,401 (1,474–7,846)	0,002
Возраст старше 60 лет	2,301 (1,048–5,054)	0,335	1,968 (0,871–4,449)	0,600	1,794 (0,828–3,889)	0,619
МТА	0,835 (0,361–1,934)	0,674	0,926 (0,388–2,208)	0,862	1,294 (0,572–2,927)	0,535
Терапия ГКС в рамках протокола ХТ	2,613 (1,263–5,405)	0,009	2,143 (1,032–4,450)	0,013	3,364 (1,606–7,046)	0,001
Стадия КТ 3–4 в дебюте заболевания	2,549 (1,006–6,461)	0,030	2,986 (1,198–7,444)	0,013	2,903 (1,227–6,870)	0,003
Наличие сопутствующих заболеваний	1,526 (0,648–3,592)	0,331	1,726 (0,685–4,349)	0,244	2,119 (0,846–5,309)	0,104
СД	3,780 (1,360–10,506)	0,008	2,938 (1,073–8,043)	0,030	5,353 (1,862–15,392)	<0,001
Ожирение	1,000 (0,322–3,109)	1,000	0,904 (0,271–3,021)	0,870	1,483 (0,495–4,449)	0,480
ССЗ	1,683 (0,694–2,866)	0,341	2,692 (0,793–3,573)	0,173	1,905 (0,915–3,963)	0,083

сией и проводимой противоопухолевой терапией [7, 8], в то время как данные об исходах гематологических заболеваний неопухолевой природы при COVID-19 практически не представлены. В нашем исследовании, несмотря на равноценные показатели функционального статуса согласно шкале ECOG у пациентов обеих групп, наличие ОГЗ увеличивало риск летального исхода более чем в 3,5 раза ( $p=0,034$ ). Из всей группы ОГЗ наиболее худший прогноз установлен у пациентов с ХЛПЗ. Полученные результаты совпадают с мнением S. Lamure и соавт. [9] и R. Lattenist и соавт. [10], которые отметили наиболее частую госпитализацию в ОРИТ и летальный исход именно у лиц с лимфомами и множественной миеломой. Худший прогноз течения COVID-19 при ХЛПЗ следует связать с проводимой лимфо-, особенно В-клеточной деплецией, нарушающей формирование антитело-зависимого иммунного ответа, критически важного для элиминации SARS-CoV-2 [9, 11]. В ряде работ уязвимой группой неблагоприятного течения COVID-19 признается когорта лиц с ОМЛ, которая демонстрирует худшие показатели даже по сравнению с пациентами с ХЛПЗ [10, 11]. Согласно нашим данным исходы течения COVID-19 у лиц с ХЛПЗ и ОМЛ не различаются, т.е. обе группы являются угрожаемыми по риску возникновения неблагоприятных событий.

В общей популяции возраст старше 60 лет рассматривается как фактор неблагоприятного исхода при COVID-19. Так, J. van Doesum и соавт. [12] показали увеличение риска летального исхода при ОГЗ у лиц старше 60 лет по сравнению с более молодой группой (45 и 11%). В нашей работе в общей группе пациентов установлено более тяжелое течение COVID-19 у лиц старше 60 лет, однако в развитии первичной конечной точки возраст не имел значения. Возможно, это связано с небольшой группой лиц более молодого возраста, поскольку средний возраст обследованных составил 64 года. Для уточнения полученных результатов планируется продолжить наблюдение.

Среди коморбидных состояний, отягощающих течение COVID-19, в большинстве исследований обсуждается наличие ССЗ, СД, ожирения, как в виде изолированной патологии, так и в комбинации между собой. В нашем исследовании

в большинстве случаев (76,4%) пациенты имели коморбидную патологию с преобладанием ССЗ (56,9%). Однако только СД, установленный у 12,5% лиц, достоверно ухудшал прогноз течения COVID-19. Известно, что обязательным условием проникновения SARS-CoV-2 в клетку является наличие мембраносвязанной формы ангиотензинпревращающего фермента 2, экспрессия которой значительно повышена как при ССЗ, так и при СД [13]. Обсуждается вопрос о роли СД в усилении прокоагуляционной активности SARS-CoV-2 в условиях измененного углеводного обмена, адипокинового и цитокинового дисбаланса [14, 15], что явилось патогенетически значимой ситуацией для онкогематологических пациентов. Данная гипотеза вызывает интерес и требует дальнейшего изучения.

К традиционным предикторам неблагоприятного течения COVID-19 относится значительный ОП органов дыхания в дебюте болезни, что согласно нашим данным является правомочным утверждением, и ОП до КТ 3–4-й степени увеличивал частоту встречаемости первичной конечной точки почти в 3 раза. Активно обсуждается вопрос о связи более неблагоприятного течения COVID-19 с рефрактерной/рецидивирующей фазой заболевания крови [9, 16]. Согласно нашим данным значительно увеличивается риск летального исхода именно в этой группе лиц ( $p=0,002$ ). Полученные результаты следует объяснить серией событий, связанной с потерей контроля над течением опухолевого процесса и развитием каскада осложнений, обусловленных появлением агрессивных опухолевых клонов, накоплением продуктов токсичности противоопухолевой терапии при необходимости наращивания ее объемов.

