ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Чуднова Татьяна Сергеевна

Оптимизация лечения пациентов с острыми лимфобластными лейкозами и сопутствующей новой коронавирусной инфекцией

3.1.28. Гематология и переливание крови

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук
Мисюрина Елена Николаевна

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 13
1.1. Общая характеристика новой коронавирусной инфекции 13
1.2. Возбудитель новой коронавирусной инфекции 14
1.3. Клинические аспекты новой коронавирусной инфекции 15
1.4. Современные представления об острых лимфобластных лейкозах 17
1.5. Особенности функционирования иммунной системы при острых лимфобластных лейкозах и на фоне проводимой химио- и иммунотерапии 20
1.6. Особенности течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с острыми лимфобластными лейкозами 24
1.6.1. Эпидемиология, клинические особенности и инфекционные осложнения .. 24
1.6.2. Факторы риска неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции 26
1.6.3. Длительная персистенция вируса 27
1.6.4. Сероконверсия, гуморальный иммунный ответ и реинфекции 28
1.6.5. Течение коронавирусной инфекции после клеточной терапии и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток 29
1.7. Проблемы противоопухолевой терапии острых лимфобластных лейкозов на фоне коронавирусной инфекции 30
1.8. Терапия новой коронавирусной инфекции 36
1.9. Вакцинация против новой коронавирусной инфекции у пациентов с острыми лимфобластными лейкозами 38
1.10. Нерешенные вопросы и обоснование исследования 40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 42
2.1. Общее описание работы 42
2.2. Критерии включения, невключения и исключения пациентов 45
2.3. Протокол клинико-лабораторного и инструментального обследования пациентов 46
2.4. Характеристика пациентов исследовательской группы 51

2.5. Характеристика пациентов группы сравнения 52
2.6. Терапия пациентов, включенных в исследование 52
2.6.1. Терапия новой коронавирусной инфекции 52
2.6.2. Противоопухолевая терапия у пациентов с острым лимфобластным лейкозом 54
2.7. Статистический анализ 58
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 64
3.1. Сравнительный анализ исследовательской группы и группы сравнения 64
3.2. Особенности клинического течения новой коронавирусной инфекции в исследуемых группах 67
3.3. Исходы новой коронавирусной инфекции и структура госпитальной летальности 70
3.4. Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ предикторов госпитальной летальности у пациентов с острым лимфобластным лейкозом 72
3.5. Тактика программной противоопухолевой терапии на фоне новой коронавирусной инфекции и ее связь с исходами 79
3.6. Сравнительный анализ длительности персистенции коронавируса в исследовательской группе и группе сравнения 85
3.7. Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ предикторов персистенции коронавируса 88
3.8. Динамика серологического ответа на возбудитель новой коронавирусной инфекции 95
3.9. Сроки прекращения определения вирусного генетического материала в мазке из ротоглотки после применения этиотропной терапии 97
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ 99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 111
ВЫВОДЫ 115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 118
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 128

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

С начала пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19, COronaVIrus Disease 2019), возбудителем которой является вирус SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), в мире выявлено более 770 млн случаев заболевания и более 7 млн летальных исходов [1, 2]. С появлением варианта Omicron и формированием в популяции естественного и поствакцинального иммунитета течение инфекции в общей популяции стало преимущественно легким, а летальность снизилась до 0,7% [3]. Всемирная организация здравоохранения 5 мая 2023 г. объявила о том, что COVID-19 больше не является чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения международного значения [4]. Однако SARS-CoV-2 продолжает циркулировать, а новые варианты вируса способны частично преодолевать сформированный иммунный ответ [5].

Особое место среди иммунокомпрометированных пациентов, для которых COVID-19 по-прежнему остается клинически значимой инфекцией, занимают пациенты с онкогематологическими заболеваниями, у которых вторичный иммунодефицит, обусловленный как самим гемобластозом, так и противоопухолевым лечением, приводит к более тяжелому течению инфекции и более слабому иммунному ответу на вакцинацию и перенесенную инфекцию [6, 7]. По данным крупных международных регистров, наиболее высокая частота тяжелого течения и летальных исходов зарегистрирована у пациентов с острыми лейкозами и миелодиспластическим синдромом, множественной миеломой, хроническим лимфолейкозом и неходжкинскими лимфомами [8, 9]. У пациентов с острыми миелоидными лейкозами в первые волны пандемии летальность достигала 43–46% [10, 11].

В когорте пациентов с острыми лейкозами особую группу составляют пациенты с острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ). Программная терапия

ОЛЛ предусматривает длительную полихимиотерапию в сочетании с глюкокортикостероидами, а в ряде случаев включает иммунопрепараты, в результате чего формируется выраженный иммунодефицит с гипогаммаглобулинемией и В-клеточной дисфункцией [12, 13]. У пациентов с гемобластозами, в том числе с ОЛЛ, описаны сниженная частота сероконверсии после перенесенного COVID-19 и вакцинации, длительная персистенция SARS-CoV-2, а также присоединение вторичных бактериальных и грибковых инфекций, ухудшающих исход [6, 7, 14, 15, 16, 17]. Летальность взрослых пациентов с ОЛЛ и COVID-19 по данным различных регистров составляла 11–33% и существенно превышала таковую в общей популяции [18, 19].

Длительное выделение рибонуклеиновой кислоты (РНК) SARS-CoV-2 (персистенция SARS-CoV-2) часто наблюдается у пациентов с иммунодефицитом, в том числе у пациентов с ОЛЛ [15, 19]. Персистенция вируса препятствует проведению программной противоопухолевой терапии в связи с тем, что таких пациентов необходимо изолировать от других пациентов гематологического профиля, чаще всего в инфекционном стационаре, где проведение специфической противоопухолевой терапии невозможно. В свою очередь, отсрочка начала индукционной терапии или прерывание программной химиотерапии могут ухудшать отдаленные результаты лечения ОЛЛ, поэтому длительность таких перерывов рекомендуется минимизировать, особенно на ранних этапах лечения [20, 21].

Вопрос о проведении противоопухолевой терапии у пациентов с острыми лейкозами на фоне коронавирусной инфекции до сих пор не имеет однозначного решения [22]. В первые месяцы пандемии международная группа экспертов рекомендовала по возможности отложить начало системной противоопухолевой терапии у пациентов с острыми лейкозами и положительным результатом теста на SARS-CoV-2, если это позволяет клиническая ситуация [23]. Согласно рекомендациям European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 9), при бессимптомной инфекции откладывать химиотерапию не рекомендуется и решение о проведении противоопухолевой терапии принимается с учетом

индивидуального соотношения пользы и риска [24]. В рекомендациях European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) решение о начале или продолжении химиотерапии при положительном результате теста на SARS-CoV-2, выполненного методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), при отсутствии клинических проявлений коронавирусной инфекции остается на усмотрение лечащего врача [25]. В Российской Федерации в 2020–2021 гг. специализированные рекомендации по ведению пациентов с ОЛЛ и COVID-19 отсутствовали, и решение о проведении, отсрочке или прерывании химиотерапии лечащий врач принимал индивидуально.

Также для иммунокомпрометированных пациентов, к которым относятся и пациенты с ОЛЛ, характерно тяжелое течение других респираторных вирусных инфекций, включая грипп и респираторно-синцитиальную вирусную инфекцию. Эти вирусы ежегодно вызывают сезонные эпидемии, а вирусы гриппа и коронавирусы периодически становятся причиной новых пандемий [26]. В связи с этим подходы к ведению пациентов с ОЛЛ и респираторной вирусной инфекцией, разработанные на модели COVID-19, могут сохранить значение и после окончания пандемии коронавирусной инфекции.

Таким образом, изучение клинических особенностей течения COVID-19 у пациентов с ОЛЛ, выявление предикторов госпитальной летальности и длительного выделения РНК SARS-CoV-2, а также оценка связи противоопухолевой терапии с исходами инфекции у данной категории пациентов являются актуальной научно-практической задачей.

Степень разработанности темы исследования

К настоящему моменту в зарубежной литературе опубликован ряд крупных многоцентровых исследований, посвященных COVID-19 у пациентов с гемобластозами, в том числе регистры EPICOVIDEHA Европейской гематологической ассоциации и CCC19 (COVID-19 and Cancer Consortium) [8, 9]. Работ, посвященных непосредственно пациентам с ОЛЛ, гораздо меньше. Во

взрослых когортах это исследования испанских групп PETHEMA (Programa Español de Tratamientos en Hematología) и GETH (Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular) и серия публикаций итальянской группы Campus ALL [18, 19, 27]. Детские когорты проанализированы в исследованиях St. Jude и группы COG (Children's Oncology Group) AALL1731 [20, 28]. Летальность во взрослых когортах пациентов с ОЛЛ и COVID-19 составила от 11,1% (Campus ALL) до 33% (PETHEMA и GETH) [18, 19]. У пациентов с гемобластозами описана более длительная персистенция SARS-CoV-2 по сравнению с пациентами без онкогематологической патологии [15] и пациентами с солидными опухолями [16].

В то же время отечественные работы, посвященные клиническим особенностям коронавирусной инфекции у пациентов с ОЛЛ, особенностям ведения этой категории пациентов и исходам COVID-19 при данной сочетанной патологии, до настоящего времени единичны. В большинстве российских публикаций пациенты с острыми лейкозами анализируются в составе общей когорты пациентов с гемобластозами, без выделения когорты ОЛЛ [29, 30]. Отсутствуют отечественные данные о структуре летальности, предикторах неблагоприятного исхода и предикторах длительного выделения РНК SARS-CoV-2 у пациентов с ОЛЛ. Отечественные рекомендации по тактике лечения пациентов с ОЛЛ и COVID-19 основаны преимущественно на зарубежных рекомендациях и не подкреплены собственной доказательной базой [31].

Цель и задачи исследования

Цель исследования: разработать лечебно-диагностический алгоритм ведения взрослых пациентов с острыми лимфобластными лейкозами и сопутствующей новой коронавирусной инфекцией на основании изучения особенностей течения COVID-19, предикторов госпитальной летальности и длительного выделения РНК SARS-CoV-2 и оценки связи программной химиотерапии с исходами инфекции.

Для реализации поставленной цели сформулированы следующие задачи исследования:

1. Изучить клинико-лабораторные особенности течения COVID-19 и частоту инфекционных осложнений у взрослых пациентов с острыми лимфобластными лейкозами в сравнении с пациентами без онкогематологических заболеваний.

2. Оценить структуру госпитальной летальности у пациентов с острыми лимфобластными лейкозами и сопутствующей коронавирусной инфекцией и выявить независимые предикторы летального исхода.

3. Оценить связь программной химиотерапии, проведенной в течение месяца до манифестации COVID-19 и на фоне коронавирусной инфекции, с госпитальной летальностью и длительностью выделения РНК SARS-CoV-2 у пациентов с острыми лимфобластными лейкозами.

4. Сравнить длительность выделения РНК SARS-CoV-2 и динамику гуморального ответа у пациентов с острыми лимфобластными лейкозами и у пациентов без онкогематологических заболеваний, выявить предикторы длительного выделения РНК вируса.

5. На основании полученных данных сформулировать практические рекомендации по ведению пациентов с острыми лимфобластными лейкозами и сопутствующей новой коронавирусной инфекцией и разработать лечебно-диагностический алгоритм ведения для данной группы пациентов.

Научная новизна

На собственном клиническом материале получены новые данные о клинико-лабораторных особенностях течения COVID-19 и структуре осложнений у взрослых пациентов с острым лимфобластным лейкозом. Впервые в отечественной литературе проведено сравнение длительности выделения РНК SARS-CoV-2 у пациентов с острым лимфобластным лейкозом и у пациентов без онкогематологических заболеваний и выявлены независимые предикторы длительного выделения РНК вируса. Впервые в отечественной литературе на основании однофакторного и многофакторного регрессионного анализа выявлены клинико-лабораторные предикторы госпитальной летальности у пациентов с ОЛЛ

и COVID-19, и оценена связь программной противоопухолевой химиотерапии, проводившейся в течение месяца до манифестации COVID-19 или в период активного течения коронавирусной инфекции, с госпитальной выживаемостью. Заключения о научной новизне основаны на результатах библиографического поиска в базах данных PubMed, Scopus и eLIBRARY.RU (дата завершения поиска – 28.09.2026).

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в расширении существующих представлений об особенностях течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с острыми лимфобластными лейкозами, в том числе о структуре инфекционных осложнений, длительности выделения РНК SARS-CoV-2 и предикторах неблагоприятного исхода заболевания.

Практическая значимость работы состоит в разработке алгоритма ведения пациентов с острыми лимфобластными лейкозами и сопутствующей новой коронавирусной инфекцией. Так как тяжелое течение инфекции у пациентов с ОЛЛ, по-видимому, связано в первую очередь со вторичным иммунодефицитом, общий подход может быть применен и при других респираторных вирусных инфекциях, в том числе при последующих эпидемиях и пандемиях, когда времени на разработку лечебной тактики крайне мало, как это было в начале пандемии COVID-19 в 2020 году.

Методология и методы исследования

Проведено ретроспективное одноцентровое когортное исследование с группой сравнения. Обе группы сформированы за один и тот же период – с февраля 2020 г. по декабрь 2022 г. В работе применялись клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. Подробное описание материалов и методов представлено в Главе 2.

Личный вклад автора

Автором диссертационной работы лично проведены планирование исследования, формулирование цели и задач исследования, поиск и анализ литературы по выбранной тематике, отбор пациентов, включенных в исследование, формирование базы данных на основании анализа медицинской документации, статистическая обработка данных, интерпретация полученных результатов, написание публикаций по теме диссертации, а также написание и оформление текста диссертационного исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. У взрослых госпитализированных пациентов с COVID-19 диагноз ОЛЛ независимо ассоциирован с более высокой частотой тяжелого течения коронавирусной инфекции и с более высокой частотой возникновения вторичных инфекционных осложнений (бактериальных и грибковых) по сравнению с пациентами без онкогематологических заболеваний.

2. У пациентов с острыми лимфобластными лейкозами и COVID-19 рецидив ОЛЛ, серонегативность при поступлении (уровень анти-SARS-CoV-2 IgG менее 20 ЕД/мл, то есть ниже порога положительного результата тест-системы) и более старший возраст независимо ассоциированы с госпитальной летальностью.

3. Химиотерапия, проведенная в течение месяца до манифестации COVID-19 или на фоне коронавирусной инфекции, не ассоциирована с госпитальной летальностью и длительным выделением РНК SARS-CoV-2.

4. Диагноз острого лимфобластного лейкоза и лихорадка выше 39 °C при поступлении ассоциированы с длительным выделением РНК SARS-CoV-2. Гуморальный ответ на SARS-CoV-2 у пациентов с острыми лимфобластными лейкозами менее выраженный, чем у пациентов без онкогематологических заболеваний.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа «Оптимизация лечения пациентов с острыми лимфобластными лейкозами и сопутствующей новой коронавирусной инфекцией», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует паспорту научной специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, согласно пунктам 4, 6 и 15.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования обеспечена достаточным объемом клинического материала (120 пациентов, включая 60 пациентов с острыми лимфобластными лейкозами и 60 пациентов группы сравнения), применением современных методов клинико-лабораторной диагностики и статистической обработки данных. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) от 03.04.2024 (протокол № 09-24). Анализ полученных результатов проведен по состоянию на 11.02.2026.

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании кафедры гематологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол заседания №10 от 09.10.2026.

Основные положения диссертации были представлены на II научно-практической конференции «Инфекции в гематологии и трансплантации костного мозга» 01–02 июня 2023 года и на научно-практической конференции «Острый лимфобластный лейкоз: от простого к сложному» 20 июня 2023 года, г. Москва.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 5 работ, в том числе 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России, в которых опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в издании, индексируемом в международной базе Scopus; 1 иная публикация по теме исследования, 1 публикация в сборнике материалов международной научной конференции.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 147 страницах и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который включает 153 источника, из них 14 отечественных и 139 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 6 рисунками и 16 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общая характеристика новой коронавирусной инфекции

В конце 2019 года в городе Ухань (Китай) были зарегистрированы первые случаи пневмонии неустановленной этиологии. В январе 2020 года был идентифицирован возбудитель – новый бета-коронавирус, получивший название SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Вызываемое им заболевание Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) назвала COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019), а 11 марта 2020 года объявила о начале пандемии коронавирусной инфекции [32]. К началу 2024 года в мире было зарегистрировано более 770 млн подтвержденных случаев COVID-19 и более 7 млн летальных исходов [1, 2].

Летальность от COVID-19 различалась в зависимости от циркулирующего варианта SARS-CoV-2. В метаанализе Q. Xia и соавт., объединившем 112 эпидемиологических работ за период с января 2020 по март 2023 г., кумулятивная летальность при доминировании варианта Alpha составила 2,62%, при Beta – 4,19%, при Gamma – 3,60%, при Delta – 2,01%, а при Omicron – 0,70% [3].

С первых месяцев пандемии было отмечено, что в тяжелой форме коронавирусная инфекция протекает не у всех пациентов, в связи с чем были выделены группы высокого риска тяжелого течения и смерти от COVID-19. К ним были отнесены пациенты пожилого возраста, лица с сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, хронической обструктивной болезнью легких, ожирением, а также пациенты с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями [33, 34].

В мае 2023 г. ВОЗ отменила режим чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение [4], однако SARS-CoV-2 продолжает циркулировать, и для иммунокомпрометированных пациентов COVID-19 по-прежнему остается клинически значимой инфекцией [5, 6].

1.2. Возбудитель новой коронавирусной инфекции

SARS-CoV-2 относится к семейству Coronaviridae, роду Betacoronavirus и является седьмым коронавирусом, способным инфицировать человека [26]. Геном вируса представлен одноцепочечной РНК положительной полярности длиной около 30 тысяч нуклеотидов, он примерно на 80% идентичен геному SARS-CoV и на 96% геному вируса летучей мыши BatCoV RaTG13, что указывает на зоонозное происхождение возбудителя [26, 35].

В геноме SARS-CoV-2 закодированы 16 неструктурных белков, участвующих в репликации, и четыре структурных белка: шиповидный гликопротеин S (Spike protein), мембранный белок M, белок оболочки E и нуклеокапсидный белок N [36]. Проникновение вируса в клетку обеспечивает гликопротеин S. Его субъединица S1 содержит рецептор-связывающий домен (receptor-binding domain, RBD), а субъединица S2 отвечает за слияние вирусной и клеточной мембран. После связывания RBD с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) S-белок расщепляется трансмембранной сериновой протеазой 2 (transmembrane protease serine 2, TMPRSS2), после чего вирус попадает внутрь клетки и запускается репликационный цикл [37, 38].

Помимо клеток респираторного эпителия, ACE2 экспрессируется на эпителиоцитах желудочно-кишечного тракта, эндотелии сосудов, кардиомиоцитах и эпителии почечных канальцев, в связи с чем клинические проявления COVID-19 не ограничиваются поражением дыхательных путей [39].

За время пандемии в результате накопления мутаций сформировался ряд генетических вариантов SARS-CoV-2, при этом большинство клинически значимых мутаций затрагивает S-белок, и в первую очередь RBD, что повышает сродство вируса к ACE2, увеличивает контагиозность и позволяет вирусу частично уклоняться от ранее сформированного гуморального ответа [40]. К вариантам, вызывающим обеспокоенность (variants of concern, VOC), последовательно были отнесены Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) и Omicron

(B.1.1.529), который дал начало ряду подлиний (BA.1, BA.2, BA.4, BA.5 и др.) [41]. С распространением варианта Omicron в конце 2021 г. изменилось и клиническое течение COVID-19.

1.3. Клинические аспекты новой коронавирусной инфекции

Течение COVID-19 варьирует от бессимптомного носительства и легких форм, напоминающих острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ), до тяжелой пневмонии с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и полиорганной недостаточности. В первые месяцы пандемии наиболее частыми симптомами были лихорадка, которая отмечалась у 43,8% пациентов при поступлении и у 88,7% за период госпитализации, и кашель (67,8%) [42]. У большинства госпитализированных пациентов выявляли лимфопению (до 83%), повышение уровней С-реактивного белка (более чем у 60%), лактатдегидрогеназы (50–60%), D-димера (43–60%) и ферритина, и выраженность этих изменений нарастала с тяжестью заболевания [43, 44].

Выделяют легкое, среднетяжелое, тяжелое и крайне тяжелое течение COVID-19, при этом для тяжелого и крайне тяжелого течения характерна двусторонняя вирусная пневмония с дыхательной недостаточностью (ДН), требующая проведения кислородотерапии, неинвазивной или инвазивной вентиляции легких. При компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) выявляют участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», чаще в периферических и субплевральных отделах, а при прогрессировании инфекции появляются зоны консолидации [42, 43].

Тяжелое течение COVID-19 связывают с развитием синдрома гипериммунного ответа («цитокинового шторма»), при котором возникает гиперпродукция провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли [45]. Выраженность гипериммунного ответа отражают уровни ИЛ-6, ферритина, С-реактивного белка и D-димера, которые также используют для оценки тяжести заболевания [44]. Системное воспаление и

прямое цитопатическое действие вируса на клетки, экспрессирующие ACE2, приводят к повреждению эндотелия и тромботическим осложнениям. Также как клинические проявления коронавирусной инфекции описаны миокардит, нарушения ритма сердца, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, ишемический инсульт, острое повреждение почек, поражение печени, нервной системы и желудочно-кишечного тракта [39].

Помимо пожилого возраста и сопутствующих заболеваний, перечисленных в разделе 1.1, к факторам риска тяжелого течения и летального исхода при COVID-19 относят мужской пол, артериальную гипертензию и ишемическую болезнь сердца [33, 46]. У пациентов с гемобластозами, получающих противоопухолевое лечение, коронавирусная инфекция протекает тяжелее, чаще осложняется вторичными инфекциями, а период персистенции SARS-CoV-2 может удлиняться [7, 15, 17].

По мере распространения варианта Omicron и формирования в популяции иммунитета после перенесенной инфекции и вакцинации коронавирусная инфекция у большинства пациентов стала протекать в более легкой форме. По данным проспективного наблюдательного исследования C. Menni и соавт., частота госпитализаций при инфицировании вариантом Omicron составила 1,9% против 2,6% при варианте Delta. Изменились и преобладающие симптомы: потеря обоняния отмечалась примерно у 17% пациентов против 53% при варианте Delta, тогда как боль в горле, наоборот, встречалась чаще (70,5% против 60,8%) [47]. Также сходные изменения симптомов описаны в другом крупном популяционном исследовании [48]. К началу 2024 г. преобладающей в мире стала подлиния Omicron JN.1 (BA.2.86.1.1), на долю которой приходилось более 60% секвенированных геномов SARS-CoV-2, при этом для JN.1 и производных от нее вариантов характерно выраженное уклонение от ранее сформированного иммунитета [49]. Несмотря на преимущественно легкое течение COVID-19 при инфицировании подлиниями Omicron в общей полпуляции, у иммунокомпрометированных пациентов, и прежде всего у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, риск тяжелого течения, длительной

персистенции вируса и неблагоприятного исхода сохраняется и в этот период [50, 51].

1.4. Современные представления об острых лимфобластных лейкозах

Заболеваемость острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) по эпидемиологическим данным Соединенных Штатов Америки (США) оценивается приблизительно в 1,6 на 100 тыс. населения в год, при этом первый возрастной пик приходится на 1–4 года [52], второй на возраст около 50 лет [53]. У детей при интенсивной полихимиотерапии длительное излечение достигается в 90% случаев и более [54], тогда как у взрослых результаты существенно хуже и зависят от возраста, молекулярного подтипа заболевания, цитогенетических особенностей опухолевых клеток и выбранного режима терапии [52, 53]. При интенсивной химиотерапии излечивается около 50% взрослых пациентов. Выживаемость у подростков и молодых взрослых выше (около 70%), а у пожилых пациентов не превышает 20% [54, 55].

Классификация опухолей кроветворной и лимфоидной ткани ВОЗ 5-го пересмотра (2022) и Международная консенсусная классификация (ICC 2022) построены на иммунофенотипических, цитогенетических и молекулярно-генетических характеристиках опухолевых клеток [56, 57]. Выделяют острый лимфобластный лейкоз/лимфобластную лимфому из предшественников В-клеток (В-ОЛЛ) и из предшественников Т-клеток (Т-ОЛЛ). В рамках В-ОЛЛ описано около двадцати молекулярно-генетических подтипов, среди которых В-ОЛЛ с перестройкой KMT2A, с транслокацией t(9;22)(q34.1;q11.2) BCR::ABL1 (Ph-позитивный ОЛЛ, Ph – филадельфийская хромосома), с транслокацией t(12;21)(p13.2;q22.1) ETV6::RUNX1, с гипердиплоидией, гиподиплоидией, интрахромосомной амплификацией 21-й хромосомы (iAMP21), а также BCR::ABL1-подобный (Ph-подобный) ОЛЛ [56, 58, 59].

У взрослых около 75% случаев составляет В-клеточный ОЛЛ [53]. Ph-позитивный вариант выявляется не менее чем у 25% взрослых пациентов, тогда как

у детей его частота составляет 2–5%, а у подростков и молодых взрослых около 6% [52, 58, 59]. Ph-подобный ОЛЛ, который встречается примерно у 20% взрослых пациентов и у 25–30% подростков и молодых взрослых, характеризуется перестройками CRLF2 и генов ABL-класса, мутациями, активирующими сигнальный путь JAK-STAT, частой рефрактерностью к стандартной химиотерапии и неблагоприятным прогнозом [58, 59]. На долю Т-ОЛЛ у взрослых приходится около 25% случаев [53], при этом описаны мутации NOTCH1, FBXW7 и делеции CDKN2A/CDKN2B [52]. Отдельно выделяют прогностически неблагоприятный ОЛЛ из ранних предшественников Т-клеток (early T-cell precursor ALL, ETP-ОЛЛ), который определяется при иммунофенотипировании [53, 56].

Программная терапия ОЛЛ у взрослых включает индукцию ремиссии, консолидацию, длительную поддерживающую терапию и профилактику нейролейкемии [52]. Основу схем составляют винкристин, антрациклины, глюкокортикостероиды (ГКС), L-аспарагиназа или пэгаспаргаза, циклофосфамид, цитарабин, метотрексат и 6-меркаптопурин. За рубежом применяются протоколы немецкой (GMALL), итальянской (GIMEMA), испанской (PETHEMA) и британо-американской (MRC UKALL/Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) исследовательских групп, режим Hyper-CVAD, а у подростков и молодых взрослых также протоколы, основанные на педиатрическом подходе (CALGB 10403, DFCI ALL Consortium) [52, 55, 60, 61].

В исследовании CALGB 10403, в которое было включено 295 пациентов в возрасте 17–39 лет, 3-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 73%, бессобытийная – 59% [60], а в исследовании GRAALL-2005 (787 пациентов 18–59 лет) 5-летняя ОВ составила 58,5% [62]. В Российской Федерации взрослые пациенты получают лечение преимущественно по протоколам, разработанным в Федеральном государственном бюджетном учреждении «НМИЦ гематологии» Минздрава России (ОЛЛ-2009, ОЛЛ-2016, Ph+ ОЛЛ-2012m), в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [63].

При Ph-позитивном ОЛЛ обязательным компонентом лечения являются ингибиторы тирозинкиназ BCR::ABL1 (иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, понатиниб) в сочетании с химиотерапией разной интенсивности и ГКС. Также для Ph-позитивного ОЛЛ возможна терапия без включения цитостатиков. В протоколе D-ALBA комбинация дазатиниба с блинатумомабом позволила получить высокую частоту молекулярного ответа при приемлемой токсичности [64], и при медиане наблюдения 53 месяца ОВ составила 80,7% [65]. При комбинации понатиниба с блинатумомабом полный молекулярный ответ у пациентов с впервые выявленным заболеванием был достигнут в 87% случаев [66].

У пациентов с В-ОЛЛ в первую линию терапии включают биспецифическое антитело к антигенам CD19 и CD3 (CD – кластер дифференцировки, cluster of differentiation) блинатумомаб и иммуноконъюгат к CD22 инотузумаб озогамицин [67, 68, 69, 70]. В рандомизированном исследовании E1910 у взрослых 30–70 лет, достигших МОБ-негативной ремиссии (МОБ – минимальная остаточная (измеримая) болезнь), добавление блинатумомаба в фазе консолидации увеличило 3-летнюю ОВ с 68 до 85% [67]. В исследовании GIMEMA LAL2317 при добавлении блинатумомаба частота МОБ-негативности возросла с 72 до 93%, а 3-летняя ОВ во всей когорте (149 пациентов) составила 71% [68]. В старшей возрастной группе удалось улучшить результаты лечения при сочетании иммунотерапии (блинатумомаб, инотузумаб озогамицин) с низкоинтенсивной химиотерапией [54].

При рецидивах и рефрактерном течении Ph-негативного В-ОЛЛ блинатумомаб превосходит стандартную химиотерапию по частоте полных ремиссий и ОВ (медиана 7,7 против 4,0 месяца) [71]. У пациентов до 21 года после двух и более линий терапии или при рецидиве после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) применяют терапию Т-клетками с химерным антигенным рецептором (chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T) к CD19. При использовании тисагенлеклейцела (анти-CD19 CAR-T) общая частота достижения ремиссии в течение 3 месяцев составила 81%, а 12-месячная ОВ – 76% [72].

Алло-ТГСК в первой полной ремиссии остается стандартом для пациентов группы высокого риска (с перестройками KMT2A, гиподиплоидией, ETP-ОЛЛ) и для пациентов с персистирующей МОБ [54, 55]. При этом МОБ-статус в настоящее время считается более сильным прогностическим фактором, чем клинические и цитогенетические характеристики [52, 73].

Ранняя летальность в период индукции у взрослых пациентов с ОЛЛ по данным зарубежных многоцентровых протоколов составляет от 1 до 5%, по данным российских протоколов «ОЛЛ-2009» и «ОЛЛ-2016» – 8%. Пятилетняя безрецидивная выживаемость в этих протоколах составила 63 и 59% соответственно, а в протоколе «ОЛЛ-2016» при персистенции МОБ на +70-й день она снижалась до 23% при В-ОЛЛ и 20% при Т-ОЛЛ [74]. Тяжелая нейтропения (менее 500 клеток/мкл) часто выявляется уже при диагностике ОЛЛ, а в период индукции развивается более чем у 80% пациентов и является причиной инфекционных осложнений и летальных исходов от инфекций [55]. В связи с этим присоединение COVID-19 может увеличивать летальность, в том числе индукционную, а вынужденная отсрочка противоопухолевой терапии может повышать риск рецидива.

1.5. Особенности функционирования иммунной системы при острых лимфобластных лейкозах и на фоне проводимой химио- и иммунотерапии

Вторичный иммунодефицит у пациентов с ОЛЛ формируется уже на этапе развития опухолевого клона и усугубляется на фоне лечения. Его выраженность и продолжительность определяют программная полихимиотерапия, системные ГКС, а у части пациентов также иммунотерапия (моноклональные и биспецифические антитела, иммуноконъюгаты, CAR-T терапия) и алло-ТГСК. Нарушения затрагивают как клеточное, так и гуморальное звено иммунитета [12, 75]. С ними связывают предрасположенность к бактериальным, грибковым и вирусным инфекциям, в том числе к тяжелому течению COVID-19 и длительной персистенции SARS-CoV-2 [15, 51].

Уже к моменту диагностики ОЛЛ опухолевые клетки вытесняют нормальное кроветворение. С этим связаны основные проявления заболевания: слабость, лихорадка, геморрагический синдром и инфекционные осложнения [63]. В костном мозге взрослых пациентов с В-ОЛЛ при диагностике снижена доля NK-клеток (natural killer, естественные киллеры) (0,2% против 0,9% в контрольной группе) и цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов, тогда как доля макрофагов М2-типа с иммуносупрессивными свойствами повышена [75]. Также при В-ОЛЛ опухолевые клетки сами изменяют иммунное микроокружение костного мозга. В работе R. Hunter и соавт. супернатант лейкозных клеток подавлял активацию Т-лимфоцитов ex vivo, а также ослаблял опосредованную блинатумомабом цитотоксичность, тогда как супернатант нормальных В-лимфоцитов такого действия не оказывал. У детей, у которых после индукции сохранялась МОБ, уже на момент диагностики ОЛЛ был снижен уровень интерлейкина-7, необходимого для пролиферации Т-лимфоцитов, а в популяциях Т- и NK-клеток выявлялись признаки иммунного истощения [76].

Программная химиотерапия оказывает выраженное миелосупрессивное действие, и чаще всего тяжелая нейтропения развивается в период индукции [55, 77]. По данным многоцентрового исследования группы Campus ALL (протокол GIMEMA LAL1913, 240 взрослых пациентов с впервые диагностированным Ph-негативным ОЛЛ), хотя бы один эпизод инфекции за время программной терапии перенесли 60% пациентов, причем пик пришелся на первый индукционный курс (40,8% пациентов). Преобладали бактериальные инфекции (74,3%), на долю вирусных пришлось 13,9%, на долю грибковых – 10,1% [78].

ГКС (преднизолон, дексаметазон), которые входят во все протоколы лечения ОЛЛ, через глюкокортикоидный рецептор запускают апоптоз лимфобластов и подавляют синтез цитокинов, а в сочетании с химиотерапией, оказывающей миелосупрессивный эффект, повышают риск тяжелых инфекций в период индукции [77, 79]. В популяционном когортном исследовании L. Fardet и соавт. (275 072 взрослых, получавших системные ГКС не менее 15 суток) риск ряда бактериальных, вирусных и грибковых инфекций был в 2–6 раз выше, чем у

пациентов с теми же заболеваниями без терапии ГКС. Сильнее всего возрастал риск бактериальной инфекции нижних дыхательных путей (отношение рисков (ОР) 5,84; 95% доверительный интервал (95% ДИ) 5,61–6,08) и кандидоза слизистых оболочек (ОР 5,75; 95% ДИ 5,28–6,26) [80]. У пациентов с ОЛЛ к этому добавляются цитопения и лимфопения, развивающиеся на фоне полихимиотерапии.

Иммунотерапия, повышая противоопухолевую эффективность лечения, одновременно углубляет дефицит гуморального звена иммунитета. Гипогаммаглобулинемия и недостаточность гуморального иммунитета описаны как у подростков и молодых взрослых с ОЛЛ на фоне программной полихимиотерапии, так и у пациентов, получающих В-клеточно-направленную иммунотерапию [12, 13].

Ритуксимаб, добавление которого к химиотерапии улучшает бессобытийную выживаемость у взрослых с CD20-позитивным Ph-негативным В-ОЛЛ (исследование GRAALL-2005/R) [81], вызывает быструю и почти полную деплецию CD20-позитивных В-лимфоцитов. При сочетании с химиотерапией восстановление В-клеточного звена занимает до 18–24 месяцев, а гипогаммаглобулинемия, сохраняющаяся дольше 6 месяцев, ассоциирована с трехкратным увеличением риска инфекций [82]. На фоне непрерывной инфузии блинатумомаба CD19-позитивные В-клетки почти полностью исчезают из периферической крови [83], позднее снижаются и сывороточные уровни иммуноглобулинов [84]. Инотузумаб озогамицин (антитело к CD22, конъюгированное с калихеамицином) вызывает быстрое снижение числа В-клеток [13], а также цитопении, котрые относятся к самым частым гематологическим нежелательным явлениям при его применении [85].

Наиболее продолжительный дефицит гуморального иммунитета развивается после CAR-T-клеточной терапии ОЛЛ, так как CAR-T-клетки уничтожают и нормальные В-лимфоциты, экспрессирующие этот антиген. Деплеция В-лимфоцитов развивается через 2–4 недели после инфузии и часто сохраняется более 6 месяцев, а в отдельных случаях несколько лет, а гипогаммаглобулинемия

может сохраняться до 4 лет. Клинически значимая гипогаммаглобулинемия (IgG менее 400 мг/дл) в периоды 15–30, 31–60 и 61–90 суток после инфузии регистрировалась у 35%, 27% и 46% взрослых пациентов соответственно [86, 87]. Иммуносупрессию также дополнительно усиливают высокие дозы ГКС и тоцилизумаб, которые назначают при синдроме выброса цитокинов и нейротоксичности. Инфекции в первые 28 суток после инфузии развились у 23% взрослых пациентов (30 из 133), с 29-х по 90-е сутки – у 14%. В первые 28 суток преобладают бактериальные инфекции, а с 29-го по 90-й день – вирусные, в основном респираторные вирусные инфекции [87, 88].

