

DOI: 10.33741/0435-1991.42.11

ПЕРЕБІГ COVID-19 У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ЛІМФОЛЕЙКОЗОМ

Куявович Б. М., Горяінова Н. В.,
Басова О. В., Кубарова В. О.

ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»,
Київ, Україна

Резюме

Вступ. Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) продовжує поширюватися світом, викликаючи серйозні занепокоєння через вплив на більшість органів та систем, довгострокові наслідки та рівень смертності. Пацієнти похилого віку або із такими супутніми захворюваннями, як діабет, серцево-судинні та респіраторні захворювання, ожиріння, хронічна хвороба нирок і онкологічні новоутворення, мають вищий ризик важкого перебігу та смертності при інфікуванні SARS-CoV-2. Хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ) є найпоширенішою формою лейкозу, що зустрічається у дорослих, і характеризується імунodefіцитом, пов'язаним із захворюванням і лікуванням. Зміни вродженої імунної системи включають дефектну функцію нейтрофілів, природних клітин-кілерів і зниження активності комплементу. З боку адаптивної імунної відповіді визначається дефіцит клітинно-опосередкованого імунітету з гіпогаммаглобулінемією, пригніченням функції Т-клітин і дефектами антитілозалежної клітинної цитотоксичності. Враховуючи комплексну імунну дисфункцію, можна легко припустити підвищений ризик тяжкого перебігу інфекції SARS-CoV-2 у пацієнтів із ХЛЛ, як у нелікованих, так і у тих, яким проводиться терапія.

Мета. Оцінити фактори ризику тяжкого перебігу та з'ясувати вплив вакцинації від COVID-19 на перебіг коронавірусного захворювання у пацієнтів з ХЛЛ.

Матеріали і методи. Дослідження включало 54 пацієнти з ХЛЛ та коронавірусним захворюванням, підтвердженим шляхом виявлення РНК вірусу SARS-CoV-2 методом полімеразної ланцюгової реакції. Діагноз ХЛЛ встановлювали на основі клінічних даних, результатів гемограми та іммунофенотипування лейкоцитів. Усі включені пацієнти надали письмово оформлену інформовану згоду, схвалену комітетом з медичної етики. Загальний аналіз крові виконувався на автоматичному гематологічному аналізаторі «Sysmex KX-21» (Японія).

Результати. Середній вік пацієнтів становив 68 років, із них 33,3% складали пацієнти старше 75 років. Більшість (68,5%) були чоловіками. Загалом 35,2% (19 з 54) пацієнтів мали легкий перебіг COVID-19, тоді як 64,8% (35 з 54) пацієнтів були госпіталізовані (26 із них мали перебіг середньої тяжкості, а 9 – тяжкий). Вакциновані були 73,7% пацієнтів з легким перебігом коронавірусного захворювання, 46,2% пацієнтів з перебігом середньої тяжкості та 33,3% пацієнтів, які

мали тяжкий COVID-19. 35 хворих (64,8%) ніколи не отримували лікування ХЛЛ, тоді як 19 (35,2%) отримували принаймні одну лінію терапії. У 9 пацієнтів розвинулася тромбоцитопенія середнього чи важкого ступеня, а у 3 - тромбоз артерій чи вен. 7 із 35 пацієнтів, які лише спостерігалися щодо ХЛЛ, через 3-6 місяців після інфікування вірусом SARS-CoV-2 мали прогресування хронічного лімфолейкозу та потребували специфічного лікування. Вік більше 75 років та коморбідні патології були пов'язані з ризиком тяжкого перебігу коронавірусної хвороби у пацієнтів з ХЛЛ ($p < 0,05$). Наявність вакцинації від COVID-19 виявилася асоційованою з легким перебігом ($p < 0,05$).

Висновки. Пацієнти з ХЛЛ мають комплексні порушення як гуморального, так і клітинного імунітету, що відображається гіпогамаглобулінемією, якісними та кількісними дефектами В- і Т-клітин, CD4+ лімфопенією і вродженою імунною дисфункцією. Супутні захворювання та вік старше 75 років асоціювалися з підвищеним ризиком тяжкого перебігу COVID-19, тоді як тактика ведення пацієнта з ХЛЛ не впливала на перебіг COVID-19. Відсутність вакцинації від COVID-19 є фактором ризику тяжкого перебігу захворювання у хворих ХЛЛ. Особливо важливим є контроль гемограми та перебігу коронавірусного захворювання у даних пацієнтів, оскільки зростає ризик розвитку імунної тромбоцитопенії.

Ключові слова: хронічний лімфолейкоз, імунітет, COVID-19, імунна тромбоцитопенія.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування: дослідження не мало спонсорської підтримки.

THE COURSE OF COVID-19 IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOLEUKOSIS

Kuiavovych B. M., Goriainova N. V.,
Basova O. V., Kubarova V. O.

