



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.8.2.013>
УДК 578.834.1:616.155.392.8-036-052



Мицура В.М.¹, Новик Д.К.¹, Кравченко Д.В.¹, Бронская К.В.¹✉, Искров И.А.²

¹ Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Клиническое течение и профилактика COVID-19 у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Мицура В.М. – концепция и дизайн исследования, написание текста, статистическая обработка; Новик Д.К. – концепция и дизайн исследования, анализ литературы, сбор материала, анализ и интерпретация данных, редактирование; Кравченко Д.В. – дизайн исследования, анализ литературы, написание текста, редактирование; Бронская К.В. – сбор материала, редактирование; Искров И.А. – концепция исследования, интерпретация данных.

Подана: 12.05.2022

Принята: 14.06.2022

Контакты: ks_bronski@mail.ru

Резюме

Тяжесть течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) часто зависит от сопутствующей патологии. Миелопролиферативные заболевания (МПЗ) и COVID-19 имеют общие патогенетические пути гиперкоагуляции и тромбоза, а их сочетание может существенно увеличивать риск тяжелых тромботических и септических осложнений.

Цель. Оценка частоты и тяжести течения COVID-19 у пациентов с МПЗ, включая тромботические осложнения, полноты охвата вакцинацией против SARS-CoV-2 и ее эффективности.

Материалы и методы. Изученная группа включала 246 пациентов с МПЗ, проведено телефонное интервьюирование 160 пациентов согласно пунктам разработанной анкеты.

Результаты и выводы. Из когорты пациентов с МПЗ инфекцией COVID-19 достоверно болели 41,3%, не болели 50%, случаи повторного заболевания не отмечены. Инфекция протекала в легкой форме у 59,1%, среднетяжелой – у 22,7%, тяжелой – у 18,2%. Тяжесть течения COVID-19 при истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии и первичном миелофиброзе существенно не отличалась. Вакцинировались только 26,3% пациентов, что является недостаточным. Среди вакцинированных COVID-19 перенесли 14,3%, среди непривитых – 49,5% ($p=0,0002$), что говорит о формировании достаточного поствакцинального иммунного ответа у большинства пациентов с МПЗ. Целесообразна и ревакцинация данной группы пациентов в связи с возможностью заболевания через 6–8 месяцев после вакцинации. Было зарегистрировано всего 2 случая тромбоза (у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией), что может быть связано с особенностью дизайна исследования и проводимой антитромботической профилактикой.

Ключевые слова: миелопролиферативные заболевания, COVID-19, тромбоз, вакцинация

Mitsura V.¹, Novik D.¹, Kravchenko D.¹, Bronskaya K.¹✉, Iskrov I.²

¹ Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology,
Gomel, Belarus

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Clinical Course and Prophylaxis of COVID-19 in Patients with Myeloproliferative Diseases

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Mitsura V. – research concept and design, text writing, statistical processing; Novik D. – research concept and design, literature analysis, material collection, data analysis and interpretation, editing; Kravchenko D. – research design, literature analysis, text writing, editing; Bronskaya K. – material collection, editing; Iskrov I. – research concept, data interpretation.

Submitted: 12.05.2022

Accepted: 14.06.2022

Contacts: ks_bronski@mail.ru

Abstract

The severity of the novel coronavirus infection (COVID-19) often depends on comorbidities. Myeloproliferative diseases (MPDs) and COVID-19 share pathogenetic pathways of hypercoagulation and thrombosis, and their combination can significantly increase the risk of severe thrombotic and septic complications.

Purpose. To evaluate the frequency and severity of COVID-19 in patients with MPD, including thrombotic complications, the completeness of SARS-CoV-2 vaccination coverage and its effectiveness.

Materials and methods. The study group included 246 patients with MPD; telephone interviews were conducted with 160 patients according to the items of the developed questionnaire.

Results and conclusions. From the cohort of patients with MPD, 41.3% were significantly ill with COVID-19 infection, 50% were not ill, and no cases of recurrent disease were noted. The infection was mild in 59.1%, moderate in 22.7%, severe in 18.2%. The severity of COVID-19 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis did not differ significantly. Only 26.3% of patients were vaccinated, which is insufficient. Among the vaccinated, 14.3% had COVID-19, among the unvaccinated – 49.5% ($p=0.0002$), which indicates the formation of a sufficient post-vaccination immune response in most patients with MPD. Revaccination of this group of patients is also advisable, due to the possibility of the disease 6-8 months after vaccination. Only 2 cases of thrombosis were registered (in patients with essential thrombocythemia), which may be due to the design of the study and the ongoing antithrombotic prophylaxis.