Наиболее глубокие нарушения иммунитета наблюдаются после алло-ТГСК, когда после кондиционирования развивается аплазия кроветворения с длительной нейтропенией (14–30 суток в зависимости от источника трансплантата). Врожденный иммунитет восстанавливается в течение первых недель и месяцев (нейтрофилы через 2–4 недели, NK-клетки через 1–3 месяца), тогда как восстановление Т- и В-клеточного звеньев занимает 1–2 года и более, и скорость его восстановления зависит от типа донора, источника трансплантата, степени совместимости по системе лейкоцитарных антигенов человека (human leukocyte antigen, HLA), Т-клеточной деплеции in vivo, наличия и тяжести реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и объема иммуносупрессивной терапии [89, 90].

Перечисленные нарушения предрасполагают пациентов с ОЛЛ к тяжелому течению и других респираторных вирусных инфекций. По данным метаанализа E. Atalla и соавт., у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и реципиентов ТГСК сезонный грипп осложнялся поражением нижних дыхательных путей примерно в 35% случаев (в отдельно выделенной подгруппе взрослых пациентов – в 46%), а связанная с гриппом госпитальная летальность составила 16,6% (у взрослых – 19,6%) [91]. Во время пандемии гриппа H1N1 в 2009 г. поражение нижних дыхательных путей развилось у 42,4% таких пациентов, госпитальная летальность составила 18,2%, и значимо от показателей при сезонном гриппе они не отличались. По мнению авторов, пациенты с гемобластозами и

реципиенты после ТГСК сохраняют высокий риск осложнений и при сезонном, и при пандемическом гриппе, а сходство тяжести течения может объясняться слабым гуморальным ответом на вакцинацию [91]. При инфекции, вызванной вирусом парагриппа, нижние дыхательные пути поражались у 43% пациентов, летальность среди них составила 19%. Независимыми факторами риска поражения нижних дыхательных путей были выраженная лейкопения, предшествующая терапия ГКС и сопутствующие инфекции, а выделение вируса в отдельных случаях продолжалось до 79 дней [92].

В когорте детей и подростков с впервые диагностированным ОЛЛ, получавших терапию по протоколу Total Therapy XVI, эпизоды ОРВИ были зарегистрированы у 43% пациентов. Риск инфекции был наиболее высоким на этапе индукции (2,3 эпизода на 1000 пациенто-дней), хотя большинство эпизодов (62%) пришлось на более длительный этап поддерживающей терапии. Из 133 эпизодов 61% потребовали госпитализации, в 18% развилось вирусное поражение нижних дыхательных путей, а в 80% эпизодов, совпавших с запланированным введением химиопрепаратов, лечение пришлось отсрочить [93]. Таким образом, с проблемой необходимости выполнения вынужденного перерыва в химиотерапии у пациентов с ОЛЛ в следствие развития респираторной вирусной инфекции клиницисты сталкивались и до пандемии COVID-19, и наиболее вероятно будут сталкиваться и после ее завершения.

1.6. Особенности течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с острыми лимфобластными лейкозами

1.6.1. Эпидемиология, клинические особенности и инфекционные осложнения

По данным регистра EPICOVIDEHA Европейской гематологической ассоциации (3801 пациент с гемобластозами и COVID-19), наиболее высокая летальность была зарегистрирована при острых миелоидных лейкозах и

миелодиспластическом синдроме, при ОЛЛ она составила 26%. По результатам однофакторного анализа диагнозы острого лимфобластного лейкоза (p = 0,002) и острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) (p < 0,0001) явились факторами риска летального исхода, однако по данным многофакторного анализа независимым предиктором смерти от COVID-19 среди гемобластозов остался только диагноз ОМЛ (p = 0,011) [8]. В регистре CCC19 (COVID-19 and Cancer Consortium, 757 пациентов с гемобластозами) тяжелое течение COVID-19 при ОЛЛ отмечено у 35% пациентов, 30-дневная летальность составила 12% [9]. В работах, посвященных только взрослым пациентам с ОЛЛ (испанские группы PETHEMA и GETH, итальянская группа Campus ALL), летальность в первые две волны пандемии составляла от 11,1 до 33% [18, 19, 22]. В общей популяции среди всех подтвержденных случаев она в тот же период находилась в пределах 2–4%, а при доминировании варианта Omicron снизилась до 0,7% [3].

Клиническое течение COVID-19 у взрослых пациентов с ОЛЛ варьирует от бессимптомных форм до тяжелой вирусной пневмонии с ОРДС. По результатам опроса центров PETHEMA и GETH, в первую волну пандемии в Испании (март–май 2020 г.) было выявлено 28 взрослых пациентов с ОЛЛ и COVID-19. Кислородная поддержка потребовалась 12 (43%) из них, госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) – 7 (25%). По предварительным данным на июль 2020 г. умерли 9 пациентов (32%). У 5 пациентов после разрешения симптомов сохранялся положительный результат ПЦР-теста, медиана длительности персистенции SARS-CoV-2 составила 25 дней (16–91 день) [94]. При дальнейшем наблюдении летальность в когорте первой волны достигла 39% (11 из 28), а в объединенной когорте двух волн (n = 52) составила 33% [18]. В последующие годы тяжесть течения COVID-19 у пациентов с гемобластозами снизилась: во втором полугодии 2022 г. скорректированное отношение рисков летальности по сравнению с первым полугодием 2020 г. составило 0,427 (95% ДИ 0,282–0,647; p < 0,0001) [95].

Существенный вклад в неблагоприятный прогноз вносят вторичные инфекции, развивающиеся на фоне нейтропении, гипогаммаглобулинемии и

нарушений клеточного иммунитета (раздел 1.5). В исследование HM-COV 3.0 было включено 217 госпитализированных пациентов с гемобластозами и COVID-19. Вторичные инфекции развились у 44,2% пациентов, чаще всего это были инфекции кровотока (42,7%) и респираторные инфекции (30,5%), причем среди последних на долю COVID-19-ассоциированного легочного аспергиллеза пришлось 41,4%. Реактивация вирусов, преимущественно цитомегаловируса, отмечена у 9,2% пациентов. Общая летальность составила 29%, при наличии вторичных инфекций – 47,4% против 14,7% без них ($p < 0,01$). И вторичные инфекции, и вирусные реактивации явились независимыми предикторами летального исхода [96].

В регистре ITA-HEMA-COV (1741 пациент с гемобластозами и COVID-19) микробиологически подтвержденные вторичные инфекции были зарегистрированы у 7,7% пациентов, при этом возбудитель чаще всего выделялся из крови (52,7% бактериальных инфекций). Грамотрицательная и грамположительная флора встречались почти с одинаковой частотой (48,6 и 51,4%), устойчивость к антибактериальным препаратам выявлена в 38% случаев с известной антибиотикограммой, а самый высокий риск вторичной инфекции имели пациенты с ОМЛ [17].

1.6.2. Факторы риска неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции

По данным регистра EPICOVIDEHA, независимыми предикторами летального исхода у пациентов с гемобластозами и COVID-19 были в том числе пожилой возраст, сопутствующая кардиальная патология, хронические заболевания печени и почек, активный статус гемобластоза (впервые выявленное, рефрактерное или стабильное заболевание), крайне тяжелое течение COVID-19 и потребность в госпитализации в ОРИТ [8, 11]. Схожие факторы риска при острых лейкозах описаны F. Modemann и соавт. [97]. В испанской когорте взрослых пациентов с ОЛЛ единственным независимым фактором неблагоприятного прогноза было наличие сопутствующих заболеваний [18]. Недавняя противоопухолевая терапия в большинстве регистров независимым предиктором

не являлась [8, 11], тогда как вынужденное прекращение терапии из-за инфекции было ассоциировано с повышением риска летального исхода [11]. В основной когорте EPICOVIDEHA активный статус гемобластоза почти вдвое повышал риск летального исхода по сравнению с контролируемым заболеванием (ОР 1,86; 95% ДИ 1,62–2,14) [8].

1.6.3. Длительная персистенция вируса

Для пациентов с гемобластозами характерна длительная персистенция SARS-CoV-2 на слизистых оболочках дыхательных путей. В исследовании R. Arcani и соавт. средняя длительность выявления положительного результата ПЦР-теста в мазке из носоглотки у пациентов с онкогематологической патологией составила 21,2 дня, тогда как у пациентов без онкогематологических заболеваний – 7,4 дня ($p < 0,01$). Также было показано, что пациенты с гемобластозами имели более высокую максимальную вирусную нагрузку: средний минимальный пороговый цикл ПЦР (cycle threshold, Ct) составил 17,2 против 26,5 ($p < 0,0001$) [15]. По данным N. E. Babady и соавт., время до разрешения инфекции у пациентов с гемобластозами было значимо больше, чем у пациентов с солидными опухолями, и тип опухоли оказался единственным фактором, сохранившим значимость во всех четырех моделях многофакторного анализа. Значения Ct в обеих группах в первые 40 дней были сопоставимы, но после 45-го дня положительный результат ПЦР сохранялся только у пациентов с гемобластозами [16].

В ретроспективном когортном исследовании C. Y. Lee и соавт., в которое были включены пациенты с гемобластозами, преимущественно с В-клеточными лимфомами, у пациентов, недавно получавших терапию, направленную против В-клеток, вирусовыделение нередко продолжалось несколько месяцев [98]. Описана пациентка с хроническим лимфолейкозом и вторичной гипогаммаглобулинемией, у которой жизнеспособный SARS-CoV-2 выделялся на протяжении 70 суток, РНК вируса определялась до 105 суток, и весь этот период происходила внутрихозяинная эволюция вируса [99]. У реципиента алло-ТГСК персистенция

продолжалась 521 сутки, за это время вирусная популяция накопила 34 аминокислотные замены и 8 делеций, из них 11 замен в RBD S-белка [100]. Исследований, посвященных персистенции SARS-CoV-2 именно при ОЛЛ, немного, однако В-клеточная аплазия, гипогаммаглобулинемия и сопутствующая Т-клеточная дисфункция создают в данной когорте те же предпосылки к длительному выделению вируса.

1.6.4. Сероконверсия, гуморальный иммунный ответ и реинфекции

У пациентов с гемобластозами частота сероконверсии и образования нейтрализующих антител после перенесенного COVID-19 существенно ниже, чем в общей популяции. Самые низкие показатели отмечены у пациентов, получающих иммунотерапию, направленную против В-клеток, прежде всего анти-CD20-моноклональные антитела [7]. Отсутствие сероконверсии описано у пациентов с затяжным течением инфекции. По данным C. Y. Lee и соавт., РНК вируса на протяжении 30 суток и более определялась у 51 из 368 пациентов (13,9%), живых к 30-му дню от диагностики COVID-19, а независимыми предикторами длительной персистенции были лимфопения, терапия анти-CD20-антителами и клеточная терапия, включая ТГСК, в течение предшествующего года [98].

Слабый и непродолжительный гуморальный ответ повышает риск повторного инфицирования. В европейском регистре OnCovid (1806 пациентов с онкологическими заболеваниями, перенесших COVID-19 с февраля 2020 г. по ноябрь 2021 г.) реинфекция была зарегистрирована у 34 пациентов (1,9%), медиана срока от первого эпизода составила 152 суток, и наиболее частой первичной опухолью у них были гемобластозы (12 из 34, 35%). В течение 14 суток умерли 4 из 34 пациентов с реинфекцией (11,8%), при этом среди полностью вакцинированных летальных исходов не было [101]. Так как у пациентов с ОЛЛ устойчивый гуморальный иммунитет после перенесенной инфекции часто не формируется, а химио- и иммунотерапия подавляют его дополнительно,

вакцинация и пассивная иммунизация, по-видимому, сохраняют значение и после перенесенного COVID-19.

1.6.5. Течение коронавирусной инфекции после клеточной терапии и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Особую группу составляют пациенты после CAR-T-клеточной терапии и реципиенты алло-ТГСК, имеющие наиболее высокий риск тяжелого течения COVID-19 среди пациентов с ОЛЛ. В многоцентровом исследовании EBMT и группы по лимфомам Европейской гематологической ассоциации (European Hematology Association, EHA) (56 пациентов после CAR-T-терапии, из них 7 с В-ОЛЛ) общая летальность составила 44,6% (25 из 56), летальность, ассоциированная с COVID-19, – 41,1% (23 из 56) [102]. В обновленном анализе того же регистра (180 пациентов) COVID-19-ассоциированная летальность снижалась по годам: 43,6% в 2020 г., 22,9% в 2021 г. и 7,5% в 2022 г., и год возникновения инфекции оказался наиболее сильным предиктором выживаемости в многофакторном анализе. У выживших разрешение инфекции было документировано клинически у 53 из 136 пациентов (медиана 21 сутки, 4–218) и вирусологически у 76 (медиана 50 суток, 5–332). Основным фактором риска длительной персистенции вируса авторы считают В-клеточную аплазию со снижением уровня вирус-нейтрализующих антител [103].

В когортном исследовании регистра EBMT (986 реципиентов алло-ТГСК с COVID-19 в первые 29 месяцев пандемии) общая летальность составила 14,7%, непосредственно от COVID-19 умерли 12,6% пациентов, тогда как среди полностью вакцинированных летальность от коронавирусной инфекции составила 1% (2 из 204). Независимыми факторами риска летального исхода были возраст, низкий функциональный статус (индекс Карновского/Лански менее 90%), инфицирование в первые 100 дней после трансплантации, продолжающаяся иммуносупрессивная терапия, сопутствующая патология легких и серопозитивный по цитомегаловирусу (ЦМВ) статус реципиента. У заболевших в 2020 и 2021 гг. выживаемость была статистически значимо хуже, чем у инфицированных в 2022 г.

[104]. В рекомендациях 9-й Европейской конференции по инфекциям при лейкозах (European Conference on Infections in Leukaemia, ECIL 9) у реципиентов алло-ТГСК и пациентов после CAR-T-терапии отмечена высокая летальность при COVID-19. В связи с этим при выявлении SARS-CoV-2 проведение клеточной терапии рекомендовано отложить, а после трансплантации пациента следует вакцинировать повторно в полном объеме вне зависимости от вакцинации до ТГСК [24].

Таким образом, с появлением варианта Omicron и отработкой протоколов этиотропной и сопроводительной терапии частота тяжелого течения и летальных исходов у пациентов с гемобластозами снизилась [95, 103, 104], однако клиническое значение COVID-19 у пациентов с ОЛЛ сохраняется, так как длительная персистенция вируса и высокий риск инфекционных осложнений по-прежнему нарушают сроки программной противоопухолевой терапии.

1.7. Проблемы противоопухолевой терапии острых лимфобластных лейкозов на фоне коронавирусной инфекции

Вопрос о проведении противоопухолевой терапии у пациентов с ОЛЛ на фоне COVID-19 до сих пор остается открытым. Отсрочка лечения при острых лейкозах сопряжена с риском прогрессии заболевания и ухудшением отдаленных результатов терапии [21], а у пациентов с ОМЛ окончательное прекращение программной химиотерапии из-за COVID-19 было ассоциировано с более высокой летальностью, тогда как ее отсрочка, а не полное прекращение, с более низкой [11]. В то же время высокодозная полихимиотерапия и иммунотерапия могут усугублять вторичный иммунодефицит и повышать риск тяжелого течения COVID-19, длительной персистенции SARS-CoV-2 и вторичных инфекций [97, 105, 22, 78].

В 2020–2022 гг. были опубликованы рекомендации экспертной группы под руководством A. M. Zeidan, рабочей группы EBMT (E. Brissot и соавт.) и консенсус ECIL 9 (S. Cesaro и соавт.) [23, 24, 25]. Эксперты под руководством A. M. Zeidan рекомендовали по возможности откладывать системную противоопухолевую терапию у пациентов с положительным результатом теста на SARS-CoV-2, если это

позволяет клиническая ситуация [23], тогда как по рекомендациям EBMT решение о начале или продолжении лечения при положительном результате теста принимается индивидуально [25]. В консенсусе ECIL 9 рутинная отсрочка химиотерапии при бессимптомной инфекции признана нецелесообразной, но перед возобновлением химиотерапии после перенесенного COVID-19 рекомендовано добиться клинического и вирусологического разрешения инфекции [24].

Наиболее сложной остается ситуация у пациентов с впервые выявленным ОЛЛ и сопутствующим COVID-19. По данным регистра EPICOVIDEHA (основная когорта и когорта ОМЛ), активный статус гемобластоза (впервые выявленное, рефрактерное или стабильное заболевание) был самостоятельным предиктором летального исхода и повышал риск смерти по сравнению с контролируемым заболеванием почти в 2 раза в основной когорте (ОР 1,86) и в 4 раза в когорте ОМЛ (ОР 4,20) [8, 11]. В исследовании испанских групп PETHEMA и GETH активное течение ОЛЛ было ассоциировано с худшей выживаемостью только при однофакторном анализе [18].

У пациентов с впервые выявленным ОЛЛ отсрочка индукционной терапии до клинико-лабораторного разрешения инфекции не всегда возможна, так как задержка в лечении может быть ассоциирована с нарастанием опухолевой массы и жизнеугрожающими осложнениями: синдромом лизиса опухоли, геморрагическим синдромом на фоне глубокой тромбоцитопении, нейролейкемией, инфекциями на фоне нейтропении [55, 61, 63]. Описан случай, когда задержка начала терапии ОЛЛ сопровождалась клональной эволюцией с появлением новых цитогенетических аномалий и развитием резистентности к индукционной химиотерапии [106]. Также раннее достижение молекулярного ответа принципиально для долгосрочной общей и безрецидивной выживаемости [67, 68]. В связи с этим, согласно рекомендациям ECIL 9 и EBMT, решение о начале противоопухолевой терапии у пациента с положительным результатом теста на SARS-CoV-2 принимается индивидуально с учетом соотношения пользы и риска, при этом терапию ингибиторами тирозинкиназ не прерывают [24, 25]. Также эксперты EBMT рекомендовали в период пандемии не откладывать введение блинатумомаба и инотузумаба

озогамицина [25]. Отечественное практическое руководство «Ведение пациентов онкогематологического профиля в период пандемии COVID-19» (2022) также допускает проведение программной химиотерапии, не дожидаясь отрицательного результата ПЦР-теста на SARS-CoV-2 [31]. Эксперты MD Anderson Cancer Center (США) в 2020 г. рекомендовали у пациентов с впервые диагностированным ОЛЛ и активной COVID-19 решать вопрос о сроках лечения индивидуально, допуская при легком и среднетяжелом течении отсрочку и менее интенсивный режим, а при рецидиве или рефрактерном течении ОЛЛ предлагали откладывать лечение по меньшей мере на 14 суток карантина и до разрешения всех симптомов, после чего применять режимы меньшей интенсивности [107].

Вопрос о влиянии противоопухолевой терапии на исходы COVID-19 у пациентов с гемобластозами остается дискуссионным. В начале пандемии в нескольких исследованиях с небольшими выборками химиотерапия, проведенная незадолго до манифестации инфекции, была ассоциирована с более тяжелым течением и повышенным риском летального исхода. В одноцентровом исследовании M. Stahl и соавт. (65 пациентов с острыми и хроническими лейкозами) противоопухолевая терапия в течение 3 месяцев до диагностики COVID-19 при однофакторном анализе была ассоциирована с более высокими шансами летального исхода (отношение шансов, ОШ, 5,22; 95% ДИ 1,03–26,45; p = 0,047), однако после поправки на множественные сравнения эта связь значимой не осталась [108]. В работе S. Ghandili и соавт. описаны 12 пациентов с острыми лейкозами и COVID-19, из них трое с ОЛЛ и один с лимфобластной лимфомой. Тяжелое и крайне тяжелое течение было зарегистрировано у 9 из 12 пациентов (75%), оба летальных исхода наступили у пациентов с ОМЛ, получавших интенсивную химиотерапию. Всем четверым пациентам с ОЛЛ и лимфобластной лимфомой противоопухолевую терапию удалось провести с небольшими отсрочками и модификациями, летальных исходов среди них не было [109].

В подгрупповом анализе регистра EPICOVIDEHA у пациентов с ОМЛ (F. Marchesi и соавт., n = 388) полное прекращение программной химиотерапии из-за COVID-19 было ассоциировано с высокой летальностью, а лучшие показатели

выживаемости получены в тех случаях, когда терапию удавалось отсрочить, но не отменять [11].

В крупных многоцентровых исследованиях связь недавней химиотерапии с летальным исходом COVID-19 в большинстве случаев не подтвердилась, хотя результаты неоднородны. В проспективной когорте UK Coronavirus Cancer Monitoring Project (UKCCMP, 800 пациентов с онкологическими заболеваниями всех локализаций) после поправки на возраст, пол и сопутствующую патологию химиотерапия в течение 4 недель до манифестации COVID-19 не сопровождалась статистически значимым увеличением летальности (ОШ 1,18; 95% ДИ 0,81–1,72; p = 0,380). Значимо повышали риск возраст, мужской пол, артериальная гипертензия и сердечно-сосудистые заболевания [110]. В более позднем анализе того же регистра (1044 пациента) у пациентов с гемобластозами недавняя химиотерапия, напротив, была ассоциирована с повышенным риском летального исхода в период госпитализации (ОШ 2,09; 95% ДИ 1,09–4,08; p = 0,028), а у пациентов с лейкозами летальность была значимо выше, чем в остальной когорте (ОШ 2,25; 95% ДИ 1,13–4,57; p = 0,023) [111]. Однако стоит учитывать, что поправка в этом анализе проводилась только на возраст и пол.

В когорте UKCCMP, включившей 877 невакцинированных пациентов с гемобластозами (S. Booth и соавт.), летальность была выше при неконтролируемом течении гемобластоза (впервые выявленное заболевание до начала лечения, рецидив или прогрессирование), тогда как связи летального исхода с недавней цитотоксической химиотерапией и терапией анти-CD19/анти-CD20-антителами выявлено не было [112]. В метаанализе A. Vijenthira и соавт. (3377 пациентов с гемобластозами и COVID-19) недавняя системная противоопухолевая терапия по сравнению с ее отсутствием значимо не повышала риск летального исхода (относительный риск 1,17; 95% ДИ 0,83–1,64; данные 736 пациентов) [34]. В основной когорте EPICOVIDEHA в многофакторном анализе с летальностью были связаны возраст, активный статус гемобластоза, сопутствующие заболевания сердца, печени и почек, курение и госпитализация в ОРИТ, но не недавняя противоопухолевая терапия [8]. В анализе регистра CCC19 у пациентов с B-

клеточными лимфопролиферативными заболеваниями (S. M. Rubinstein и соавт.) противоопухолевая терапия в течение 12 месяцев до COVID-19 была ассоциирована с более тяжелым течением инфекции и после поправки на статус заболевания [113].

Отдельную проблему составляет длительная персистенция SARS-CoV-2. У пациентов с лимфоидными опухолями после анти-B-клеточной терапии и при вторичной гипогаммаглобулинемии положительный результат ПЦР-теста сохраняется неделями и месяцами, в том числе без клинических проявлений [98, 99], и при ОЛЛ с дефицитом гуморального и Т-клеточного звеньев иммунитета следует ожидать того же. Требование обязательного отрицательного ПЦР-теста перед следующим курсом химиотерапии у таких пациентов часто недостижимо и ведет к удлинению межкурсовых интервалов, тогда как задержки в лечении ОЛЛ рекомендуется сводить к минимуму из-за риска ухудшения отдаленных результатов [20, 21].

Согласно рекомендациям ECIL 9, проведение алло-ТГСК и CAR-T-клеточной терапии (раздел 1.6.5) при выявлении SARS-CoV-2 следует отложить, в том числе при бессимптомной инфекции и при длительной персистенции вируса после перенесенного COVID-19 [24]. По данным регистра EBMT, у пациентов, инфицированных в первые 30 дней после алло-ТГСК, риск летального исхода был более чем в 5 раз выше, что, по мнению авторов, обосновывает систематический ПЦР-скрининг и раннее начало противовирусной терапии в трансплантационных отделениях [104].

В Российской Федерации в 2020–2021 гг. специализированных клинических рекомендаций по ведению пациентов с ОЛЛ и COVID-19 не было. На протяжении этого периода данная когорта пациентов получала лечение согласно временным методическим рекомендациям Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», в которых для пациентов с онкологическими заболеваниями даны лишь общие указания: при подтвержденном COVID-19 прервать противоопухолевое лекарственное лечение до клинического улучшения, регресса пневмонии и получения отрицательного

результата ПЦР и рассмотреть переход на менее токсичный режим, а при прогрессировании онкогематологического заболевания, требующего лечения по жизненным показаниям, проводить химиотерапию по менее токсичным протоколам. Рекомендаций по терапии острых лейкозов в данных руководствах нет [22, 114].

Практические указания по терапии пациентов с ОЛЛ появились в руководстве «Ведение пациентов онкогематологического профиля в период пандемии COVID-19» под редакцией академика Российской академии наук И. В. Поддубной (2022), которое подготовлено Российским обществом онкогематологов совместно с Национальным медицинским исследовательским центром (НМИЦ) гематологии, НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина, Городской клинической больницей № 52 и Городской клинической больницей им. С. П. Боткина [31]. В разделе, посвященном ОЛЛ и лимфобластным лимфомам, рекомендовано тестирование на SARS-CoV-2 перед каждой госпитализацией, а при положительном результате рассмотрение отсрочки противоопухолевого лечения. Если COVID-19 манифестирует в дебюте ОЛЛ с гиперлейкоцитозом, гранулоцитопенией, массивным опухолевым поражением или вовлечением центральной нервной системы (ЦНС), показаны предфаза и интратекальная терапия. Программную химиотерапию рекомендовано возобновлять примерно через 14 дней после клинического разрешения COVID-19, не дожидаясь отрицательного результата ПЦР. При Ph-негативном ОЛЛ предпочтительным может являться протокол ОЛЛ-2016, в котором нет консолидации с высокими дозами цитарабина и метотрексата, при Ph-позитивном ОЛЛ – сочетание ингибиторов тирозинкиназ с ГКС. Консолидацию после достижения ремиссии следует продолжать, по возможности в условиях дневного стационара, а вопрос о проведении алло-ТГСК у пациентов высокого риска решается индивидуально. При рецидивах В-ОЛЛ предпочтение отдается инотузумабу озогамицину или блинатумомабу с быстрым переходом на амбулаторное лечение, тогда как при рецидивах Т-ОЛЛ схемы на основе неларабина назначаются без изменений. Введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) пациентам

с нейтропенией на фоне COVID-19 не рекомендуется из-за риска усиления цитокинового шторма. Данные положения опираются главным образом на зарубежные рекомендации. Единственным источником в списке литературы к разделу указан документ Американского общества гематологов «COVID-19 and Adult ALL: Frequently Asked Questions», подготовленный при участии W. Stock и соавт. [31]. Собственных отечественных данных, на которых могли бы основываться данные положения, до настоящего времени не опубликовано.

1.8. Терапия новой коронавирусной инфекции

За время пандемии на смену симптоматической и эмпирической терапии COVID-19 пришло комбинированное лечение, включающее этиотропные противовирусные препараты, патогенетическую противовоспалительную терапию и средства пассивной иммунизации. В фазе активной репликации SARS-CoV-2 основной является противовирусная терапия, в фазе гипервоспаления – патогенетическая, направленная на купирование «цитокинового шторма» [24, 114].

Наиболее изученным этиотропным препаратом является ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы ремдесивир, который по результатам рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ACTT-1 (1062 госпитализированных пациента) сокращал медиану времени до клинического выздоровления с 15 до 10 дней [115]. Для амбулаторного лечения пациентов высокого риска разработана комбинация нирматрелвира с ритонавиром (ингибитор главной протеазы SARS-CoV-2). В исследовании EPIC-HR ее назначение в первые 5 суток от появления симптомов снижало относительный риск госпитализации или смерти на 87,8% у невакцинированных пациентов высокого риска [116]. Также применяется пероральный противовирусный препарат молнупиравир [114], а в Российской Федерации в мае 2020 г. для лечения COVID-19 был зарегистрирован фавипиравир [117]. В многоцентровом рандомизированном исследовании II/III фазы (n = 60) элиминация SARS-CoV-2 на 5-й день была достигнута у 62,5%

пациентов, получавших фавипиравир, против 30,0% в группе стандартной терапии (p = 0,018), однако к 10-му дню различия утратили значимость [117].

Основу патогенетической терапии у пациентов, нуждающихся в кислородной поддержке, составляют системные ГКС. В исследовании RECOVERY (6425 госпитализированных пациентов) дексаметазон в дозе 6 мг в сутки снижал 28-дневную летальность у пациентов на инвазивной вентиляции легких (29,3% против 41,4%) и у получавших кислород без инвазивной вентиляции (23,3% против 26,2%), тогда как у пациентов без потребности в кислороде преимуществ выявлено не было [118]. При признаках гипервоспаления к ГКС добавляют блокаторы сигнального пути ИЛ-6: антитела к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб) или к самому ИЛ-6 (олокизумаб). В исследовании RECOVERY (4116 пациентов с дыхательной недостаточностью и системным воспалением) добавление тоцилизумаба снизило 28-дневную летальность с 35 до 31% [119]. Альтернативой является ингибитор янус-киназ барицитиниб: в исследовании COV-BARRIER (n = 1525) 28-дневная летальность составила 8% против 13% в группе плацебо [120]. Эффективность олокизумаба при среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19 показана в многоцентровом наблюдательном исследовании В. Н. Антонова и соавт. [121]. Олокизумаб и левилимаб включены в действующие временные методические рекомендации Минздрава России [122].

Вирус-нейтрализующие моноклональные антитела (ВНМА), связывающиеся с S-белком SARS-CoV-2, на разных этапах пандемии назначали пациентам высокого риска с легким и среднетяжелым течением (бамланивимаб/этесевимаб, касиривимаб/имдевимаб, сотровимаб и регданвимаб), а для доконтактной профилактики у иммунокомпрометированных пациентов применяли тиксагевимаб/цилгавимаб [114].

В рандомизированном исследовании PROVENT (n = 5197, невакцинированные взрослые из группы высокого риска) однократное введение тиксагевимаба/цилгавимаба снижало риск симптоматического COVID-19 на 76,7%, однако исследование было проведено до появления варианта Omicron [123]. В наблюдательном исследовании Y. Nguyen и соавт. (n = 1112, из них 306

пациентов с гемобластозами) после введения препарата COVID-19 при медиане наблюдения 63 суток развился у 4,4% пациентов, а недельная заболеваемость была более чем втрое ниже, чем в общей популяции региона Иль-де-Франс за тот же период [124]. Однако эффективность ВНМА зависит от циркулирующего варианта вируса: по мере распространения варианта Omicron и его сублиний антитела, разработанные в период пандемии, в том числе тиксагевимаб/цилгавимаб, утратили нейтрализующую активность [123], и в настоящее время ни одно из них не одобрено к применению [125]. Для доконтактной профилактики одобрены новые препараты этой группы – пемивибарт (одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США, Food and Drug Administration – FDA) и сипавибарт (одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам, European Medicines Agency – EMA) [125].

У пациентов с ОЛЛ выбор терапии COVID-19 определяется глубокой иммуносупрессией, нейтропенией и сниженным гуморальным ответом. Противовирусные препараты и ВНМА данной категории пациентов назначают как можно раньше, особенно серонегативным и при длительной персистенции SARS-CoV-2, так как при затяжной инфекции происходит внутрихозяинная эволюция вируса с накоплением мутаций, в том числе в S-белке [31, 98, 99]. Применение ингибиторов ИЛ-6 может быть ассоциировано с увеличением частоты вторичных инфекций [126], поэтому у пациентов с ОЛЛ в состоянии агранулоцитоза эти препараты применяют с осторожностью, в редуцированных дозах, дробно с интервалом 1–2 дня для контроля ответа и инфекционных осложнений [31].

1.9. Вакцинация против новой коронавирусной инфекции у пациентов с острыми лимфобластными лейкозами

К началу 2021 г. в клиническую практику вошли мРНК-вакцины BNT162b2 и mRNA-1273, векторные вакцины ChAdOx1 и Ad26.COV2.S, а также отечественная векторная вакцина «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник V»). Эффективность последней в отношении симптоматического COVID-19 в

исследовании III фазы (n = 19 866) составила 91,6% (95% ДИ 85,6–95,2) [127]. Однако пациенты с новообразованиями, а также пациенты, получавшие иммуносупрессивную терапию в предшествующие 3 месяца или ГКС в предшествующие 30 дней, в это исследование не включались, поэтому переносить его результаты на пациентов с гемобластозами нельзя [127].

Иммунологическая эффективность вакцин у пациентов с гемобластозами ниже, чем в общей популяции. В проспективном регистровом исследовании L. M. Greenberger и соавт. (1445 пациентов с гемобластозами после полного курса мРНК-вакцин) хуже всего отвечали пациенты с В-клеточными опухолями, прежде всего с хроническим лимфолейкозом и В-клеточными неходжкинскими лимфомами (сероконверсия отмечалась у 44–79% пациентов), тогда как при ОЛЛ и ОМЛ сероконверсия была достигнута у 88 и 91% пациентов. Выраженное снижение ответа отмечено после недавней терапии анти-CD20-антителами [6, 128]. В популяционном исследовании M. Mittelman и соавт. (32 516 пациентов с гемобластозами и столько же подобранных вакцинированных лиц контрольной группы) частота подтвержденной инфекции SARS-CoV-2, симптоматического COVID-19, госпитализаций и тяжелого течения после вакцинации BNT162b2 у пациентов с гемобластозами была значимо выше, особенно на фоне активной противоопухолевой терапии [129]. После CAR-T-клеточной терапии длительная В-клеточная аплазия и гипогаммаглобулинемия создают те же предпосылки к недостаточному ответу на вакцинацию [86, 103].

Руководство «Ведение пациентов онкогематологического профиля в период пандемии COVID-19» рекомендует вакцинацию против SARS-CoV-2 пациентам с ОЛЛ, отмечая, что эффективный иммунный ответ у них может не сформироваться. Пациентам, которым планируется терапия блинатумомабом или CAR-T-клетками, вакцинацию рекомендовано провести на предшествующих этапах лечения, так как после этих видов терапии описаны длительная персистенция SARS-CoV-2 и отсутствие сероконверсии. Применение анти-CD20-антител в течение 6 месяцев до вакцинации сопряжено со сниженным антительным ответом, а рекомендуемый интервал от последнего введения ритуксимаба до вакцинации составляет 3–4

месяца. Реципиентам ТГСК и пациентам после CAR-T-клеточной терапии вакцинация рекомендуется через 3–6 месяцев после процедуры в зависимости от эпидемической ситуации [31].

Так как ответ на первичный курс слабый и быстро угасает, пациентам с гемобластозами показаны третья и последующие дозы вакцины. В исследовании MARCH (L. B. Cook и соавт., 381 пациент с гемобластозами) третья доза мРНК-вакцины после субоптимального ответа на две первые дала значимый прирост титра анти-S-антител у большинства пациентов. После трех доз антитела определялись у 86,4% пациентов в целом, но только у 37,5% получавших ингибиторы тирозинкиназы Брутона, у 50% получавших терапию с включением венетоклакса и у 55% пациентов, получавших анти-CD20-антитела в предшествующие 6 месяцев [130].

Даже при сниженной иммуногенности вакцинация улучшает исход прорывной инфекции. По данным регистра EPICOVIDEHA (L. Pagano и соавт., 1548 вакцинированных пациентов с гемобластозами, перенесших COVID-19 с января 2021 г. по март 2022 г.), 30-дневная летальность составила 9% против 31% в довакцинальный период, а при инфицировании вариантом Omicron – 7,9% [131]. В исследовании OnCovid (D. J. Pinato и соавт., 2090 пациентов с онкологическими заболеваниями, из них 91 полностью вакцинированный) 14-дневная и 28-дневная летальность у полностью вакцинированных была значимо ниже, чем у невакцинированных: 5,5% против 20,7% и 13,2% против 27,4% [132]. У пациентов с ОЛЛ с недостаточным серологическим ответом после повторных доз обсуждается пассивная иммунизация ВНМА при условии их активности в отношении циркулирующего варианта вируса.

1.10. Нерешенные вопросы и обоснование исследования

Таким образом, работ, посвященных COVID-19 именно у взрослых пациентов с ОЛЛ, немного, а отечественные пациенты с острыми лейкозами описаны в составе общих когорт гемобластозов, без выделения подгруппы ОЛЛ

[29, 30]. Не опубликовано отечественных данных о структуре госпитальной летальности, независимых предикторах неблагоприятного исхода и предикторах длительного выделения РНК SARS-CoV-2 у таких пациентов. Данные о связи противоопухолевой терапии с исходом COVID-19 противоречивы и получены преимущественно при ОМЛ и в смешанных когортах. Решению этих вопросов посвящено диссертационное исследование. Результаты, полученные на модели COVID-19, могут быть использованы в будущем при ведении пациентов с ОЛЛ и другими ОРВИ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на базе трех отделений Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ»; в период проведения исследования – ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», далее – ГКБ № 52): отделения гематологии и химиотерапии (гематологии и ХТ), отделения гематологии и высокодозной химиотерапии (гематологии и ВХТ) и отделения реанимации и интенсивной терапии № 8 для пациентов гематологического профиля (ОРИТ-8).