SI «Institute of Hematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine»,
Kyiv, Ukraine

Abstract

Introduction. Coronavirus disease 2019 continues to spread rapidly throughout the world, causing serious concerns because of its affecting on many systems, long-term effects, and mortality rate. Older patients or patients with diabetes, cardiovascular and respiratory diseases, obesity, chronic kidney disease, and malignancies have a higher risk of severe disease and mortality when infected with SARS-CoV-2. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common form of leukemia found in adults and is characterized by disease- and treatment-related immunodeficiency. A broad range of defects of the innate and adaptive immune response is found in CLL patients since early

disease stage. Alterations of the innate immune system include defective function of neutrophils, natural killer cells and decreased complement activity. On the side of the adaptive immune response, deficits in cell-mediated immunity with hypogammaglobulinemia, down-regulation of T-cell function and defects in antibody dependent cellular cytotoxicity were reported. Considering the complex immune dysfunction, it is easy to assume an increased risk of severe SARS-CoV-2 infection in patients with CLL, both untreated and treated.

Aim. To assess the risk factors of severe COVID-19 and elucidate the impact of vaccination on the course of COVID-19 in patients with CLL.

Materials and methods. The study included 54 patients with CLL and confirmed COVID-19 by detecting SARS-CoV-2 RNA by a reverse transcriptase-polymerase chain reaction. The diagnosis of CLL was established based on clinical data, hemogram results, and immunophenotyping of leukocytes. The research was conducted following the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all patients. Determination of complete blood count was performed on an automatic hematology analyzer «Sysmex KX-21» (Japan).

Results. The median age of patients was 68 years, 33.3% were older than 75. The majority (68.5%) were men. Overall, 35.2% (19 of 54) of patients had a mild course of COVID-19, while 64.8% (35 of 54) of patients were hospitalized (26 had a moderate and 9 - severe COVID-19). 73.7% of patients with a mild course of the coronavirus disease, 46.2% of patients with a moderate and 33.3% of patients with a severe COVID-19 have received the COVID-19 vaccine. 35 patients (64.8%) had never received CLL treatment, whereas 19 (35.2%) had received at least one line of treatment. 9 patients developed moderate or severe thrombocytopenia, and 3 patients developed arterial or venous thrombosis. 7 of the 35 patients who were only observed for CLL had progression during 3-6 months after infection with the SARS-CoV-2 virus and required specific treatment. Age greater than 75 years and comorbidity were associated with the risk of severe coronavirus disease in patients with CLL ($p < 0.05$). The presence of COVID-19 vaccination was associated with a mild course ($p < 0.05$).

Conclusions. Patients with CLL have a significant and complex impairment of both humoral and cellular immunity reflected by hypogammaglobulinemia, qualitative and quantitative B- and T-cell defects, CD4⁺ lymphopenia, and innate immune dysfunction. Comorbidities and age over 75 were associated with an increased risk of severe COVID-19 when there was no association with CLL-directed treatment. The absence of COVID-19 vaccination is a risk factor for severe disease. It is important to control the complete blood count in patients with CLL during coronavirus disease, whereas the risk of developing immune thrombocytopenia increases.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia; immunity: COVID-19; immune thrombocytopenia.

Competing interests: the authors declare no conflict of interests in relation to this article.

Financing resources: research had no industry funding.

Вступ

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) продовжує поширюватися світом, викликаючи серйозні занепокоєння через вплив на більшість органів та систем, довгострокові наслідки та рівень смертності. Перебіг захворювання може відрізнятися в різних інфікованих осіб, однак літній вік і такі супутні патології, як цукровий діабет, серцево-судинні та захворювання органів дихання, ожиріння, хронічна хвороба нирок, а також онкологічні захворювання пов'язані з більш тяжким COVID-19 і вищим рівнем летальності [1]. Загалом, пацієнти з гематологічними злоякісними новоутвореннями мають вищий ризик розвитку важкого перебігу захворювання і смертності в разі зараження вірусом SARS-CoV-2 [2]. Однак пацієнти без активного раку (ті, що підлягають тактиці «спостерігати та очікувати» або у повній ремісії) мають кращий перебіг коронавірусного захворювання [3]. Особливе занепокоєння викликає інфікування SARS-CoV-2 пацієнтами з хронічним лімфолейкозом, оскільки це найбільш поширене онкогематологічне захворювання у дорослих.

Хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ) – це моноклональне захворювання, що характеризується прогресуючою проліферацією та накопиченням морфологічно зрілих, але імунологічно некомпетентних В-лімфоцитів, та проявляється накопиченням даних клітин у крові, кістковому мозку та лімфатичних тканинах. Захворюваність зростає з віком від $<1/100\ 000$ у осіб молодше 40 років до $>20/100\ 000$ у осіб старше 65 років і майже вдвічі більша у чоловіків. Роль факторів зовнішнього середовища та вірусних інфекцій у патогенезі ХЛЛ залишається невизначеною. Пацієнти з ХЛЛ мають широкий спектр ознак і симптомів, однак часто захворювання виявляють випадково під час виконання аналізу крові з іншої причини, а пацієнти є безсимптомними на момент звернення. Типовими скаргами є втома, зниження толерантності до фізичного навантаження, рецидивуючі інфекції, збільшення лімфатичних вузлів, відчуття переповнення живота, спричинене сплено- чи гепатоспленомегалією, втрата ваги, нічна пітливість, лихоманка; на пізніх стадіях з'являються ознаки анемії і/чи тромбоцитопенії. Для встановлення діагнозу проводиться імунофенотипування лейкоцитів периферичної крові, а при необхідності проводиться біопсія кісткового мозку чи лімфатичного вузла. Пацієнтам з ранньою стадією ХЛЛ, включаючи низькі стадії за Binet та Rai, хіміотерапія не проводиться до появи симптомів або ознак швидкого прогресування.