Среди факторов более тяжелого течения COVID-19 у лиц с опухолевыми заболеваниями крови выделяют развитие МТА. Так, Gossell-Williams и соавт. относят нейтропению 4-й степени к самостоятельным предикторам летального исхода при COVID-19 [17]. Наши данные не позволяют сделать такой вывод. Роль гранулоцитов в обеспечении процессов, связанных с течением коронавирусной инфекции, не является доминирующей. Доказана роль лимфоцитарного звена иммунитета, а именно CD8+ и CD4+ Т-лимфоцитов, в обеспечении механизмов элими-

нации вируса SARS-CoV-2 и формировании адекватного иммунного ответа при COVID-19 [18]. Известно, что ГКС используются в большинстве протоколов лечения злокачественных систем крови. Согласно полученным нами результатам назначение ГКС пациентам с ХЛПЗ трехкратно увеличивало риск неблагоприятного исхода при COVID-19 ( $p=0,001$ ), что, возможно, связано с усилением репликации вируса и замедлением его элиминации.

### Заключение

Проведенное нами исследование особенностей течения COVID-19 у гематологических пациентов показало увеличение риска неблагоприятного исхода у пациентов с опухолевыми заболеваниями крови, среди которых наибольший риск отмечен у лиц с ХЛПЗ и ОМЛ. Среди предикторов неблагоприятного течения COVID-19 определены рефрактерный/рецидивирующий вариант течения ОГЗ, терапия ГКС в рамках протокола лечения, 3–4-я стадия поражения легких по данным КТ в дебюте COVID-19. Из сопоставляющих патологий наиболее значимый вклад в ухудшение исхода COVID-19 у гематологических пациентов вносит СД. Исходя из полученных результатов, пациенты гематологического профиля в условиях пандемии COVID-19 требуют согласованного междисциплинарного подхода с участием гематолога и терапевта, тщательного мониторинга клини-

ко-лабораторных показателей для снижения риска возникновения неблагоприятных событий.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

### Список сокращений

ГКС – глюкокортикостероиды  
ДИ – доверительный интервал  
ИВЛ – искусственная вентиляция легких  
КТ – компьютерная томография  
МТА – миелотоксический агранулоцитоз  
ОГЗ – онкогематологические заболевания  
ОМЛ – острый миелоидный лейкоз  
ОП – объем поражения

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром  
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии  
ОШ – отношение шансов  
СД – сахарный диабет  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ХЛПЗ – хронические лимфопролиферативные заболевания  
ХТ – химиотерапия

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gold MS, Shayek D, Gabrielli S, et al. COVID-19 and comorbidities: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med.* 2020;132(8):749-55. DOI:10.1080/00325481.2020.1786964
- 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
- Фатеева А.В., Гурина Л.И. COVID-19 у онкологических пациентов в Приморском крае: заболеваемость и летальность. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2020;(4):5-9 [Fateeva AV, Gurina LI. Cancer patients having COVID-19 in Primorsky region: Morbidity and mortality. *Pacific Medical Journal.* 2020;(4):5-9 (in Russian)]. DOI:10.34215/1609-1175-2020-4-5-9
- Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov.* 2020;10(6):783-91. DOI:10.1158/2159-8290.CD-20-0422
- Mehta V, Goel S, Kabarriti R, et al. Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. *Cancer Discov.* 2020;10(7):935-41. DOI:10.1158/2159-8290.CD-20-0516
- Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet.* 2020;395(10241):1907-18. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31187-9
- Isidori A, de Leval L, Gergis U, et al. Management of Patients With Hematologic Malignancies During the COVID-19 Pandemic: Practical Considerations and Lessons to Be Learned. *Front Oncol.* 2020;10:1439. DOI:10.3389/fonc.2020.01439
- Piñana JL, 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
- 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.eclinm.2020.100549
- Lattenist R, Yildiz H, De Greef J, et al. COVID-19 in Adult Patients with Hematological Disease: Analysis of Clinical Characteristics and Outcomes. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2021;37(1):181-5. DOI:10.1007/s12288-020-01318-4
- Kuderer NM, Lyman GH. Challenges of Cancer Immunotherapy during the COVID-19 Pandemic. *Cancer Invest.* 2021;39(2):115-9. DOI:10.1080/07357907.2020.1864129
- van Doesum J, China A, Pagliaro M, et al. Clinical characteristics and outcome of SARS-CoV-2-infected patients with haematological diseases: a retrospective case study in four hospitals in Italy, Spain and the Netherlands. *Leukemia.* 2020;34(9):2536-8. DOI:10.1038/s41375-020-0960-4
- Ge Y, Sun S, Shen Y. Estimation of case-fatality rate in COVID-19 patients with hypertension and diabetes mellitus in the New York state: a preliminary report. *Epidemiol Infect.* 2021;149:e14. DOI:10.1017/S0950268821000066
- Чазова И.Е., Блинова Н.В., Невзорова В.А., и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии: артериальная гипертензия и COVID-19. *Системные гипертензии.* 2020;17(3):35-41 [Chazova IE, Blinova NV, Nevzorova VA, et al. Russian Medical Society for Arterial Hypertension Expert Consensus: Hypertension and COVID-19. *Systemic Hypertension.* 2020;17(3):35-41 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075082X.2020.3.200362
- Ssentongo P, Ssentongo AE, Heilbrunn ES, et al. Association of cardiovascular disease and 10 other pre-existing comorbidities with COVID-19 mortality: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(8):e0238215. DOI:10.1371/journal.pone.0238215
- Borah P, Mirgh S, Sharma SK, et al. Effect of age, comorbidity and remission status on outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies. *Blood Cells Mol Dis.* 2021;87:102525. DOI:10.1016/j.bcmd.2020.102525
- Lee LY, Cazier JB, Angelis V, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10241):1919-26. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31173-9
- Liu Z, Long W, Tu M, et al. Lymphocyte subset (CD4+, CD8+) counts reflect the severity of infection and predict the clinical outcomes in patients with COVID-19. *J Infect.* 2020;81(2):318-56. DOI:10.1016/j.jinf.2020.03.054



Статья поступила в редакцию / The article received: 17.01.2022