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) от 03.04.2024 (протокол № 09-24). Исследование выполнено ретроспективно на основании анализа обезличенных данных медицинской документации. Анализ полученных результатов проведен по состоянию на 11.02.2026. Основные результаты диссертационной работы опубликованы в: двух оригинальных статьях автора [133, 134], статье, в которой описан подход к проведению специфической противоопухолевой терапии у пациентов с гемобластозами и COVID-19 на примере клинических случаев [135], а предварительные результаты диссертационной работы опубликованы в тезисах конгресса Европейской гематологической ассоциации 2023 г. [136].

2.1. Общее описание работы

Проведено ретроспективное одноцентровое когортное исследование с группой сравнения. Обе группы сформированы за период с февраля 2020 г. по декабрь 2022 г., который охватывает основные волны пандемии новой коронавирусной инфекции с доминированием различных вариантов SARS-CoV-2. За этот период в гематологических отделениях ГКБ № 52 стационарное лечение по

поводу COVID-19 получили 2394 пациента, в том числе 1019 пациентов с гемобластозами и 1375 пациентов без гемобластозов. На протяжении всего периода исследования стационар был перепрофилирован для лечения пациентов с COVID-19, поэтому в гематологических отделениях получали лечение и пациенты без онкогематологических заболеваний. Данная когорта характеризует объем опыта стационара в ведении COVID-19 у пациентов гематологического и негематологического профиля. На основании этого опыта в стационаре формировались клинические и организационные подходы к лечению пациентов с гемобластозами и COVID-19, в том числе пациентов с ОЛЛ.

Для диссертационного исследования из общей когорты была сформирована выборка из 120 взрослых пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией. Исследовательскую группу составили 60 пациентов с подтвержденным диагнозом острого лимфобластного лейкоза и сопутствующей коронавирусной инфекцией, группу сравнения – 60 пациентов с COVID-19 без онкологических и онкогематологических заболеваний. Группа сравнения формировалась ретроспективно методом частотного сопоставления по календарному году госпитализации: внутри каждого года пациентов отбирали случайным образом из 1375 пациентов без гемобластозов, госпитализированных за тот же период. Сопоставление по году пандемии оказалось практически полным: в 2020, 2021 и 2022 гг. были госпитализированы 24, 16 и 20 пациентов группы ОЛЛ и 25, 15 и 20 пациентов группы сравнения соответственно. Календарный год косвенно отражал менявшиеся в ходе пандемии характеристики: варианты SARS-CoV-2, распространение вакцинации, доступность этиотропной и патогенетической терапии и организацию медицинской помощи.

Дизайн исследования и распределение пациентов по группам и подгруппам представлены на Рисунке 1.

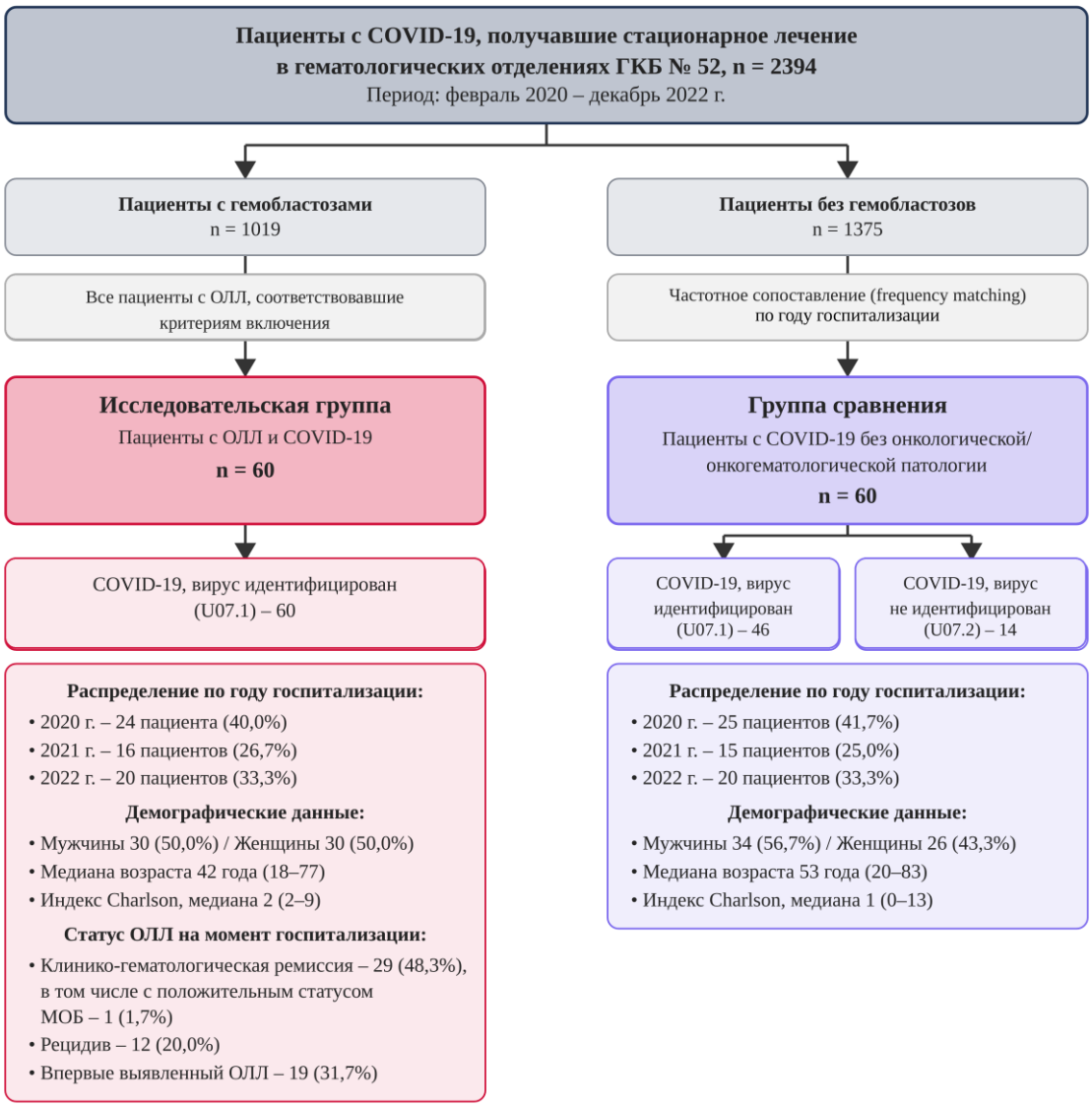


Рисунок 1 – Дизайн диссертационного исследования

В рамках исследования были проведены: оценка особенностей клинического течения COVID-19 у пациентов с ОЛЛ, анализ структуры госпитальной летальности и выявление независимых клинико-лабораторных предикторов неблагоприятного исхода в этой когорте, а также оценка связи программной противоопухолевой химиотерапии, проведенной в течение месяца до манифестации COVID-19 или на фоне активного течения коронавирусной инфекции, с госпитальной выживаемостью [133]. Также была проведена сравнительная оценка длительности выделения РНК SARS-CoV-2 у пациентов с ОЛЛ и пациентов без онкогематологической патологии и определение

независимых факторов, ассоциированных с длительным выделением РНК вируса [134].

2.2. Критерии включения, невключения и исключения пациентов

Критерии включения и невключения пациентов сформулированы с учетом задач диссертационной работы и особенностей ретроспективного дизайна.

Критерии включения пациентов в исследовательскую группу (группа ОЛЛ):

– Подтвержденный диагноз острого лимфобластного лейкоза.

– Подтвержденный диагноз новой коронавирусной инфекции (COVID-19), соответствующий кодам U07.1 или U07.2 Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): выявление РНК SARS-CoV-2 в мазке из ротоглотки методом полимеразной цепной реакции (U07.1, вирус идентифицирован) либо, при отрицательных результатах ПЦР-тестирования, клинико-рентгенологически подтвержденный случай с характерным для вирусной пневмонии паттерном «матового стекла» по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (U07.2, вирус не идентифицирован).

– Впервые выявленный острый лимфобластный лейкоз на фоне сопутствующей коронавирусной инфекции или ранее установленный диагноз ОЛЛ.

– Возраст от 18 до 90 лет включительно.

– Стационарное лечение по поводу COVID-19 в ГКБ № 52 в исследуемый период.

Критерии включения пациентов в группу сравнения:

– Подтвержденный диагноз новой коронавирусной инфекции (COVID-19), соответствующий кодам U07.1 или U07.2 МКБ-10: выявление РНК SARS-CoV-2 в мазке из ротоглотки методом полимеразной цепной реакции либо, при отрицательных результатах ПЦР-тестирования, клинико-рентгенологически подтвержденный случай по данным компьютерной томографии органов грудной клетки.

– Возраст от 18 до 90 лет включительно.

– Отсутствие в анамнезе и на момент включения в исследование онкогематологических заболеваний (острые лейкозы, хронические лейкозы, лимфомы, плазмоклеточные дискразии, миелодиспластические синдромы, миелопролиферативные новообразования и т. п.).

– Отсутствие в анамнезе и на момент включения в исследование заболеваний системы крови, в том числе доброкачественных.

– Отсутствие в анамнезе и на момент включения в исследование злокачественных новообразований любой локализации.

– Отсутствие в анамнезе и на момент включения в исследование ревматологических заболеваний.

– Стационарное лечение по поводу COVID-19 в ГКБ № 52 в исследуемый период.

Критерии невключения:

– Тяжелые инфекционные осложнения на момент поступления в стационар (сепсис, септический шок), не связанные с COVID-19.

– Неподтвержденный диагноз коронавирусной инфекции (отрицательные результаты ПЦР-тестирования и отсутствие характерной рентгенологической картины вирусной пневмонии).

Критерии исключения пациентов из исследования не предусмотрены.

2.3. Протокол клинико-лабораторного и инструментального обследования пациентов

Всем пациентам, включенным в исследование, при поступлении в стационар выполнялся стандартизированный комплекс клинико-лабораторных и инструментальных исследований, включавший:

– Сбор анамнестических данных на основании предоставленной медицинской документации (для пациентов с ранее установленным диагнозом ОЛЛ – сбор и анализ результатов миелограммы, иммунофенотипического и

молекулярно-цитогенетического исследований костного мозга, а также данных о ранее проведенных линиях противоопухолевой терапии и достигнутом ответе). Сведения о вакцинации против COVID-19 также получали из медицинской документации: вакцинированными считали пациентов, получивших до госпитализации хотя бы одну дозу вакцины.

– Миелограмма, иммунофенотипическое исследование клеток костного мозга и периферической крови, цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследование костного мозга – для пациентов с впервые выявленным ОЛЛ с целью верификации диагноза, определения иммунологического варианта и стратификации риска.

– Клинический анализ крови (гемограмма) с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов. Динамический контроль гемограммы проводился в зависимости от клинической ситуации (большинству пациентов – ежедневно).

– Биохимический анализ крови с обязательным определением уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина, креатинина, мочевины, общего белка, альбумина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

– Определение уровня маркеров системного воспалительного ответа: С-реактивного белка (СРБ), ферритина, интерлейкина-6 (по показаниям), прокальцитонина (по показаниям).

– Коагулограмма с определением активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового (ПТВ) и тромбинового времени (ТВ), концентрации фибриногена, уровня D-димера.

– ПЦР-исследование мазка из ротоглотки на обнаружение РНК SARS-CoV-2 при поступлении в стационар. Повторное исследование выполнялось на 3-и и 7-е сутки госпитализации. При сохранении положительного результата ПЦР на 7-е сутки исследование далее проводилось каждые 3 дня до получения двух последовательных отрицательных результатов.

– Определение антител к SARS-CoV-2 классов IgM и IgG при поступлении, через 7 суток от момента госпитализации и при выписке. Для анализа использовали результат при поступлении и последний результат, полученный за период госпитализации (при выписке или перед летальным исходом, далее – уровень к моменту исхода). Исследование выполнялось централизованно в сторонней клинико-диагностической лаборатории, с которой стационар взаимодействовал на протяжении всего периода исследования, образцы пациентов обеих групп направлялись в одну и ту же лабораторию и исследовались одним и тем же методом. Антитела определяли в сыворотке крови методом автоматизированного иммунохемилюминесцентного анализа (CLIA – chemiluminescence immunoassay) на анализаторе CL-2000i с использованием наборов SARS-CoV-2 IgM (CLIA) и SARS-CoV-2 IgG (CLIA) производства Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd. (Китай). Результаты лаборатория предоставляла в единицах на миллилитр (ЕД/мл), верхняя граница диапазона измерения составляла 1000 ЕД/мл для IgM и 2500 ЕД/мл для IgG. Положительными считали уровни анти-SARS-CoV-2 IgM не менее 2 ЕД/мл и анти-SARS-CoV-2 IgG не менее 20 ЕД/мл в соответствии с референсными значениями, указанными лабораторией в бланке результата. Пациентов с уровнем анти-SARS-CoV-2 IgG при поступлении менее 20 ЕД/мл относили к серонегативным. Дополнительно при анализе динамики гуморального ответа использовали уровень анти-SARS-CoV-2 IgG 50 ЕД/мл и выше как условный признак сформировавшегося гуморального ответа к моменту завершения госпитализации. Данный порог выбран эмпирически. Результаты, достигавшие верхней границы диапазона измерения, регистрировали как значение этой границы. Такой результат за весь период исследования получен однократно (IgG 2500 ЕД/мл к моменту исхода у одного пациента группы сравнения), и, так как количественные показатели сравнивались непараметрическими методами, на оценки он не влиял. На протяжении 2020–2022 гг. версии наборов, единицы измерения и диапазон измерения не менялись, поэтому результаты разных лет пандемии рассматривались как сопоставимые.

– Компьютерная томография органов грудной клетки с целью оценки степени тяжести вирусной пневмонии и динамического контроля. Степень тяжести пневмонии определялась по объему поражения легочной ткани в соответствии с визуальной шкалой: КТ-1 – до 25%, КТ-2 – 25–50%, КТ-3 – 50–75%, КТ-4 – более 75% поражения легочной ткани [114].

– Клинический анализ мочи, определение группы крови и резус-фактора, маркеров вирусных гепатитов В и С, инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), и сифилиса, электрокардиография при поступлении. Эхокардиография и консультации врачей смежных специальностей выполнялись при наличии показаний.

Для последующего статистического анализа учитывались максимальные за весь период госпитализации степени тяжести вирусной пневмонии по данным КТ ОГК и степень дыхательной недостаточности. Степень дыхательной недостаточности определяли по насыщению гемоглобина артериальной крови кислородом по данным пульсоксиметрии (SpO_2) при дыхании атмосферным воздухом. Значения SpO_2 95% и выше соответствовали норме, 90–94% – дыхательной недостаточности 1 степени, 75–89% – 2 степени, менее 75% – 3 степени [137].

Инфекционные осложнения учитывались, если они развились после поступления в стационар и до выписки или летального исхода. Диагноз инфекционного осложнения устанавливал лечащий врач в ходе госпитализации, а при формировании базы данных каждый эпизод сверялся с результатами микробиологических исследований, протоколами компьютерной томографии и, у умерших пациентов, с заключениями патологоанатомического исследования.

К вторичным бактериальным инфекциям относили пневмонию, синусит, инфекцию мочевыводящих путей, другие бактериальные очаги (в частности, парапроктит), фебрильную нейтропению, а также сепсис и бактериемию. Фебрильной нейтропенией считали повышение температуры тела выше 38°С на фоне агранулоцитоза, то есть при абсолютном числе нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9$/л либо числе лейкоцитов менее $1,0 \times 10^9$/л. Сепсис диагностировали в соответствии

с международными критериями Sepsis-3 как угрожающую жизни органную дисфункцию, обусловленную нарушением регуляции ответа организма на инфекцию, при увеличении суммы баллов по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) на 2 и более [138]. Бактериемией считали любой положительный результат посева крови, и при статистическом анализе сепсис и бактериемия объединялись в одну категорию. Вторичную бактериальную пневмонию диагностировали при появлении по данным КТ ОГК участков консолидации легочной ткани, отличных от характерной для вирусной пневмонии картины «матового стекла». Дополнительным признаком бактериальной инфекции считали повторное нарастание уровней С-реактивного белка и прокальцитонина после проведенной патогенетической терапии COVID-19 (глюкокортикостероиды, генно-инженерная биологическая терапия), на фоне которой уровень С-реактивного белка снижается.

К вторичным грибковым инфекциям относили кандидемию, кандидоз слизистых оболочек, инвазивный кандидоз, доказанный и вероятный аспергиллез легких, а также верифицированный инвазивный мукормикоз. Категорию аспергиллеза устанавливали по критериям Европейской организации по исследованию и лечению рака и Консорциума по образованию и исследованиям Группы по изучению микозов (European Organization for Research and Treatment of Cancer and Mycoses Study Group Education and Research Consortium, EORTC/MSGERC) [139].

Обследование при подозрении на инфекционное осложнение проводилось в обеих группах в одинаковом объеме, и при каждом эпизоде лихорадки выполнялись компьютерная томография органов грудной клетки и посевы из всех доступных локусов, в том числе посевы крови.

Все 60 пациентов исследовательской группы имели лабораторно подтвержденную инфекцию SARS-CoV-2 (U07.1). В группе сравнения лабораторное подтверждение получено у 46 пациентов (76,7%), у 14 пациентов (23,3%) диагноз установлен клинико-рентгенологически (U07.2). Для случаев U07.2 момент первого положительного результата ПЦР-теста не определен,

поэтому оценить длительность выделения РНК SARS-CoV-2 у этих пациентов невозможно. Длительность ПЦР-позитивности, частота длительного выделения РНК SARS-CoV-2 и регрессионные модели предикторов персистенции вируса рассчитаны по 106 пациентам с лабораторно подтвержденной инфекцией (60 пациентов с ОЛЛ и 46 пациентов группы сравнения).

2.4. Характеристика пациентов исследовательской группы

Исследовательскую группу составили 60 пациентов с ОЛЛ и лабораторно подтвержденной коронавирусной инфекцией: 30 мужчин (50,0%) и 30 женщин (50,0%), медиана возраста 42 года (диапазон 18–77 лет). У 35 пациентов (58,3%) зарегистрирован Ph-негативный В-ОЛЛ, у 10 (16,7%) – Ph-позитивный В-ОЛЛ, у 15 (25,0%) – Т-ОЛЛ. На момент госпитализации с COVID-19 29 пациентов (48,3%) находились в клинико-гематологической ремиссии, в том числе у 1 пациента (1,7%) определялась минимальная остаточная болезнь. У 12 пациентов (20,0%) был верифицирован рецидив заболевания, 19 пациентам (31,7%) диагноз ОЛЛ был установлен впервые. Пациент с положительным статусом минимальной остаточной болезни во всех расчетах отнесен к пациентам в клинико-гематологической ремиссии заболевания.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток до госпитализации с коронавирусной инфекцией была выполнена 12 пациентам (20,0%), из них шесть находились в клинико-гематологической ремиссии, у шести был верифицирован рецидив. Распределение пациентов по году госпитализации и индекс коморбидности Charlson приведены в Таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов исследовательской группы (n = 60)

Показатель	**Значение**
Пол, n (%)	
Мужской	30 (50,0)
Женский	30 (50,0)

Продолжение Таблицы 1

Возраст, медиана [Q1; Q3] (диапазон), лет	42 [30; 53] (18–77)
Индекс коморбидности Charlson с поправкой на возраст, медиана [Q1; Q3] (диапазон), баллов	2 [2; 4] (2–9)
Иммунологический подвариант ОЛЛ, n (%)	
Ph-негативный В-ОЛЛ	35 (58,3)
Ph-позитивный В-ОЛЛ	10 (16,7)
Т-ОЛЛ	15 (25,0)
Статус заболевания на момент госпитализации, n (%)	
Клинико-гематологическая ремиссия	29 (48,3)
в том числе с положительным статусом минимальной остаточной болезни	1 (1,7)
Рецидив заболевания	12 (20,0)
Впервые выявленный ОЛЛ	19 (31,7)
Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в анамнезе, n (%)	12 (20,0)
Год госпитализации (2020 / 2021 / 2022), n (%)	24 (40,0) / 16 (26,7) / 20 (33,3)

2.5. Характеристика пациентов группы сравнения

Группу сравнения составили 60 пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией без онкологических и онкогематологических заболеваний в анамнезе: 34 мужчины (56,7%) и 26 женщин (43,3%). Медиана возраста составила 53 года (диапазон 20–83 лет). В 2020 г. были госпитализированы 25 пациентов (41,7%), в 2021 г. – 15 пациентов (25,0%), в 2022 г. – 20 пациентов (33,3%). Медиана индекса коморбидности Charlson составила 1 балл (диапазон 0–13 баллов) [134].

2.6. Терапия пациентов, включенных в исследование

2.6.1. Терапия новой коронавирусной инфекции

Терапия коронавирусной инфекции у всех пациентов, включенных в исследование (как в исследовательской группе, так и в группе сравнения), проводилась в соответствии с действующими на момент госпитализации

временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». На момент завершения набора пациентов действовала версия 17 [114].

Этиотропная противовирусная терапия включала назначение ремдесивира (внутривенно, 200 мг первое введение, далее 100 мг/сут, суммарно 5 суток), или комбинации нирматрелвир/ритонавир (перорально, 300 мг + 100 мг 2 раза в сутки, 5 дней), или молнупиравира (перорально, 800 мг 2 раза в сутки, 5 дней). Препарат выбирался с учетом клинической картины, степени тяжести заболевания, почечной и печеночной функций, лекарственных взаимодействий с компонентами противоопухолевой терапии и доступности препарата на момент госпитализации. Противовирусные препараты стали широко доступны в 2022 году. Пассивная иммунизация проводилась с применением вирус-нейтрализующих моноклональных антител в виде однократного внутривенного введения: тиксагевимаб + цилгавимаб (600 мг + 600 мг), или регданвимаб (40 мг/кг), или сотровимаб (500 мг), или бамланивимаб + этесевимаб (700 мг + 1400 мг), или касиривимаб + имдевимаб (600 мг + 600 мг). Антитела назначались пациентам с подтвержденным COVID-19 при наличии показаний и при условии сохраняющейся активности препарата против циркулирующего на момент госпитализации варианта SARS-CoV-2 и доступности препарата. Вирус-нейтрализующие моноклональные антитела, как и противовирусные препараты, стали широко доступны в 2022 году.

В 2020–2021 гг. проводилась терапия антиковидной патогенредуцированной плазмой (300–600 мл в зависимости от веса пациента, 5–10 мл/кг). С 2022 г. стала доступна терапия иммуноглобулином человека против COVID-19, доза препарата подбиралась из расчета 1 мл/кг массы тела.

Патогенетическая противовоспалительная терапия включала назначение системных глюкокортикостероидов (дексаметазон в дозе 8 мг 2 раза в сутки) пациентам, нуждающимся в кислородной поддержке. Также у некоторых пациентов с дыхательной недостаточностью применялся ингибитор янус-киназ

барицитиниб в дозе 4 мг 1 раз в сутки, длительность применения составляла 7 дней. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 и признаками гипервоспаления (повышение уровней С-реактивного белка, ферритина, прогрессирование дыхательной недостаточности) к терапии глюкокортикостероидами добавлялась генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ): тоцилизумаб (200–400 мг), или олокизумаб (64–128 мг), или левилимаб (162–324 мг), или анакинра (200–400 мг), или сарилумаб (200–400 мг). Решение о проведении ГИБТ принималось индивидуально с учетом тяжести коронавирусной инфекции, наличия агранулоцитоза и риска присоединения вторичных бактериальных и грибковых инфекций. Доза препарата также выбиралась индивидуально с учетом тяжести течения коронавирусной инфекции и веса пациента.

В самом начале пандемии применялись такие препараты, как гидроксихлорохин и лопинавир/ритонавир, но к середине 2020 года они вышли из протоколов лечения COVID-19 в связи с накоплением данных об их низкой эффективности против коронавирусной инфекции и высокой токсичности.

Сопроводительная терапия включала антикоагулянтную терапию (низкомолекулярные гепарины в профилактических или лечебных дозах в зависимости от индивидуального риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений), инфузионную терапию, низкопоточную или высокопоточную оксигенотерапию, при наличии показаний – неинвазивную или инвазивную вентиляцию легких, антибактериальную терапию при присоединении вторичных бактериальных инфекций, противогрибковую терапию (при наличии показаний).

2.6.2. Противоопухолевая терапия у пациентов с острым лимфобластным лейкозом

В течение месяца до манифестации COVID-19 химиотерапию получали 45 пациентов с ОЛЛ. После индукционной терапии в стационар поступили 17 из них: 7 после индукции по протоколу Hyper-CVAD, 3 после первого индукционного курса по программе ОЛЛ-2016, 3 после первого индукционного курса по

программе ОЛЛ-2009, 1 после второго индукционного курса по программе ОЛЛ-2009, 1 после первой индукции по протоколу ОЛЛ-2009 для пациентов старше 55 лет, 1 после первой индукции по протоколу ALL-MB-2009 и 1 после второго индукционного курса по программе Ph+ ОЛЛ-2012m (пациент с Ph-позитивным ОЛЛ). Консолидирующую терапию до верификации COVID-19 получали 6 пациентов: 4 по протоколу Hyper-CVAD, 1 по протоколу ALL-MB-2015 (пятая консолидация) и 1 пациент с Ph-позитивным ОЛЛ по протоколу Ph+ ОЛЛ-2012 (пятая консолидация). Поддерживающая терапия проводилась 9 пациентам: семи по протоколу ОЛЛ-2016/ОЛЛ-2009, одному по протоколу ALL-MB-2015, а один пациент с Ph-позитивным В-ОЛЛ получал монотерапию нилотинибом. Трое пациентов получили блинатумомаб для эрадикации минимальной остаточной болезни.

Терапия рецидива ОЛЛ в течение месяца до госпитализации с COVID-19 проведена 9 пациентам. При позднем рецидиве троим проводилось лечение по схеме первого индукционного курса ОЛЛ-2016 и одному по схеме первого индукционного курса ОЛЛ-2009. Из четырех пациентов с ранним рецидивом В-ОЛЛ двое получали схему «бортезомиб + винкристин + митоксантрон + аспарагиназа + дексаметазон», двое – противорецидивный курс AALL07P1. Одному пациенту в связи с прогрессией Ph-позитивного В-ОЛЛ проводилась терапия блинатумомабом в комбинации с понатинибом. У одного пациента этап и протокол терапии по имеющейся медицинской документации установить не удалось.

На фоне активного течения коронавирусной инфекции химиотерапия проводилась 23 пациентам [133]. У 14 из них лечение было продолжено или возобновлено после курса, проведенного в течение месяца до манифестации COVID-19, 9 пациентов получали химиотерапию только в период госпитализации. Еще 6 пациентов не получали противоопухолевой терапии ни в один из этих периодов. Из 23 пациентов, получавших химиотерапию на фоне COVID-19, индукционную терапию получили 10: 8 по протоколу ОЛЛ-2016, 1 по протоколу Hyper-CVAD и 1 по протоколу ОЛЛ-2009 для пациентов старшей возрастной

группы. Консолидация проведена 2 пациентам (по протоколам ОЛЛ-2009 и Hyper-CVAD), поддерживающая терапия – 3 пациентам: двум по протоколу ОЛЛ-2016 и одному с Ph-позитивным В-ОЛЛ по протоколу Ph+ ОЛЛ-2012. Противорецидивную терапию получили 7 пациентов. Двум пациентам с первым поздним рецидивом В-ОЛЛ начата индукция по протоколу ОЛЛ-2016. Пациенту со вторым ранним рецидивом В-ОЛЛ и пациенту с третьим ранним рецидивом Т-ОЛЛ проводилась терапия по протоколу ЛБ-М-04, пациенту с первым ранним рецидивом В-ОЛЛ – по схеме «бортезомиб + винкристин + митоксантрон + аспарагиназа + дексаметазон». Пациенту с пятым рецидивом Ph-позитивного В-ОЛЛ проведена терапия «блинатумомаб + понатиниб», а пациенту с первым ранним рецидивом Ph-позитивного В-ОЛЛ ингибитор тирозинкиназы заменен на дазатиниб и продолжена терапия по протоколу Ph+ ОЛЛ-2012. Еще одному пациенту с положительным статусом МОБ продолжена терапия блинатумомабом [133]. Сводные данные представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Структура программной противоопухолевой терапии, проводившейся пациентам исследовательской группы

Этап программной противоопухолевой терапии	**Химиотерапия в течение месяца до манифестации COVID-19 (n = 45, протокол установлен у 44)**	**Химиотерапия на фоне активного течения COVID-19 (n = 23)**
Индукционная терапия	17 пациентов: 7 – Hyper-CVAD; 3 – «ОЛЛ-2016»; 4 – «ОЛЛ-2009»; 1 – «ОЛЛ-2009 55+»; 1 – «ALL-MB-2009»; 1 – «Ph+ ОЛЛ-2012m»	10 пациентов: 8 – «ОЛЛ-2016»; 1 – Hyper-CVAD; 1 – «ОЛЛ-2009 55+»
Консолидирующая терапия	6 пациентов: 4 – Hyper-CVAD; 1 – «ALL-MB-2015»; 1 – «Ph+ ОЛЛ-2012»	2 пациента: 1 – «ОЛЛ-2009»; 1 – Hyper-CVAD
Поддерживающая терапия	9 пациентов: 7 – «ОЛЛ-2016»/«ОЛЛ-2009»; 1 – «ALL-MB-2015»; 1 – монотерапия нилотинибом	3 пациента: 2 – «ОЛЛ-2016»; 1 – «Ph+ ОЛЛ-2012»
Терапия МОБ+	3 пациента: блинатумомаб	1 пациент: блинатумомаб

Продолжение Таблицы 2

Противорецидивная терапия	9 пациентов. Поздний рецидив: 3 – «ОЛЛ-2016»; 1 – «ОЛЛ-2009». Ранний рецидив: 2 – «бортезомиб + винкристин + митоксантрон + аспарагиназа + дексаметазон»; 2 – «AALL07P1»; 1 – «блинатумомаб + понатиниб»	7 пациентов. Поздний рецидив: 2 – «ОЛЛ-2016». Ранний рецидив: 2 – «ЛБ-М-04»; 1 – «бортезомиб + винкристин + митоксантрон + аспарагиназа + дексаметазон»; 1 – «блинатумомаб + понатиниб»; 1 – «Ph+ ОЛЛ-2012»
Примечание: Ph+ – Ph-позитивный острый лимфобластный лейкоз; МОБ+ – положительный статус минимальной остаточной (резидуальной) болезни; «ОЛЛ-2009», «ОЛЛ-2016», Hyper-CVAD, «Ph+ ОЛЛ-2012», «Ph+ ОЛЛ-2012m», «ALL-MB-2009», «ALL-MB-2015», «ЛБ-М-04», «AALL07P1» – протоколы противоопухолевой терапии острых лимфобластных лейкозов; n – число пациентов		

В 2020–2022 гг. в стационаре применялся эмпирический подход к программной противоопухолевой терапии при подтвержденной коронавирусной инфекции, сложившийся в течение 2020 г., до выхода отечественных рекомендаций по ведению пациентов онкогематологического профиля с COVID-19 [31]. Ранее он был описан на серии клинических случаев гемобластозов, пролеченных в ГКБ 52 в 2020–2021 гг. [135]. Решение о начале, приостановке или возобновлении терапии на тот момент принимал лечащий врач на основании двух основных критериев – статус основного заболевания и тяжесть COVID-19, которую оценивали по данным КТ органов грудной клетки и клинической картине инфекции. Также учитывали возраст, сопутствующие заболевания, клинико-лабораторные признаки «цитокинового шторма» и инфекционные осложнения. Обнаружение РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки само по себе не являлось основанием для отказа от химиотерапии [135]. Нетяжелым течением COVID-19 при принятии решения считали пневмонию КТ 0–2 при отсутствии дыхательной недостаточности или при дыхательной недостаточности 1 степени, тяжелым – пневмонию КТ 3–4 и/или дыхательную недостаточность 2–3 степени. У пациентов с впервые выявленным ОЛЛ или рецидивом при нетяжелом течении инфекции индукционную или противорецидивную терапию начинали без длительной отсрочки, в том числе на фоне сохраняющегося положительного результата ПЦР-теста на SARS-CoV-2. При вирусной пневмонии с дыхательной недостаточностью курс начинали после

регресса острых симптомов инфекции, снижения уровня СРБ и начального разрешения пневмонии по данным контрольной КТ [135]. При тяжелом течении инфекции, сепсисе и других жизнеугрожающих осложнениях цитостатическую и таргетную терапию не начинали, а начатую прерывали независимо от статуса лейкоза.

У пациентов в ремиссии сроки возобновления химиотерапии определялись этапом программного лечения. На этапе индукционной терапии (первая и вторая фазы индукции) химиотерапию возобновляли в максимально ранние сроки после стойкой нормализации температуры тела и снижения уровня СРБ. Консолидирующую и поддерживающую терапию приостанавливали до клинико-лабораторного разрешения коронавирусной инфекции, под которым понимали стойкую нормотермию, уменьшение или исчезновение кашля и одышки, отсутствие потребности в кислородной поддержке, отсутствие признаков активной вирусной пневмонии по данным контрольной КТ и снижение уровня маркеров системного воспаления. Таргетная терапия (ингибиторы тирозинкиназ, блинатумомаб) у пациентов в ремиссии при нетяжелом течении инфекции не прерывалась.

Отрицательный результат ПЦР-теста не был обязательным условием для возобновления противоопухолевой терапии. У части пациентов при стойкой нормотермии и снижении уровня СРБ химиотерапию возобновляли в ту же госпитализацию. При длительном выделении РНК SARS-CoV-2 без клинических и рентгенологических признаков активной инфекции курс проводили на фоне положительного результата ПЦР-теста, а наличие антител IgG к SARS-CoV-2 расценивали как дополнительный довод в пользу продолжения лечения [135].

2.7. Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с применением языка программирования Python 3.11 и библиотек pandas для обработки данных, statsmodels и scikit-learn для статистического анализа, lifelines для анализа «время до события» и matplotlib для

визуализации результатов. Логистическая регрессия с поправкой Фирта реализована с использованием библиотеки firthlogist (класс FirthLogisticRegression). Расчеты проводили в среде разработки DataSpell (JetBrains, версия 2023.2.2).

Форму распределения количественных переменных оценивали критерием Шапиро-Уилка. Распределение всех анализируемых количественных показателей отличалось от нормального, в связи с чем сравнения выполнялись непараметрическими методами, а количественные данные представлены в таблицах в виде медианы, межквартильного интервала [Q1; Q3] и диапазона значений, в тексте – в виде медианы и диапазона. Качественные данные представлены как абсолютная частота (n) и относительная частота (%). Для сравнения двух независимых групп по количественным показателям применяли критерий Манна-Уитни, категориальные переменные в таблицах 2 × 2 сравнивали с помощью точного критерия Фишера, в таблицах большей размерности – с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона либо, при малых ожидаемых частотах, точного критерия Фишера-Фримена-Холтона. Связь количественных показателей оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Пациенты группы сравнения были старше, а тяжесть COVID-19 зависела и от года госпитализации, поэтому прямое сравнение частот исходов могло отражать не сам диагноз ОЛЛ, а эти различия. В связи с этим межгрупповые различия по основным клиническим исходам дополнительно оценивали в скорректированных логистических моделях с заранее определенным набором ковариат: группа, возраст, индекс сопутствующей патологии и календарный год госпитализации. Календарный год включался в эти модели как категориальная переменная (2020 г. – референсная категория), поэтому каждая модель содержала пять параметров. Для исходов, число которых составляло менее 25, на один параметр приходилось от 4,0 до 4,8 события. При таком числе событий, а также когда исход в одной из подгрупп не встречается вовсе, обычная логистическая регрессия дает завышенные отношения шансов или не позволяет их рассчитать, поэтому использована поправка Фирта, дающая устойчивые оценки в этих условиях.