Незважаючи на те, що ХЛЛ є клінічно та молекулярно гетерогенним захворюванням, зазвичай захворювання характеризується значними порушеннями імунної системи, що включає як вроджені, так і адаптивні

імунні відповіді, та призводить до пригнічення імунітету на ранніх стадіях. Дисфункція імунної системи, у свою чергу, збільшує частоту вторинних злоякісних новоутворень та інфекцій, які є основною причиною захворюваності та смертності пацієнтів із ХЛЛ.

Імуносупресія є станом, який спостерігається вже на ранніх стадіях ХЛЛ, а рецидивуючий і/чи рефрактерний перебіг захворювання пов'язані з більш серйозною дисфункцією імунної системи. Фактори, що впливають на імунну відповідь, зазвичай пов'язані власне з захворюванням, і, до того ж, лікуванням, коморбідними патологіями і загальним станом пацієнта. Кількісні та якісні дефекти імунної системи спостерігаються майже у всіх пацієнтів з ХЛЛ, починаючи з моменту встановлення діагнозу.

Однією з найбільш характерних особливостей вродженої імунної відповіді при ХЛЛ є наявність популяції макрофагів з пропухлинним (M2-подібним) фенотипом, що спричинено секрецією лімфоцитами розчинних факторів (наприклад, IL-10), аденозину і нікотинамід фосфорибозилтрансферази. Дані клітини експресують такі молекули, як BAFF (B cell-activating factor, фактор активації В-клітин), APRIL (A proliferation-inducing ligand, ліганд, який індукує проліферацію), CD31 і Plexin B1, що сприяють проліферації та виживанню лейкозних клітин. Окрім того, у пацієнтів з ХЛЛ описано загальне збільшення кількості циркулюючих моноцитів, що демонструють профіль експресії генів, пов'язаний з імуносупресивними властивостями (слабким фагоцитозом і порушенням вивільнення цитокінів) [4]. Також повідомлялося про дефіцит β-глюкуронідази, лізоциму та мієлопероксидази, що призводить до відносно рефрактерного стану та погіршення відповіді на класичні патогени [5].

Дендритні клітини у хворих з активним ХЛЛ внаслідок порушення їх фенотипічного та функціонального дозрівання не здатні стимулювати ефективну відповідь Т-клітин типу 1. До того ж, виявляється збільшення циркулюючих НК-клітин (природних кілерів) у пацієнтів з ХЛЛ, однак функціонально ці клітини мають знижену реакцію дегрануляції трансформованих В-клітин. Аналогічно, вищим є відсоток нейтрофілів, незважаючи на їх функціональні дефекти, ймовірно, через дефіцит мієлопероксидази та порушення міграційної і фагоцитарної здатності. Фенотипово нейтрофіли пацієнтів із ХЛЛ підвищують регуляцію поверхневого маркера активації, такого як CD54, незалежно від інфекцій, ймовірно, в результаті хронічної стимуляції імунної системи [6]. Зрештою, були описані знижені рівні білків комплементу, включаючи деякі з компонентів C1-C4, у значної частини пацієнтів з ХЛЛ, що, ймовірно, сприяє підвищенню ризику інфекції внаслідок порушення опсонізуючої функції крові, фагоцитозу та цитолізу.

ХЛЛ є захворюванням В-лімфоцитів, і тому характеризується дисфункцією адаптивної імунної відповіді. Циркуючі В-лімфоцити мають такі фенотипові особливості регуляторних В-клітин (Bregs), як поверхнева експресія CD5, CD24 і CD27. Крім того, відсоток нормальних В-клітин значно знижений у периферичній крові пацієнтів з ХЛЛ. Bregs негативно регулюють відповіді імунних клітин переважно шляхом секреції IL-10. Продукція IL-10 посилюється рядом стимулів *in vitro*, включаючи ко-стимуляцію Т-клітин через CD40L або IL-4 чи BAFF сімейства TNF (tumor necrosis factor family, фактори некрозу пухлини) з моноцитів/макрофагів, і значно збільшується *in vivo* в лімфатичних вузлах ХЛЛ. Це, у свою чергу, впливає на адаптивну імунну відповідь із порушенням активності Т-клітин з погіршенням міжклітинного контакту і збільшенням регуляторних Т-клітин (Tregs), а також на вроджену імунну відповідь зі збільшенням нефункціональних NK-клітин, зниженням рівня запальних цитокінів, продукованих моноцитами і дендритними клітинами, та супресією функцій макрофагів.

