Клиническая онкогематология. 2026;19(1):96–103

Clinical oncohematology. 2026;19(1):96–103

ИНФЕКЦИИ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

INFECTIONS IN ONCOHEMATOLOGY

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-1-96-103

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-1-96-103

Особенности течения и возможности профилактики COVID-19 у больных множественной миеломой

Д.А. Чебыкина*, *И.И. Кробинец

ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

Characteristic Features of COVID-19 and Opportunities for Its Prevention in Multiple Myeloma Patients

D.A. Chebykina*, *I.I. Krobinets

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

РЕФЕРАТ

АКТУАЛЬНОСТЬ. Несмотря на значительный прогресс в лечении множественной миеломы (ММ), инфекционные осложнения остаются крайне актуальной проблемой и одной из основных причин летальности у этой категории больных. Даже в постпандемический период пациенты с ММ находятся в группе высокого риска по заболеваемости COVID-19.

ЦЕЛЬ. Изучить особенности течения инфекции COVID-19 у пациентов с ММ и оценить возможность ее профилактики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включено 100 пациентов с ММ, перенесших COVID-19, которые получали лечение в гематологической клинике Российского НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА (Санкт-Петербург) в период с 2020 по 2024 г. Медиана возраста составила 67,5 года (диапазон 37–84 года). Пациенты были стратифицированы на две группы в зависимости от степени тяжести течения COVID-19: бессимптомное/легкое (n = 72) и тяжелое/крайне тяжелое (n = 28).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Установлено, что единственным значимым фактором риска летального исхода было тяжелое течение COVID-19: 2-летняя общая выживаемость пациентов с легким и тяжелым течением вирусной инфекции составила 93 и 59 % соответственно. Отсутствие ремиссии опухолевого заболевания (отношение шансов [ОШ] 3,94; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 1,45–11,05; p = 0,008) и невыполнение вакцинации (ОШ 3,94; 95% ДИ 1,18–18,09) были статистически значимо связаны с повышенным риском развития тяжелых форм

ABSTRACT

BACKGROUND. Despite the considerable progress in the treatment of multiple myeloma (MM), infectious complications remain a challenge and one of the main mortality causes for this category of patients. Even in the post-pandemic period, MM patients are at high risk for COVID-19 infection.

AIM. To study the characteristic features of COVID-19 in MM patients and to assess the opportunities for its prevention.

MATERIALS & METHODS. The study enrolled 100 MM patients with an experience of COVID-19 treated in the hematological clinic of the Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology (Saint Petersburg) from 2020 to 2024. The median age was 67.5 years (range 37–84 years). Patients were stratified into two groups depending on COVID-19 severity: with asymptomatic/mild (n = 72) and severe/extremely severe (n = 28) course of the disease.

RESULTS. It appeared that the only significant mortality risk factor was severe COVID-19: the 2-year overall survival of patients with mild *vs.* severe virus infection was 93 % and 59 %, respectively. Lack of tumor remission (odds ratio [OR] 3.94; 95% confidence interval [95% CI] 1.45–11.05; p = 0.008) and lack of vaccination (OR 3.94; 95% CI 1.18–18.09) were significantly associated with a higher risk of severe COVID-19. Probability of COVID-19 recurrence was 16 % in patients with severe and 22.4 % in patients with mild infection (p = 0.34). Competing death risk was significantly higher in patients with severe infection, i.e., 29.2 % *vs.* 5 % in patients with mild COVID-19 (p < 0.001).

COVID-19. Вероятность повторного эпизода COVID-19 составила 16 % у пациентов с тяжелой формой болезни и 22,4 % — при легком течении инфекции (p = 0,34). Конкурирующий риск смерти был значимо выше у пациентов с тяжелой инфекцией — 29,2 *vs* 5 % при легком течении COVID-19 (p < 0,001).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Пациенты, которые не были вакцинированы и имели рецидив или прогрессирование ММ, относятся к группе высокого риска развития тяжелой формы COVID-19. У этой категории больных показатели отдаленной выживаемости и риск летального исхода напрямую зависят от тяжести течения инфекционного процесса. Взаимосвязи между степенью тяжести COVID-19 и вероятностью развития повторных эпизодов инфекции не выявлено.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: множественная миелома, COVID-19, вакцинация.

CONCLUSION. Non-vaccinated patients with a relapse or progression of MM are at high risk for severe COVID-19. Long-term survival rates and mortality risk in these patients directly depend on the severity of the infection. No relationship between the severity of COVID-19 and probability of infection recurrence has been revealed.

KEYWORDS: multiple myeloma, COVID-19, vaccination.

Получено: 21 мая 2025 г.
Принято в печать: 3 декабря 2025 г.