Для выявления предикторов госпитальной летальности и длительного выделения РНК SARS-CoV-2 проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ методом логистической регрессии с поправкой Фирта, применимой при малом объеме выборки и редких событиях. Число одновременно включаемых в многофакторную модель предикторов ограничивали исходя из требования не менее пяти событий на переменную. Для предикторов госпитальной летальности были сформированы две многофакторные модели с разными наборами предикторов: в первую были включены возраст, статус лейкоза и серологический статус при поступлении, во вторую – маркеры системного воспаления и тот же серологический показатель. Из моделей исключали переменные с выраженной мультиколлинеарностью, а также показатели, полностью или почти полностью разделяющие выборку и не допускающие устойчивой оценки. Длительным выделением РНК SARS-CoV-2 считалось сохранение положительного результата ПЦР-теста мазка из ротоглотки на SARS-CoV-2 на 14-е сутки и позднее от первого положительного результата ПЦР-теста. Культуральное исследование для подтверждения жизнеспособности вируса не проводилось, поэтому данный показатель характеризует выделение вирусной РНК и не позволяет судить о репликации вируса.

Для категоризации непрерывных переменных и определения клинически интерпретируемых пороговых значений использовали метод дерева решений (classification and regression tree, CART). Пороговое значение уровня С-реактивного белка определяли методом ROC-анализа (receiver operating characteristic) по максимуму индекса Юдена, площадь под ROC-кривой (AUC) рассчитывали с 95% доверительным интервалом по методу DeLong. Устойчивость порогового значения оценивали методом bootstrap (2000 повторных выборок) с коррекцией чувствительности и специфичности на оптимизм. Для оценки устойчивости многофакторных моделей выполнена их внутренняя валидация методом bootstrap (200 повторных выборок того же объема).

Коморбидность оценивали по индексу Charlson с поправкой на возраст. Для сравнения групп и для регрессионного анализа из индекса исключали 2 балла,

начисляемые за наличие лейкоза, и баллы, начисляемые за возраст (далее – индекс сопутствующей патологии). Баллы за лейкоз исключены потому, что в исходном виде индекс у всех пациентов исследовательской группы составляет не менее 2 баллов и частично дублирует принадлежность к группе. Баллы за возраст исключены потому, что возраст входит в модели отдельной переменной. Индекс сопутствующей патологии отражает только сопутствующие заболевания и использован во всех расчетах, тогда как индекс Charlson в исходном виде приведен в Таблицах 1 и 3 в качестве описательной характеристики групп.

Для оценки времени до получения отрицательного результата ПЦР и его сравнения между группами применяли анализ «время до события». Событием считалось достижение первого из двух последовательных отрицательных результатов ПЦР-теста, временем наблюдения – интервал от первого положительного результата ПЦР-теста до наступления события или окончания наблюдения. Часть пациентов не достигла отрицательного результата ПЦР-теста до момента летального исхода, поэтому для них длительность ПЦР-позитивности определялась как интервал от первого положительного результата до летального исхода, а сам летальный исход рассматривался как конкурирующее событие. Кумулятивную частоту достижения отрицательного результата ПЦР-теста оценивали методом Аалена-Йохансена, который учитывает, что умерший пациент этого результата достичь уже не может, поэтому доля достигших его не может превысить долю выживших. Кривые сравнивали критерием Грея – аналогом log-rank-теста для ситуации с конкурирующим событием. Дополнительно выполнены анализ с цензурированием летальных исходов и анализ с исключением пациентов, умерших до 14-х суток. В анализ времени до получения отрицательного результата ПЦР и в расчет частоты длительного выделения РНК SARS-CoV-2 включали только пациентов, у которых был зарегистрирован хотя бы один положительный результат ПЦР-теста (n = 106).

Госпитальную летальность рассчитывали как отношение числа пациентов, умерших за время госпитализации, к общему числу пациентов в группе. Началом наблюдения служила дата поступления в стационар, окончанием – дата выписки

или летального исхода. При анализе выживаемости методом Каплана-Мейера время отсчитывалось от даты поступления, а пациенты, выписанные живыми, не цензурировались на дату выписки и считались выжившими до окончания периода наблюдения, за который принята максимальная длительность госпитализации в исследовательской группе (79 суток). Переводов в другие медицинские организации в исследуемых группах не было, поэтому исход госпитализации известен для всех пациентов.

Причину смерти устанавливали по результатам патологоанатомического исследования. Для анализа каждому летальному исходу присваивалась одна ведущая категория по непосредственной причине смерти, указанной в патологоанатомическом диагнозе. Выделяли три категории: тяжелое течение COVID-19 с прогрессирующей дыхательной недостаточностью и ОРДС, сепсис и септический шок, прогрессию ОЛЛ.

Анализ госпитальной выживаемости в исследовательской группе проводился методом Каплана-Мейера с построением кривых выживаемости в зависимости от проведения программной противоопухолевой химиотерапии в течение месяца до манифестации COVID-19 и на фоне активного течения коронавирусной инфекции, сравнение кривых выполнялось при помощи log-rank-теста. Проведение химиотерапии в период госпитализации представляет собой событие, отсроченное относительно момента поступления, поэтому дополнительно выполнен анализ с отсроченной точкой отсчета.

Для характеристики применявшегося подхода к назначению программной противоопухолевой терапии на фоне COVID-19 исследовательская группа была стратифицирована по статусу лейкоза (ремиссия, включая положительный статус минимальной остаточной болезни, и статус вне ремиссии – впервые выявленный ОЛЛ или рецидив) и по тяжести инфекции (пневмония КТ 3–4 и/или дыхательная недостаточность 2–3 степени против остальных случаев). В каждой подгруппе рассчитывали частоту проведения химиотерапии и долю пациентов, у которых фактическая тактика соответствовала описанному подходу. Сепсис в критерий

тяжести при этом анализе не включали, так как у части пациентов он развивался после начала химиотерапии, в период миелотоксического агранулоцитоза.

Анализ выполнялся по полным наблюдениям, восстановление пропущенных значений не проводилось, для каждого показателя указано число пациентов, по которым он был доступен. Расчет необходимого объема выборки не проводился: в исследовательскую группу включены все пациенты с ОЛЛ, соответствовавшие критериям отбора за анализируемый период, а группа сравнения сформирована в том же объеме. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В главе представлены результаты анализа данных 120 пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией, проходивших лечение в гематологических отделениях ГКБ № 52 с февраля 2020 г. по декабрь 2022 г.: 60 пациентов с ОЛЛ и 60 пациентов без онкогематологических заболеваний. Основные результаты диссертационной работы опубликованы в: двух оригинальных статьях автора [133, 134], статье, в которой описан подход к проведению специфической противоопухолевой терапии у пациентов с гемобластозами и COVID-19 на примере клинических случаев [135], а предварительные результаты диссертационной работы опубликованы в тезисах конгресса Европейской гематологической ассоциации 2023 г. [136]. Также по теме диссертации опубликован обзор литературы, обобщающий опыт трех лет пандемии коронавирусной инфекции [22].

3.1. Сравнительный анализ исследовательской группы и группы сравнения

Сравнительная характеристика групп представлена в Таблице 3. По полу и году госпитализации группы были сопоставимы ($p = 0,583$ и $p = 0,974$ соответственно). Сопоставимость по возрасту достигнута не была: медиана возраста в группе ОЛЛ составила 42 года против 53 лет в группе сравнения ($p = 0,004$). Данное различие, наиболее вероятно, обусловлено тем, что в группе сравнения в госпитализации нуждались, как правило, пациенты старшего возраста, тогда как пациентов с ОЛЛ госпитализировали в связи с наличием гемобластоза вне зависимости от тяжести течения COVID-19 [134].

Индекс коморбидности Charlson в группе ОЛЛ был выше (медиана 2 балла против 1 балла; $p < 0,001$). Однако 2 балла в этой шкале начисляются за само наличие гемобластоза и еще по одному баллу за каждое десятилетие жизни после 50 лет, поэтому у пациентов с ОЛЛ индекс не может быть ниже 2 баллов даже при отсутствии сопутствующих заболеваний. При исключении баллов за лейкоз и за

возраст медиана индекса сопутствующей патологии составила 0 баллов в обеих группах (p = 0,439), хотя бы одно учитываемое индексом заболевание было у 18 пациентов с ОЛЛ (30,0%) и у 23 пациентов группы сравнения (38,3%; p = 0,442). По сопутствующей патологии группы были сопоставимы и различались прежде всего по возрасту.

Частота лихорадки выше 39°C при поступлении в группах не различалась (25,0 и 23,3%; p = 1,000). Уровни маркеров системного воспаления у пациентов с ОЛЛ были значимо выше: медиана С-реактивного белка составила 113 против 25 мг/л, лактатдегидрогеназы – 463 против 286 Ед/л, ферритина – 803 против 375 мкг/л (для всех показателей p < 0,001). Уровень ферритина при поступлении был определен у 42 пациентов с ОЛЛ и у 47 пациентов группы сравнения.

По общему распределению степеней тяжести вирусной пневмонии, которая оценивалась как максимальная за период госпитализации, группы значимо не различались (p = 0,117). При этом пневмония крайне-тяжелой степени (КТ-4) была выявлена у 10 пациентов с ОЛЛ (16,7%) и только у 2 пациентов группы сравнения (3,3%). Распределение по степени дыхательной недостаточности различалось (p < 0,001). Дыхательная недостаточность не развилась у сопоставимого числа пациентов в обеих группах (63,3 и 65,0%), ДН 1–2 степени регистрировалась преимущественно в группе сравнения, а ДН 3 степени, потребовавшая инвазивной вентиляции легких, – только у пациентов с ОЛЛ (14 пациентов, 23,3%).

Таблица 3 – Сравнительная характеристика исследовательской группы и группы сравнения

Показатель	**Группа ОЛЛ (n = 60)**	**Группа сравнения (n = 60)**	**p**
Показатели при поступлении в стационар			
Мужчины, n (%)	30 (50,0)	34 (56,7)	0,583
Женщины, n (%)	30 (50,0)	26 (43,3)	0,583
Возраст, медиана [Q1; Q3] (диапазон), лет	42 [30; 53] (18–77)	53 [38; 65] (20–83)	0,004
Год госпитализации			0,974
2020, n (%)	24 (40,0)	25 (41,7)	

Продолжение Таблицы 3

2021, n (%)	16 (26,7)	15 (25,0)	
2022, n (%)	20 (33,3)	20 (33,3)	
Индекс коморбидности Charlson с поправкой на возраст, медиана [Q1; Q3] (диапазон), баллов	2 [2; 4] (2–9)	1 [0; 3] (0–13)	< 0,001
Индекс сопутствующей патологии, медиана [Q1; Q3] (диапазон), баллов	0 [0; 1] (0–5)	0 [0; 1] (0–9)	0,439
Лихорадка выше 39 °C, n (%)	15 (25,0)	14 (23,3)	1,000
Вакцинация против COVID-19, n/N (%)	8/44 (18,2)	13/60 (21,7)	0,806
С-реактивный белок, медиана [Q1; Q3] (диапазон), мг/л	113 [34; 242] (0–442)	25 [12; 90] (0,3–219)	< 0,001
Лактатдегидрогеназа, медиана [Q1; Q3] (диапазон), Ед/л	463 [270; 666] (144–9316)	286 [224; 386] (150–830)	< 0,001
Ферритин, медиана [Q1; Q3] (диапазон), мкг/л	n = 42 803 [683; 1472] (32–3952)	n = 47 375 [138; 689] (33–2264)	< 0,001
Показатели за период госпитализации			
Степень тяжести вирусной пневмонии по данным компьютерной томографии, максимальная			0,117
КТ-0, n (%)	15 (25,0)	12 (20,0)	
КТ-1, n (%)	13 (21,7)	17 (28,3)	
КТ-2, n (%)	13 (21,7)	19 (31,7)	
КТ-3, n (%)	9 (15,0)	10 (16,7)	
КТ-4, n (%)	10 (16,7)	2 (3,3)	
Степень дыхательной недостаточности, максимальная			< 0,001
ДН-0, n (%)	38 (63,3)	39 (65,0)	
ДН-1, n (%)	5 (8,3)	14 (23,3)	
ДН-2, n (%)	3 (5,0)	7 (11,7)	
ДН-3, n (%)	14 (23,3)	0 (0,0)	
Примечание: КТ – компьютерная томография; ДН – дыхательная недостаточность; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; n – число пациентов, у которых показатель был доступен			

3.2. Особенности клинического течения новой коронавирусной инфекции в исследуемых группах

У пациентов с ОЛЛ коронавирусная инфекция протекала тяжелее (Таблица 4). Медиана длительности госпитализации составила 12,5 суток (диапазон 3–79) против 8,5 суток (диапазон 4–56) в группе сравнения ($p = 0,004$).

Агранулоцитоз (абсолютное число нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9$/л либо число лейкоцитов менее $1,0 \times 10^9$/л) за период госпитализации развился у 32 пациентов с ОЛЛ (53,3%) и у 1 пациента группы сравнения (1,7%; $p < 0,001$), что связано как с опухолевой, так и с миелотоксической природой цитопении. Также в группе ОЛЛ значимо глубже была лимфопения: медиана минимального числа лимфоцитов составила $0,3 \times 10^9$/л против $0,9 \times 10^9$/л ($p < 0,001$); данный показатель был доступен у 48 пациентов с ОЛЛ и у всех пациентов группы сравнения.

Вторичные бактериальные инфекции были зафиксированы у 66,7% пациентов с ОЛЛ и у 50,0% пациентов группы сравнения, различие не достигло статистической значимости ($p = 0,095$). Однако бактериемия и сепсис развивались преимущественно при ОЛЛ: у 18 пациентов (30,0%) против 2 (3,3%; $p < 0,001$). Возбудитель был выделен из крови у 9 из 18 пациентов с ОЛЛ с сепсисом или бактериемией: грамотрицательная флора – у 8 (Klebsiella pneumoniae – у 3, Escherichia coli – у 2, Pseudomonas aeruginosa – у 1, Burkholderia cepacia – у 1, неидентифицированные грамотрицательные бактерии – у 2), Enterococcus faecium – у 3, из них у 2 в сочетании с грамотрицательной флорой. У одного пациента из крови были выделены одновременно три возбудителя: K. pneumoniae, E. coli и E. faecium. Вторичные грибковые инфекции, в основном инвазивный аспергиллез и кандидоз различных локализаций, в том числе инвазивный, выявлены у 22 пациентов с ОЛЛ (36,7%) и у 2 пациентов группы сравнения (3,3%; $p < 0,001$). Перевод в ОРИТ потребовался 20 пациентам с ОЛЛ (33,3%) и 2 пациентам группы сравнения (3,3%; $p < 0,001$). Искусственная вентиляция легких проводилась 14 пациентам с ОЛЛ (23,3%), в группе сравнения она не потребовалась никому.

По частоте назначения противовирусной терапии и вирус-нейтрализующих моноклональных антител группы не различались (p = 0,837 и p = 0,845). Генно-инженерная биологическая терапия чаще применялась в группе сравнения (70,0% против 50,0%; p = 0,040), так как у пациентов с ОЛЛ ее назначение часто ограничивало наличие агранулоцитоза.

Таблица 4 – Внутригоспитальные осложнения, интенсивная терапия и лечение COVID-19 у пациентов исследовательской группы и группы сравнения

Показатель	**Группа ОЛЛ (n = 60)**	**Группа сравнения (n = 60)**	**p**
Длительность госпитализации, медиана [Q1; Q3] (диапазон), сутки	12,5 [7; 20] (3–79)	8,5 [7; 10] (4–56)	0,004
Осложнения			
Агранулоцитоз за период госпитализации, n (%)	32 (53,3)	1 (1,7)	< 0,001
Лимфоциты, минимальное значение за период госпитализации, медиана [Q1; Q3] (диапазон), ×10⁹/л	n = 48 0,3 [0,1; 0,5] (0–4,4)	n = 60 0,9 [0,6; 1,3] (0,2–3,0)	< 0,001
Вторичная бактериальная инфекция, n (%)	40 (66,7)	30 (50,0)	0,095
Сепсис / бактериемия, n (%)	18 (30,0)	2 (3,3)	< 0,001
Вторичная грибковая инфекция, n (%)	22 (36,7)	2 (3,3)	< 0,001
Интенсивная терапия			
Госпитализация в ОРИТ, n (%)	20 (33,3)	2 (3,3)	< 0,001
Искусственная вентиляция легких, n (%)	14 (23,3)	0 (0,0)	< 0,001
Терапия COVID-19			
Противовирусная терапия, n (%)	17 (28,3)	15 (25,0)	0,837
Вирус-нейтрализующие моноклональные антитела, n (%)	20 (33,3)	18 (30,0)	0,845
Генно-инженерная биологическая терапия, n (%)	30 (50,0)	42 (70,0)	0,040
Примечание: ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; n – число пациентов, у которых показатель был доступен			

Чтобы учесть различия групп по возрасту и году госпитализации, для каждого исхода построена логистическая модель, в которую наряду с группой

включены возраст, индекс сопутствующей патологии и календарный год госпитализации (Таблица 5).

Таблица 5 – Скорректированный анализ связи диагноза острого лимфобластного лейкоза с клиническими исходами COVID-19 (объединенная когорта)

Исход	**Число событий**	**ОШ для диагноза ОЛЛ**	**95% ДИ**	**p**
Вирусная пневмония КТ 3–4	31	3,32	1,25–9,64	0,015
Дыхательная недостаточность 2–3 степени	24	5,97	1,97–21,03	0,001
Госпитализация в ОРИТ	22	22,16	5,63–131,16	< 0,001
Сепсис / бактериемия	20	24,22	5,68–160,71	< 0,001
Вторичная грибковая инфекция	24	15,69	4,24–94,50	< 0,001
Длительное выделение РНК SARS-CoV-2 (≥ 14 суток) [a]	35	3,91	1,39–12,09	0,009
Примечание: ОШ – отношение шансов, приведены с поправкой на возраст, индекс сопутствующей патологии и календарный год госпитализации; ДИ – доверительный интервал; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; КТ – компьютерная томография; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии. Каждая модель включала диагноз ОЛЛ, возраст, индекс сопутствующей патологии и календарный год госпитализации. [a] Модель построена по 106 пациентам с лабораторно подтвержденной инфекцией (60 пациентов с ОЛЛ и 46 пациентов группы сравнения), остальные модели – по 120 пациентам				

После поправки на возраст, сопутствующую патологию и год госпитализации различия по частоте дыхательной недостаточности 2–3 степени, госпитализации в ОРИТ, сепсиса или бактериемии и вторичных грибковых инфекций сохранились. Для вирусной пневмонии КТ 3–4 значимое различие появилось только после поправки: при прямом сравнении она была выявлена у 19 пациентов с ОЛЛ (31,7%) и у 12 пациентов группы сравнения (20,0%; p = 0,210). Пациенты с ОЛЛ были моложе (медиана возраста 42 года против 53 лет), а в исследованной когорте шансы развития пневмонии КТ 3–4 увеличивались с возрастом (ОШ 1,04 на каждый год; p = 0,013). Поэтому при прямом сравнении более молодой возраст пациентов с ОЛЛ частично компенсировал повышенный риск, связанный с самим лейкозом. После поправки на возраст ОЛЛ оказался связан

с пневмонией КТ 3–4 (ОШ 3,32). В этих же моделях, построенных для объединенной когорты, возраст независимо от диагноза ОЛЛ был связан с тяжестью вирусной пневмонии, дыхательной недостаточностью, потребностью в интенсивной терапии и развитием сепсиса, но не с длительностью ПЦР-позитивности и не с частотой грибковых осложнений.

Также выполнен анализ чувствительности, ограниченный случаями с лабораторным подтверждением инфекции (U07.1, n = 106). Все ассоциации сохранились: вирусная пневмония КТ 3–4 (ОШ 2,96; 95% ДИ 1,05–9,28), дыхательная недостаточность 2–3 степени (ОШ 4,40; 95% ДИ 1,43–15,66), госпитализация в ОРИТ (ОШ 17,07; 95% ДИ 4,28–102,43), сепсис или бактериемия (ОШ 19,31; 95% ДИ 4,43–131,93), вторичная грибковая инфекция (ОШ 11,89; 95% ДИ 3,18–72,71).

3.3. Исходы новой коронавирусной инфекции и структура госпитальной летальности

Госпитальная летальность в группе ОЛЛ составила 25,0% (15 из 60 пациентов), в группе сравнения летальных исходов не было ($p < 0,001$) [133, 134]. По годам пандемии летальность распределялась неравномерно: 41,7% (10 из 24) в 2020 г., 31,3% (5 из 16) в 2021 г., а в 2022 г. среди 20 госпитализированных пациентов с ОЛЛ не умер ни один (Таблица 6). Такая динамика может быть связана со сменой доминирующих вариантов SARS-CoV-2 и появлением варианта Omicron, а также с накоплением клинического опыта и появлением этиотропных противовирусных препаратов, вирус-нейтрализующих моноклональных антител и средств патогенетической терапии.

Непосредственной причиной смерти у 9 из 15 пациентов (60,0%) явилось тяжелое течение COVID-19 с прогрессирующей дыхательной недостаточностью и ОРДС, у 4 (26,7%) – сепсис и септический шок на фоне нейтропении, у 2 (13,3%) – прогрессия ОЛЛ. Исследование аутопсийного материала на РНК SARS-CoV-2

методом ПЦР выполнено у 7 умерших, у 6 из них получен положительный результат.

Таблица 6 – Исходы COVID-19 в исследовательской группе и группе сравнения

Показатель	**Группа ОЛЛ (n = 60)**	**Группа сравнения (n = 60)**	**p**
Госпитальная летальность, n (%)	15 (25,0)	0 (0,0)	< 0,001
в 2020 г., n / N (%)	10 / 24 (41,7)	0 / 25 (0,0)	–
в 2021 г., n / N (%)	5 / 16 (31,3)	0 / 15 (0,0)	–
в 2022 г., n / N (%)	0 / 20 (0,0)	0 / 20 (0,0)	–
Выделение РНК SARS-CoV-2 ≥ 14 суток, n (%)	25 (41,7)	10 из 46 (21,7)	0,038
Длительность ПЦР-позитивности, медиана [Q1; Q3] (диапазон), сутки	n = 60 10,5 [5; 21] (2–48)	n = 46 7 [4; 11] (1–40)	0,010
Уровень анти-SARS-CoV-2 IgG к моменту исхода менее 50 ЕД/мл, n (%)	26 (43,3)	9 из 40 (22,5)	0,035
Примечание: ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; n / N – число событий / общее число пациентов			

Помимо госпитальной летальности, со статусом основного заболевания на момент госпитализации было связано большинство показателей тяжести течения коронавирусной инфекции (Таблица 7).

Таблица 7 – Клинические исходы COVID-19 в зависимости от статуса острого лимфобластного лейкоза на момент госпитализации (n = 60)

Исход	**Вне ремиссии (n = 31), n (%)**	**Ремиссия (n = 29), n (%)**	**p**
Летальный исход	15 (48,4)	0 (0,0)	< 0,001
Вирусная пневмония КТ 3–4	14 (45,2)	5 (17,2)	0,027
Дыхательная недостаточность 2–3 степени	15 (48,4)	2 (6,9)	< 0,001
Госпитализация в ОРИТ	16 (51,6)	4 (13,8)	0,003
Сепсис / бактериемия	17 (54,8)	1 (3,4)	< 0,001
Длительное выделение РНК SARS-CoV-2 (≥ 14 суток)	16 (51,6)	9 (31,0)	0,124

Частота длительного выделения РНК SARS-CoV-2 у пациентов вне ремиссии и в ремиссии ОЛЛ значимо не различалась (51,6 и 31,0%; p = 0,124).

3.4. Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ предикторов госпитальной летальности у пациентов с острым лимфобластным лейкозом

Для выявления предикторов госпитальной летальности проведен однофакторный и многофакторный анализ методом логистической регрессии с поправкой Фирта. В однофакторный анализ включены общие характеристики пациентов, характеристики основного заболевания, показатели тяжести COVID-19, лабораторные маркеры воспаления, серологические показатели, вторичные инфекции и год пандемии. Полные результаты приведены в Таблице 8, ниже описаны значимые ассоциации.

С летальным исходом был значимо связан возраст (p = 0,019). Медиана возраста умерших составила 48 лет (диапазон 35–77) против 38 лет (диапазон 18–71) у выписанных. Пороговое значение, найденное методом дерева решений, составило 34 года: ни один из 18 пациентов моложе 34 лет не умер, тогда как среди 42 пациентов более старшего возраста умерли 15 (p = 0,002). Различие по полу статистической значимости не достигло (p = 0,054): умерли 4 из 30 женщин (13,3%) и 11 из 30 мужчин (36,7%).

Наиболее выраженную связь с исходом имел статус ОЛЛ. Из 29 пациентов в клинико-гематологической ремиссии не умер никто, среди 31 пациента вне ремиссии умерли 15 (48,4%; p < 0,001). Шансы летального исхода значимо повышали и рецидив ОЛЛ (p = 0,006), при котором умерли 7 из 12 пациентов (58,3%), и впервые выявленный ОЛЛ (p = 0,043), при котором умерли 8 из 19 (42,1%).

Из показателей тяжести COVID-19 с летальным исходом были связаны пневмония КТ-4, дыхательная недостаточность 3 степени и госпитализация в ОРИТ (для всех p < 0,001). Из 10 пациентов с КТ-4 умерли 9, из 14 пациентов на

инвазивной вентиляции легких не выжил ни один. При пневмонии КТ 1–2, наоборот, отмечалось снижение шансов летального исхода (p = 0,006).

Из лабораторных маркеров наиболее сильным предиктором был уровень С-реактивного белка: каждые 10 мг/л увеличивали шансы неблагоприятного исхода на 14% (p < 0,001). Медиана у умерших составила 338 мг/л (диапазон 124–442) против 58 мг/л (диапазон 0–367) у выписанных. Площадь под ROC-кривой составила 0,888 (95% ДИ 0,803–0,973; p < 0,001). Пороговое значение, найденное методом ROC-анализа по максимуму индекса Юдена, составило 120 мг/л. Ни один из 32 пациентов с уровнем С-реактивного белка при поступлении ниже 120 мг/л не умер, тогда как среди 28 пациентов с уровнем СРБ выше 120 мг/л умерли 15 (53,6%; p < 0,001). Чувствительность данного порога составила 100%, специфичность – 71,1%. Отношение шансов для него не рассчитывалось, так как ниже порога летальных исходов не было. При bootstrap-валидации (2000 повторных выборок) пороговое значение воспроизводилось в 57% выборок, в остальных смещалось в сторону более высоких значений, но ни разу не опускалось ниже найденного значения. После коррекции на оптимизм чувствительность составила 94%, специфичность – 70%. По-видимому, найденное значение устойчиво как нижняя граница, ниже которой риск летального исхода минимален, но как порог выделения пациентов с наиболее высоким риском оно менее надежно. Также с госпитальной летальностью была связана глубина лимфопении (p = 0,006): медиана минимального числа лимфоцитов у умерших составила 0,1 × 10^9/л против 0,4 × 10^9/л у выписанных. Среди 17 пациентов, у которых число лимфоцитов не опускалось ниже порогового значения 0,45 × 10^9/л, летальных исходов не было, среди 31 пациента с более глубокой лимфопенией умерли 12 (p = 0,002).

Серонегативность при поступлении (уровень анти-SARS-CoV-2 IgG менее 20 ЕД/мл, то есть ниже порога положительного результата тест-системы) сопровождалась десятикратным увеличением шансов летального исхода (p = 0,002). Среди 36 серонегативных пациентов умерли 14, среди 24 серопозитивных – 1. Уровень IgG к моменту исхода госпитализации менее 50 ЕД/мл, то есть ниже

условного порога сформировавшегося гуморального ответа, также был связан с госпитальной летальностью (p = 0,001).

Значимыми были и вторичные инфекции. Из 20 пациентов без вторичной бактериальной инфекции не умер никто (p < 0,001). При сепсисе или бактериемии умерли 13 из 18 пациентов, без сепсиса – 2 из 42 (p < 0,001). Присоединение грибковой инфекции также повышало шансы летального исхода (p = 0,036). Госпитализация в 2020 г. была связана с повышением шансов летального исхода (p = 0,007), а среди 20 пациентов, госпитализированных в 2022 г., летальных исходов не было (p < 0,001).

Применение генно-инженерной биологической терапии значимой связи с летальным исходом не показало (p = 0,058). Данные препараты назначали пациентам с более выраженным системным воспалением и более тяжелым течением инфекции, поэтому судить об их влиянии на исход по результатам однофакторного анализа нельзя.

Остальные переменные статистической значимости не показали (Таблица 8). В их числе Ph-позитивный и Т-клеточный варианты ОЛЛ, алло-ТГСК в анамнезе, индекс сопутствующей патологии, проведение химиотерапии в течение месяца до COVID-19 и на фоне инфекции, лихорадка выше 39°C при поступлении, уровни лактатдегидрогеназы и ферритина, агранулоцитоз и его длительность, длительность выделения РНК SARS-CoV-2 и уровень IgM при поступлении.

В многофакторную модель включали только показатели, доступные на момент поступления. При 15 летальных исходах число предикторов было ограничено тремя исходя из требования не менее пяти событий на переменную для обеспечения устойчивости результатов модели. Исключены показатели, разделяющие выборку полностью или почти полностью (клинико-гематологическая ремиссия, КТ-4, дыхательная недостаточность 3 степени, госпитализация в ОРИТ, вторичная бактериальная инфекция, 2022 год), а также переменные, которые характеризуют уже развившееся осложнение или отбор пациентов для терапии (сепсис, генно-инженерная биологическая терапия). Уровень С-реактивного белка измерялся при поступлении и характеризует

исходную тяжесть инфекции, однако в данную модель он не включался: при ограничении в три предиктора приоритет был отдан возрасту, статусу лейкоза и серологическому статусу при поступлении, а лабораторные маркеры тяжести оценены в отдельной модели. Женский пол, связь которого с исходом при однофакторном анализе не достигла статистической значимости (p = 0,054), в модель не включался.

Все три переменные итоговой модели сохранили самостоятельную связь с исходом. Независимыми предикторами госпитальной летальности у пациентов с ОЛЛ и COVID-19 явились рецидив заболевания на момент госпитализации (p = 0,006; ОШ 8,65; 95% ДИ 1,84–52,00), серонегативность при поступлении (IgG менее 20 ЕД/мл; p = 0,005; ОШ 9,45; 95% ДИ 1,83–97,14) и возраст (p = 0,008; ОШ 1,07; 95% ДИ 1,02–1,13 на каждый год жизни). Все три показателя известны уже при поступлении и могут использоваться для ранней стратификации риска.

Устойчивость модели проверена методом bootstrap (200 повторных выборок). AUC модели составила 0,895, после коррекции на оптимизм – 0,876, то есть выраженного переобучения выявлено не было.

Таблица 8 – Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ предикторов госпитальной летальности у пациентов с острым лимфобластным лейкозом и COVID-19 (n = 60)

Предиктор	**Однофакторный анализ**			**Многофакторный анализ**		
	p	**ОШ**	**95% ДИ**	**p**	**ОШ**	**95% ДИ**
Общие характеристики						
Возраст (на каждый год)	0,019	1,5	1,07–1,9	0,008	1,07	1,02–1,13
Женский пол	0,054	0,26	0,07–0,96	–	–	–
Длительность госпитализации	0,829	1,004	0,96–1,04	–	–	–
Индекс сопутствующей патологии	0,962	0,99	0,60–1,50	–	–	–
Характеристика основного заболевания						
Ph-позитивный В-ОЛЛ	0,690	1,35	0,3–6,08	–	–	–
Т-ОЛЛ	0,673	0,75	0,17–2,72	–	–	–
Алло-ТГСК в анамнезе	0,533	0,63	0,11–2,55	–	–	–

Продолжение Таблицы 8

Клинико-гематологическая ремиссия	< 0,001	0,018 [a]	0,000–0,15	–	–	–
Рецидив ОЛЛ	0,006	6,98	1,76–27,71	0,006	8,65	1,84–52,00
Впервые выявленный ОЛЛ	0,043	3,53	1,04–11,97	–	–	–
Химиотерапия за месяц до COVID-19	0,607	1,45	0,34–6,06	–	–	–
Химиотерапия во время COVID-19	0,288	0,49	0,13–1,80	–	–	–
Тяжесть течения COVID-19						
КТ-1–2	0,006	0,16	0,029–0,62	–	–	–
КТ-3	0,156	2,9	0,66–12,70	–	–	–
КТ-4	< 0,001	4,18 [a]	1,95–6,42	–	–	–
Дыхательная недостаточность 3 степени	< 0,001	14,41 [a]	2,13–109,97	–	–	–
Госпитализация в ОРИТ	< 0,001	13,94 [a]	2,05 – 100,71	–	–	–
Лихорадка выше 39 °C при поступлении	0,393	1,74	0,48–6,31	–	–	–
Лабораторные показатели						
Уровень СРБ (на каждые 10 мг/л)	< 0,001	1,14	1,07–1,23	–	–	–
Уровень ЛДГ (на каждые 100 Ед/л)	0,060	1,04	1,00–1,14	–	–	–
Уровень ферритина (на каждые 100 мкг/л) (n = 42)	0,934	1,00	0,94–1,06	–	–	–
Лимфоциты, минимум за госпитализацию (на каждые 0,1 × 10^9/л) (n = 48)	0,006	0,60	0,34–0,88	–	–	–
Осложнения						
Агранулоцитоз	0,081	3,14	0,86–11,36	–	–	–
Длительность агранулоцитоза	0,138	1,06	0,97–1,16	–	–	–
Вторичная бактериальная инфекция	< 0,001	14,92 [a]	3,01–118,2	–	–	–
Сепсис / бактериемия	< 0,001	3,95	2,19–5,70	–	–	–
Вторичная грибковая инфекция	0,036	3,69	1,9–12,47	–	–	–
Вирусологические и серологические показатели						
Длительность выделения РНК SARS-CoV-2	0,078	1,05	0,89–1,11	–	–	–

Продолжение Таблицы 8

IgM при поступлении < 2 ЕД/мл	0,206	0,25	0,02–2,13	–	–	–
IgG при поступлении < 20 ЕД/мл	0,002	10,10	2,19–97,48	0,005	9,45	1,83–97,14
IgG на момент исхода < 50 ЕД/мл	0,001	7,76	2,21–34,18	–	–	–
Терапия и год пандемии						
Терапия ГИБТ	0,058	0,76	0,37–3,64	–	–	–
Год пандемии: 2020	0,007	6,09	1,64–22,49	–	–	–
Год пандемии: 2021	0,863	1,12	0,29–4,25	–	–	–
Год пандемии: 2022	< 0,001	0,040 [a]	0,000–0,33	–	–	–

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; КТ – компьютерная томография; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия; n – число пациентов, у которых показатель был доступен; «–» – переменная не включалась в многофакторный анализ. [a] – предиктор разделяет выборку полностью или почти полностью: в одной из подгрупп не было летальных исходов либо выживших или их число было единичным, поэтому отношение шансов указывает только направление связи и не может быть интерпретировано как величина эффекта

Так как при 15 летальных исходах число предикторов в одной модели ограничено тремя, лабораторные и серологические показатели, доступные при поступлении, оценены в отдельной модели (Таблица 9). Обе модели построены на одной выборке и различаются набором предикторов: в первую вошли возраст, рецидив ОЛЛ и уровень анти-SARS-CoV-2 IgG при поступлении, во вторую – уровни С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы и тот же серологический показатель. Во второй модели самостоятельную связь с неблагоприятным исходом сохранили уровень С-реактивного белка ($p < 0,001$; ОШ 1,13; 95% ДИ 1,06–1,25 на каждые 10 мг/л) и серонегативность при поступлении ($p = 0,018$; ОШ 8,86; 95% ДИ 1,41–113,63), тогда как уровень лактатдегидрогеназы значимости не показал ($p = 0,939$). В связи с этим сочетание выраженного системного воспаления и серонегативности при поступлении может использоваться для выделения пациентов с ОЛЛ с наиболее высоким риском неблагоприятного исхода. AUC этой модели составила 0,908, после коррекции на оптимизм по результатам bootstrap-валидации – 0,898.

Таблица 9 – Многофакторный регрессионный анализ лабораторных и серологических предикторов госпитальной летальности, доступных на момент поступления в стационар, у пациентов с острым лимфобластным лейкозом и COVID-19 (n = 60)

Предиктор	**p**	**ОШ**	**95% ДИ**
Уровень С-реактивного белка (на каждые 10 мг/л)	< 0,001	1,13	1,06–1,25
Уровень лактатдегидрогеназы (на каждые 100 Ед/л)	0,939	1,00	0,96–1,21
Анти-SARS-CoV-2 IgG при поступлении < 20 ЕД/мл	0,018	8,86	1,41–113,63
Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал			

Уровень анти-SARS-CoV-2 IgG вошел в обе многофакторные модели, уровень С-реактивного белка – в модель лабораторных показателей, а статус лейкоза был наиболее сильно связан с исходом при однофакторном анализе. Все три показателя известны в первые сутки госпитализации, поэтому дополнительно рассмотрено их сочетание. Пациенты были распределены на три группы: группа низкого риска – пациенты, находящиеся в клинико-гематологической ремиссии; группа промежуточного риска – пациенты, находящиеся вне ремиссии при уровне анти-SARS-CoV-2 IgG 20 ЕД/мл и выше и (или) уровне С-реактивного белка 120 мг/л и ниже; группа высокого риска – пациенты, находящиеся вне ремиссии при сочетании уровня IgG ниже 20 ЕД/мл с уровнем С-реактивного белка выше 120 мг/л. Оба лабораторных показателя были доступны у всех 60 пациентов исследовательской группы.