Імуносуперсія при ХЛЛ також пов'язана з загальною гіпогаммаглобулінемією, що є наслідком зниження виживаності та функцій плазматичних клітин, тяжкість якої може варіювати та зростати з прогресуванням захворювання. На ранніх стадіях ХЛЛ гіпогаммаглобулінемія виявляється, як правило, за рахунок сироваткового імуноглобуліну (Ig), тоді як на пізніх стадіях ХЛЛ зменшується рівень всіх класів Ig [7].

Зміни Т-клітин присутні вже на ранніх стадіях і частішають з прогресуванням захворювання. Цікаво, що абсолютна кількість CD8+ Т-лімфоцитів збільшується на ранній стадії ХЛЛ, дисбалансиючи співвідношення CD4+/CD8+, ймовірно, в результаті попередньої адаптивної імунної відповіді, націленої на ХЛЛ. Незважаючи на збільшення кількості, циркулюючі Т-клітини при ХЛЛ демонструють аномальний фенотип із підвищеною експресією маркерів, таких як цитотоксичний CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, Т-лімфоцитний антиген-4), LAG-3 (lymphocyte-activation gene 3, ген активації лімфоцитів 3), CD244, CD160 і CD279. Ці фенотипові зміни також корелюють із вираженими функціональними дефектами та значно зниженою цитотоксичною та проліферативною здатністю [8].

Тож, порушення регуляції вродженої та адаптивної імунної системи є ключовою особливістю пацієнтів з ХЛЛ, що існує вже на початкових стадіях і прогресує протягом захворювання. Імунні дефекти у пацієнтів з ХЛЛ можуть перешкоджати ефективно контролювати реплікацію SARS-CoV-2. Лікування, в свою чергу, може ще більше послабити імунну відповідь на звичайні патогени,

що робить пацієнтів більш сприйнятливими до інфекцій. Важкі рецидивуючі інфекції є основним небезпечним для життя ускладненням, пов'язаним з імунodefіцитом при ХЛЛ, і є відповідальними за високий рівень смертності без рецидивів. До цього ж, пацієнти з ХЛЛ можуть недостатньо реагувати на вакцинацію від COVID-19 [9].

Два міжнародних дослідження показують, що більше третини пацієнтів із ХЛЛ мали летальний результат у разі госпіталізації через COVID-19 [10, 11]. Однак ці повідомлення не включали менш тяжкі випадки і були проведені на початку пандемії, коли вакцини ще розроблялися або нешироко використовувалися. В іншій роботі повідомляється, що у 77% пацієнтів з ХЛЛ та діагнованим COVID-19, розвинулася тяжка хвороба, яка потребувала госпіталізації, і з них 28% померли від COVID-19 та його ускладнень [12].

У ретроспективному дослідженні ERIC (European Research Initiative on CLL, Європейська дослідницька ініціатива з ХЛЛ) 2020 року за участю 190 пацієнтів з ХЛЛ і підтвердженим COVID-19 повідомляється, що 79% мали тяжку форму COVID-19 (потребували кисню та/або госпіталізації в реанімацію), а фактором ризику її розвитку був похилий вік ≥ 65 років. Летальність госпіталізованих склала 32,5%. Тільки 39,7% інфікованих пацієнтів з тяжким перебігом коронавірусного захворювання отримували лікування ХЛЛ проти 76,9% пацієнтів із легким перебігом захворювання. Рівень госпіталізації з приводу тяжкої форми COVID-19 був нижчим у пацієнтів, які отримували ібрутиніб, порівняно з тими, хто отримував інші схеми або не лікувався. Гіпогамаглобулінемія та супутня патологія не виявили істотного впливу на клінічний перебіг пацієнтів з COVID-19 [11].

У іншому, оновленому дослідженні ERIC 2021 року, що включало 941 людину, зазначають, що ризик летальності у пацієнтів з ХЛЛ і тяжким перебігом COVID-19 становив 38,4%, а загальна виживаність була нижчою для пацієнтів, які на той час проходили лікування ХЛЛ. Вік та серцева недостатність були значущими факторами ризику смертності [13].

Мета. Оцінити фактори ризику тяжкого перебігу та з'ясувати вплив вакцинації від COVID-19 на перебіг коронавірусного захворювання у пацієнтів з ХЛЛ.

Матеріали і методи

Дослідження включало 54 пацієнти з ХЛЛ, які перебувають на обліку у гематолога консультативно-поліклінічного відділення ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», та хворіли на коронавірусне захворювання (як стаціонарні, так і амбулаторні випадки).

Усі включені пацієнти надали письмово оформлену інформовану згоду, схвалену комітетом з медичної етики.

Встановлення діагнозу ХЛЛ та прийняття рішень щодо тактики лікування проводилися відповідно до міжнародних рекомендацій [14]. COVID-19 підтверджувався шляхом виявлення РНК вірусу SARS-CoV-2 методом полімеразної ланцюгової реакції. Ступінь тяжкості перебігу коронавірусного захворювання оцінювався відповідно до наказу МОЗ України від 27.10.2020 № 2438. Легкий перебіг COVID-19 визначався як перебування вдома та характеризувався невисокою гарячкою (до 38 °C), нежиттю та/або закладеністю носа, головним болем, болем у горлі, міалгією, кашлем без ознак дихальної недостатності, шлунково-кишковими проявами без ознак зневоднення, відсутністю змін психічного стану, диз- чи аномією, диз- чи авгевзією. Перебіг захворювання середньої тяжкості характеризувався клінічними ознаками пневмонії (гарячка, кашель, утруднене та прискорене дихання), сатурацією більше 92%. Ознаками важкої форми COVID-19 були частота дихання більше 30 / хв, $SpO_2 \leq 92\%$, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ мм рт. ст., прогресування змін у легенях (інфільтрати в легенях $>50\%$ легеневого поля протягом 24–48 годин), зниження рівня свідомості, нестабільна гемодинаміка.