Received: May 21, 2025
Accepted: December 3, 2025

Для переписки: Дарья Александровна Чебыкина, ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024; тел.: +7(812)309-79-81; e-mail: daria.chebikina@yandex.ru

Для цитирования: Чебыкина Д.А., Кробинец И.И. Особенности течения и возможности профилактики COVID-19 у больных множественной миеломой. Клиническая онкогематология. 2026;19(1):96–103. doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-1-96-103.

For correspondence: Darya Aleksandrovna Chebykina, 16 2-ya Sovetskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024; Tel.: +7(812)309-79-81; e-mail: daria.chebikina@yandex.ru

For citation: Chebykina D.A., Krobinets I.I. Characteristic Features of COVID-19 and Opportunities for Its Prevention in Multiple Myeloma Patients. Clinical oncohematology. 2026;19(1):96–103. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-1-96-103.

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) — это В-клеточная опухоль с аберрантной пролиферацией плазматических клеток, секретирующих моноклональный иммуноглобулин [1]. По данным Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), ММ является вторым по распространенности онкогематологическим заболеванием и составляет 1,0–1,8 % всех случаев злокачественных новообразований [2].

Для пациентов ММ характерны различные иммунные нарушения с клиническими проявлениями вторичного иммунодефицита. Кроме того, на фоне проводимой противоопухолевой терапии часто развивается нейтропения, которая также связана с повышенным риском инфекционных осложнений. Так, риск развития вирусной инфекции у данной категории больных возрастает в 10 раз [3].

Среди причин высокой восприимчивости к инфекционным агентам можно выделить следующие факторы [4–6]:

- гипогаммаглобулинемия, обусловленная избыточной выработкой моноклонального парапротеина и ингибированием поликлональных нормально функционирующих В-лимфоцитов;
- дисфункция лимфоцитов (нарушение соотношения CD4/CD8, аномальное соотношение CD4+ Th1/Th2 и нарушение функции NK-клеток);
- лекарственно-ассоциированная иммуносупрессия;
- вторичная нейтропения, индуцированная противоопухолевой терапией или инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками;
- взаимодействие миеломных клеток с клетками стромального микроокружения посредством множества цитокинов, таких как трансформирующий фактор роста-β1, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), интерлейкин-6 и фактор роста гепатоцитов. В частности, VEGF, подобно фактору роста гепатоцитов, ингибирует антигенпрезентирующие дендритные клетки, подавляет их созревание, в результате чего нарушается функционирование Т- и В-лимфоцитов [7];
- нарушение иммунными контрольными точками (CTLA-4 и PD-1) баланса стимулирующих и ингибирующих сигнальных путей, играющих важную роль в регулировании иммунных реакций.

Важно отметить, что наибольший риск летального исхода вследствие инфекционных осложнений приходится на период до начала индукционной терапии и первые 3 мес. после инициирования лечения, когда пациенты с ММ находятся в глубокой иммуносупрессии из-за активного опухолевого процесса и проводимой специфической терапии [8, 9].

Таблица 1. Лекарственные препараты, применяемые при ММ, и их влияние на риск развития инфекционных осложнений

Препарат	Вероятность инфекционных осложнений	Механизм
Дексаметазон	Повышена	Снижение показателей клеточного иммунитета
Леналидомид	Повышена	Нейтропения
Бортезомиб	Повышена	Супрессия, дисфункция дендритных и NK-клеток, изменение продукции цитокинов, нейтропения
Бисфосфонаты	Повышена	Дисфункция нейтрофилов
Моноклональные анти-CD38-антитела (даратумумаб)	Повышена	Снижение числа NK-клеток, регуляторных Т-клеток

В литературе появляется все больше данных о влиянии различных противоопухолевых препаратов на частоту развития инфекционных заболеваний. На примере крупных популяционных исследований показано, что, несмотря на высокую эффективность новых лекарственных схем, у пациентов с ММ отмечается увеличение количества инфекционных осложнений и расширение спектра возбудителей. В частности, A. Allegra и соавт. выделили наиболее часто применяемые лекарственные препараты у пациентов с ММ и дали краткое описание их влияния на риск развития инфекционных осложнений (табл. 1) [4].

Вместе с тем в ряде других исследований повышение риска инфекций при использовании иммуномодуляторов (леналидомид, талидомид) и ингибиторов протеасом (бортезомиб) не подтверждено [3]. Имеются данные о том, что терапия с применением карфилзомиба и комбинаций помалидомид + даратумумаб не снижает риск развития инфекционных осложнений [10–12].

В декабре 2019 г. мировое медицинское сообщество столкнулось с пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Данная патология характеризуется высокой контагиозностью и разнообразием клинической симптоматики — от легкой формы с катаральными симптомами до тяжелого течения с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточности и летального исхода [13, 14]. В январе 2025 г. эпидемиологическая ситуация по COVID-19 трактовалась как благополучная: показатель заболеваемости на 100 000 населения составил 94,85 случая, что в 4,6 раза ниже, чем в декабре 2024 г. Однако у пациентов с ММ в случае заболевания COVID-19 сохраняется высокий риск летального исхода. Так, W. Liang и соавт. показали, что пациенты с верифицированными злокачественными новообразованиями имели не только более высокий риск развития атипичной пневмонии, ассоциированной с COVID-19, но и высокую вероятность возникновения серьезных клинических событий (госпитализации в отделение интенсивной терапии, необходимости инвазивной вентиляции легких, смерти) [15, 16].