Госпитальная летальность в трех группах составила 0,0%, 7,1% и 82,4% ($p < 0,001$). Различались и остальные показатели тяжести: госпитализация в отделение реанимации потребовалась 4 из 29 пациентов первой группы, 2 из 14 пациентов второй группы и 14 из 17 пациентов третьей группы, инвазивная вентиляция легких – 0, 1 и 13 пациентам, сепсис или бактериемия развились у 1, 4 и 13 пациентов соответственно. Распределение пациентов и исходы представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Госпитальная летальность у пациентов с острым лимфобластным лейкозом и COVID-19 в зависимости от сочетания факторов, доступных при поступлении (n = 60)

Группа риска при поступлении	**Число пациентов**	**Летальный исход, n (%)**	**95% ДИ, %**
Низкого риска: клинико-гематологическая ремиссия острого лимфобластного лейкоза	29	0 (0,0)	0,0–11,9
Промежуточного риска: вне ремиссии, уровень анти-SARS-CoV-2 IgG 20 ЕД/мл и выше и (или) уровень С-реактивного белка 120 мг/л и ниже	14	1 (7,1)	0,2–33,9
Высокого риска: вне ремиссии, уровень анти-SARS-CoV-2 IgG ниже 20 ЕД/мл и уровень С-реактивного белка выше 120 мг/л	17	14 (82,4)	56,6–96,2
Примечание: Различия между тремя группами оценены точным критерием Фишера–Фримена–Холтона, $p < 0,001$; n – число пациентов; ДИ – доверительный интервал			

Из 22 пациентов вне ремиссии с уровнем С-реактивного белка выше 120 мг/л умерли 15, тогда как среди 9 пациентов вне ремиссии с уровнем С-реактивного белка 120 мг/л и ниже летальных исходов не было. Такое сочетание показателей может использоваться для выделения пациентов, нуждающихся в наиболее интенсивном наблюдении и лечении, уже в первые сутки госпитализации.

3.5. Тактика программной противоопухолевой терапии на фоне новой коронавирусной инфекции и ее связь с исходами

В стационаре применялся подход к назначению программной противоопухолевой терапии при подтвержденной коронавирусной инфекции, сложившийся в течение 2020 г. и описанный в разделе 2.6.2. Для его количественной характеристики когорта была разделена на четыре подгруппы по статусу ОЛЛ и тяжести COVID-19 (Таблица 11). Критерии тяжести приведены в разделе 2.6.2.

Химиотерапия на фоне COVID-19 проводилась 23 из 60 пациентов (38,3%). Среди 15 пациентов вне ремиссии с нетяжелым течением инфекции ее получили 11 (73,3%), среди 16 пациентов вне ремиссии с тяжелым течением – 4 (25,0%), среди 24 пациентов в ремиссии с нетяжелым течением – 8 (33,3%), а среди 5 пациентов в ремиссии с тяжелым течением инфекции химиотерапия не проводилась ни у одного. Из 8 пациентов в ремиссии, получавших лечение, у 3 это была таргетная терапия, которую не прерывали: блинатумомаб по поводу МОБ, нилотиниб на этапе поддерживающей терапии и комбинация «блинатумомаб + понатиниб» у пациента в ремиссии после пятого рецидива. У 4 пациентов консолидирующая или поддерживающая терапия была возобновлена в более ранние сроки, в ту же госпитализацию, при стойкой нормотермии и снижении уровня С-реактивного белка. Еще 1 пациент получал индукционную терапию. В целом описанному подходу соответствовала тактика у 52 из 60 пациентов (86,7%): в 2020 г. – у 19 из 24 (79,2%), в 2021 г. – у 13 из 16 (81,3%), в 2022 г. – у всех 20. Химиотерапия была отложена у 4 пациентов вне ремиссии с нетяжелым течением инфекции, трое из них госпитализированы в 2020 г., когда еще не были разработаны даже эмпирические подходы к проведению противоопухолевой терапии у пациентов с гемобластозами. Еще у 4 пациентов лечение проводилось при тяжелом течении COVID-19.

Таблица 11 – Проведение программной противоопухолевой терапии на фоне COVID-19 и госпитальные исходы у пациентов с острым лимфобластным лейкозом в зависимости от статуса заболевания и тяжести инфекции (n = 60)

Подгруппа	**n**	**Химиотерапия на фоне COVID-19, n (%)**	**Летальный исход, n**	**Госпитализация в ОРИТ, n**	**Длительное выделение РНК SARS-CoV-2, n**
Вне ремиссии, нетяжелое течение	15	11 (73,3)	ХТ+: 0 из 11 ХТ–: 0 из 4	ХТ+: 1 из 11 ХТ–: 0 из 4	ХТ+: 3 из 11 ХТ–: 3 из 4
Вне ремиссии, тяжелое течение	16	4 (25,0)	ХТ+: 4 из 4 ХТ–: 11 из 12	ХТ+: 4 из 4 ХТ–: 11 из 12	ХТ+: 4 из 4 ХТ–: 6 из 12
Ремиссия, нетяжелое течение	24	8 (33,3)	ХТ+: 0 из 8 ХТ–: 0 из 16	ХТ+: 1 из 8 ХТ–: 0 из 16	ХТ+: 1 из 8 ХТ–: 4 из 16

Продолжение Таблицы 11

Ремиссия, тяжелое течение	5	0	ХТ–: 0 из 5	ХТ–: 3 из 5	ХТ–: 4 из 5
Всего	60	23 (38,3)	ХТ+: 4 из 23 ХТ–: 11 из 37	ХТ+: 6 из 23 ХТ–: 14 из 37	ХТ+: 8 из 23 ХТ–: 17 из 37
Примечание: ХТ+ – химиотерапия на фоне COVID-19 проводилась; ХТ– – химиотерапия не проводилась; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии. Тяжелое течение – пневмония КТ 3–4 и/или дыхательная недостаточность 2–3 степени за период госпитализации, нетяжелое течение - все остальные случаи					

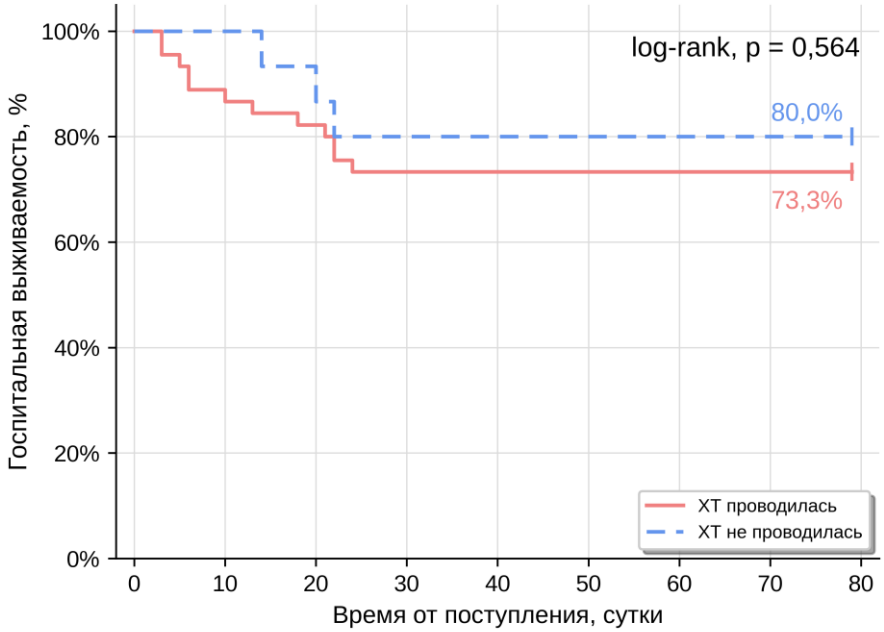
Исходы в подгруппах приведены в Таблице 11. Среди 39 пациентов с нетяжелым течением COVID-19, 19 из которых получали химиотерапию, летальных исходов не было, тогда как все 15 летальных исходов пришлись на 21 пациента с тяжелым течением инфекции. У 19 пациентов, получавших химиотерапию при нетяжелом течении, медиана длительности ПЦР-позитивности составила 6 суток (диапазон 2–43), длительное выделение РНК SARS-CoV-2 отмечено у 4 (21,1%), сепсис за период госпитализации развился у 3, госпитализация в отделение реанимации потребовалась 2 пациентам, искусственная вентиляция легких не потребовалась ни одному. Медиана длительности госпитализации у 11 пациентов вне ремиссии, получавших индукционную или противорецидивную терапию при нетяжелой инфекции, составила 33 суток (диапазон 8–79), что связано с продолжительностью самого курса химиотерапии.

Все 4 пациента, получавшие химиотерапию, у которых течение COVID-19 за период госпитализации стало тяжелым, умерли (двое от ОРДС, двое от сепсиса). Однако и среди 12 пациентов вне ремиссии с тяжелым течением, у которых химиотерапия не проводилась, умерли 11.

Ни проведение химиотерапии в течение месяца до госпитализации с COVID-19, ни проведение ХТ на фоне активного течения коронавирусной инфекции не были значимо связаны с госпитальной летальностью. При химиотерапии в предшествующий месяц летальный исход наступил у 12 из 45 пациентов (26,7%) против 3 из 15 (20,0%), не получавших ее в этот период ($p = 0,607$; ОШ 1,45; 95% ДИ 0,34–6,06). При химиотерапии на фоне COVID-19 умерли 4 из 23 пациентов

(17,4%) против 11 из 37 (29,7%), не получавших лечения в период госпитализации (p = 0,288; ОШ 0,49; 95% ДИ 0,13–1,80). В многофакторную модель оба параметра не включались.

Также проведен анализ госпитальной выживаемости методом Каплана-Мейера. Для химиотерапии, проведенной в течение месяца до госпитализации (n = 45 против n = 15), различий получено не было (log-rank p = 0,564; Рисунок 2).



Под риском								
ХТ проводилась	45	40	37	33	33	33	33	33
ХТ не проводилась	15	15	14	12	12	12	12	12

Рисунок 2 – Госпитальная выживаемость пациентов с острым лимфобластным лейкозом в зависимости от проведения программной противоопухолевой терапии в течение месяца до госпитализации

Для химиотерапии на фоне активного течения COVID-19 статистически значимых различий также не получено (log-rank p = 0,241): госпитальная выживаемость составила 82,6% у пациентов, получавших химиотерапию в период госпитализации (n = 23), и 70,3% у не получавших ХТ (n = 37) (Рисунок 3).

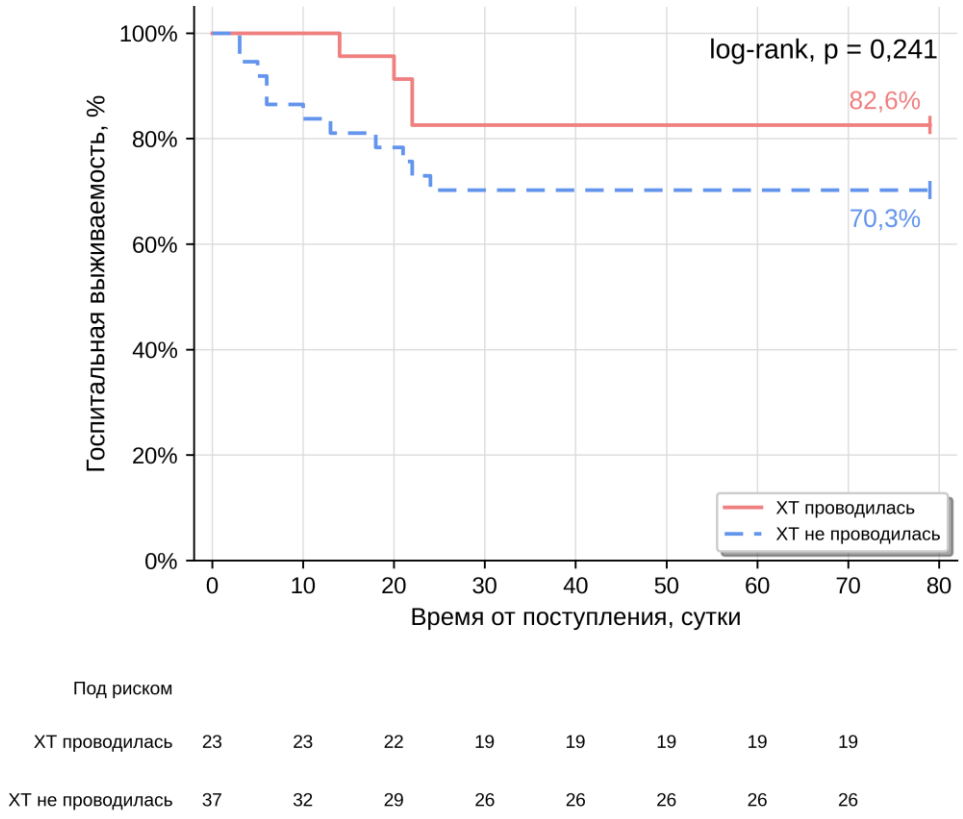


Рисунок 3 – Госпитальная выживаемость пациентов с острым лимфобластным лейкозом в зависимости от проведения программной противоопухолевой терапии на фоне активного течения COVID-19

Более высокую долю выживших среди получавших химиотерапию нельзя расценивать как свидетельство благоприятного влияния противоопухолевой терапии на исход COVID-19. Во-первых, химиотерапия в период госпитализации начиналась в разные сроки после поступления, поэтому пациенты, умершие в первые дни госпитализации, не успевали ее получить и вошли в подгруппу не получавших лечения. Медиана длительности госпитализации составила 20 суток у получавших химиотерапию и 10 суток у не получавших. Во-вторых, решение о химиотерапии принималось с учетом тяжести COVID-19, и подгруппы оказались неоднородными: пневмония КТ 3–4 зарегистрирована у 3 из 23 пациентов (13,0%), получавших химиотерапию, против 16 из 37 (43,2%), ее не получавших ($p = 0,022$).

Для оценки вклада первого из указанных смещений выполнен анализ с отсроченной точкой отсчета (landmark-анализ). В него включали только пациентов, живых на заданный срок от поступления, и время наблюдения отсчитывали от этого момента. При точке отсчета 7 суток (55 пациентов, 10 летальных исходов) различий между подгруппами не выявлено (log-rank p = 0,871), между 7-ми и 10-ми сутками летальных исходов не было, поэтому при точке отсчета 10 суток число пациентов и событий и результат сравнения не изменились (p = 0,871), при 14 сутках (53 пациента, 8 летальных исходов) p = 0,669. Сравнение частоты летального исхода без учета времени также не выявило различий (точный критерий Фишера, p = 0,366; в логистической регрессии с поправкой Фирта p = 0,288, Таблица 8). Связи проведения химиотерапии на фоне COVID-19 с госпитальной выживаемостью не выявлено ни в одном из вариантов анализа.

Также проведение химиотерапии не было связано с более длительным выделением РНК SARS-CoV-2. Длительное выделение РНК SARS-CoV-2 зарегистрировано у 8 из 23 пациентов (34,8%), получавших химиотерапию на фоне COVID-19, и у 17 из 37 (45,9%), не получавших ХТ (p = 0,407). Медиана длительности ПЦР-позитивности составила 8 суток (диапазон 2–43) и 13 суток (диапазон 2–48) соответственно (критерий Манна-Уитни, p = 0,201). При химиотерапии в течение месяца до COVID-19 длительное выделение РНК отмечено у 20 из 45 пациентов (44,4%) против 5 из 15 (33,3%; p = 0,474), медиана длительности ПЦР-позитивности составила 13 суток (диапазон 2–48) против 9 суток (диапазон 2–43; p = 0,266).

Все 15 умерших пациентов имели тяжелое течение COVID-19, и у 13 из них за период госпитализации был также зарегистрирован сепсис.

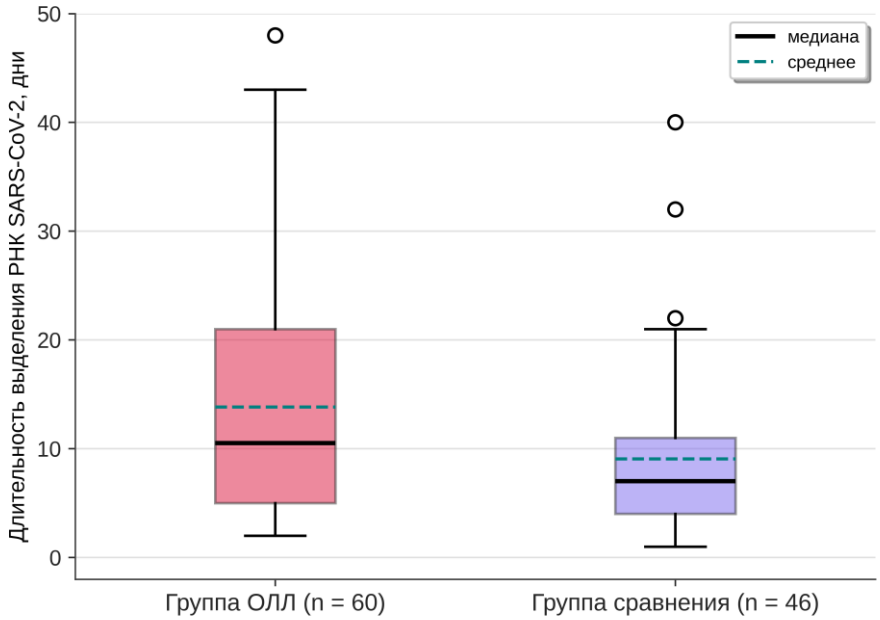
Таким образом, в 2020–2022 гг. программная противоопухолевая терапия при COVID-19 проводилась по двум критериям – статусу лейкоза и тяжести инфекции, и в 52 из 60 случаев фактическая тактика соответствовала этому подходу. При такой тактике среди 19 пациентов, получавших химиотерапию при нетяжелом течении инфекции, летальных исходов и потребности в искусственной вентиляции легких не зарегистрировано, длительное выделение РНК SARS-CoV-2 отмечено у

4 из 19 (21,1%), а все летальные исходы наступили при тяжелом течении COVID-19 независимо от того, проводилось лечение ОЛЛ или нет.

3.6. Сравнительный анализ длительности персистенции коронавируса в исследовательской группе и группе сравнения

Длительность ПЦР-позитивности оценена у 106 пациентов с диагнозом U07.1, у которых был верифицирован SARS-CoV-2. Пациенты группы сравнения с клинико-рентгенологически установленным диагнозом (n = 14) в данный анализ не включались, так как у них отсутствовала точка отсчета. Положительный результат ПЦР-теста сохранялся 14 суток и более у 25 из 60 пациентов с ОЛЛ (41,7%) против 10 из 46 пациентов группы сравнения (21,7%; p = 0,038).

Медиана длительности ПЦР-позитивности в группе ОЛЛ составила 10,5 суток (диапазон 2–48), в группе сравнения – 7 суток (диапазон 1–40; p = 0,010) (Рисунок 4).



Примечание: Группа ОЛЛ, n = 60; группа сравнения, n = 46. Показаны медиана, среднее значение, межквартильный размах и выбросы. Критерий Манна–Уитни, p = 0,010

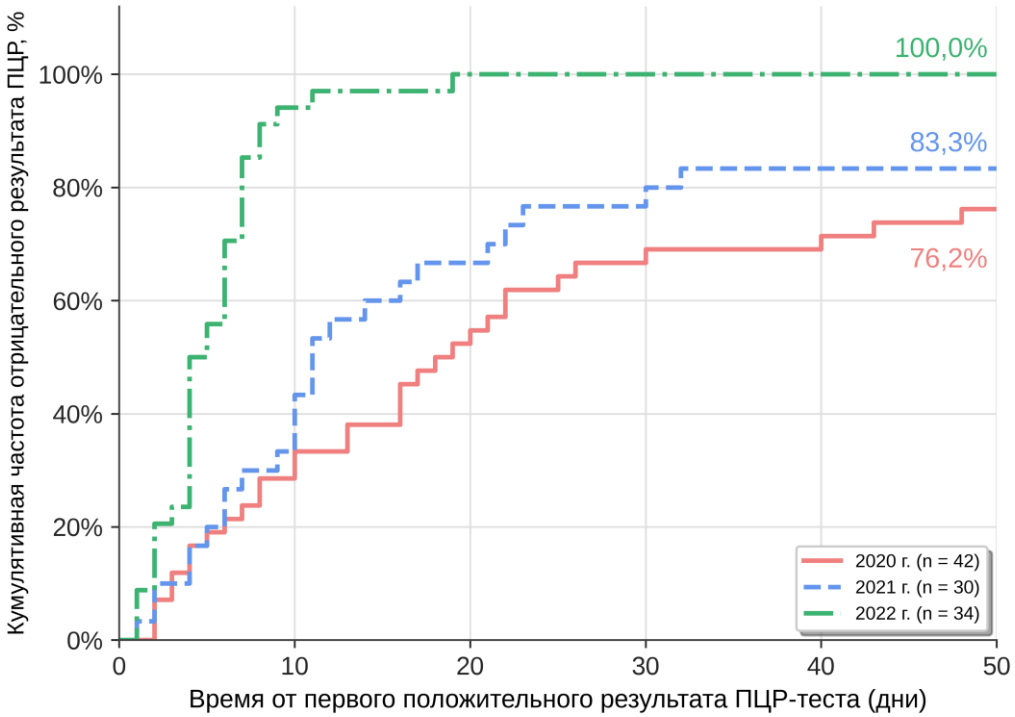
Рисунок 4 – Длительность ПЦР-позитивности в исследовательской группе и группе сравнения

Все 15 умерших пациентов с ОЛЛ не достигли ПЦР-негативности до момента летального исхода, и длительность ПЦР-позитивности у них ограничена сроком жизни: десять оставались ПЦР-позитивными на 14-е сутки от первого положительного результата ПЦР-теста и позднее, пятеро умерли раньше этого срока (на 5–13-е сутки от поступления), и их статус на 14-е сутки неизвестен. Поэтому сравнение выполнено тремя способами. При включении всех пациентов медиана длительности ПЦР-позитивности составила 10,5 в группе ОЛЛ против 7 суток в группе сравнения ($p = 0,010$), а ПЦР-позитивность 14 суток и более зарегистрирована у 41,7% против 21,7% пациентов ($p = 0,038$). Если летальный исход цензурировался, медиана времени до получения отрицательного результата ПЦР-теста составила 13 суток у пациентов с ОЛЛ против 7 суток у пациентов группы сравнения (log-rank $p < 0,001$). После исключения 5 пациентов, умерших до 14-х суток ПЦР-позитивности, ПЦР-позитивность 14 суток и более отмечена у 25 из 55 пациентов с ОЛЛ (45,5%) против 10 из 46 пациентов группы сравнения (21,7%; $p = 0,020$), а отношение шансов для диагноза ОЛЛ в скорректированной модели составило 7,06 (95% ДИ 2,22–27,09; $p < 0,001$). При любом способе учета летальных исходов ПЦР-позитивность у пациентов с ОЛЛ сохранялась дольше.

Летальный исход рассматривался как конкурирующее событие, а кумулятивную частоту достижения отрицательного результата ПЦР-теста оценивали методом Аалена–Йохансена. К 14-м суткам отрицательного результата ПЦР-теста достигли 50,0% пациентов с ОЛЛ против 78,3% пациентов группы сравнения, к 30-м суткам – 71,7 и 95,7% (критерий Грея $p < 0,001$). Кумулятивная частота в группе ОЛЛ не может превысить 75%, так как 15 из 60 пациентов умерли и отрицательного результата ПЦР-теста уже не достигли, тогда как в группе сравнения летальных исходов не было. Поэтому расхождение кривых отражает и более длительную ПЦР-позитивность, и более высокую летальность при ОЛЛ.

Время до получения отрицательного результата ПЦР зависело от года пандемии (объединенная когорта, $n = 106$; критерий Грея $p < 0,001$). В 2020 г. кумулятивная частота получения отрицательного результата ПЦР достигла 50% к 18-м суткам, к 14-м суткам отрицательного результата достигли 38,1% пациентов.

В 2021 г. эти показатели составили 11 суток и 56,7%, в 2022 г. – 4 суток и 97,1% (Рисунок 5). Различия между 2020 и 2021 гг. статистической значимости не достигли (p = 0,245), тогда как 2022 г. значимо отличался от обоих предшествующих (p < 0,001). Сокращение сроков до получения отрицательного результата ПЦР может быть связано как со сменой доминирующего варианта вируса, так и с появлением противовирусных препаратов и вирус-нейтрализующих моноклональных антител, ставших доступными в стационаре к 2022 г.



Примечание: Критерий Грея, p < 0,001

Рисунок 5 – Кумулятивная частота получения отрицательного результата ПЦР на SARS-CoV-2 в зависимости от года пандемии

Индекс сопутствующей патологии был связан с длительностью ПЦР-позитивности в объединенной когорте. Каждый дополнительный балл повышал шансы длительной ПЦР-позитивности в 1,44 раза (95% ДИ 1,08–2,00; p = 0,011). Внутри группы ОЛЛ такой связи не выявлено, индекс у пациентов с длительной ПЦР-позитивностью и без нее не различался (p = 0,650). Вероятно, при ОЛЛ сроки

получения отрицательного результата ПЦР определяет в первую очередь вторичный иммунодефицит, развивающийся на фоне лейкоза и противоопухолевой терапии, и на этом фоне вклад сопутствующих заболеваний становится менее выражен.

Таким образом, ПЦР-позитивность у пациентов с ОЛЛ сохранялась дольше, чем у пациентов без гемобластоза, и этот результат получен при всех трех способах расчета, а также после поправки на возраст, сопутствующую патологию и год госпитализации (Таблица 5). Наибольшие различия внутри объединенной когорты связаны с периодом пандемии. В 2020 г. половина пациентов достигала отрицательного результата ПЦР-теста к 18-м суткам, а в 2022 г. к 4-м.

3.7. Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ предикторов персистенции коронавируса

Анализ предикторов длительного выделения РНК SARS-CoV-2 проведен методом логистической регрессии с поправкой Фирта отдельно в трех когортах: у пациентов с ОЛЛ (n = 60, 25 случаев длительного выделения РНК), у пациентов без онкогематологической патологии с лабораторно подтвержденной инфекцией (n = 46, 10 случаев) и в объединенной когорте (n = 106, 35 случаев).

В группе ОЛЛ при однофакторном анализе значимыми оказались пневмония КТ 3–4 ($p = 0,024$), дыхательная недостаточность 2–3 степени ($p = 0,005$), уровень С-реактивного белка при поступлении ($p = 0,028$) и лихорадка выше 39 °C при поступлении ($p = 0,026$), при которой длительное выделение РНК SARS-CoV-2 отмечено у 10 из 15 пациентов (66,7%) против 15 из 45 (33,3%) у остальных. У госпитализированных в 2022 г. длительное выделение РНК отмечалось значимо реже: 1 случай из 20 против 24 из 40 в 2020–2021 гг. ($p < 0,001$). Остальные переменные, включая возраст, пол, индекс сопутствующей патологии, алло-ТГСК в анамнезе, агранулоцитоз, статус ОЛЛ, проведение химиотерапии, лабораторные и серологические показатели и генно-инженерную биологическую терапию, значимости не показали (Таблица 12).

Наиболее высокие отношения шансов получены для отсутствия терапии вирус-нейтрализующими моноклональными антителами (ОШ 9,94; 95% ДИ 2,66–54,70) и отсутствия противовирусной терапии (ОШ 13,82; 95% ДИ 3,02–133,22; для обеих переменных $p < 0,001$). Однако как характеристику эффективности лечения их интерпретировать нельзя. Оба класса препаратов стали доступны в стационаре только к 2022 г. В когорте из 106 пациентов с лабораторно подтвержденной инфекцией вирус-нейтрализующие моноклональные антитела в 2020 г. не получил ни один пациент, в 2021 г. – один, в 2022 г. – 32 из 34 пациентов. Противовирусная терапия проводилась 2 пациентам в 2020 г., 1 в 2021 г. и 26 в 2022 г. Поэтому переменная «терапия не проводилась» практически совпадает с переменной «год пандемии», которая, в свою очередь, объединяет и другие изменения, накопившиеся к 2022 г., и разделить их вклад на имеющемся материале нельзя. При включении в одну модель года пандемии и отсутствия терапии антителами значимость сохраняет только год ($p = 0,011$ против $p = 0,442$). По этой причине в многофакторную модель вместо показателей терапии включен год пандемии.

В многофакторную модель в группе ОЛЛ вошли пневмония КТ 3–4, лихорадка выше 39°C при поступлении и год пандемии. Дыхательная недостаточность 2–3 степени исключена из-за мультиколлинеарности с тяжестью пневмонии. Независимыми предикторами длительного выделения РНК SARS-CoV-2 явились лихорадка выше 39°C ($p = 0,010$; ОШ 8,11; 95% ДИ 1,57–82,01) и госпитализация в 2022 г., при которой шансы длительного выделения РНК были ниже ($p < 0,001$; ОШ 0,032; 95% ДИ 0,002–0,20). Пневмония КТ 3–4 самостоятельной значимости не сохранила ($p = 0,998$). Наиболее вероятно, найденная при однофакторном анализе связь тяжести пневмонии с длительным выделением РНК обусловлена тем, что тяжелые формы преобладали в первые годы пандемии. AUC модели составила 0,834, после коррекции на оптимизм по результатам bootstrap-валидации – 0,814.

Таблица 12 – Регрессионный анализ предикторов длительного выделения РНК SARS-CoV-2 в группе пациентов с острым лимфобластным лейкозом (n = 60)

Предиктор	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	p	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ
Общие характеристики						
Возраст (на каждый год)	0,444	1,01	0,98–1,05	–	–	–
Женский пол	0,797	1,14	0,41–3,16	–	–	–
Индекс сопутствующей патологии	0,408	1,17	0,80–1,75	–	–	–
Алло-ТГСК в анамнезе	0,208	0,43	0,098–1,57	–	–	–
Характеристика основного заболевания						
Клинико-гематологическая ремиссия	0,111	0,44	0,15–1,21	–	–	–
Рецидив ОЛЛ	0,509	1,51	0,44–5,28	–	–	–
Впервые выявленный ОЛЛ	0,246	1,89	0,64–5,66	–	–	–
Химиотерапия за месяц до COVID-19	0,474	1,53	0,48–5,33	–	–	–
Химиотерапия на фоне COVID-19	0,407	0,64	0,22–1,82	–	–	–
Тяжесть течения COVID-19						
КТ-1	0,699	1,27	0,37–4,23	–	–	–
КТ-2	0,699	1,27	0,37–4,23	–	–	–
КТ 3–4	0,024	3,52	1,18–11,16	0,998	1,00	0,26–3,76
Дыхательная недостаточность 2–3 ст.	0,005	5,13	1,63–18,11	–	–	–
Лихорадка выше 39 °C при поступлении	0,026	3,76	1,17–13,29	0,010	8,11	1,57–82,01
Лабораторные показатели						
Агранулоцитоз	0,391	1,56	0,57–4,41	–	–	–
Уровень СРБ (на каждые 10 мг/л)	0,028	1,04	1,00–1,09	–	–	–
Уровень ЛДГ (на каждые 100 Ед/л)	0,857	1,00	0,95–1,03	–	–	–
Уровень ферритина (на каждые 100 мкг/л) (n = 42)	0,698	1,01	0,96–1,07	–	–	–
Лимфоциты, минимум (на каждые 0,1 × 10^9/л) (n = 48)	0,070	0,84	0,65–1,01	–	–	–
Серологические показатели						
IgM при поступлении < 2 ЕД/мл	0,761	1,217	0,330–4,367	–	–	–

Продолжение Таблицы 12

IgG при поступлении < 20 ЕД/мл	0,114	0,428	0,140–1,222	–	–	–
IgG на момент исхода < 50 ЕД/мл	0,765	1,171	0,415–3,375	–	–	–
Терапия и год пандемии						
Терапия ГИБТ	0,440	1,49	0,54–4,17	–	–	–
Отсутствие терапии ВНМА	< 0,001	9,94	2,66–54,70	–	–	–
Отсутствие противовирусной терапии	< 0,001	13,82	3,02–133,22	–	–	–
Год пандемии: 2020	0,001	5,62	1,92–17,86	–	–	–
Год пандемии: 2021	0,431	1,57	0,51–4,91	–	–	–
Год пандемии: 2022	< 0,001	0,052	0,005–0,24	< 0,001	0,032	0,002–0,20
Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; КТ – компьютерная томография; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ВНМА – вирус-нейтрализующие моноклональные антитела; ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия; n – число пациентов, у которых показатель был доступен; «–» – переменная не включалась в многофакторный анализ						

В группе пациентов без онкогематологической патологии значимыми предикторами были возраст (p = 0,011), женский пол, при котором шансы длительного выделения РНК SARS-CoV-2 были ниже (p = 0,024), индекс сопутствующей патологии (p = 0,003), пневмония КТ 3–4 (p = 0,002), дыхательная недостаточность 2–3 степени (p = 0,023), уровень ферритина при поступлении (p = 0,006), минимальное число лимфоцитов (p = 0,002), а также терапия генно-инженерными биологическими препаратами (p = 0,014) и отсутствие терапии вирус-нейтрализующими моноклональными антителами (p = 0,021). Ни у одного из 14 пациентов, госпитализированных в 2022 г., длительного выделения РНК не было (p = 0,014). Остальные переменные значимости не показали (Таблица 13). Многофакторный анализ в группе сравнения не проводился.

Таблица 13 – Однофакторный регрессионный анализ предикторов длительного выделения РНК SARS-CoV-2 в группе пациентов без онкогематологической патологии (n = 46)

Предиктор	p	ОШ	95% ДИ
Возраст (на каждый год)	0,011	1,06	1,01–1,13
Женский пол	0,024	0,19	0,032–0,81
Индекс сопутствующей патологии	0,003	2,17	1,22–4,34
КТ-1	0,842	0,85	0,14–3,84
КТ-2	0,478	0,58	0,098–2,51
КТ 3–4	0,002	10,43	2,32–54,60
Дыхательная недостаточность 2–3 ст.	0,023	6,63	1,31–37,02
Уровень СРБ (на каждые 10 мг/л)	0,317	1,05	0,95–1,16
Уровень ЛДГ (на каждые 100 Ед/л)	0,085	1,44	0,95–2,26
Уровень ферритина (на каждые 100 мкг/л) (n = 37)	0,006	1,27	1,06–1,62
Лимфоциты, минимум (на каждые 0,1 × 10^9/л)	0,002	0,77	0,61–0,92
IgM при поступлении < 2 ЕД/мл (n = 39)	0,184	5,20	0,53–7,12
IgG при поступлении < 20 ЕД/мл (n = 39)	0,417	3,00	0,28–4,47
IgG на момент исхода < 50 ЕД/мл (n = 33)	0,749	0,73	0,067–4,53
Лихорадка выше 39 °C при поступлении	0,436	1,84	0,37–8,07
Терапия ГИБТ	0,014	13,53	1,53–17,91
Отсутствие терапии ВНМА	0,021	12,06	1,35–15,97
Отсутствие противовирусной терапии	0,229	2,86	0,55–28,87
Год пандемии: 2020	0,135	2,83	0,72–12,04
Год пандемии: 2021	0,438	1,75	0,41–7,08
Год пандемии: 2022	0,014	0,074	0,001–0,66
Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; КТ – компьютерная томография; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ВНМА – вирус-нейтрализующие моноклональные антитела; ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия; n – число пациентов, у которых показатель был доступен			

В объединенной когорте при однофакторном анализе значимыми были диагноз ОЛЛ (p = 0,031), индекс сопутствующей патологии (p = 0,011), агранулоцитоз (p = 0,049), пневмония КТ 3–4 (p < 0,001), дыхательная недостаточность 2–3 степени (p < 0,001), уровень С-реактивного белка (p = 0,002), минимальное число лимфоцитов (p < 0,001), лихорадка выше 39°C при поступлении (p = 0,024) и год пандемии (для 2022 г. p < 0,001). Возраст, пол, уровни

лактатдегидрогеназы и ферритина, серологические показатели и генно-инженерная биологическая терапия значимости не показали. Отсутствие терапии вирус-нейтрализующими моноклональными антителами и противовирусной терапии (для обеих переменных $p < 0,001$) по изложенным выше причинам как характеристика лечения не рассматривалась.