Результати та їх обговорення

Середній вік пацієнтів на момент інфікування SARS-CoV-2 становив 68 років (48–88), із них 33,3% складали пацієнти старше 75 років. Більшість (68,5%) були чоловіками. Загалом 35,2% (19 з 54) пацієнтів мали легкий перебіг COVID-19, тоді як 64,8% (35 з 54) пацієнтів були госпіталізовані (26 із них мали перебіг середньої тяжкості, а 9 – тяжкий). Загальні скарги та симптоми не відрізнялися від звичайних, характерних для коронавірусної хвороби у загальній популяції. Тільки 42,9% (15 з 35) госпіталізованих були вакциновані від COVID-19, в той час як із групи пацієнтів з легким перебігом і амбулаторним лікуванням вакцинованими були 73,7% (14 із 19).

Наведені в таблиці 1 дані порівнюють вік, супутні захворювання, тактику лікування ХЛЛ з тяжкістю COVID-19.

Найбільш поширеними супутніми захворюваннями визначено артеріальну гіпертензію (70,4%), ішемічну хворобу серця (38,9%), цукровий діабет II типу (20,4%), ожиріння (16,7%) та хронічне обструктивне захворювання легень (14,8%).

35 пацієнтів (64,8%) ніколи не отримували лікування ХЛЛ, тоді як 19 (35,2%) отримували принаймні одну лінію терапії. Серед хворих, яким проводилося лікування, 8 (42,1%) перебували в гематологічному відділенні

Таблиця 1. Розподіл хворих за перебігом COVID-19

	Всього (n=54)	Пацієнти з легким перебігом COVID-19 (n=19)	Пацієнти COVID-19 середньої тяжкості (n=26)	Пацієнти з важким COVID-19 (n=9)
Середній вік пацієнта на момент встановлення діагнозу COVID-19	68 (48–88)	61 (48–82)	74 (51–88)	78 (62–83)
Вік старше 75	33,3% (18/54)	10,5% (2/19)	34,6% (9/26)	77,8% (7/9)
Чоловіки	68,5% (37/54)	63,2 (12/19)	69,2% (18/26)	77,8% (7/9)
Жінки	31,5% (17/54)	36,8 (7/19)	30,8% (8/26)	22,3% (2/9)
Кількість вакцинованих від COVID-19	53,7% (29/54)	73,7% (14/19)	46,2% (12/26)	33,3 (3/9)
Супутні захворювання				
Артеріальна гіпертензія	70,4% (38/54)	57,9% (11/19)	69,2% (18/26)	100% (9/9)
Ішемічна хвороба серця	38,9% (21/54)	31,6% (6/19)	34,6% (9/26)	66,7% (6/9)
Цукровий діабет II типу	20,4% (11/54)	10,5% (2/19)	19,2% (5/26)	44,5% (4/9)
Ожиріння (ІМТ > 30)	16,7% (9/54)	10,5% (2/19)	19,2% (5/26)	22,3% (2/9)
ХОЗЛ	14,8% (8/54)	5,2% (1/19)	15,4% (4/26)	33,3 (3/9)
Історія лікування ХЛЛ				
Тактика "спостерігай та очікуй"	64,8% (35/54)	78,9% (15/19)	61,5% (16/26)	44,4% (4/9)
Проводилося лікування	35,2% (19/54)	21,1 (4/19)	38,5% (10/26)	55,6 (5/9)
Лікування ХЛЛ на момент діагностування COVID-19	42,1% (8/19)	25% (1/4)	40% (4/10)	60% (3/5)
Лікування проводилося до коронавірусного захворювання	57,9% (11/19)	75% (3/4)	60% (6/10)	40% (2/5)

на момент інфікування SARS-CoV-2; у більшості випадків (6/8, 75%) лікування, спрямоване на ХЛЛ, було припинено. Необхідно зазначити, що ХЛЛ був вперше виявлений під час контролю гемограми у 4 пацієнтів, госпіталізованих внаслідок коронавірусного захворювання.

Кортикостероїди були найбільш часто використовуваним медикаментозним лікуванням COVID-19 у госпіталізованих, додатковий кисень використовувався у 9 пацієнтів. У 9 хворих розвинулася тромбоцитопенія середнього чи важкого ступеня, а у 3 – тромбоз артерій чи вен. 7 із 35 пацієнтів, які лише спостерігалися щодо ХЛЛ, через 3–6 місяців після

інфікування вірусом SARS-CoV-2 мали прогресування хронічного лімфолейкозу та потребували проведення специфічної терапії.