Keywords: myeloproliferative diseases, COVID-19, thrombosis, vaccination

■ ВВЕДЕНИЕ

Новый коронавирус (SARS-CoV-2) вызывает поражение респираторного тракта и сосудистого русла, включая эндотелий сосудов. Тяжесть течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) часто зависит от сопутствующей патологии. Так, пациенты с миелопролиферативными заболеваниями (МПЗ) являются группой риска



тяжелого течения инфекционных процессов [1]. Это группа опухолевых заболеваний крови, характеризующихся клональной пролиферацией клеток кроветворной ткани, что может приводить к изменению стромы костного мозга и развитию фиброза и остеосклероза [2, 3]. Они характеризуются пролиферацией одного или более кроветворных ростков в костном мозге с признаками сохранения созревания клеток и сопровождающимся изменением показателей периферической крови, нарушением стромальной архитектоники костного мозга; включают в себя три наиболее клинически значимых Ph-негативных заболевания: истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), первичный миелофиброз (ПМ) [4].

Высокий риск тяжелого течения и осложнений COVID-19 у данной категории пациентов обусловлен наличием вторичного иммунодефицита на фоне основного заболевания, а также постоянным приемом цитостатических препаратов. Тяжелее всего COVID-19 протекает при ЭТ, а в меньшей степени – при ПМ и ИП [5]. Ввиду особенностей патогенеза данных заболеваний пациенты с МПЗ подвержены высокому риску как тромботических, так и геморрагических осложнений, что необходимо учитывать при принятии решений по тактике ведения COVID-19 в каждом конкретном случае [5–7]. При этом МПЗ и COVID-19 имеют общие патогенетические пути гиперкоагуляции и тромбоза. При МПЗ конститутивно активируются тромбоциты, эритроциты и лейкоциты, возникающие в результате клональной пролиферации гемопоэтических клеток-предшественников, а воспалительные механизмы активно участвуют и способствуют сверхэкспрессии молекул адгезии клетками крови и эндотелиальными клетками, приводя к клеточным взаимодействиям и тромбозу [8, 9]. При COVID-19 тромбовоспаление, вызванное вирусной инфекцией, является очень важным тромбогенным механизмом. Чрезмерный иммунный ответ, называемый цитокиновым штормом, в сочетании с гипоксией и эндотелиальным повреждением способствует возникновению тромбоза. Таким образом, сочетание указанных нозологий может существенно увеличивать риск тяжелых септических и тромботических осложнений [10, 11].

Есть различия и при сравнении частоты тромбозов у пациентов с МПЗ в первую и вторую волну пандемии COVID-19. Так, согласно исследованию T. Barbui и др., во время второй волны COVID-19 через 2 месяца после постановки диагноза было зарегистрировано только 5 случаев тромбоза из 304 пациентов (1,6%), что значительно ниже, чем во время первой волны (14 тромбозов на 175 пациентов, 8,0%). Вероятнее всего это связано с более широким использованием антитромботической профилактики и терапии во вторую волну COVID-19 [12].

Среди пациентов и некоторых врачей есть предубеждение, что вакцинация пациентам с МПЗ противопоказана из-за наличия вторичного иммунодефицита. Однако, согласно ряду международных исследований, вакцинация против COVID-19 является эффективной мерой профилактики тяжелого течения инфекции и показана пациентам с МПЗ [13, 14]. Существует ряд вакцин против SARS-CoV-2: на основе ДНК и РНК, рекомбинантные субъединичные, векторные на основе аденовирусов и очищенные инактивированные цельновирионные. Пациенты онкологического и гематологического профиля способны продуцировать защитный иммунный ответ на вакцины против SARS-CoV-2, хотя уровень иммунитета может регулироваться рядом факторов (тип злокачественного новообразования, противоопухолевые методы лечения и сроки введения, ранее существовавшая иммунная дисфункция) [15, 16].

В Республике Беларусь изучение клинических особенностей и профилактики инфекции COVID-19 при Rh-негативных МПЗ ранее не проводилось.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить частоту и тяжесть течения COVID-19 у пациентов с МПЗ, включая тромботические осложнения, полноту охвата вакцинацией против SARS-CoV-2 и ее эффективность.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены пациенты, состоящие на диспансерном учете у гематолога ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» по поводу МПЗ. Изученная группа включала 246 пациентов с МПЗ.