В многофакторную модель включены диагноз ОЛЛ, индекс сопутствующей патологии, пневмония КТ 3–4, лихорадка выше 39°C при поступлении и год пандемии. Независимыми предикторами длительного выделения РНК SARS-CoV-2 явились диагноз ОЛЛ ($p = 0,016$; ОШ 3,53; 95% ДИ 1,25–10,86), лихорадка выше 39°C ($p = 0,007$; ОШ 5,06; 95% ДИ 1,55–18,75), индекс сопутствующей патологии ($p = 0,012$; ОШ 1,53; 95% ДИ 1,09–2,40 на каждый балл) и госпитализация в 2022 г. ($p < 0,001$; ОШ 0,051; 95% ДИ 0,005–0,24). Пневмония КТ 3–4 значимости не сохранила ($p = 0,125$; ОШ 2,30; 95% ДИ 0,79–6,78).

Таблица 14 – Регрессионный анализ предикторов длительного выделения РНК SARS-CoV-2 в объединенной когорте пациентов (n = 106)

Предиктор	**Однофакторный анализ**			**Многофакторный анализ**		
	p	**ОШ**	**95% ДИ**	**p**	**ОШ**	**95% ДИ**
Диагноз ОЛЛ	0,031	2,50	1,08–6,06	0,016	3,53	1,25–10,86
Возраст (на каждый год)	0,156	1,02	0,99–1,04	–	–	–
Женский пол	0,247	0,62	0,27–1,39	–	–	–
Индекс сопутствующей патологии	0,011	1,44	1,08–2,00	0,012	1,53	1,09–2,40
Агранулоцитоз	0,049	2,35	1,00–5,56	–	–	–
КТ-1	0,936	1,04	0,39–2,63	–	–	–
КТ-2	0,696	0,83	0,32–2,06	–	–	–
КТ 3–4	< 0,001	5,56	2,28–14,18	0,125	2,30	0,79–6,78
Дыхательная недостаточность 2–3 ст.	< 0,001	6,32	2,46–17,39	–	–	–
Уровень СРБ (на каждые 10 мг/л)	0,002	1,05	1,02–1,09	–	–	–
Уровень ЛДГ (на каждые 100 Ед/л)	0,690	1,01	0,97–1,04	–	–	–
Уровень ферритина (на каждые 100 мкг/л) (n = 79)	0,056	1,05	1,00–1,10	–	–	–

Продолжение Таблицы 14

Лимфоциты, минимум (на каждые 0,1 × 10^9/л) (n = 94)	< 0,001	0,80	0,70–0,90	–	–	–
IgM при поступлении < 2 ЕД/мл (n = 99)	0,669	1,29	0,42–4,64	–	–	–
IgG при поступлении < 20 ЕД/мл (n = 99)	0,278	1,68	0,66–4,61	–	–	–
IgG на момент исхода < 50 ЕД/мл (n = 93)	0,889	0,94	0,38–2,25	–	–	–
Лихорадка выше 39 °C при поступлении	0,024	2,86	1,15–7,19	0,007	5,06	1,55–18,75
Терапия ГИБТ	0,144	1,85	0,81–4,40	–	–	–
Отсутствие терапии ВНМА	< 0,001	10,42	3,13–53,79	–	–	–
Отсутствие противовирусной терапии	< 0,001	8,28	2,47–42,82	–	–	–
Год пандемии: 2020	0,001	4,19	1,82–9,99	–	–	–
Год пандемии: 2021	0,332	1,54	0,64–3,65	–	–	–
Год пандемии: 2022	< 0,001	0,050	0,005–0,21	< 0,001	0,051	0,005–0,24
Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; КТ – компьютерная томография; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ВНМА – вирус-нейтрализующие моноклональные антитела; ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия; n – число пациентов, у которых показатель был доступен; «–» – переменная не включалась в многофакторный анализ						

Внутренняя валидация модели в объединенной когорте выполнена методом bootstrap (200 повторных выборок). Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,873, после коррекции на оптимизм – 0,853. Величина оптимизма (около 0,02) говорит об отсутствии выраженного переобучения.

Таким образом, во всех моделях, построенных на объединенной когорте (Таблицы 5 и 14), независимым предиктором длительного выделения РНК SARS-CoV-2 оставался сам диагноз ОЛЛ. Шансы длительного выделения РНК вируса у пациентов с ОЛЛ выше более чем в три раза. Вторым устойчивым предиктором и в объединенной когорте, и в группе ОЛЛ была лихорадка выше 39°C при поступлении, которая, по-видимому, связана с более высокой вирусной нагрузкой в дебюте инфекции. Снижение риска в 2022 г. сохранялось при поправке на тяжесть вирусной пневмонии и лихорадку при поступлении, а в объединенной когорте –

также на диагноз ОЛЛ и коморбидность, однако год госпитализации объединяет несколько изменений, происходивших в ходе пандемии, и оценить вклад каждого из них на основании имеющихся данных невозможно.

3.8. Динамика серологического ответа на возбудитель новой коронавирусной инфекции

Так как серонегативность при поступлении (уровень анти-SARS-CoV-2 IgG менее 20 ЕД/мл, то есть ниже порога положительного результата тест-системы) явилась независимым предиктором летального исхода, динамика серологического ответа изучена в обеих группах (Таблица 15).

При поступлении уровни IgG в группах не различались (медиана 7,0 и 5,5 ЕД/мл; p = 0,337). Уровень ниже 20 ЕД/мл имели 36 из 60 пациентов с ОЛЛ (60,0%) и 37 из 50 обследованных пациентов группы сравнения (74,0%; p = 0,157). Большинство пациентов обеих групп при поступлении были серонегативны.

Различия проявились в динамике. К моменту исхода госпитализации медиана IgG составила 66,0 ЕД/мл в группе ОЛЛ и 118,0 ЕД/мл в группе сравнения (p = 0,040). Уровня 50 ЕД/мл, принятого в работе за порог, по которому оценивалось формирование гуморального ответа, не достигли 26 из 60 пациентов с ОЛЛ (43,3%) и 9 из 40 обследованных пациентов группы сравнения (22,5%; p = 0,035). От поступления к моменту исхода медиана IgG выросла в обеих группах (с 7,0 до 66,0 в группе ОЛЛ и с 5,5 до 118,0 ЕД/мл в группе сравнения), однако у пациентов с ОЛЛ медиана оставалась ниже. Уровень антител класса IgM у пациентов с ОЛЛ был ниже и при поступлении, и к моменту исхода. При поступлении медиана составила 0,20 против 0,41 ЕД/мл (p = 0,007), к моменту исхода – 0,70 против 2,35 ЕД/мл (p < 0,001).

Таблица 15 – Показатели гуморального иммунного ответа на SARS-CoV-2 у пациентов исследовательской группы и группы сравнения

Показатель	Группа ОЛЛ (n = 60)	Группа сравнения	p
Анти-SARS-CoV-2 IgG, ЕД/мл, медиана [Q1; Q3] (диапазон)			
при поступлении	7,0 [1,3; 73,9] (0,0–1000,0)	5,5 [0,6; 29,5] (0,1–745,0) n = 50	0,337
к моменту исхода	66,0 [23,4; 137,3] (0,1–2244,0)	n = 40 118,0 [63,0; 162,0] (0,2–2500,0)	0,040
Анти-SARS-CoV-2 IgM, ЕД/мл, медиана [Q1; Q3] (диапазон)			
при поступлении	0,20 [0,10; 0,43] (0,07–12,60)	n = 50 0,41 [0,16; 1,45] (0,09–19,90)	0,007
к моменту исхода	0,70 [0,13; 2,01] (0,02–22,00)	n = 40 2,35 [0,98; 6,25] (0,08–24,00)	< 0,001
Доля пациентов ниже порога, n (%)			
IgM при поступлении менее 2 ЕД/мл	53 (88,3)	38 из 50 (76,0)	0,128
IgG при поступлении менее 20 ЕД/мл	36 (60,0)	37 из 50 (74,0)	0,157
IgG к моменту исхода менее 50 ЕД/мл	26 (43,3)	9 из 40 (22,5)	0,035
Корреляция с длительностью ПЦР-позитивности (ρ Спирмена)			
IgG при поступлении	−0,369 (p = 0,004)	n = 39 −0,109 (p = 0,510)	–
IgM при поступлении	−0,041 (p = 0,753)	n = 39 −0,040 (p = 0,811)	–
Примечание: ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ρ – коэффициент ранговой корреляции Спирмена; n – число пациентов, у которых исследование было выполнено			

В группе ОЛЛ уровень IgG при поступлении обратно коррелировал с длительностью ПЦР-позитивности (ρ = −0,369; p = 0,004; n = 60). В группе сравнения у 39 пациентов с лабораторно подтвержденной инфекцией, которым было выполнено серологическое исследование, такой связи выявлено не было (ρ = −0,109; p = 0,510). Для IgM корреляции не было ни в одной из групп (p = 0,753 и p = 0,811).

Из 36 пациентов с ОЛЛ, серонегативных при поступлении, уровня 50 ЕД/мл к моменту завершения госпитализации не достигли 24 (66,7%), из них умерли 12 (50,0%). В целом в группе ОЛЛ среди 26 пациентов, не достигших данного уровня,

умерли 12 (46,2%), среди 34 пациентов, у которых он был достигнут, – 3 (8,8%; p = 0,002). Это сопоставление носит описательный характер, так как уровень антител к моменту исхода измеряется в момент наступления события или после него, зависит от длительности наблюдения и от самого исхода. По этой причине в состав исходных предикторов многофакторной модели показатель не включался.

Сведения о вакцинации против COVID-19 были доступны у 44 из 60 пациентов с ОЛЛ. Вакцинированы были 8 человек, семеро госпитализированы в 2022 г. и один в 2021 г. Медиана IgG при поступлении у вакцинированных составила 74,0 ЕД/мл против 4,5 ЕД/мл у невакцинированных (p = 0,037). Длительное выделение РНК SARS-CoV-2 отмечено у 2 из 8 вакцинированных против 19 из 36 невакцинированных, летальный исход – у 1 из 8 против 11 из 36. Единственная умершая среди вакцинированных, пациентка с рецидивом Ph-позитивного В-ОЛЛ, несмотря на вакцинацию имела при поступлении уровень IgG 2,4 ЕД/мл, который к моменту исхода не повысился, а выделение РНК вируса продолжалось 30 суток.

В группе сравнения вакцинированы 13 из 60 пациентов (21,7%), и по частоте вакцинации группы не различались (p = 0,806). Медиана анти-SARS-CoV-2 IgG при поступлении у вакцинированных пациентов группы сравнения составила 7,5 ЕД/мл против 5,0 ЕД/мл у невакцинированных (p = 0,570). Длительная ПЦР-позитивность зарегистрирована у 1 из 8 вакцинированных пациентов группы сравнения с лабораторно подтвержденной инфекцией и у 9 из 38 невакцинированных.

3.9. Сроки прекращения определения вирусного генетического материала в мазке из ротоглотки после применения этиотропной терапии

Для каждого пациента с ОЛЛ, получившего противовирусный препарат, вирус-нейтрализующие моноклональные антитела, антиковидную плазму или иммуноглобулин человека против COVID-19, был рассчитан период от введения препарата до первого отрицательного результата ПЦР-теста (Таблица 16). Данные приведены в описательном виде.

Таблица 16 – Время от введения препарата этиотропной терапии до первого отрицательного результата ПЦР-теста на SARS-CoV-2 у пациентов с острым лимфобластным лейкозом

Препарат	**Число пациентов**	**Медиана [Q1; Q3], сутки**	**Диапазон, сутки**
Противовирусные препараты			
Ремдесивир	9	3 [2; 4]	2–6
Молнупиравир	5	2 [2; 3]	1–13
Нирматрелвир / ритонавир	2	2 [2; 2]	2–2
Вирус-нейтрализующие моноклональные антитела			
Сотровимаб	6	2 [2; 5]	1–16
Регданвимаб	6	4,5 [3,3; 5,0]	3–13
Бамланивимаб / этесевимаб	7	4 [3; 7,5]	3–9
Тиксагевимаб / цилгавимаб	5	3 [2; 5]	2–18
Касиривимаб / имдевимаб	1	2	–
Препараты пассивной иммунизации			
Иммуноглобулин человека против COVID-19	6	2 [2; 4,3]	1–17
Антиковидная плазма	11	9 [6,5; 14]	3–17
Примечание: Приведены описательные данные без сравнения препаратов между собой. Семнадцать пациентов получили два и более препарата и учтены в нескольких строках таблицы			

У большинства пациентов отрицательный результат ПЦР-теста получен в течение первой недели после введения препарата. Наиболее длительными были сроки до получения отрицательного результата ПЦР после антиковидной плазмы (медиана 9 суток), что, наиболее вероятно, связано с периодом ее применения. Плазму использовали преимущественно в 2020 г., когда других средств этиотропной терапии в стационаре не было. После введения вирус-нейтрализующих моноклональных антител, иммуноглобулина человека против COVID-19 и антиковидной плазмы встречались единичные наблюдения с получением отрицательного результата ПЦР через 16–18 суток (после противовирусных препаратов – не позднее 13 суток), то есть затяжное выделение РНК вируса у части пациентов с глубоким иммунодефицитом сохранялось и на фоне этиотропной терапии.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В диссертационном исследовании впервые в отечественной практике на собственном клиническом материале проведен анализ течения новой коронавирусной инфекции у взрослых пациентов с острыми лимфобластными лейкозами в сопоставлении с пациентами без онкогематологической патологии. Проанализированы данные 120 пациентов гематологических отделений ГКБ № 52, госпитализированных с февраля 2020 г. по декабрь 2022 г. Данный период охватил несколько волн пандемии с разными доминирующими вариантами SARS-CoV-2, от исходного уханьского штамма до вариантов линии Omicron.

У пациентов с ОЛЛ COVID-19 протекал тяжелее, чем в группе сравнения. Крайне тяжелая вирусная пневмония (КТ-4) выявлена у 16,7% пациентов с ОЛЛ против 3,3%. По общему распределению степени поражения легких группы значимо не различались ($p = 0,117$), однако после поправки на возраст, сопутствующую патологию и год госпитализации диагноз ОЛЛ был связан с пневмонией КТ 3–4 (ОШ 3,32; 95% ДИ 1,25–9,64). Дыхательная недостаточность 3 степени наблюдалась только в исследовательской группе (23,3%), значимо чаще требовались госпитализация в ОРИТ и искусственная вентиляция легких. Уровни С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы и ферритина при ОЛЛ также были значимо выше. Эти результаты согласуются с данными крупных международных регистров [8, 11] и национальных многоцентровых исследований взрослых пациентов с ОЛЛ в Испании и Италии [18, 19] и дополняют их клинико-лабораторной характеристикой именно пациентов с ОЛЛ [133, 134], которые в большинстве многоцентровых работ анализируются в составе общей когорты гемобластозов или острых лейкозов [8, 97].

Данных о течении и исходах COVID-19 у взрослых с ОЛЛ в литературе немного. В проспективном исследовании J. M. Ribera и соавт. (52 пациента) летальность составила 33% и не различалась между первой и второй волнами пандемии, а единственным независимым прогностическим фактором была сопутствующая патология [18]. По данным итальянской группы Campus ALL (S.

Chiaretti и соавт.), среди 63 пациентов с ОЛЛ и COVID-19 за 15 месяцев пандемии летальность составила 11,1% [19]. Полученный нами показатель госпитальной летальности (25%) укладывается в этот диапазон. В отличие от испанской когорты, индекс сопутствующей патологии в диссертационном исследовании с летальным исходом связан не был ($p = 0,962$), при этом у большинства пациентов сопутствующих заболеваний не было (медиана индекса 0 баллов, хотя бы одно заболевание – у 30,0%), что ограничивало возможность выявить такую связь.

В структуре причин смерти у пациентов с ОЛЛ преобладало тяжелое течение COVID-19 с дыхательной недостаточностью и ОРДС (60%), второе место занимали сепсис и септический шок (26,7%), у 13,3% пациентов причиной смерти стала прогрессия ОЛЛ. Сведения о частоте вторичных инфекций и их влиянии на исход COVID-19 именно при ОЛЛ ограничены, имеющиеся публикации охватывают более широкие когорты. В исследовании HM-COV 3.0 (F. Petrucci и соавт., 217 пациентов с гемобластозами и COVID-19) вторичные инфекции, среди которых преобладали инфекции кровотока и дыхательных путей, а также вирусные реактивации были независимыми предикторами неблагоприятного исхода, а летальность при развитии вторичных инфекций составила 47,4% против 14,7% без них [96]. Сходные данные получены в регистре ITA-HEMA-COV (P. Zappasodi и соавт., $n = 1741$) [17]. В диссертационном исследовании сепсис или бактериемия развились у 30,0% пациентов с ОЛЛ против 3,3% в группе сравнения, вторичные грибковые инфекции – у 36,7% против 3,3% (для обоих сравнений $p < 0,001$). У 13 из 15 умерших пациентов с ОЛЛ был зарегистрирован сепсис, поэтому своевременная диагностика и лечение вторичных инфекций в данной когорте, влияют на исход наряду с терапией самой коронавирусной инфекции.

Независимыми предикторами госпитальной летальности у пациентов с ОЛЛ и COVID-19 в многофакторном анализе явились рецидив ОЛЛ, серонегативность при поступлении (уровень анти-SARS-CoV-2 IgG менее 20 ЕД/мл, то есть ниже порога положительного результата тест-системы) и возраст. Все три показателя определяются при поступлении и поэтому могут использоваться для ранней стратификации риска.

Отсутствие ремиссии гемобластоза было одним из основных независимых предикторов летального исхода в регистре EPICOVIDEHA [8] и в когорте UKCCMP [112]. В регистре CCC19 30-дневная летальность при прогрессирующем гемобластозе составила 33% против 12% у пациентов в ремиссии (без поправки на другие факторы) [9]. В исследовании F. Passamonti и соавт. (ITA-HEMA-COV) прогрессирующее онкогематологическое заболевание было независимо ассоциировано с двукратным увеличением риска смерти [140]. Наиболее вероятно, это связано с тем, что в дебюте ОЛЛ и при рецидиве нормальное кроветворение вытеснено опухолевым клоном [63], а вторичный иммунодефицит выражен сильнее, чем в ремиссии заболевания [141]. По данным E. M. Bange и соавт., у пациентов с COVID-19 и активным гемобластозом абсолютное число CD4+ Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов было значимо ниже, чем у пациентов в ремиссии [141]. В диссертационном исследовании ни один из 29 пациентов, госпитализированных в ремиссии, не умер, тогда как вне ремиссии летальность составила 48,4%, в связи с чем статус ОЛЛ на момент присоединения коронавирусной инфекции, наиболее вероятно, в значительной степени определяет ее исход.

Вторым независимым предиктором была серонегативность при поступлении. Уровень антител к моменту завершения госпитализации в состав предикторов не включался, так как он измеряется в момент наступления исхода или после него и рассматривается в работе только как описательная характеристика. Из 36 пациентов с ОЛЛ, серонегативных при поступлении, у 24 (66,7%) уровень антител так и не достиг условного порога сформировавшегося гуморального ответа (50 ЕД/мл), и 12 из них умерли. Дефицит гуморального ответа при ОЛЛ не ограничивался иммуноглобулинами класса G, уровни IgM были ниже, чем в группе сравнения, уже при поступлении (медиана 0,20 против 0,41 ЕД/мл; $p = 0,007$) и оставались ниже к моменту исхода (0,70 против 2,35 ЕД/мл; $p < 0,001$). Исходные уровни IgG в группах при этом не различались (7,0 против 5,5 ЕД/мл; $p = 0,337$), тогда как к моменту исхода уровень IgG у пациентов с ОЛЛ был значимо ниже (66,0 против 118,0 ЕД/мл; $p = 0,040$).

Эти данные согласуются с результатами международных работ. У пациентов с гемобластозами, госпитализированных с COVID-19, летальность была выше, чем у пациентов с солидными опухолями, а уровни анти-SARS-CoV-2 IgG и IgM значимо снижены, тогда как при солидных опухолях гуморальный ответ был близок к ответу пациентов без онкологических заболеваний [141]. В работе K. Maneikis и соавт. (857 пациентов с гемобластозами) у пациентов 18–60 лет гуморальный ответ на вакцину BNT162b2 был существенно ниже, чем у здоровых лиц того же возраста, а наиболее слабым он был у пациентов, получавших на момент вакцинации анти-CD20-антитела, ингибиторы тирозинкиназы Брутона, руксолитиниб или венетоклакс [142]. С практической точки зрения определение уровня анти-SARS-CoV-2 IgG при поступлении может помочь выделить пациентов группы высокого риска летального исхода, у которых целесообразно рассмотреть более интенсивную этиотропную противовирусную терапию и пассивную иммунизацию. Выбор препарата определяется действующими клиническими рекомендациями и сохранением его активности в отношении циркулирующего варианта вируса [123, 124, 125], а у пациентов с деплецией В-клеток и затяжным течением COVID-19 в качестве пассивной иммунизации описано применение реконвалесцентной плазмы [143].

Третьим независимым предиктором летального исхода был возраст (ОШ 1,07 на каждый год жизни; 95% ДИ 1,02–1,13). Возраст относится к основным факторам риска летального исхода COVID-19 в общей популяции [33] и у пациентов с гемобластозами (относительный риск 1,82 у пациентов старше 60 лет) [34]. В регистре EPICOVIDEHA возраст сохранял самостоятельное значение в многофакторном анализе [8], а в когорте UKCCMP летальность пациентов с онкологическими заболеваниями значимо возрастала с возрастом [110]. Медиана возраста умерших пациентов с ОЛЛ составила 48 лет (диапазон 35–77), а среди 18 пациентов моложе 34 лет летальных исходов не было. Пороговое значение 34 года получено методом дерева решений на той же выборке и носит разведочный характер.

Проведение программной химиотерапии в течение месяца до манифестации COVID-19 и на фоне активного течения инфекции не было значимо связано с госпитальной летальностью пациентов с ОЛЛ. Различий не выявил и анализ выживаемости методом Каплана–Мейера, в том числе с отсроченной точкой отсчета. В литературе данные по этому вопросу противоречивы. В небольшой когорте Memorial Sloan Kettering Cancer Center (65 пациентов с лейкозами) противоопухолевая терапия в течение 3 месяцев до COVID-19 была ассоциирована с повышенным риском летального исхода только при однофакторном анализе, а после поправки на множественные сравнения эта связь значимой не осталась [108]. В проспективной когорте UK Coronavirus Cancer Monitoring Project (800 пациентов) химиотерапия в предшествующие 4 недели после поправки на возраст, пол и сопутствующую патологию на летальность не влияла (ОШ 1,18; 95% ДИ 0,81–1,72; p = 0,380) [110]. В регистре EPICOVIDEHA (n = 3801) химиотерапия в течение месяца или трех месяцев до COVID-19 показала значимость только при однофакторном анализе и утратила ее после поправки на возраст, пол, тип и статус онкогематологического заболевания, сопутствующие заболевания и тяжесть COVID-19 [8]. В исследовании F. Passamonti и соавт. общая выживаемость не была связана ни с длительностью течения гемобластоза, ни с временем от последней противоопухолевой терапии до диагноза COVID-19 (отношение рисков 1,00; 95% ДИ 0,99–1,01 на каждый месяц) [140].

Наши результаты не противоречат закономерности, выявленной в крупных регистрах, однако прямо сопоставлять их с регистровыми данными нельзя, так как в проведенном диссертационном исследовании решение о проведении химиотерапии на фоне COVID-19 принималось с учетом тяжести инфекции и статуса лейкоза, и подгруппы получавших и не получавших химиотерапию несопоставимы по прогнозу. Поэтому в работе оценивался результат применявшейся тактики. Среди 19 пациентов, которым лечение проводилось при нетяжелом течении инфекции, летальных исходов не было, тогда как из 4 пациентов, у которых лечение ОЛЛ было начато или продолжено при тяжелом течении COVID-19, не выжил ни один. Схожий подход, при котором терапию

откладывали, но не отменяли, показал наилучшие результаты выживаемости у пациентов с ОМЛ в подгрупповом анализе регистра EPICOVIDEHA [11]. Такая тактика согласуется с рекомендациями EBMT, в которых решение о начале или продолжении лечения при положительном результате теста на SARS-CoV-2 принимается индивидуально [25], и с отечественным практическим руководством 2022 г., допускающим проведение программной химиотерапии без ожидания отрицательного результата ПЦР-теста [31]. В консенсусе ECIL 9 рутинная отсрочка химиотерапии признана нецелесообразной только при бессимптомной инфекции, а перед возобновлением химиотерапии после перенесенного COVID-19 рекомендовано добиться клинического и вирусологического разрешения инфекции [24]. Ранее в серии клинических случаев мы описали двух пациентов с острыми миелоидными лейкозами, у которых противоопухолевая терапия была начата или возобновлена при положительном результате ПЦР-теста на SARS-CoV-2 и была достигнута ремиссия гемобластоза [135]. Отсрочка индукции и длительные перерывы в программной химиотерапии ухудшают долгосрочные результаты лечения ОЛЛ [21, 31].

Вторым направлением диссертационной работы была оценка длительности выделения РНК SARS-CoV-2. Сохранение положительного результата ПЦР на протяжении 14 суток и более регистрировалось у пациентов с ОЛЛ значимо чаще (41,7% против 21,7%; p = 0,038), медиана длительности ПЦР-позитивности составила 10,5 суток (диапазон 2–48) против 7 суток (диапазон 1–40; p = 0,010). Различие сохранялось при всех способах учета летальных исходов: при цензурировании летальных исходов медиана времени до получения отрицательного результата ПЦР-теста составила 13 против 7 суток ($p < 0,001$), а к 14-м суткам отрицательного результата достигли 50,0% пациентов с ОЛЛ против 78,3% в группе сравнения (критерий Грея $p < 0,001$). Также РНК SARS-CoV-2 была обнаружена в аутопсийном материале у 6 из 7 умерших, которым выполнялось патологоанатомическое исследование.

Более длительный клиренс SARS-CoV-2 при гемобластозах по сравнению как с пациентами без онкогематологической патологии, так и с пациентами с

солидными опухолями показан в нескольких зарубежных исследованиях [15, 16, 98]. В исследовании C. Y. Lee и соавт. персистенция 30 суток и более зарегистрирована у 13,9% пациентов, у отдельных пациентов выделение вируса продолжалось несколько месяцев [98]. В исследовании T. Aydillo и соавт. (20 иммунокомпрометированных пациентов, 18 из них после ТГСК или CAR-T-клеточной терапии) РНК вируса определялась до 78 суток от начала симптомов, а жизнеспособный SARS-CoV-2 удавалось выделить в культуре клеток до 61 суток [144]. T. T. Truong и соавт. описали трех пациентов с ОЛЛ и длительной персистенцией SARS-CoV-2, у которых по данным определения субгеномной РНК и культурального исследования признаки продолжающейся репликации вируса сохранялись до 162 суток от первого положительного результата ПЦР [145].

Для лечения длительной персистенции SARS-CoV-2 при выраженном дефиците В-клеточного звена описано применение реконвалесцентной плазмы, а также вирус-нейтрализующих моноклональных антител в сочетании с противовирусными препаратами [125]. T. Hueso и соавт. наблюдали 17 пациентов с глубокой В-клеточной лимфопенией (15 из них получали анти-CD20-антитела) и затяжным течением COVID-19. После введения реконвалесцентной плазмы клиническое улучшение в течение 48 часов наступило у всех пациентов, кроме одного, системное воспаление регрессировало в течение недели, а у всех 9 пациентов, которым выполнялась цифровая капельная ПЦР, РНК SARS-CoV-2 в плазме перестала определяться в течение 7–14 суток [143].

В диссертационном исследовании в группе ОЛЛ наиболее высокие отношения шансов при однофакторном анализе получены для отсутствия терапии вирус-нейтрализующими моноклональными антителами (ОШ 9,94) и отсутствия противовирусной терапии (ОШ 13,82). Однако как показатель эффективности лечения их расценивать нельзя. Противовирусные препараты и ВНМА начали применяться в стационаре преимущественно в 2022 г., одновременно со сменой доминирующего варианта вируса, когда частота длительного выделения РНК снизилась с 47,2% (34 из 72) до 2,9% (1 из 34), и при включении в одну модель года пандемии и факта проведения терапии значимость сохраняет только год.

В объединенной когорте независимыми предикторами длительного выделения РНК SARS-CoV-2 были диагноз ОЛЛ, лихорадка выше 39°С при поступлении, индекс сопутствующей патологии и период пандемии. В группе ОЛЛ значимость сохранили лихорадка выше 39 °С и год госпитализации. Диагноз ОЛЛ оставался независимым предиктором длительного выделения РНК SARS-CoV-2 после поправки на тяжесть течения инфекции, сопутствующую патологию и период пандемии.

Связь лихорадки выше 39°С при поступлении с длительным выделением РНК SARS-CoV-2 может быть косвенным признаком более высокой исходной вирусной нагрузки. В работе E. Hastie и соавт. вирусная нагрузка в мазках из носоглотки, определенная методом цифровой капельной ПЦР, была значимо выше у пациентов с лихорадкой (log10 4,88 против 3,96; $p < 0,0001$) [146]. В педиатрическом исследовании M. Roversi и соавт. лихорадка также была ассоциирована с более высокой вирусной нагрузкой [147]. Однако, в связи с тем, что технической возможности определить вирусную нагрузку пациентам, включенным в диссертационное исследование, не было, данное объяснение остается предположением.

Связь коморбидности с длительной ПЦР-позитивностью получена только в объединенной когорте. Наиболее вероятно у пациентов с ОЛЛ сроки получения отрицательного результата ПЦР в первую очередь определяет глубокий вторичный иммунодефицит, развивающийся на фоне лейкоза и проводимой противоопухолевой терапии, и на этом фоне вклад сопутствующих заболеваний снижается.

Госпитальная летальность в группе ОЛЛ снижалась с каждым годом пандемии: 41,7% в 2020 г., 31,3% в 2021 г. и 0% в 2022 г. Параллельно сокращалось время до получения отрицательного результата ПЦР: кумулятивная частота его получения в объединенной когорте достигала 50% к 18-м суткам в 2020 г., к 11-м в 2021 г. и к 4-м в 2022 г.

Такая динамика, наиболее вероятно, обусловлена несколькими факторами. Во-первых, сменились доминирующие варианты вируса. Для вариантов линии

Omicron по данным крупных популяционных исследований характерны более легкое течение и меньшая частота госпитализаций [47, 148]. В когортном исследовании T. Nyberg и соавт. (более 1,5 млн пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19) риск госпитализации при инфицировании вариантом Omicron был на 59% ниже (отношение рисков 0,41), а риск смерти в течение 28 дней на 69% ниже (отношение рисков 0,31), чем при варианте Delta [148]. Во-вторых, к 2022 г. для широкого использования стали доступны этиотропные противовирусные препараты (ремдесивир, нирматрелвир/ритонавир, молнупиравир, фавипиравир) и вирус-нейтрализующие моноклональные антитела, которые особенно значимы для лечения иммунокомпрометированных пациентов [114, 115, 116, 117, 123, 124]. В-третьих, усовершенствована патогенетическая терапия тяжелых форм COVID-19, широко внедрены глюкокортикостероиды, ингибиторы ИЛ-6 и ингибиторы янус-киназ [118, 119, 120, 121, 149].

Сходная динамика отмечена в международных регистрах. По данным EPICOVIDEHA за 2020–2022 гг. (8767 пациентов с гемобластозами и COVID-19), 30-дневная летальность снизилась с 28,6% в первом полугодии 2020 г. до 3,9% во втором полугодии 2022 г., у пациентов с ОЛЛ за весь период она составила 10,6% [95]. По данным регистра EBMT, у реципиентов алло-ТГСК, инфицированных в 2022 г., выживаемость была значимо выше, чем в 2020–2021 гг. [104]. В первую волну пандемии, по данным регистра CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) 30-дневная выживаемость составляла лишь около 68% после аллогенной и 67% после аутологичной трансплантации [150].

Выявленные у пациентов с ОЛЛ особенности течения COVID-19 (тяжелое поражение нижних дыхательных путей, высокая частота вторичных бактериальных и грибковых инфекций, длительное выделение РНК вируса, недостаточность гуморального ответа), наиболее вероятно, обусловлены глубоким вторичным иммунодефицитом, в связи с чем сходные особенности течения можно ожидать и при других респираторных вирусных инфекциях. У пациентов с лимфомами и множественной миеломой поражение нижних дыхательных путей при гриппе и респираторно-синцитиальной вирусной инфекции выявлялось уже

при первичном обращении в 38% эпизодов, а глубокая лимфопения была одним из независимых факторов риска такого поражения и летального исхода [151]. В метаанализе E. Atalla и соавт. (52 исследования, 1787 пациентов) поражение нижних дыхательных путей развилось у 35,4% пациентов с гемобластозами и реципиентов ТГСК при сезонном гриппе и у 42,4% во время пандемии гриппа H1N1 в 2009 г. [91]. Длительное выделение вируса описано и при парагриппе [92].

Факторы риска тяжелого течения гриппа и COVID-19 у пациентов с гемобластозами во многом совпадают. В исследовании D. Vilar-Compte и соавт. (190 пациентов с гемобластозами и гриппом) независимыми предикторами поражения нижних дыхательных путей были диагноз лейкоза (ОШ 3,09), терапия глюкокортикостероидами (ОШ 2,71), гипоальбуминемия, гипоксемия при постановке диагноза и сопутствующая респираторная инфекция, а два последних предиктора были связаны также с 60-дневной летальностью [152]. В проведенном диссертационном исследовании диагноз ОЛЛ после поправки на возраст, сопутствующую патологию и год госпитализации был независимо ассоциирован с вирусной пневмонией КТ 3–4 и дыхательной недостаточностью 2–3 степени.

С начала XXI века произошли две пандемии (грипп A/H1N1 в 2009 г. и COVID-19) и вспышки тяжелого острого респираторного синдрома (severe acute respiratory syndrome, SARS; 2003 г.) и ближневосточного респираторного синдрома (Middle East respiratory syndrome, MERS; 2012 г.), ассоциированные с коронавирусом. Антигенная изменчивость этих вирусов сохраняет риск новых эпидемий [26]. Кроме того, длительная персистенция вируса у иммунокомпрометированных пациентов способствует его эволюции внутри организма и формированию вариантов со сниженной чувствительностью к противовирусной терапии, что показано для SARS-CoV-2 преимущественно у пациентов с онкогематологическими заболеваниями [153].

Таким образом, актуальность исследования не ограничивается пандемией COVID-19. Тяжелое течение, вторичные инфекции и длительное выделение вируса у пациентов с ОЛЛ, наиболее вероятно, определяются вторичным иммунодефицитом, а факторы риска тяжелого течения при гриппе и COVID-19 у

пациентов с гемобластозами во многом совпадают, поэтому схожую картину можно ожидать и при других респираторных вирусных инфекциях. Риск новых эпидемий сохраняется, и в первые месяцы данных о течении новой инфекции у пациентов с гемобластозами, в частности у пациентов с ОЛЛ, не будет, как это было в начале 2020 г. В этих условиях выявленные в диссертационном исследовании особенности течения, предикторы неблагоприятного исхода и подход к программной противоопухолевой терапии на фоне острой респираторной вирусной инфекции могут быть использованы до накопления собственных данных в случае новых эпидемий или пандемий.

Исследование имеет ряд ограничений. Ретроспективный одноцентровый дизайн не позволяет оценить исходы после выписки и отдаленное влияние перенесенного COVID-19 на течение ОЛЛ. Объем выборки (60 пациентов в каждой группе) ограничивает мощность многофакторного анализа, а в группе сравнения, где было зарегистрировано только 10 случаев длительного выделения РНК SARS-CoV-2, многофакторный анализ его предикторов не проводился. Все многофакторные модели прошли только внутреннюю валидацию методом bootstrap на той же выборке. У 15 пациентов с ОЛЛ длительность ПЦР-позитивности ограничена сроком жизни, так как ПЦР-негативности до летального исхода они не достигли. Расчет по всем пациентам в этом случае занижает различие между группами, поэтому дополнительно выполнены анализ с цензурированием летальных исходов и анализ с исключением пациентов, умерших до 14-х суток.