Пацієнти з ХЛЛ мають підвищений ризик важких інфекцій через імунodefіцит, пов'язаний із захворюванням і лікуванням. Цей стан об'єднує багато факторів ризику, пов'язаних із важкими формами COVID-19, а саме: вражає переважно людей похилого віку, більшість пацієнтів віком старше 65 років на момент встановлення діагнозу, пов'язаний із порушенням імунної функції, що призводить до неадекватної відповіді на вакцинацію, і лікується препаратами, що модулюють імунну систему. Дисфункція адаптивної імунної відповіді включає збільшення кількості дефектних Т-клітин із порушенням міжклітинного контакту, що пригнічує імунну відповідь, і гіпогаммаглобулінемію, що виникає внаслідок пригнічення клітинами ХЛЛ антигілопродукуючих клітин. Крім того, відсоток здорових В-клітин значно знижений у периферичній крові пацієнтів з ХЛЛ. Порушення функції вродженої імунної відповіді включають зниження рівня білків системи комплементу і їх функціональні порушення, а також дефекти нейтрофілів, моноцитів, дендритних і природних клітин-кілерів.

Середній вік діагностики COVID-19 у дослідженні відповідає типовій поширеності ХЛЛ у людей похилого віку. Вік більше 75 років та коморбідність були пов'язані з ризиком тяжкого перебігу коронавірусної хвороби у пацієнтів з ХЛЛ ($p < 0,05$). Наявність вакцинації від COVID-19 виявилася асоційованою з легким перебігом ($p < 0,05$).

Лікування ХЛЛ не вплинуло на тяжкість COVID-19, однак госпіталізація для проведення терапії є ризиком інфікуватися вірусом SARS-CoV-2. Варто зазначити, що більшість пацієнтів, які спостерігалися амбулаторно, обмежували контакти та суворо дотримувалися карантину і профілактики інфекції. Частка нелікованих пацієнтів була дещо більшою ніж частка пацієнтів, яким проводилася терапія ХЛЛ раніше і/чи на момент діагностики COVID-19. Не було виявлено статистично значущої різниці щодо тяжкості COVID-19 між пацієнтами, які отримували специфічне лікування ХЛЛ під час або до інфекції SARS-CoV-2, і тими, у яких була обрана тактика «спостерігай та очікуй».

Також слід зауважити, що пацієнти з ХЛЛ мають високий ризик розвитку імунної тромбоцитопенії, який може значно зростати внаслідок коронавірусного захворювання. Порушення в системі гемостазу у хворих, спричинені COVID-19, можуть призводити до ускладнень у вигляді тромбозів як і в інфікованих без онкогематологічних захворювань. COVID-19, ймовірно, слугує поштовхом для прогресування хронічного лімфолейкозу.

Висновки

1. Ключовою особливістю клінічного перебігу хронічного лімфолейкозу є підвищена сприйнятливість до інфекцій внаслідок дисфункції імунної системи, що пов'язана з хворобою, лікуванням, а також загальним станом пацієнта.

2. Вік понад 75 років та коморбідні патології були статистично значущими факторами тяжкого перебігу коронавірусного захворювання у пацієнтів з ХЛЛ.

3. Усі пацієнти з ХЛЛ повинні бути імунізовані відповідно до рекомендацій CDC (Centers for Disease Control and Prevention, Центрів контролю та профілактики захворювань) для осіб з ослабленим імунітетом, адже відсутність вакцинації від COVID-19 є фактором ризику тяжкого перебігу захворювання.

4. Особливо важливим є контроль гемограми та перебігу коронавірусного захворювання у пацієнтів з ХЛЛ, оскільки зростає ризик розвитку імунної тромбоцитопенії.

Література

1. Harrison S. L., Fazio-Eynullayeva E., Lane D. A., Underhill P., Lip G. Y. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis. PLOS medicine [Internet]. 2020; 17(9):e1003321. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1003321> doi: 10.1371/journal.pmed.1003321
2. He W., Chen L., Chen L., Yuan G., Fang Y., Chen W., et al. COVID-19 in persons with haematological cancers. Leukemia [Internet]. 2020 Jun; 34(6): 1637–1645. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7180672/> doi: 10.1038/s41375-020-0836-7
3. Martín-Moro F., Marquet J., Piris M., Michael B. M., Sáez A. J., Corona M., et al. Survival study of hospitalised patients with concurrent COVID-19

References

1. Harrison S. L., Fazio-Eynullayeva E., Lane D. A., Underhill P., Lip G. Y. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis. PLOS medicine [Internet]. 2020; 17(9):e1003321. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1003321> doi: 10.1371/journal.pmed.1003321
2. He W., Chen L., Chen L., Yuan G., Fang Y., Chen W., et al. COVID-19 in persons with haematological cancers. Leukemia [Internet]. 2020 Jun; 34(6):1637–1645. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7180672/> doi: 10.1038/s41375-020-0836-7
3. Martín-Moro F., Marquet J., Piris M., Michael B. M., Sáez A. J., Corona M., et al. Survival study of hospitalised patients with concurrent COVID-19