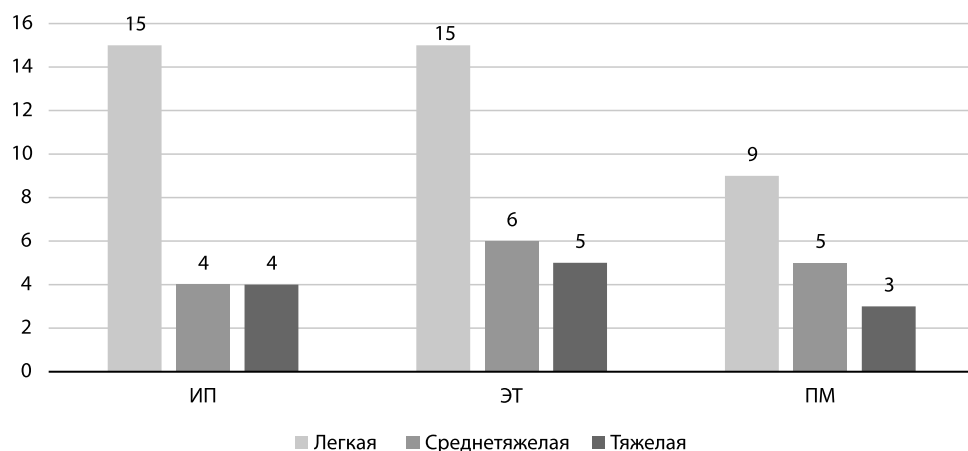
Разработана анкета, включающая паспортную часть (фамилия, возраст, пол, диагноз), информацию о перенесенной инфекции COVID-19 (дата болезни, госпитализация, кислородотерапия, лечение в отделении интенсивной терапии и реанимации, медикаментозная профилактика тромбозов, наличие тромбозов), сведения о вакцинации против COVID-19 (дата вакцинации, тип вакцины).

Проведено телефонное интервьюирование пациентов с МПЗ в марте-апреле 2022 года согласно пунктам разработанной анкеты. Из 246 пациентов удалось связаться по телефону с 177 (72%). Нежелание участвовать в опросе выразили 17 пациентов. Итого было проведено интервью 160 пациентов, из них у 59 с ИП (36,9%; 29,8–44,6), у 67 – с ЭТ (41,9%; 34,5–49,6), у 34 – с ПМ (21,3%; 15,6–28,3). Среди респондентов было 113 женщин (70,6%; 63,1–77,2) и 47 мужчин (29,4%; 22,9–36,9). Возраст пациентов составил от 26 до 86 лет, среднее ($M \pm SD$) – $64,5 \pm 12,2$ года. Доля мужчин составила у пациентов с ИП 33,9%, с ЭТ – 20,9%, с ПМ – 38,2%, различия статистически незначимы ($\chi^2=4,19$; $p=0,12$).

Полученные данные заносились в таблицы Microsoft Excel 2016, где и анализировались частоты встречаемых событий. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы Statistica V.8.0 (Statsoft, США). Использовались методы описательной статистики, сравнение долей проводилось с помощью теста χ^2 либо точного критерия Фишера. Для некоторых относительных величин рассчитывался 95% доверительный интервал (95% ДИ). Статистически значимым считался уровень $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 160 опрошенных пациентов 80 (50%) отметили, что не болели COVID-19 за время объявленной пандемии, 66 (41,3%) – болели, оставшиеся 14 (8,8%) затруднились с ответом, не исключая наличие клинически сходного с COVID-19 заболевания в период пандемии, но специфическая его диагностика не проводилась. Среди болевших респондентов не отмечено случаев повторного заболевания COVID-19. Проанализирована степень тяжести COVID-19 у 66 пациентов с МПЗ. Всего у 39 пациентов (59,1%; 47,0–70,1) заболевание протекало в легкой форме, у 15 (22,7%; 14,2–34,3) – в среднетяжелой, у 12 (18,2%; 10,6–29,3) – в тяжелой. Проанализирована степень тяжести COVID-19 отдельно у пациентов с ИП, ЭТ и ПМ (см. рисунок).



Степень тяжести COVID-19 при ИП, ЭТ и ПМ (указано количество пациентов)
Severity of COVID-19 in PV, ET and PM (number of patients indicated)

Несколько чаще среднетяжелые и тяжелые формы COVID-19 встречались при ПМ (47,1%), реже – при ЭТ (42,3%) и ИП (34,8%). Статистически значимых различий в частоте легких и среднетяжелых/тяжелых форм в зависимости от нозологической формы заболевания из группы МПЗ не выявлено ($p > 0,4$ при попарных сравнениях частот с помощью теста χ^2 либо точного критерия Фишера).