Инфекционные осложнения выявлялись в обеих группах по единому порядку, однако агранулоцитоз развился у 53,3% пациентов с ОЛЛ и лишь у 1,7% пациентов группы сравнения (Таблица 4), поэтому поводов для микробиологического обследования у пациентов с ОЛЛ, по-видимому, было больше. Это различие обусловлено самим заболеванием, но могло повлиять на выявляемость бактериемии и грибковых инфекций.

Отдельным ограничением является то, что тактика программной противоопухолевой терапии при COVID-19 не была рандомизирована. Решение о

проведении ХТ принимал лечащий врач в зависимости от клинической ситуации, и оно определялось тяжестью инфекции и статусом лейкоза.

Существенным ограничением является невозможность оценить вклад этиотропной терапии в сокращение длительности выделения РНК SARS-CoV-2. Противовирусные препараты и вирус-нейтрализующие моноклональные антитела стали доступны в стационаре одновременно со сменой доминирующего варианта вируса, поэтому отличить вклад именно этиотропной терапии от периода пандемии затруднительно. По той же причине не сравнивались между собой отдельные препараты так как выбор определялся доступностью препарата в конкретный период.

Длительность выделения РНК SARS-CoV-2 оценивалась по результатам ПЦР мазка из ротоглотки, а положительный результат ПЦР не всегда означает присутствие жизнеспособного вируса. Количественная оценка вирусной нагрузки (значения Ct), культуральное подтверждение жизнеспособности вируса и определение варианта SARS-CoV-2 в учреждении не выполнялись из-за отсутствия технических возможностей. О доминирующем варианте вируса можно было судить лишь косвенно, по году госпитализации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С первых месяцев пандемии COVID-19 одним из основных вопросов в лечении пациентов с острыми лимфобластными лейкозами была тактика противоопухолевой терапии при подтвержденной коронавирусной инфекции, так как отсрочка лечения ОЛЛ ухудшает его прогноз, а химиотерапия на фоне инфекции, как предполагалось, утяжеляет ее течение. Отечественные данные о течении COVID-19 именно у пациентов с ОЛЛ к началу работы были единичными, зарубежные рекомендации опирались на мнение экспертов и расходились в вопросе о сроках химиотерапии.

Целью работы была разработка лечебно-диагностического алгоритма ведения взрослых пациентов с ОЛЛ и сопутствующей новой коронавирусной инфекцией. В исследование включено 120 пациентов, госпитализированных в ГКБ № 52 с февраля 2020 г. по декабрь 2022 г.: 60 пациентов с ОЛЛ и 60 пациентов без онкогематологических заболеваний. Так как лечение COVID-19, программная химиотерапия и терапия осложнений проводились в одном стационаре, удалось проследить исходы в том числе у тех пациентов, которым противоопухолевое лечение не прерывали.

У пациентов с ОЛЛ инфекция протекала тяжелее. Искусственная вентиляция легких потребовалась 23,3% пациентов с ОЛЛ и ни одному пациенту группы сравнения, сепсис или бактериемия развились у 30,0% против 3,3%, вторичные грибковые инфекции – у 36,7% против 3,3%. Группа сравнения была старше, однако после поправки на возраст, сопутствующую патологию и год госпитализации различия сохранились, а для вирусной пневмонии КТ 3–4 стали значимыми только после поправки (ОШ 3,32).

Умерли 15 из 60 пациентов с ОЛЛ, и все 15 находились вне ремиссии лейкоза, в группе сравнения летальных исходов не было. У 13 из 15 умерших за время госпитализации был зарегистрирован сепсис, поэтому диагностика и лечение вторичных инфекций в данной когорте влияют на исход наряду с терапией самой коронавирусной инфекции. Кроме рецидива ОЛЛ, с летальным исходом были

независимо связаны возраст и серонегативность при поступлении (уровень анти-SARS-CoV-2 IgG менее 20 ЕД/мл, ниже порога положительного результата тест-системы), то есть показатели, доступные уже при поступлении. Пороговые значения, найденные на той же выборке, были следующими: среди 18 пациентов моложе 34 лет, 32 пациентов с уровнем С-реактивного белка при поступлении ниже 120 мг/л (площадь под ROC-кривой 0,888) и 17 пациентов, у которых число лимфоцитов не опускалось ниже $0{,}45 \times 10^9$/л, летальных исходов не было. В модели лабораторных показателей самостоятельную связь с исходом сохранили уровень С-реактивного белка (ОШ 1,13 на каждые 10 мг/л) и серонегативность при поступлении (ОШ 8,86). Сочетание статуса лейкоза с уровнем IgG и С-реактивного белка выделяет группу высокого риска, в которой умерли 14 из 17 пациентов, тогда как у остальных пациентов вне ремиссии летальность составила 7,1%, а в ремиссии летальных исходов не было.

В 2020–2022 гг. решение о программной противоопухолевой терапии при COVID-19 принималось по двум основным критериям – тяжести инфекции и статусу лейкоза, а положительный результат ПЦР-теста сам по себе основанием для отказа от химиотерапии не являлся. У пациентов вне ремиссии при нетяжелом течении инфекции индукционную или противорецидивную терапию начинали без длительной отсрочки (11 из 15), при вирусной пневмонии с дыхательной недостаточностью – после регресса острых симптомов, снижения уровня С-реактивного белка и начального разрешения пневмонии по данным контрольной КТ. У пациентов в ремиссии сроки возобновления цитостатической терапии определялись этапом противоопухолевого лечения: на этапе индукции ее возобновляли в максимально ранние сроки после стойкой нормотермии и снижения уровня С-реактивного белка, консолидирующую и поддерживающую терапию приостанавливали до клинико-лабораторного разрешения инфекции, а таргетную терапию не прерывали. У 4 пациентов, получавших консолидирующую или поддерживающую терапию, курс был возобновлен в ту же госпитализацию, а при длительном выделении РНК SARS-CoV-2 без признаков активной инфекции курс проводили на фоне положительного результата ПЦР-теста, расценивая наличие

антител IgG как дополнительный довод в пользу продолжения лечения. При пневмонии КТ 3–4, дыхательной недостаточности 2–3 степени или сепсисе цитостатическую и таргетную терапию прерывали независимо от статуса лейкоза (17 из 21). Этому подходу соответствовала тактика у 52 из 60 пациентов (86,7%), а расхождения приходились в основном на 2020 г.

Связи химиотерапии, проведенной в течение месяца до COVID-19 или на фоне инфекции, с госпитальной летальностью и длительностью ПЦР-позитивности в когорте пациентов с ОЛЛ не выявлено. Различий в госпитальной выживаемости в зависимости от проведения специфической противоопухолевой терапии при анализе методом Каплана-Мейера также не выявлено, в том числе с отсроченной точкой отсчета. Среди 19 пациентов, получавших химиотерапию при нетяжелом течении COVID-19, летальных исходов и потребности в искусственной вентиляции легких не было, тогда как все 15 летальных исходов наступили при тяжелом течении инфекции, в том числе у всех 4 пациентов, которые получали химиотерапию. Относительно небольшое число наблюдений, отсутствие валидации результатов на независимой выборке являются ограничением исследования, в связи с чем нельзя утверждать о безопасности проведения химиотерапии на фоне COVID-19. Однако оснований откладывать противоопухолевое лечение впервые выявленного лейкоза или рецидива ОЛЛ только в связи с положительным ПЦР-тестом, при отсутствии признаков тяжелого течения коронавирусной инфекции, полученные результаты также не дают.

Положительный результат ПЦР на SARS-CoV-2 сохранялся 14 суток и более у 41,7% пациентов с ОЛЛ против 21,7% пациентов группы сравнения с лабораторно подтвержденной инфекцией. Значимой связи длительного выделения РНК SARS-CoV-2 со статусом лейкоза и с проведением химиотерапии не выявлено, тогда как с лихорадкой выше 39°C при поступлении такая связь была. Уровень анти-SARS-CoV-2 IgG при поступлении в группах не различался, однако к моменту исхода у пациентов с ОЛЛ он был ниже, а уровень IgM был ниже и при поступлении, и к моменту исхода. У 8 вакцинированных пациентов с ОЛЛ уровень IgG при поступлении был выше, чем у 36 невакцинированных (медиана 74,0 против

4,5 ЕД/мл; p = 0,037), длительное выделение РНК SARS-CoV-2 отмечено у 2 из 8 против 19 из 36, летальный исход – у 1 из 8 против 11 из 36. С 2020 по 2022 г. госпитальная летальность в группе ОЛЛ снизилась с 41,7% до нуля, сократилось и время до получения отрицательного результата ПЦР. После введения этиотропных препаратов отрицательный результат ПЦР-теста у большинства пациентов с ОЛЛ был получен в течение первой недели. Наиболее длительным этот срок был после антиковидной плазмы (медиана 9 суток), которую применяли преимущественно в 2020 г.. Эти изменения совпали по времени со сменой циркулирующих вариантов SARS-CoV-2, распространением вакцинации и появлением этиотропных препаратов, поэтому оценить вклад каждого из этих факторов на имеющихся данных не представляется возможным.

В части зарубежных рекомендаций предлагалось по возможности отложить противоопухолевое лечение или перед его продолжением добиться клинического и вирусологического разрешения инфекции. В предложенном алгоритме это ожидание заменено оценкой тяжести инфекции и статуса лейкоза: при нетяжелом течении COVID-19 у пациента с впервые выявленным ОЛЛ или рецидивом по решению консилиума может рассматриваться начало лечения без длительной отсрочки, у пациента в ремиссии сроки возобновления химиотерапии определяются этапом программного лечения, при тяжелом течении цитостатическую и таргетную терапию прерывают. Объем наблюдения и выбор терапии самой инфекции в алгоритме определяются группой риска, которую устанавливают в первые сутки по статусу лейкоза, уровню анти-SARS-CoV-2 IgG и С-реактивного белка.

Алгоритм построен на ретроспективных данных одного центра, пороговые значения получены на той же выборке и нуждаются в проверке на независимой когорте. Так как тяжелое течение COVID-19 при ОЛЛ, наиболее вероятно, обусловлено вторичным иммунодефицитом, тот же порядок действий, вероятно, может быть применен при гриппе и других респираторных вирусных инфекциях, однако это требует проверки в проспективном исследовании.

ВЫВОДЫ

1. У взрослых пациентов с острыми лимфобластными лейкозами COVID-19 протекал тяжелее, чем у пациентов без онкогематологических заболеваний: госпитализация в отделение реанимации потребовалась 33,3% против 3,3% ($p < 0,001$), дыхательная недостаточность 3 степени с искусственной вентиляцией легких развилась только у пациентов с острыми лимфобластными лейкозами (23,3%). У них были значимо выше уровни С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы и ферритина и глубже лимфопения (для всех показателей $p < 0,001$), чаще развивались агранулоцитоз (53,3% против 1,7%), сепсис или бактериемия (30,0% против 3,3%) и вторичные грибковые инфекции (36,7% против 3,3%; $p < 0,001$). Возбудитель был выделен из крови у 9 из 18 пациентов с острыми лимфобластными лейкозами с сепсисом или бактериемией, у 8 из них – грамотрицательная флора. После поправки на возраст, индекс сопутствующей патологии и год госпитализации острый лимфобластный лейкоз был независимо ассоциирован с вирусной пневмонией КТ 3–4 (ОШ 3,32; 95% ДИ 1,25–9,64), дыхательной недостаточностью 2–3 степени (ОШ 5,97; 95% ДИ 1,97–21,03), госпитализацией в отделение реанимации (ОШ 22,16; 95% ДИ 5,63–131,16), сепсисом или бактериемией (ОШ 24,22; 95% ДИ 5,68–160,71) и вторичной грибковой инфекцией (ОШ 15,69; 95% ДИ 4,24–94,50).

2. Госпитальная летальность пациентов с острыми лимфобластными лейкозами и COVID-19 составила 25,0% (15 из 60), в группе сравнения летальных исходов не было ($p < 0,001$). Причиной смерти у 9 из 15 пациентов (60,0%) было тяжелое течение COVID-19 с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, у 4 (26,7%) – сепсис, у 2 (13,3%) – прогрессия ОЛЛ. РНК SARS-CoV-2 в аутопсийном материале обнаружена у 6 из 7 обследованных умерших. Все летальные исходы наступили у пациентов вне ремиссии: 15 из 31 (48,4%) против 0 из 29 в ремиссии ($p < 0,001$). Независимыми предикторами летального исхода явились рецидив острого лимфобластного лейкоза (ОШ 8,65; 95% ДИ 1,84–52,00), серонегативность при поступлении (уровень анти-SARS-CoV-2 IgG менее 20

ЕД/мл, ниже порога положительного результата тест-системы; ОШ 9,45; 95% ДИ 1,83–97,14) и возраст (ОШ 1,07 на каждый год; 95% ДИ 1,02–1,13).

3. Связи программной химиотерапии с госпитальной летальностью не выявлено ни для лечения, проведенного в течение месяца до манифестации COVID-19 (летальность 26,7% против 20,0%; ОШ 1,45; 95% ДИ 0,34–6,06; p = 0,607), ни для лечения на фоне инфекции (17,4% против 29,7%; ОШ 0,49; 95% ДИ 0,13–1,80; p = 0,288). Различий госпитальной выживаемости не выявил и анализ методом Каплана–Мейера, в том числе с отсроченной точкой отсчета. Частота длительного выделения РНК SARS-CoV-2 у пациентов, получавших и не получавших химиотерапию, значимо не различалась (p = 0,474 и p = 0,407). Химиотерапия на фоне COVID-19 проводилась 23 из 60 пациентов (38,3%). Среди 19 пациентов, получавших химиотерапию при нетяжелом течении инфекции, летальных исходов и дыхательной недостаточности 3 степени зарегистрировано не было, длительное выделение РНК SARS-CoV-2 отмечено у 4 (21,1%), тогда как все 15 летальных исходов наступили при тяжелом течении COVID-19 независимо от проведения противоопухолевого лечения.

4. Выделение РНК SARS-CoV-2 на протяжении 14 суток и более зарегистрировано у 41,7% пациентов с острыми лимфобластными лейкозами против 21,7% пациентов группы сравнения с лабораторно подтвержденной инфекцией (p = 0,038). Медиана длительности ПЦР-позитивности составила 10,5 против 7 суток (p = 0,010). При цензурировании летальных исходов медиана времени до отрицательного результата ПЦР-теста составила 13 против 7 суток (p < 0,001). Гуморальный ответ у пациентов с острыми лимфобластными лейкозами был слабее: уровень анти-SARS-CoV-2 IgG при поступлении в группах не различался (p = 0,337), однако к моменту исхода госпитализации порога 50 ЕД/мл не достигли 43,3% пациентов с ОЛЛ против 22,5% группы сравнения (p = 0,035), а уровень IgM в группе ОЛЛ был ниже и при поступлении (медиана 0,20 против 0,41 ЕД/мл; p = 0,007), и к моменту исхода (0,70 против 2,35 ЕД/мл; p < 0,001). В группе острых лимфобластных лейкозов уровень IgG при поступлении обратно коррелировал с длительностью ПЦР-позитивности (ρ = −0,369; p = 0,004), в группе

сравнения такой связи не было (ρ = −0,109; p = 0,510). Независимыми предикторами длительного выделения РНК SARS-CoV-2 в группе острых лимфобластных лейкозов явились лихорадка выше 39°C при поступлении (ОШ 8,11; 95% ДИ 1,57–82,01) и госпитализация в 2022 г. (ОШ 0,032; 95% ДИ 0,002–0,20), в объединенной когорте – диагноз острого лимфобластного лейкоза (ОШ 3,53; 95% ДИ 1,25–10,86), лихорадка выше 39°C при поступлении (ОШ 5,06; 95% ДИ 1,55–18,75), индекс сопутствующей патологии (ОШ 1,53 на каждый балл; 95% ДИ 1,09–2,40) и госпитализация в 2022 г. (ОШ 0,051; 95% ДИ 0,005–0,24).

5. Разработан лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с острыми лимфобластными лейкозами и COVID-19. В первые сутки госпитализации пациенты распределяются на группы риска летального исхода по статусу лейкоза, уровню анти-SARS-CoV-2 IgG и С-реактивного белка (госпитальная летальность в группах низкого, промежуточного и высокого риска составила 0%, 7,1% и 82,4%; p < 0,001). Решение о программной противоопухолевой терапии принимается по тяжести течения COVID-19 и статусу лейкоза без обязательного ожидания отрицательного результата ПЦР-теста: при нетяжелом течении инфекции у пациентов вне ремиссии индукционная или противорецидивная терапия может быть начата без длительной отсрочки, у пациентов в ремиссии сроки возобновления определяются этапом программного лечения, при тяжелом течении цитостатическую и таргетную терапию прерывают. Алгоритм основан на ретроспективных данных одного центра и требует проверки на независимой когорте.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Лечебно-диагностический алгоритм разработан на основании клинического опыта стационарного ведения пациентов с COVID-19 (n = 2394), в том числе пациентов с гемобластозами (n = 1019), и результатов анализа данных пациентов с ОЛЛ и COVID-19 (n = 60) в сравнении с пациентами без онкогематологической патологии. Опыт лечения пациентов гематологического профиля лег в основу клинических и организационных принципов ведения коронавирусной инфекции у иммунокомпрометированных пациентов [135]. Предикторы госпитальной летальности и связь программной противоопухолевой терапии с исходами оценены в группе пациентов с ОЛЛ, а предикторы длительного выделения РНК SARS-CoV-2 – в группе ОЛЛ и в объединенной когорте. Алгоритм предназначен для помощи в принятии клинического решения при сочетании ОЛЛ и COVID-19 и не заменяет действующих клинических рекомендаций. Также алгоритм может быть использован при последующих эпидемиях или пандемиях, вызванных другими респираторными вирусами, в качестве опорного алгоритма для дальнейшей разработки более детального подхода к тактике терапии. Предлагаемый алгоритм представлен на Рисунке 6.

1. Обследование в первые сутки госпитализации. При госпитализации пациента с ОЛЛ и COVID-19 в первые сутки целесообразно уточнить статус лейкоза (впервые выявленный ОЛЛ, рецидив или клинико-гематологическая ремиссия), определить уровень анти-SARS-CoV-2 IgG и С-реактивного белка, число нейтрофилов и лимфоцитов, выполнить ПЦР-исследование мазка из ротоглотки и компьютерную томографию органов грудной клетки, оценить степень дыхательной недостаточности и наличие вторичных инфекционных осложнений, в том числе сепсиса.

2. Оценка риска летального исхода. По статусу лейкоза, уровню анти-SARS-CoV-2 IgG на момент поступления и С-реактивного белка пациент может быть отнесен к одной из трех групп. Группа низкого риска – пациенты в ремиссии ОЛЛ. Группа промежуточного риска – пациенты вне ремиссии с уровнем IgG 20 ЕД/мл и

выше и (или) уровнем С-реактивного белка 120 мг/л и ниже. Группа высокого риска – пациенты вне ремиссии при сочетании уровня IgG ниже 20 ЕД/мл (ниже порога положительного результата тест-системы) с уровнем С-реактивного белка выше 120 мг/л. Пациентов группы высокого риска целесообразно с первых суток вести под более интенсивным наблюдением (выполнять ежедневный лабораторный мониторинг, осуществлять тщательный контроль за динамикой пневмонии с использованием КТ ОГК (не реже 1 раза в неделю) и использовать более интенсивный подход к этиотропной терапии).

3. Терапия COVID-19. Этиотропная и патогенетическая терапия проводится в соответствии с действующими временными методическими рекомендациями Минздрава России с учетом активности того или иного этиотропного препарата в отношении циркулирующего варианта SARS-CoV-2 и лекарственных взаимодействий с компонентами противоопухолевой терапии. Серонегативность при поступлении была независимо ассоциирована с летальным исходом, поэтому у серонегативных пациентов представляется целесообразным в первую очередь рассматривать раннее назначение этиотропной терапии и пассивной иммунизации. Ингибиторы интерлейкина-6 у пациентов в состоянии агранулоцитоза целесообразно назначать только после индивидуальной оценки пользы и риска с учетом высокой частоты вторичных бактериальных и грибковых инфекций в данной когорте.

4. Решение о программной противоопухолевой терапии. Положительный результат ПЦР-теста сам по себе не является основанием для отказа от противоопухолевого лечения или его прерывания. Решение принимается консилиумом с участием гематолога с учетом двух основных критериев – тяжести течения COVID-19 и статуса лейкоза, а также с учетом вторичных инфекционных осложнений и согласно действующим клиническим рекомендациям.

4.1. Определить тяжесть течения COVID-19. Нетяжелым течением считается пневмония КТ 0–2 без дыхательной недостаточности или с дыхательной недостаточностью 1 степени. Тяжелым течением считается пневмония КТ 3–4 и

(или) дыхательная недостаточность 2–3 степени, а также учитываются сепсис и другие жизнеугрожающие осложнения.

4.2. При тяжелом течении COVID-19 независимо от статуса лейкоза цитостатическую и таргетную терапию целесообразно не начинать, а начатую прервать до стабилизации состояния пациента.

4.3. При нетяжелом течении COVID-19 у пациента с впервые выявленным ОЛЛ или рецидивом может рассматриваться начало индукционной или противорецидивной терапии без длительной отсрочки, в том числе на фоне сохраняющегося положительного результата ПЦР-теста, после нормализации температуры тела и снижения уровня С-реактивного белка. При вирусной пневмонии с дыхательной недостаточностью курс целесообразно начинать после регресса острых симптомов инфекции, снижения уровня С-реактивного белка и начального разрешения пневмонии по данным контрольной компьютерной томографии, а также регресса дыхательной недостаточности.

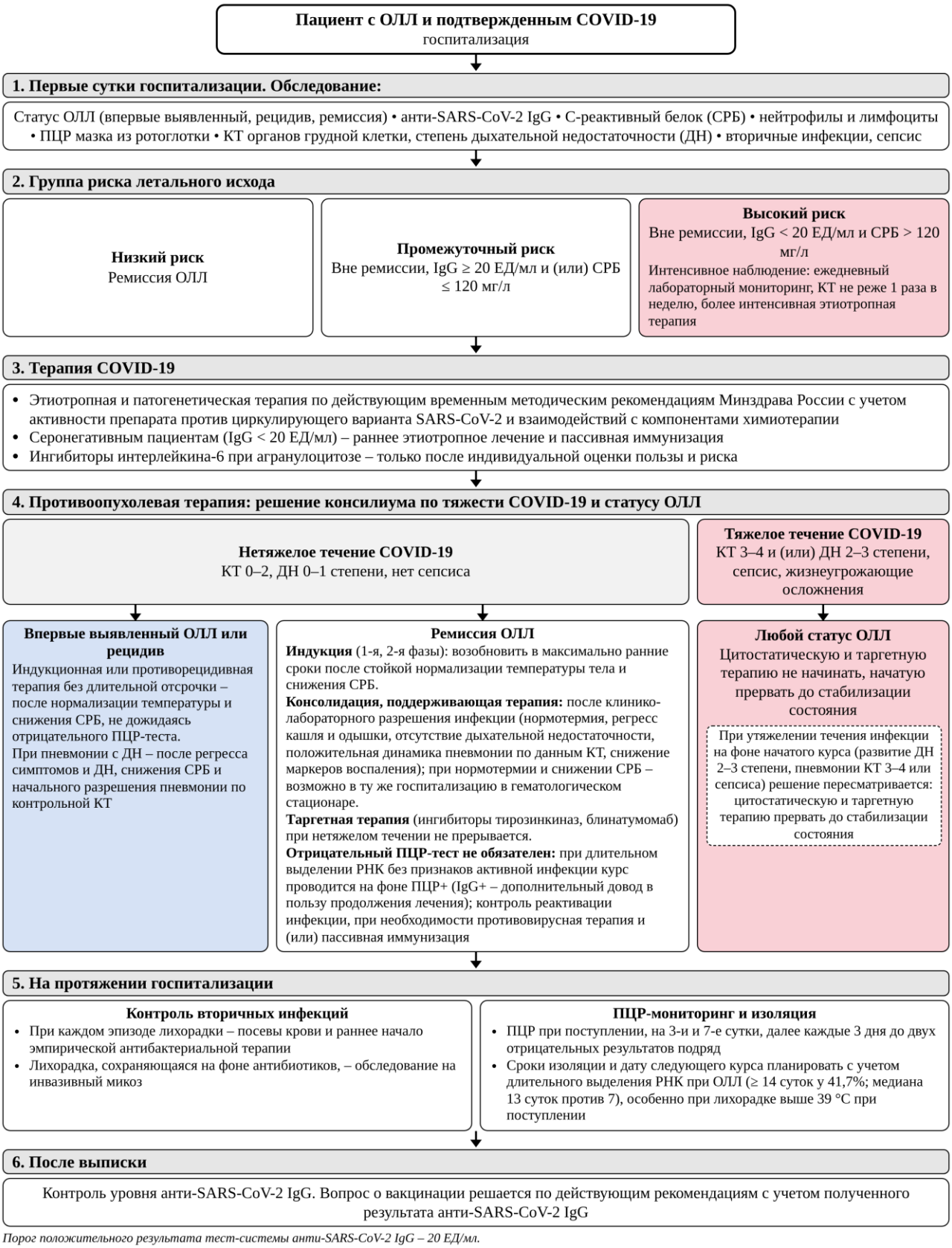
4.4. При нетяжелом течении COVID-19 у пациента в ремиссии ОЛЛ сроки возобновления химиотерапии определяются этапом программного лечения. На этапе индукции (первая и вторая фазы) химиотерапию целесообразно возобновлять в максимально ранние сроки после стойкой нормализации температуры тела и снижения уровня С-реактивного белка. Консолидирующую и поддерживающую терапию целесообразно приостановить до клинико-лабораторного разрешения инфекции: стойкой нормотермии, уменьшения или исчезновения кашля и одышки, отсутствия дыхательной недостаточности, положительной динамики пневмонии по данным контрольной компьютерной томографии и снижения уровня маркеров системного воспаления. При стойкой нормотермии и снижении уровня С-реактивного белка очередной курс может рассматриваться в ту же госпитализацию (при условии госпитализации в гематологический стационар). Таргетную терапию (ингибиторы тирозинкиназ, блинатумомаб) у пациентов с нетяжелым течением COVID-19 можно не прерывать. Отрицательного результата ПЦР-теста дожидаться не обязательно: при длительном выделении РНК SARS-CoV-2 без клинических и рентгенологических признаков активной инфекции курс может проводиться на

фоне положительного результата ПЦР-теста, а наличие антител IgG к SARS-CoV-2 служит дополнительным доводом в пользу продолжения лечения. Однако в этом случае стоит учитывать риски реактивации коронавирусной инфекции и при необходимости вовремя инициировать противовирусную терапию и (или) пассивную иммунизацию.

4.5. Решение о тактике противоопухолевой терапии должно быть пересмотрено при изменении тяжести инфекции: при развитии дыхательной недостаточности 2–3 степени, пневмонии КТ 3–4 или сепсиса на фоне начатого курса цитостатическую и таргетную терапию целесообразно прервать.

5. Наблюдение в течение госпитализации. В связи с высокой частотой вторичных бактериальных и грибковых инфекций у пациентов с ОЛЛ и COVID-19, особенно при развитии агранулоцитоза, целесообразно придерживаться общепринятых подходов к ведению пациентов с фебрильной нейтропенией. При каждом эпизоде лихорадки необходимо выполнять посевы крови и в ранние сроки начинать эмпирическую антибактериальную терапию, а при лихорадке, сохраняющейся на фоне антибиотиков, проводить обследование на инвазивный микоз. ПЦР-исследование мазка из ротоглотки целесообразно выполнять при поступлении, на 3-и и 7-е сутки, далее каждые 3 дня до двух последовательных отрицательных результатов. Сроки изоляции и дату следующего курса химиотерапии следует планировать с учетом более длительного выделения РНК SARS-CoV-2 при ОЛЛ (14 суток и более у 41,7% пациентов; медиана времени до отрицательного результата 13 суток против 7 в группе сравнения), особенно при лихорадке выше 39 °C при поступлении.

6. После выписки. Целесообразно определить уровень анти-SARS-CoV-2 IgG, а вопрос о вакцинации решать в соответствии с действующими рекомендациями с учетом полученного результата.



Порог положительного результата тест-системы анти-SARS-CoV-2 IgG – 20 ЕД/мл.

Рисунок 6 – Лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с острым лимфобластным лейкозом и сопутствующей новой коронавирусной инфекцией

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

алло-ТГСК	– аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
ВАК	– Высшая аттестационная комиссия
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВНМА	– вирус-нейтрализующие моноклональные антитела
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
В-ОЛЛ	– острый лимфобластный лейкоз из предшественников В-клеток
ВХТ	– высокодозная химиотерапия
Г-КСФ	– гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГБУЗ	– Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
ГИБТ	– генно-инженерная биологическая терапия
ГКБ	– городская клиническая больница
ГКС	– глюкокортикостероиды
ДЗМ	– Департамент здравоохранения города Москвы
ДИ	– доверительный интервал
ДН	– дыхательная недостаточность
ИЛ-6	– интерлейкин-6
КТ	– компьютерная томография
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
МГМУ	– Московский государственный медицинский университет
МКБ-10	– Международная статистическая классификация болезней 10-го пересмотра
МКНИЦ	– Московский клинический научно-исследовательский центр
МОБ	– минимальная остаточная (измеримая) болезнь

НМИЦ – национальный медицинский исследовательский центр
ОВ – общая выживаемость
ОГК – органы грудной клетки
ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз
ОМЛ – острый миелоидный лейкоз
ОР – отношение рисков (hazard ratio)
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ОШ – отношение шансов
ПТВ – протромбиновое время
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РНК – рибонуклеиновая кислота
РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»
СРБ – С-реактивный белок
США – Соединенные Штаты Америки
ТВ – тромбиновое время
ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
Т-ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз из предшественников Т-клеток
ФГАОУ ВО – федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
ХТ – химиотерапия
ЦМВ – цитомегаловирус
ЦНС – центральная нервная система
ACE2 – angiotensin-converting enzyme 2 (ангиотензинпревращающий фермент 2)
AUC – area under the curve (площадь под ROC-кривой)
CALGB – Cancer and Leukemia Group B

CAR-T – chimeric antigen receptor T-cell therapy (терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором)

CART – classification and regression tree (метод дерева классификации и регрессии)

CCC19 – COVID-19 and Cancer Consortium

CD – cluster of differentiation (кластер дифференцировки)

CIBMTR – Center for International Blood and Marrow Transplant Research

CLIA – chemiluminescence immunoassay (иммунохемилюминесцентный анализ)

COG – Children's Oncology Group

COVID-19 – COronaVIrus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция)

Ct – cycle threshold (пороговый цикл полимеразной цепной реакции)

DFCI – Dana-Farber Cancer Institute

EBMT – European Society for Blood and Marrow Transplantation

ECIL – European Conference on Infections in Leukaemia

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

EHA – European Hematology Association (Европейская гематологическая ассоциация)

EMA – European Medicines Agency (Европейское агентство по лекарственным средствам)

EORTC/MSGERC – European Organization for Research and Treatment of Cancer and Mycoses Study Group Education and Research Consortium

EPICOVIDEHA – Epidemiology of COVID-19 Infection in Patients with Hematological Malignancies: A European Hematology Association Survey

ETP-ОЛЛ – early T-cell precursor ALL (острый лимфобластный лейкоз из ранних предшественников Т-клеток)

FDA	– Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США)
GETH	– Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular
GIMEMA	– Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto
GMALL	– German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
GRAALL	– Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (Группа по изучению острых лимфобластных лейкозов у взрослых)
HLA	– human leukocyte antigen (лейкоцитарные антигены человека)
HM-COV	– Hematological Malignancies and COVID-19 Study
ICC	– International Consensus Classification (Международная консенсусная классификация)
IgG	– иммуноглобулин G
IgM	– иммуноглобулин M
ITA-HEMA-COV	– Italian Hematology Alliance on COVID-19
log-rank	– log-rank test (логранговый критерий)
MERS	– Middle East respiratory syndrome (ближневосточный респираторный синдром)
MRC UKALL	– Medical Research Council UK Acute Lymphoblastic Leukaemia
NK-клетки	– natural killer cells (естественные киллеры)
PETHEMA	– Programa Español de Tratamientos en Hematología
Ph	– Philadelphia chromosome (филадельфийская хромосома)
Q1, Q3	– первый и третий квартили
RBD	– receptor-binding domain (рецептор-связывающий домен)
ROC	– receiver operating characteristic (характеристическая кривая)
SARS	– severe acute respiratory syndrome (тяжелый острый респираторный синдром)

SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SOFA – Sequential Organ Failure Assessment (шкала оценки органной недостаточности)

SpO_2 – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом по данным пульсоксиметрии

TMPRSS2 – transmembrane protease serine 2 (трансмембранная сериновая протеаза 2)

UKCCMP – UK Coronavirus Cancer Monitoring Project

VOC – variants of concern (варианты, вызывающие обеспокоенность)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO COVID-19 dashboard / World Health Organization. – URL: https://data.who.int/dashboards/covid19 (дата обращения: 10.02.2026). – Текст : электронный.

2. Coronavirus (COVID-19) Deaths / E. Mathieu, H. Ritchie, L. Rodés-Guirao [et al.]. – Текст : электронный // Our World in Data. – URL: https://ourworldindata.org/covid-deaths (дата обращения: 10.02.2026).

3. Case fatality rates of COVID-19 during epidemic periods of variants of concern: A meta-analysis by continents / Q. Xia, Y. Yang, F. Wang [et al.] // International Journal of Infectious Diseases. – 2024. – Vol. 141. – Art. 106950. – DOI: 10.1016/j.ijid.2024.01.017.

4. Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic. – Текст : электронный // World Health Organization. – 2023. – 5 May. – URL: https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic (дата обращения: 10.02.2026).

5. SARS-CoV-2 Variants in Patients with Immunosuppression / L. Corey, C. Beyrer, M. S. Cohen [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2021. – Vol. 385. – № 6. – P. 562–566. – DOI: 10.1056/NEJMsb2104756.

6. Antibody response to SARS-CoV-2 vaccines in patients with hematologic malignancies / L. M. Greenberger, L. A. Saltzman, J. W. Senefeld [et al.] // Cancer Cell. – 2021. – Vol. 39. – № 8. – P. 1031–1033. – DOI: 10.1016/j.ccell.2021.07.012.

7. Seebacher, N. A. The antibody response of haematological malignancies to COVID-19 infection and vaccination / N. A. Seebacher // British Journal of Cancer. – 2022. – Vol. 126. – № 5. – P. 691–692. – DOI: 10.1038/s41416-021-01682-6.

8. COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA) / L. Pagano, J. Salmanton-García, F. Marchesi [et al.] // Journal of Hematology & Oncology. – 2021. – Vol. 14. – № 1. – Art. 168. – DOI: 10.1186/s13045-021-01177-0.

9. Severity of SARS-CoV-2 Infection in Patients with Hematologic Malignancies: A COVID-19 and Cancer Consortium (CCC19) Registry Analysis / S. M. Rubinstein, R. C. Lynch, A. Desai [et al.] // Blood. – 2020. – Vol. 136. – Suppl. 1. – P. 28–30. – DOI: 10.1182/blood-2020-141937.

10. Characteristics, clinical outcomes, and risk factors of SARS-CoV-2 infection in adult acute myeloid leukemia patients: experience of the PETHEMA group / T. Palanques-Pastor, J. E. Megías-Vericat, P. Martínez [et al.] // Leukemia & Lymphoma. – 2021. – Vol. 62. – № 12. – P. 2928–2938. – DOI: 10.1080/10428194.2021.1948031.

11. COVID-19 in adult acute myeloid leukemia patients: a long-term follow-up study from the European Hematology Association survey (EPICOVIDEHA) / F. Marchesi, J. Salmanton-García, Z. Emarah [et al.] // Haematologica. – 2023. – Vol. 108. – № 1. – P. 22–33. – DOI: 10.3324/haematol.2022.280847.

12. Hypogammaglobulinemia in Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia / C. S. Lange, A. Rahrig, S. K. Althouse [et al.] // Journal of Adolescent and Young Adult Oncology. – 2020. – Vol. 9. – № 6. – P. 687–692. – DOI: 10.1089/jayao.2020.0060.

13. Hypogammaglobulinemia in Children Receiving Targeted Immunotherapies for B Lineage Malignancies: Practical Guidance for Assessment and Management / A. H. Long, C. Aftandilian, S. Barmettler, S. Alexander // Pediatric Blood & Cancer. – 2025. – Vol. 72. – № 8. – Art. e31779. – DOI: 10.1002/pbc.31779.

14. Risk factors and outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies / J. L. Piñana, R. Martino, I. García-García [et al.] // Experimental Hematology & Oncology. – 2020. – Vol. 9. – Art. 21. – DOI: 10.1186/s40164-020-00177-z.