- and haematological malignancies. *Br J Haematol* [Internet]. 2020 Jul; 190(1): e16–e20. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.16801?sid=nlm%3Apubmed> doi: 10.1111/bjh.16801
4. Maffei R., Bulgarelli J., Fiorcari S., Bertoncelli L., Martinelli S., Guarnotta C., et al. The monocytic population in chronic lymphocytic leukemia shows altered composition and deregulation of genes involved in phagocytosis and inflammation. *Haematologica* [Internet]. 2013 Jul; 98(7):1115–23. Available from: <https://haematologica.org/article/view/6722> doi: 10.3324/haematol.2012.073080
5. Jurado-Camino T., Córdoba R., Esteban-Burgos L., Hernández-Jiménez E., Toledano V., Hernández-Rivas J. A., et al. Chronic lymphocytic leukemia: a paradigm of innate immune cross-tolerance. *J Immunol* [Internet]. 2015 Jan; 194(2):719–727. Available from: <https://journals.aai.org/jimmunol/article/194/2/719/108752/Chronic-Lymphocytic-Leukemia-A-Paradigm-of-Innate> doi: 10.4049/jimmunol.1402272
6. Manukyan G., Papajik T., Gajdos P., Mikulkova Z., Urbanova R., Gabcova G., et al. Neutrophils in chronic lymphocytic leukemia are permanently activated and have functional defects. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Aug; 8(49):84889–84901. Available from: <https://www.oncotarget.com/article/20031/text/> doi: 10.18632/oncotarget.20031
7. Forconi F., Moss P. Perturbation of the normal immune system in patients with CLL. *Blood* [Internet]. 2015 Jul; 126(5):573–581. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/126/5/573/126428/Perturbation-of>
- and haematological malignancies. *Br J Haematol* [Internet]. 2020 Jul; 190(1):e16–e20. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.16801?sid=nlm%3Apubmed> doi: 10.1111/bjh.16801
4. Maffei R., Bulgarelli J., Fiorcari S., Bertoncelli L., Martinelli S., Guarnotta C., et al. The monocytic population in chronic lymphocytic leukemia shows altered composition and deregulation of genes involved in phagocytosis and inflammation. *Haematologica* [Internet]. 2013 Jul; 98(7):1115–23. Available from: <https://haematologica.org/article/view/6722> doi: 10.3324/haematol.2012.073080
5. Jurado-Camino T., Córdoba R., Esteban-Burgos L., Hernández-Jiménez E., Toledano V., Hernández-Rivas J. A., et al. Chronic lymphocytic leukemia: a paradigm of innate immune cross-tolerance. *J Immunol* [Internet]. 2015 Jan; 194(2):719–727 Available from: <https://journals.aai.org/jimmunol/article/194/2/719/108752/Chronic-Lymphocytic-Leukemia-A-Paradigm-of-Innate> doi: 10.4049/jimmunol.1402272
6. Manukyan G., Papajik T., Gajdos P., Mikulkova Z., Urbanova R., Gabcova G., et al. Neutrophils in chronic lymphocytic leukemia are permanently activated and have functional defects. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Aug; 8(49):84889–84901. Available from: <https://www.oncotarget.com/article/20031/text/> doi: 10.18632/oncotarget.20031
7. Forconi F., Moss P. Perturbation of the normal immune system in patients with CLL. *Blood* [Internet]. 2015 Jul; 126(5):573–581. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/126/5/573/126428/Perturbation-of>