Среди 160 пациентов 42 были вакцинированы против COVID-19 (26,3%; 20,0–33,6). Среди мужчин были вакцинированы 15 из 47 (31,9%), среди женщин – 27 из 113 (23,9%), различия незначимы ($\chi^2=1,1$; $p=0,29$). Из 42 привитых комбинированную векторную вакцину Спутник V (Гам-Ковид-Вак, Российская Федерация) получили 23 пациента, инактивированную вакцину Sinopharm (Китай) – 19 пациентов (45,2%). Среди пациентов с ПМ было привито 20,6%, ИП – 25,4%, ЭТ – 29,9%, различия статистически незначимы ($\chi^2=1,03$; $p=0,59$). Большинство пациентов (38 из 42, 90,5%) получали циторедуктивную химиотерапию по поводу МПЗ, в том числе и в период вакцинации.

Среди 109 пациентов с МПЗ, не привитых против COVID-19, заболели 54 (49,5%), а среди 35 привитых – заболели 5 (14,3%), различия статистически значимы ($\chi^2=13,6$; $p=0,0002$). Еще 7 пациентов были привиты уже после перенесенного заболевания COVID-19.

Из 5 заболевших COVID-19 после вакцинации было 2 пациента с ПМ и 3 с ЭТ; они были привиты вакциной Спутник V (3 чел.) либо Sinopharm (2 чел.). Характеристика данных 5 случаев приведена в таблице.

Ревакцинация против COVID-19 пациентам из группы МПЗ не проводилась, а в трех случаях можно предположить угасание иммунного ответа после вакцинации либо заражение иным штаммом коронавируса, что привело к развитию заболевания. Это подчеркивает важность ревакцинации каждые 6 месяцев в период пандемического распространения COVID-19. В двух случаях отсутствие ответа на вакцину можно объяснить недостаточным временем для формирования полноценного иммунного ответа (до 1 месяца).

Характеристика пациентов с МПЗ, заболевших COVID-19 после завершения вакцинации
Characteristics of patients with MPD who fell ill with COVID-19 after completion of vaccination

№	Пол, возраст (лет)	Тип МПЗ	Степень тяжести COVID-19	Вакцина	Время от вакцинации до болезни	Вакцинация на фоне химиотерапии МПЗ
1	Ж., 66	ЭТ	Средняя	Спутник V	6 мес.	Да
2	Ж., 78	ЭТ	Легкая	Спутник V	<1 мес.	Да
3	М., 38	ПМ	Легкая	Спутник V	7 мес.	Нет
4	М., 55	ПМ	Тяжелая	Sinopharm	8 мес.	Да
5	Ж., 77	ЭТ	Легкая	Sinopharm	1 мес.	Да

Анализировалась частота развития тромбозов у пациентов с МПЗ. Всего из 160 опрошенных пациентов зарегистрировано 20 случаев тромбозов за все время наблюдения (2001–2022 гг.). Из них только 2 случая за 2021–2022 гг. у пациентов с ЭТ можно связать с сопутствующей инфекцией COVID-19. Низкое число тромботических осложнений можно объяснить особенностью дизайна исследования и применяемой антитромботической профилактикой у пациентов с МПЗ. Так, из 160 опрошенных пациентов 135 (84,4%) принимали с этой целью аспирин (из них 11 пациентов принимали также ривароксабан, 4 – гепарин). Также еще 6 пациентов, не получавших аспирин, получали курсами ривароксабан (3 чел.), клопидогрел (2 чел.), дипиридамол (1 чел.). Итого какую-либо медикаментозную профилактику тромбоза получал 141 пациент (88,1%) из общего количества опрошенных.