15. Clinical characteristics and outcomes of patients with haematologic malignancies and COVID-19 suggest that prolonged SARS-CoV-2 carriage is an important issue / R. Arcani, J. Colle, R. Cauchois [et al.] // Annals of Hematology. – 2021. – Vol. 100. – № 11. – P. 2799–2803. – DOI: 10.1007/s00277-021-04656-z.

16. Variable duration of viral shedding in cancer patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) / N. E. Babady, B. Cohen, T. McClure [et al.] // Infection Control &

Hospital Epidemiology. – 2022. – Vol. 43. – № 10. – P. 1413–1415. – DOI: 10.1017/ice.2021.378.

17. Secondary infections worsen the outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies: A report from the ITA-HEMA-COV / P. Zappasodi, C. Cattaneo, V. V. Ferretti [et al.] // Hematological Oncology. – 2022. – Vol. 40. – № 5. – P. 846–856. – DOI: 10.1002/hon.3048.

18. Frequency, Clinical Characteristics and Outcome of Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia and COVID 19 Infection in the First vs. Second Pandemic Wave in Spain / J. M. Ribera, M. Morgades, R. Coll [et al.] // Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. – 2021. – Vol. 21. – № 10. – P. e801–e809. – DOI: 10.1016/j.clml.2021.06.024.

19. COVID-19 infection in acute lymphoblastic leukemia over 15 months of the pandemic. A Campus ALL report / S. Chiaretti, M. Bonifacio, R. Agrippino [et al.] // Haematologica. – 2022. – Vol. 107. – № 8. – P. 1955–1959. – DOI: 10.3324/haematol.2021.280289.

20. COVID-19 in Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoma / S. K. Hashmi, J. Bodea, T. Patni [et al.] // JAMA Network Open. – 2024. – Vol. 7. – № 2. – Art. e2355727. – DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.55727.

21. Treatment of Acute Leukemia During COVID-19: Focused Review of Evidence / S. Singh, J. Singh, D. Paul, K. Jain // Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. – 2021. – Vol. 21. – № 5. – P. 289–294. – DOI: 10.1016/j.clml.2021.01.004.

22. COVID-19 у пациентов с острыми лейкозами: опыт 3 лет пандемии / Т. С. Чуднова, Е. Н. Мисюрина, Е. А. Барях [и др.] // Онкогематология. – 2023. – Т. 18. – № 4, прил. – С. 45–52. – DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-4(Suppl)-45-52.

23. 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 / A. M. Zeidan, P. C. Boddu, M. M. Patnaik [et al.] // The Lancet Haematology. – 2020. – Vol. 7. – № 8. – P. e601–e612. – DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30205-2.

24. 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) / S. Cesaro, P. Ljungman, M. Mikulska [et al.] // Leukemia. – 2022. – Vol. 36. – № 6. – P. 1467–1480. – DOI: 10.1038/s41375-022-01578-1.

25. 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 / E. Brissot, M. Labopin, F. Baron [et al.] // Bone Marrow Transplantation. – 2021. – Vol. 56. – № 3. – P. 532–535. – DOI: 10.1038/s41409-020-0970-x.

26. Muthukutty, P. Combating Emerging Respiratory Viruses: Lessons and Future Antiviral Strategies / P. Muthukutty, J. MacDonald, S. Y. Yoo // Vaccines. – 2024. – Vol. 12. – № 11. – Art. 1220. – DOI: 10.3390/vaccines12111220.

27. Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in Italy during the COVID-19 pandemic: a Campus ALL study / R. Foà, M. Bonifacio, S. Chiaretti [et al.] // British Journal of Haematology. – 2020. – Vol. 190. – № 1. – P. e3–e5. – DOI: 10.1111/bjh.16758.

28. SARS-CoV-2 infections in patients enrolled on the Children's Oncology Group standard-risk B-cell acute lymphoblastic leukemia trial, AALL1731 / C. W. Elgarten, J. A. Kairalla, J. C. Thompson [et al.] // eJHaem. – 2023. – Vol. 4. – № 3. – P. 745–750. – DOI: 10.1002/jha2.697.

29. Опыт работы обсервационного отделения для больных с патологией системы крови во время пандемии COVID-19 / О. А. Гаврилина, А. Н. Васильева, Г. М. Галстян [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2021. – Т. 66. – № 1. – С. 8–19. – DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-1-8-19.

30. Особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями / Н. А. Романенко, Е. Р. Шилова, Л. В. Стельмашенко [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2023. – Т. 16. – № 1. – С. 101–108. – DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-101-108.

31. Ведение пациентов онкогематологического профиля в период пандемии COVID-19 / под редакцией академика РАН И. В. Поддубной ; [Л. С. Аль-Ради, О. А. Алешина, Л. Г. Бабичева и др.]. – Москва : Экон-Информ, 2022. – 140 с. – ISBN 978-5-907427-70-9.

32. Cucinotta, D. WHO Declares COVID-19 a Pandemic / D. Cucinotta, M. Vanelli // Acta Bio-Medica. – 2020. – Vol. 91. – № 1. – P. 157–160. – DOI: 10.23750/abm.v91i1.9397.

33. Dessie, Z. G. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients / Z. G. Dessie, T. Zewotir // BMC Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 21. – № 1. – Art. 855. – DOI: 10.1186/s12879-021-06536-3.

34. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients / A. Vijenthira, I. Y. Gong, T. A. Fox [et al.] // Blood. – 2020. – Vol. 136. – № 25. – P. 2881–2892. – DOI: 10.1182/blood.2020008824.

35. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou, X.-L. Yang, X.-G. Wang [et al.] // Nature. – 2020. – Vol. 579. – № 7798. – P. 270–273. – DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.

36. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China / F. Wu, S. Zhao, B. Yu [et al.] // Nature. – 2020. – Vol. 579. – № 7798. – P. 265–269. – DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3.

37. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder [et al.] // Cell. – 2020. – Vol. 181. – № 2. – P. 271–280.e8. – DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

38. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein / A. C. Walls, Y.-J. Park, M. A. Tortorici [et al.] // Cell. – 2020. – Vol. 181. – № 2. – P. 281–292.e6. – DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058.

39. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 / A. Gupta, M. V. Madhavan, K. Sehgal [et al.] // Nature Medicine. – 2020. – Vol. 26. – № 7. – P. 1017–1032. – DOI: 10.1038/s41591-020-0968-3.

40. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape / W. T. Harvey, A. M. Carabelli, B. Jackson [et al.] // Nature Reviews Microbiology. – 2021. – Vol. 19. – № 7. – P. 409–424. – DOI: 10.1038/s41579-021-00573-0.

41. SARS-CoV-2 variant biology: immune escape, transmission and fitness / A. M. Carabelli, T. P. Peacock, L. G. Thorne [et al.] // Nature Reviews Microbiology. – 2023. – Vol. 21. – № 3. – P. 162–177. – DOI: 10.1038/s41579-022-00841-7.

42. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China / W.-J. Guan, Z.-Y. Ni, Y. Hu [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 382. – № 18. – P. 1708–1720. – DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.

43. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review / W. J. Wiersinga, A. Rhodes, A. C. Cheng [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 324. – № 8. – P. 782–793. – DOI: 10.1001/jama.2020.12839.

44. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis / B. M. Henry, M. H. S. de Oliveira, S. Benoit [et al.] // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. – 2020. – Vol. 58. – № 7. – P. 1021–1028. – DOI: 10.1515/cclm-2020-0369.

45. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D. F. McAuley, M. Brown [et al.] // The Lancet. – 2020. – Vol. 395. – № 10229. – P. 1033–1034. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

46. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // The Lancet. – 2020. – Vol. 395. – № 10229. – P. 1054–1062. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

47. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study / C. Menni, A. M. Valdes,

L. Polidori [et al.] // The Lancet. – 2022. – Vol. 399. – № 10335. – P. 1618–1624. – DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00327-0.

48. Omicron-Associated Changes in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Symptoms in the United Kingdom / K.-D. Vihta, K. B. Pouwels, T. E. A. Peto [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2023. – Vol. 76. – № 3. – P. e133–e141. – DOI: 10.1093/cid/ciac613.

49. The rising SARS-CoV-2 JN.1 variant: evolution, infectivity, immune escape, and response strategies / Y. Lu, D. Ao, X. He, X. Wei // MedComm. – 2024. – Vol. 5. – № 8. – Art. e675. – DOI: 10.1002/mco2.675.

50. Risk of Severe Outcomes From COVID-19 in Immunocompromised People During the Omicron Era: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Chapman, F. Berenbaum, G. Curigliano [et al.] // Clinical Therapeutics. – 2025. – Vol. 47. – № 9. – P. 770–787. – DOI: 10.1016/j.clinthera.2025.07.006.

51. Severe and/or prolonged COVID-19 in hematologic diseases: clinical implications before and during the omicron era / A. Okamoto, M. Yoshida, S. Kasahara [et al.] // Frontiers in Oncology. – 2025. – Vol. 15. – Art. 1687204. – DOI: 10.3389/fonc.2025.1687204.

52. Malard, F. Acute lymphoblastic leukaemia / F. Malard, M. Mohty // The Lancet. – 2020. – Vol. 395. – № 10230. – P. 1146–1162. – DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33018-1.

53. Terwilliger, T. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update / T. Terwilliger, M. Abdul-Hay // Blood Cancer Journal. – 2017. – Vol. 7. – № 6. – Art. e577. – DOI: 10.1038/bcj.2017.53.

54. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the use of targeted therapy in acute lymphoblastic leukaemia / D. Hoelzer, R. Bassan, N. Boissel [et al.] // Annals of Oncology. – 2024. – Vol. 35. – № 1. – P. 15–28. – DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.3112.

55. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / D. Hoelzer, R. Bassan, H. Dombret [et al.] // Annals of Oncology. – 2016. – Vol. 27. – Suppl. 5. – P. v69–v82. – DOI: 10.1093/annonc/mdw025.

56. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms / R. Alaggio, C. Amador, I. Anagnostopoulos [et al.] // Leukemia. – 2022. – Vol. 36. – № 7. – P. 1720–1748. – DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.

57. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data / D. A. Arber, A. Orazi, R. P. Hasserjian [et al.] // Blood. – 2022. – Vol. 140. – № 11. – P. 1200–1228. – DOI: 10.1182/blood.2022015850.

58. Iacobucci, I. Genetic Basis of Acute Lymphoblastic Leukemia / I. Iacobucci, C. G. Mullighan // Journal of Clinical Oncology. – 2017. – Vol. 35. – № 9. – P. 975–983. – DOI: 10.1200/JCO.2016.70.7836.

59. Roberts, K. G. Genetics and prognosis of ALL in children vs adults / K. G. Roberts // Hematology. American Society of Hematology. Education Program. – 2018. – Vol. 2018. – № 1. – P. 137–145. – DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.137.

60. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403 / W. Stock, S. M. Luger, A. S. Advani [et al.] // Blood. – 2019. – Vol. 133. – № 14. – P. 1548–1559. – DOI: 10.1182/blood-2018-10-881961.

61. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / P. A. Brown, B. Shah, A. Advani [et al.] // Journal of the National Comprehensive Cancer Network. – 2021. – Vol. 19. – № 9. – P. 1079–1109. – DOI: 10.6004/jnccn.2021.0042.

62. Intensified therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults: report of the randomized GRAALL-2005 clinical trial / F. Huguet, S. Chevret, T. Leguay [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2018. – Vol. 36. – № 24. – P. 2514–2523. – DOI: 10.1200/JCO.2017.76.8192.

63. Острые лимфобластные лейкозы : клинические рекомендации : ID 496 / Национальное гематологическое общество, Российское профессиональное общество онкогематологов ; [В. Г. Савченко, Е. Н. Паровичникова, В. В. Троицкая и др.]. – Москва : Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024. –

161 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/496_2 (дата обращения: 08.09.2026). – Текст : электронный.

64. Dasatinib-Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults / R. Foà, R. Bassan, A. Vitale [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 383. – № 17. – P. 1613–1623. – DOI: 10.1056/NEJMoa2016272.

65. Long-Term Results of the Dasatinib-Blinatumomab Protocol for Adult Philadelphia-Positive ALL / R. Foà, R. Bassan, L. Elia [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2024. – Vol. 42. – № 8. – P. 881–885. – DOI: 10.1200/JCO.23.01075.

66. Ponatinib and blinatumomab for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a US, single-centre, single-arm, phase 2 trial / E. Jabbour, N. J. Short, N. Jain [et al.] // The Lancet Haematology. – 2023. – Vol. 10. – № 1. – P. e24–e34. – DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00319-2.

67. Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults / M. R. Litzow, Z. Sun, R. J. Mattison [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2024. – Vol. 391. – № 4. – P. 320–333. – DOI: 10.1056/NEJMoa2312948.

68. Up-front blinatumomab improves MRD clearance and outcome in adult Ph− B-lineage ALL: the GIMEMA LAL2317 phase 2 study / R. Bassan, S. Chiaretti, I. Della Starza [et al.] // Blood. – 2025. – Vol. 145. – № 21. – P. 2447–2459. – DOI: 10.1182/blood.2024027500.

69. Inotuzumab Ozogamicin as Induction Therapy for Patients Older Than 55 Years With Philadelphia Chromosome-Negative B-Precursor ALL / M. Stelljes, S. Raffel, N. Alakel [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2024. – Vol. 42. – № 3. – P. 273–282. – DOI: 10.1200/JCO.23.00546.

70. Hyper-CVAD and Sequential Blinatumomab Without and With Inotuzumab in Young Adults With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Negative B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia / H. Kantarjian, N. J. Short, N. Jain [et al.] // American Journal of Hematology. – 2025. – Vol. 100. – № 3. – P. 402–407. – DOI: 10.1002/ajh.27576.

71. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia / H. Kantarjian, A. Stein, N. Gökbuget [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2017. – Vol. 376. – № 9. – P. 836–847. – DOI: 10.1056/NEJMoa1609783.

72. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia / S. L. Maude, T. W. Laetsch, J. Buechner [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2018. – Vol. 378. – № 5. – P. 439–448. – DOI: 10.1056/NEJMoa1709866.

73. Brüggemann, M. Minimal residual disease in adult ALL: technical aspects and implications for correct clinical interpretation / M. Brüggemann, M. Kotrova // Blood Advances. – 2017. – Vol. 1. – № 25. – P. 2456–2466. – DOI: 10.1182/bloodadvances.2017009845.

74. Сравнение результатов лечения взрослых больных острыми Ph-негативными лимфобластными лейкозами по протоколам российских многоцентровых исследований «ОЛЛ-2009» и «ОЛЛ-2016» / Е. Н. Паровичникова, О. А. Алешина, В. В. Троицкая [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т. 67. – № 4. – С. 460–477. – DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-4-460-477.

75. Immune cell constitution in bone marrow microenvironment predicts outcome in adult ALL / H. Hohtari, O. Brück, S. Blom [et al.] // Leukemia. – 2019. – Vol. 33. – № 7. – P. 1570–1582. – DOI: 10.1038/s41375-018-0360-1.

76. B-cell acute lymphoblastic leukemia promotes an immune suppressive microenvironment that can be overcome by IL-12 / R. Hunter, K. J. Imbach, C. Zhou [et al.] // Scientific Reports. – 2022. – Vol. 12. – № 1. – Art. 11870. – DOI: 10.1038/s41598-022-16152-z.

77. Inaba, H. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia / H. Inaba, C.-H. Pui // The Lancet Oncology. – 2010. – Vol. 11. – № 11. – P. 1096–1106. – DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70114-5.

78. Real World Incidence and Etiology of Infectious Complications in Adults With Ph-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With the Pediatric-Inspired GIMEMA LAL1913 Program. A Campus All Study / P. Zappasodi, L. Calabretta, V. V. Ferretti [et al.] // Hematological Oncology. – 2025. – Vol. 43. – № 5. – Art. e70121. – DOI: 10.1002/hon.70121.

79. Pourhassan, H. Glucocorticoid Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia: Navigating Short-Term and Long-Term Effects and Optimal Regimen Selection / H.

Pourhassan, L. Murphy, I. Aldoss // Current Hematologic Malignancy Reports. – 2024. – Vol. 19. – № 4. – P. 175–185. – DOI: 10.1007/s11899-024-00735-w.

80. Fardet, L. Common Infections in Patients Prescribed Systemic Glucocorticoids in Primary Care: A Population-Based Cohort Study / L. Fardet, I. Petersen, I. Nazareth // PLOS Medicine. – 2016. – Vol. 13. – № 5. – Art. e1002024. – DOI: 10.1371/journal.pmed.1002024.

81. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia / S. Maury, S. Chevret, X. Thomas [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2016. – Vol. 375. – № 11. – P. 1044–1053. – DOI: 10.1056/NEJMoa1605085.

82. Risk factors predisposing to the development of hypogammaglobulinemia and infections post-rituximab / E. A. A. Christou, G. Giardino, A. Worth, F. Ladomenou // International Reviews of Immunology. – 2017. – Vol. 36. – № 6. – P. 352–359. – DOI: 10.1080/08830185.2017.1346092.

83. Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab / M. Klinger, C. Brandl, G. Zugmaier [et al.] // Blood. – 2012. – Vol. 119. – № 26. – P. 6226–6233. – DOI: 10.1182/blood-2012-01-400515.

84. Long-term follow-up of serum immunoglobulin levels in blinatumomab-treated patients with minimal residual disease-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia / G. Zugmaier, M. S. Topp, S. Alekar [et al.] // Blood Cancer Journal. – 2014. – Vol. 4. – № 9. – Art. e244. – DOI: 10.1038/bcj.2014.64.

85. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia / H. M. Kantarjian, D. J. DeAngelo, M. Stelljes [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2016. – Vol. 375. – № 8. – P. 740–753. – DOI: 10.1056/NEJMoa1509277.

86. Wat, J. Hypogammaglobulinemia After Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy: Characteristics, Management, and Future Directions / J. Wat, S. Barmettler // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice. – 2022. – Vol. 10. – № 2. – P. 460–466. – DOI: 10.1016/j.jaip.2021.10.037.

87. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy / J. A. Hill, D. Li, K. A. Hay [et al.] // Blood. – 2018. – Vol. 131. – № 1. – P. 121–130. – DOI: 10.1182/blood-2017-07-793760.

88. Hill, J. A. How I prevent infections in patients receiving CD19-targeted chimeric antigen receptor T cells for B-cell malignancies / J. A. Hill, S. K. Seo // Blood. – 2020. – Vol. 136. – № 8. – P. 925–935. – DOI: 10.1182/blood.2019004000.

89. Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation / J. Ogonek, M. Kralj Juric, S. Ghimire [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2016. – Vol. 7. – Art. 507. – DOI: 10.3389/fimmu.2016.00507.

90. Reconstitution of the immune system after hematopoietic stem cell transplantation in humans / J. Storek, M. Geddes, F. Khan [et al.] // Seminars in Immunopathology. – 2008. – Vol. 30. – № 4. – P. 425–437. – DOI: 10.1007/s00281-008-0132-5.

91. Impact of Influenza Infection Among Adult and Pediatric Populations With Hematologic Malignancy and Hematopoietic Stem Cell Transplant: A Systematic Review and Meta-Analysis / E. Atalla, M. Kalligeros, E. K. Mylona [et al.] // Clinical Therapeutics. – 2021. – Vol. 43. – № 5. – P. e66–e85. – DOI: 10.1016/j.clinthera.2021.03.002.

92. Parainfluenza virus infections in patients with hematological malignancies or stem cell transplantation: Analysis of clinical characteristics, nosocomial transmission and viral shedding / J. Tabatabai, P. Schnitzler, C. Prifert [et al.] // PLOS ONE. – 2022. – Vol. 17. – № 7. – Art. e0271756. – DOI: 10.1371/journal.pone.0271756.

93. Acute respiratory infections in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia / H. Hakim, R. Dallas, Y. Zhou [et al.] // Cancer. – 2016. – Vol. 122. – № 5. – P. 798–805. – DOI: 10.1002/cncr.29833.

94. Frequency, Clinical Characteristics and Outcome of Adult Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and COVID-19 in Spain: Results of a Survey from Pethema and Geth Groups / J. M. Ribera, M. Morgades, R. Coll [et al.] // Blood. – 2020. – Vol. 136. – Suppl. 1. – P. 19. – DOI: 10.1182/blood-2020-134296.

95. Decoding the historical tale: COVID-19 impact on haematological malignancy patients – EPICOVIDEHA insights from 2020 to 2022 / J. Salmanton-García, F. Marchesi, F. Farina [et al.] // eClinicalMedicine. – 2024. – Vol. 71. – Art. 102553. – DOI: 10.1016/j.eclinm.2024.102553.

96. Effect of Secondary Infections on the Outcomes of Patients with Hematological Malignancies and SARS-CoV-2 Infection: Results from the HM-COV 3.0 Study / F. Petrucci, C. Pellicano, F. Cogliati Dezza [et al.] // Viruses. – 2025. – Vol. 17. – № 2. – Art. 274. – DOI: 10.3390/v17020274.

97. COVID-19 and Adult Acute Leukemia: Our Knowledge in Progress / F. Modemann, S. Ghandili, S. Schmiedel [et al.] // Cancers. – 2022. – Vol. 14. – № 15. – Art. 3711. – DOI: 10.3390/cancers14153711.

98. Prolonged SARS-CoV-2 Infection in Patients with Lymphoid Malignancies / C. Y. Lee, M. K. Shah, D. Hoyos [et al.] // Cancer Discovery. – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. 62–73. – DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1033.

99. Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer / V. A. Avanzato, M. J. Matson, S. N. Seifert [et al.] // Cell. – 2020. – Vol. 183. – № 7. – P. 1901–1912.e9. – DOI: 10.1016/j.cell.2020.10.049.

100. Adaptive evolution of SARS-CoV-2 during a persistent infection for 521 days in an immunocompromised patient / H. Schmidt, L. Schick, J. Podlech [et al.] // npj Genomic Medicine. – 2025. – Vol. 10. – № 1. – Art. 4. – DOI: 10.1038/s41525-025-00463-x.

101. Natural immunity to SARS-CoV-2 and breakthrough infections in vaccinated and unvaccinated patients with cancer / A. Cortellini, J. Aguilar-Company, R. Salazar [et al.] // British Journal of Cancer. – 2022. – Vol. 127. – № 10. – P. 1787–1792. – DOI: 10.1038/s41416-022-01952-x.

102. Poor outcome of patients with COVID-19 after CAR T-cell therapy for B-cell malignancies: results of a multicenter study on behalf of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Infectious Diseases Working Party and the European Hematology Association (EHA) Lymphoma Group / A. M. Spanjaart, P.

Ljungman, R. de La Camara [et al.] // Leukemia. – 2021. – Vol. 35. – № 12. – P. 3585–3588. – DOI: 10.1038/s41375-021-01466-0.

103. Improved outcome of COVID-19 over time in patients treated with CAR T-cell therapy: Update of the European COVID-19 multicenter study on behalf of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Infectious Diseases Working Party (IDWP) and the European Hematology Association (EHA) Lymphoma Group / A. M. Spanjaart, P. Ljungman, G. Tridello [et al.] // Leukemia. – 2024. – Vol. 38. – № 9. – P. 1985–1991. – DOI: 10.1038/s41375-024-02336-1.

104. Improved outcomes over time and higher mortality in CMV seropositive allogeneic stem cell transplantation patients with COVID-19; an infectious disease working party study from the European Society for Blood and Marrow Transplantation registry / P. Ljungman, G. Tridello, J. L. Piñana [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2023. – Vol. 14. – Art. 1125824. – DOI: 10.3389/fimmu.2023.1125824.

105. Poor outcome in patients with acute leukemia on intensive chemotherapy and COVID-19 / C. Núñez-Torrón, V. García-Gutiérrez, M. C. Tenorio-Núñez [et al.] // Bone Marrow Transplantation. – 2021. – Vol. 56. – № 1. – P. 267–269. – DOI: 10.1038/s41409-020-0961-y.

106. Acute lymphoblastic leukemia with clonal evolution due to delay in chemotherapy: A report of a case / A. M. Haidary, R. Saadaat, J. Abdul-Ghafar [et al.] // eJHaem. – 2022. – Vol. 3. – № 3. – P. 1013–1017. – DOI: 10.1002/jha2.483.

107. Treating Leukemia in the Time of COVID-19 / S. Paul, C. R. Rausch, N. Jain [et al.] // Acta Haematologica. – 2021. – Vol. 144. – № 2. – P. 132–145. – DOI: 10.1159/000508199.

108. Neutropenia in adult acute myeloid leukemia patients represents a powerful risk factor for COVID-19 related mortality / M. Stahl, V. Narendra, J. Jee [et al.] // Leukemia & Lymphoma. – 2021. – Vol. 62. – № 8. – P. 1940–1948. – DOI: 10.1080/10428194.2021.1885664.

109. Challenges in treatment of patients with acute leukemia and COVID-19: a series of 12 patients / S. Ghandili, S. Pfefferle, K. Roedl [et al.] // Blood Advances. – 2020. – Vol. 4. – № 23. – P. 5936–5941. – DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002543.

110. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study / L. Y. W. Lee, J.-B. Cazier, V. Angelis [et al.] // The Lancet. – 2020. – Vol. 395. – № 10241. – P. 1919–1926. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31173-9.

111. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study / L. Y. W. Lee, J.-B. Cazier, T. Starkey [et al.] // The Lancet Oncology. – 2020. – Vol. 21. – № 10. – P. 1309–1316. – DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30442-3.

112. Key findings from the UKCCMP cohort of 877 patients with haematological malignancy and COVID-19: disease control as an important factor relative to recent chemotherapy or anti-CD20 therapy / S. Booth, H. M. Curley, C. Varnai [et al.] // British Journal of Haematology. – 2022. – Vol. 196. – № 4. – P. 892–901. – DOI: 10.1111/bjh.17937.

113. Patients Recently Treated for B-lymphoid Malignancies Show Increased Risk of Severe COVID-19 / S. M. Rubinstein, D. Bhutani, R. C. Lynch [et al.] // Blood Cancer Discovery. – 2022. – Vol. 3. – № 3. – P. 181–193. – DOI: 10.1158/2643-3230.BCD-22-0013.

114. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022)» / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2022. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/BMP_COVID-19_V17.pdf (дата обращения: 10.02.2026). – Текст : электронный.

115. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report / J. H. Beigel, K. M. Tomashek, L. E. Dodd [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 383. – № 19. – P. 1813–1826. – DOI: 10.1056/NEJMoa2007764.

116. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19 / J. Hammond, H. Leister-Tebbe, A. Gardner [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2022. – Vol. 386. – № 15. – P. 1397–1408. – DOI: 10.1056/NEJMoa2118542.

117. AVIFAVIR for Treatment of Patients With Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial / A. A. Ivashchenko, K. A. Dmitriev, N. V. Vostokova [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 73. – № 3. – P. 531–534. – DOI: 10.1093/cid/ciaa1176.

118. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 / RECOVERY Collaborative Group ; P. Horby, W. S. Lim, J. R. Emberson [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2021. – Vol. 384. – № 8. – P. 693–704. – DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.

119. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial / RECOVERY Collaborative Group // The Lancet. – 2021. – Vol. 397. – № 10285. – P. 1637–1645. – DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0.

120. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial / V. C. Marconi, A. V. Ramanan, S. de Bono [et al.] // The Lancet Respiratory Medicine. – 2021. – Vol. 9. – № 12. – P. 1407–1418. – DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00331-3.

121. Опыт применения олокизумаба у больных COVID-19 / В. Н. Антонов, Г. Л. Игнатова, О. В. Прибыткова [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – № 12. – С. 148–154. – DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200522.

122. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 19 (27.05.2025)» / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2025. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/075/182/original/ВМР_COVID-19_V19.pdf (дата обращения: 19.09.2026). – Текст : электронный.

123. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab–Cilgavimab) for Prevention of Covid-19 / M. J. Levin, A. Ustianowski, S. De Wit [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2022. – Vol. 386. – № 23. – P. 2188–2200. – DOI: 10.1056/NEJMoa2116620.

124. Pre-exposure prophylaxis with tixagevimab and cilgavimab (Evusheld) for COVID-19 among 1112 severely immunocompromised patients / Y. Nguyen, A. Flahault, N. Chavarot [et al.] // Clinical Microbiology and Infection. – 2022. – Vol. 28. – № 12. – P. 1654.e1–1654.e4. – DOI: 10.1016/j.cmi.2022.07.015.

125. Post-pandemic recommendations for the management of COVID-19 in patients with haematological malignancies or undergoing cellular therapy, from the European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-10) / S. Cesaro, P. Ljungman, M. Mikulska [et al.] // Leukemia. – 2025. – Vol. 39. – № 9. – P. 2061–2071. – DOI: 10.1038/s41375-025-02649-9.

126. IL-6 Inhibition in Critically Ill COVID-19 Patients Is Associated With Increased Secondary Infections / L. M. Kimmig, D. Wu, M. Gold [et al.] // Frontiers in Medicine. – 2020. – Vol. 7. – Art. 583897. – DOI: 10.3389/fmed.2020.583897.

127. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia / D. Y. Logunov, I. V. Dolzhikova, D. V. Shcheblyakov [et al.] // The Lancet. – 2021. – Vol. 397. – № 10275. – P. 671–681. – DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.

128. Humoral serological response to the BNT162b2 vaccine is abrogated in lymphoma patients within the first 12 months following treatment with anti-CD20 antibodies / R. Gurion, U. Rozovski, G. Itchaki [et al.] // Haematologica. – 2022. – Vol. 107. – № 3. – P. 715–720. – DOI: 10.3324/haematol.2021.279216.

129. Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with hematological neoplasms in a nationwide mass vaccination setting / M. Mittelman, O. Magen, N. Barda [et al.] // Blood. – 2022. – Vol. 139. – № 10. – P. 1439–1451. – DOI: 10.1182/blood.2021013768.

130. Third primary SARS-CoV-2 mRNA vaccines enhance antibody responses in most patients with haematological malignancies / L. B. Cook, G. O'Dell, E. Vourvou [et al.] // Nature Communications. – 2022. – Vol. 13. – № 1. – Art. 6922. – DOI: 10.1038/s41467-022-34657-z.

131. Breakthrough COVID-19 in vaccinated patients with hematologic malignancies: results from the EPICOVIDEHA survey / L. Pagano, J. Salmanton-García,

F. Marchesi [et al.] // Blood. – 2022. – Vol. 140. – № 26. – P. 2773–2787. – DOI: 10.1182/blood.2022017257.

132. Vaccination against SARS-CoV-2 protects from morbidity, mortality and sequelae from COVID19 in patients with cancer / D. J. Pinato, D. Ferrante, J. Aguilar-Company [et al.] // European Journal of Cancer. – 2022. – Vol. 171. – P. 64–74. – DOI: 10.1016/j.ejca.2022.04.036.

133. COVID-19 у пациентов с острыми лимфобластными лейкозами / Т. С. Чуднова, Е. Н. Мисюрина, Е. А. Барях [и др.] // Онкогематология. – 2024. – Т. 19. – № 3. – С. 206–214. – DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-3-206-214.

134. Влияние острого лимфобластного лейкоза на длительность персистенции SARS-CoV-2 у пациентов с COVID-19 / Т. С. Чуднова, Е. Н. Мисюрина, Е. А. Барях [и др.] // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2026. – Т. 12. – № 3. – С. 337–346. – DOI: 10.34883/PI.2026.12.3.011.

135. Химиотерапевтическое лечение злокачественных заболеваний системы крови у пациентов с COVID-19 / Т. С. Чуднова, Е. А. Барях, М. С. Литвиненко [и др.] // Онкогематология. – 2022. – Т. 17. – № 2. – С. 107–120. – DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-107-120.

136. P1576: Novel approaches to management of COVID-19 in adult acute lymphoblastic leukemia patients / T. Chudnova, E. Misyurina, E. Baryakh [et al.] // HemaSphere. – 2023. – Vol. 7. – Suppl. 3. – Art. e306513b. – DOI: 10.1097/01.HS9.0000973180.30651.3b.

137. Гришин, О. В. Клиническое значение пульсоксиметрии у взрослых / О. В. Гришин, В. Г. Гришин // Медицинский алфавит. – 2020. – № 25. – С. 13–21. – DOI: 10.33667/2078-5631-2020-25-13-21.

138. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer, C. S. Deutschman, C. W. Seymour [et al.] // JAMA. – 2016. – Vol. 315. – № 8. – P. 801–810. – DOI: 10.1001/jama.2016.0287.

139. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium / J. P. Donnelly, S. C. Chen, C. A.

Kauffman [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 71. – № 6. – P. 1367–1376. – DOI: 10.1093/cid/ciz1008.

140. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study / F. Passamonti, C. Cattaneo, L. Arcaini [et al.] // The Lancet Haematology. – 2020. – Vol. 7. – № 10. – P. e737–e745. – DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30251-9.

141. CD8+ T cells contribute to survival in patients with COVID-19 and hematologic cancer / E. M. Bange, N. A. Han, P. Wileyto [et al.] // Nature Medicine. – 2021. – Vol. 27. – № 7. – P. 1280–1289. – DOI: 10.1038/s41591-021-01386-7.

142. Immunogenicity of the BNT162b2 COVID-19 mRNA vaccine and early clinical outcomes in patients with haematological malignancies in Lithuania: a national prospective cohort study / K. Maneikis, K. Šablauskas, U. Ringelevičiūtė [et al.] // The Lancet Haematology. – 2021. – Vol. 8. – № 8. – P. e583–e592. – DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00169-1.

143. Convalescent plasma therapy for B-cell-depleted patients with protracted COVID-19 / T. Hueso, C. Pouderoux, H. Péré [et al.] // Blood. – 2020. – Vol. 136. – № 20. – P. 2290–2295. – DOI: 10.1182/blood.2020008423.

144. Shedding of Viable SARS-CoV-2 after Immunosuppressive Therapy for Cancer / T. Aydillo, A. S. Gonzalez-Reiche, S. Aslam [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 383. – № 26. – P. 2586–2588. – DOI: 10.1056/NEJMc2031670.

145. Increased viral variants in children and young adults with impaired humoral immunity and persistent SARS-CoV-2 infection: A consecutive case series / T. T. Truong, A. Ryutov, U. Pandey [et al.] // EBioMedicine. – 2021. – Vol. 67. – Art. 103355. – DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103355.

146. Association between SARS-CoV-2 Viral Load and Patient Symptoms and Clinical Outcomes Using Droplet Digital PCR / E. Hastie, H. Amogan, D. Looney, S. R. Mehta // Viruses. – 2023. – Vol. 15. – № 2. – Art. 446. – DOI: 10.3390/v15020446.

147. Relationship between viral load and symptoms in children infected with SARS-CoV-2 / M. Roversi, L. Coltella, L. Piccioni [et al.] // Pediatric Research. – 2023. – Vol. 93. – № 4. – P. 897–904. – DOI: 10.1038/s41390-022-02293-4.

148. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study / T. Nyberg, N. M. Ferguson, S. G. Nash [et al.] // The Lancet. – 2022. – Vol. 399. – № 10332. – P. 1303–1312. – DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00462-7.

149. Эффективность применения препарата олокизумаб у пациентов с COVID-19 / Т. В. Гома, А. Н. Калягин, О. В. Рыжкова, Н. С. Соловьева // Acta Biomedica Scientifica. – 2022. – Т. 7. – № 5-2. – С. 86–95. – DOI: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.9.

150. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in haematopoietic stem-cell transplantation recipients: an observational cohort study / A. Sharma, N. S. Bhatt, A. St Martin [et al.] // The Lancet Haematology. – 2021. – Vol. 8. – № 3. – P. e185–e193. – DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30429-4.

151. Outcomes and Risk Factors for Influenza and Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infections and Mortality in Patients With Lymphoma or Multiple Myeloma: A 7-Year Retrospective Cohort Study / T. Shafat, D. De-la-Rosa-Martinez, F. Khawaja [et al.] // Open Forum Infectious Diseases. – 2025. – Vol. 12. – № 4. – Art. ofaf127. – DOI: 10.1093/ofid/ofaf127.

152. Influenza in patients with hematological malignancies: experience at two comprehensive cancer centers / D. Vilar-Compte, D. P. Shah, J. Vanichanan [et al.] // Journal of Medical Virology. – 2018. – Vol. 90. – № 1. – P. 50–60. – DOI: 10.1002/jmv.24930.

153. Emergence of transmissible SARS-CoV-2 variants with decreased sensitivity to antivirals in immunocompromised patients with persistent infections / M. Nooruzzaman, K. E. E. Johnson, R. Rani [et al.] // Nature Communications. – 2024. – Vol. 15. – № 1. – Art. 7999. – DOI: 10.1038/s41467-024-51924-3.