- the-normal-immune-system-in
doi: 10.1182/blood-2015-03-567388
8. Riches J. C., Gribben J. G. Immuno-
modulation and immune reconstitution
in chronic lymphocytic leukemia. *Sem
in Hematol* [Internet]. 2014 Jul;
51(3):228–34. Available from:
[https://www.sciencedirect.com/science
/article/abs/pii/S0037196314000328?
via%3Dihub](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0037196314000328?via%3Dihub)
doi: 10.1053/j.seminhematol.2014.05.006
9. Roeker L. E., Knorr D. A., Thomp-
son M. C., Nivar M., Lebowitz S.,
Peters N., et al. COVID-19 vaccine
efficacy in patients with chronic lym-
phocytic leukemia. *Leukemia* [Inter-
net]. 2021 Sep; 35(9):2703–2705.
Available from:
[https://www.nature.com/articles/s4137
5-021-01270-w#citeas](https://www.nature.com/articles/s41375-021-01270-w#citeas)
doi: 10.1038/s41375-021-01270-w
10. Mato A. R., Roeker L. E., Laman-
na N., Allan J. N., Leslie L., Pagel J.M., et
al. Outcomes of COVID-19 in patients
with CLL: a multicenter international
experience. *Blood* [Internet]. 2020
Sep; 136(10):1134–1143. Available
from:
[https://ashpublications.org/blood/artic
le/136/10/1134/461426/Outcomes-of-
COVID-19-in-patients-with-CLL-a](https://ashpublications.org/blood/article/136/10/1134/461426/Outcomes-of-COVID-19-in-patients-with-CLL-a)
doi: 10.1182/blood.2020006965
11. Scarfo L., Chatzikonstantinou T.,
Rigolin G.M., Quaresmini G., Motta M.,
Vitale C., et al. COVID-19 severity
and mortality in patients with chronic
lymphocytic leukemia: a joint study
by ERIC, the European Research
Initiative on CLL, and CLL Campus.
Leukemia [Internet]. 2020 Sep;
34(9):2354–2363. Available from:
[https://www.nature.com/articles/
s41375-020-0959-x](https://www.nature.com/articles/s41375-020-0959-x)
doi: 10.1038/s41375-020-0959-x
- the-normal-immune-system-in
doi: 10.1182/blood-2015-03-567388
8. Riches J. C., Gribben J. G. Immuno-
modulation and immune reconstitution
in chronic lymphocytic leukemia. *Sem
in Hematol* [Internet]. 2014 Jul;
51(3):228–34. Available from:
[https://www.sciencedirect.com/science
/article/abs/pii/S0037196314000328?
via%3Dihub](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0037196314000328?via%3Dihub)
doi: 10.1053/j.seminhematol.2014.05.006
9. Roeker L. E., Knorr D. A., Thomp-
son M. C., Nivar M., Lebowitz S.,
Peters N., et al. COVID-19 vaccine
efficacy in patients with chronic lym-
phocytic leukemia. *Leukemia* [Inter-
net]. 2021 Sep; 35(9):2703–2705.
Available from:
[https://www.nature.com/articles/s413
75-021-01270-w#citeas](https://www.nature.com/articles/s41375-021-01270-w#citeas)
doi: 10.1038/s41375-021-01270-w
10. Mato A. R., Roeker L. E., Laman-
na N., Allan J. N., Leslie L., Pagel J.M.,
et al. Outcomes of COVID-19 in pa-
tients with CLL: a multicenter inter-
national experience. *Blood* [Internet].
2020 Sep; 136(10):1134–1143.
Available from:
[https://ashpublications.org/blood/artic
le/136/10/1134/461426/Outcomes-of-
COVID-19-in-patients-with-CLL-a](https://ashpublications.org/blood/article/136/10/1134/461426/Outcomes-of-COVID-19-in-patients-with-CLL-a)
doi: 10.1182/blood.2020006965
11. Scarfo L., Chatzikonstantinou T.,
Rigolin G.M., Quaresmini G., Motta M.,
Vitale C., et al. COVID-19 severity
and mortality in patients with chronic
lymphocytic leukemia: a joint study
by ERIC, the European Research
Initiative on CLL, and CLL Campus.
Leukemia [Internet]. 2020 Sep;
34(9):2354–2363. Available from:
[https://www.nature.com/articles/
s41375-020-0959-x](https://www.nature.com/articles/s41375-020-0959-x)
doi: 10.1038/s41375-020-0959-x

12. Blixt L., Bogdanovic G., Buggert M., Gao Y., Hober S., Healy K., et al. Covid-19 in patients with chronic lymphocytic leukemia: clinical outcome and B- and T-cell immunity during 13 months in consecutive patients. *Leukemia* [Internet]. 2022 Feb; 36(2):476–481. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41375-021-01424-w#citeas>
doi: 10.1038/s41375-021-01424-w
13. Chatzikonstantinou T., Kapetanakis A., Scarfo L., Karakatsoulis G., Allsup D., Cabrero A. A., et al. COVID-19 severity and mortality in patients with CLL: an update of the international ERIC and Campus CLL study. *Leukemia* [Internet]. 2021 Dec; 35(12): 3444–3454. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41375-021-01450-8#citeas>
doi: 10.1038/s41375-021-01450-8
14. Hallek M., Cheson B. D., Catovsky D., Caligaris-Cappio F., Dighiero G., Dohner H., et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* [Internet]. 2018 Jun; 131(25):2745–2760. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/131/25/2745/37141/iwCLL-guidelines-for-diagnosis-indications-for>
doi: 10.1182/blood-2017-09-806398
12. Blixt L., Bogdanovic G., Buggert M., Gao Y., Hober S., Healy K., et al. Covid-19 in patients with chronic lymphocytic leukemia: clinical outcome and B- and T-cell immunity during 13 months in consecutive patients. *Leukemia* [Internet]. 2022 Feb; 36(2): 476–481. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41375-021-01424-w#citeas>
doi: 10.1038/s41375-021-01424-w
13. Chatzikonstantinou T., Kapetanakis A., Scarfo L., Karakatsoulis G., Allsup D., Cabrero A. A., et al. COVID-19 severity and mortality in patients with CLL: an update of the international ERIC and Campus CLL study. *Leukemia* [Internet]. 2021 Dec; 35(12): 3444–3454. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41375-021-01450-8#citeas>
doi: 10.1038/s41375-021-01450-8
14. Hallek M., Cheson B. D., Catovsky D., Caligaris-Cappio F., Dighiero G., Dohner H., et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* [Internet]. 2018 Jun; 131(25):2745–2760. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/131/25/2745/37141/iwCLL-guidelines-for-diagnosis-indications-for>
doi: 10.1182/blood-2017-09-806398

Стаття надійшла 20.03.2023 р.

Контакти: bogdana170696@gmail.com