■ ВЫВОДЫ

1. Из когорты пациентов с МПЗ инфекцией COVID-19 достоверно болели 41,3%, не болели 50%, случаи повторного заболевания не отмечены. Заболевание протекало в легкой форме у 59,1%, среднетяжелой – у 22,7%, тяжелой – у 18,2%. Тяжесть течения COVID-19 при ИП, ЭТ и ПМ существенно не отличалась.
2. Учитывая уязвимость данной категории пациентов в период пандемии COVID-19, им показана вакцинация. Однако привились только 26,3% пациентов, что является недостаточным. Среди вакцинированных COVID-19 перенесли 14,3%, среди непривитых – 49,5% ($p=0,0002$), что говорит о формировании достаточного поствакцинального иммунного ответа у большинства пациентов с МПЗ. Целесообразна и ревакцинация данной группы пациентов в связи с возможностью заболевания через 6–8 месяцев после вакцинации.
3. Несмотря на ожидания нарастания числа случаев тромботических осложнений у пациентов с МПЗ после перенесенной инфекции COVID-19, было зарегистрировано всего 2 таких случая у пациентов с ЭТ, что может быть связано с особенностью дизайна исследования и проводимой антитромботической профилактикой. Для достоверной оценки реализации тромбогенного риска сочетания COVID-19 и МПЗ требуются дальнейшие исследования.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Landt-blom Anna Ravn, Andersson Therese M.-L., Dickman Paul W. (2021) Risk of infections in patients with myeloproliferative neoplasms – a population-based cohort study of 8 363 patients. *Leukemia*, vol. 35, no 2, pp. 476–484. doi: 10.1038/s41375-020-0909-7.
2. Campbell P.J., Green A.R. (2006) The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*, vol. 355, no 23, pp. 2452–66. doi: 10.1056/NEJMra063728.
3. Ferrando A.A., López-Otin C. (2017) Clonal evolution in leukemia. *Nature Medicine*, vol. 23, no 10, pp. 1135–1145.
4. Arber D.A. et al. (2016) The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, vol. 127, no 20, pp. 2391–2405.
5. Palandri F., Breccia M., De Stefano V., Passamonti F. (2021) Philadelphia-Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms during the COVID19 Pandemic: Challenges and Future Scenarios. *Cancers*, no 13, p. 4750. doi: 10.3390/cancers13194750
6. Sarah Kelliher, Anna Falanga (2021) Thrombosis in myeloproliferative neoplasms: A clinical and pathophysiological perspective. *Thrombosis Update*, vol 5, pp. 2032–2038. doi: 10.1016/j.tru.2021.100081.
7. Popov V.M., Andreescu M., Vladareanu A.M., et al. (2018) Pathogenetic mechanisms of thrombosis in patients with myeloproliferative neoplasm. *Hematol Transfus Int J*, vol. 6, no 2, pp. 50–53. doi: 10.15406/htj.2018.06.00152.
8. Rungjirajitranon T., Owattanapanich W., Ungprasert P., Siritanaratkul N., Ruchutrakool T. (2019) A systematic review and meta-analysis of the prevalence of thrombosis and bleeding at diagnosis of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *BMC Cancer*, vol. 28, no 19(1), pp. 184. doi: 10.1186/s12885-019-5387-9.
9. Efremova E.V., Voloshin S.V., Papayan L.P., Silina N.N., Shuvaev V.A., Korsakova N.E., Marty' nkevich I.S., Semelyov V.N., Bogdanov A.N., Sidorkevich S.V. (2022) The problem of thrombotic complications in Ph-negative myeloproliferative neoplasms. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa*, vol. 8, no 1.
10. Falanga A. (2021) MPN and thrombosis was hard enough...now there's COVID19 thrombosis too. *Hematology*, pp. 710–717.
11. Shepet'ko M.M. (2021) Predictors of an unfavorable outcome of COVID-19 infection in patients with oncohematological diseases. *Problemy zdorov'ya i e'kologii*, vol. 18, no 1, pp. 27–34.
12. Barbui T., Lurlo A., Masciulli A. et al. (2022) Second versus first wave of COVID-19 in patients with MPN. *Leukemia*, vol. 36, pp. 897–900. doi: 10.1038/s41375-022-01507-2.
13. Ollila T., Lu S., Masel R., et al. (2021) Antibody Response to COVID-19 Vaccination in Adults With Hematologic Malignant Disease. *JAMA Oncology*, vol. 7, no 11, pp. 1714–1716. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.4381.
14. Hwang J., Zhang T., Wang A., Li Z. (2021) COVID-19 vaccines for patients with cancer: benefits likely outweigh risks. *Journal of Hematology and Oncology*, vol. 14, no 38, pp. 1045–1046. doi: 10.1186/s13045-021-01046-w.
15. Stoma I.O. (2021) Modern possibilities of vaccination of topical infections in adult patients with immunosuppression. *Problemy zdorov'ya i e'kologii*, vol. 18, no 2, pp. 5–11.
16. Niccolo Riccardi, Marco Falcone, Dafna Yahav (2022) Vaccination for SARS-CoV-2 in Hematological Patients. *Acta Haematol*, vol. 145, pp. 257–266. doi: 10.1159/000523753.