ММ чаще диагностируется у пациентов с медианой возраста 70 лет [17]. В литературе представлены данные, подтверждающие корреляцию между увеличением возраста больных ММ и ростом риска неблагоприятного исхода инфекции COVID-19. Так, оценочная вероятность госпитальной летальности у пациентов с ММ в возрасте 40, 60 и 80 лет составляет 17,8, 31,4 и 49,3 % соответственно [18]. К факторам неблагоприятного течения COVID-19 также относится ММ высокого риска, наличие почечной дисфункции и отсутствие стойкого ответа на проводимую противоопухолевую терапию [14, 19, 20].

Одним из методов специфической профилактики COVID-19 является вакцинация населения. Однако эффективность вакцинации при ММ невысокая, что связано с низкими показателями гуморального и клеточного иммунитета в ответ на введение мРНК-вакцины от COVID-19 [21, 22]. N. Chuleerarux и соавт. показали, что у пациентов с цитогенетическими нарушениями высокого риска или получавших моноклональные анти-CD38-антитела вероятность гуморального иммунного ответа была статистически значимо ниже: объединенное отношение шансов (ОШ) составило 0,36 (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,18–0,69; I^2 = 0 %) и 0,42 (95% ДИ 0,22–0,79; I^2 = 14 %) соответственно. В то же время у больных ММ, которые не получали противоопухолевого лечения, вероятность ответа на вакцинацию была выше: объединенное ОШ составило 2,42 (95% ДИ 1,10–5,33; I^2 = 7 %) [23].

Цель настоящего исследования — изучить особенности течения инфекции COVID-19 у пациентов с ММ и оценить возможность ее профилактики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 100 пациентов с ММ, перенесших COVID-19, которые получали лечение в гематологической клинике Российского НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА (Санкт-Петербург) в период с 2020 по 2024 г. Медиана наблюдения составила 22,3 мес. с максимальным периодом до 4 лет. ММ была диагностирована в соответствии с критериями Международной рабочей группы по миеломе (IMWG) и текущими рекомендациями ESMO (2021). Пациенты условно были стратифицированы на группы в зависимости от степени тяжести течения COVID-19 (бессимптомное и легкое *vs* тяжелое и крайне тяжелое). Характеристика больных ММ с впервые перенесенной инфекцией COVID-19 представлена в табл. 2.

В исследование также были включены пациенты, перенесшие COVID-19 повторно. Характеристика пациентов представлена в табл. 3.

Статистический анализ

Оценка факторов риска, связанных с тяжелым течением COVID-19 и развитием повторных эпизодов, проводилась с использованием логистической регрессии. Анализ выживаемости выполнялся методом Каплана—Мейера, а сравнение кривых выживаемости — с помощью логрангового теста. Для выявления факторов риска, влияющих на исходы заболевания, был проведен однофакторный регрессионный анализ Кокса. Вероятность развития

Таблица 2. Характеристика больных ММ при первом эпизоде инфекции COVID-19 (n = 100)

Показатель	Все пациенты (n = 100), n	Легкое течение (n = 72), n	Тяжелое течение (n = 28), n
Пол			
Женщины	57 (57,0 %)	40 (55,6 %)	17 (60,7 %)
Мужчины	43 (43,0 %)	32 (44,4 %)	11 (39,3 %)
Стадия ММ по DSS			
I	2 (2,0 %)	1 (1,4 %)	1 (3,6 %)
II	23 (23,0 %)	14 (19,4 %)	9 (32,1 %)
III	75 (75,0 %)	57 (79,2 %)	18 (64,3 %)
Стадия ММ по ISS			
I	23 (23,0 %)	16 (22,2 %)	7 (25,0 %)
II	32 (32,0 %)	23 (31,9 %)	9 (32,1 %)
III	45 (45,0 %)	33 (45,9 %)	12 (42,9 %)
Статус заболевания			
Дебют/ответ/стабилизация	76 (76,0 %)	61 (84,7 %)	15 (53,6 %)
Прогрессирование/рецидив	24 (24,0 %)	11 (15,3 %)	13 (46,4 %)
Вакцинация			
Проводилась	30 (30,0 %)	27 (37,5 %)	3 (10,7 %)
Не проводилась	70 (70,0 %)	45 (62,5 %)	25 (89,3 %)
Трансфузионная зависимость			
Есть	72 (72,0 %)	56 (77,8 %)	16 (57,1 %)
Нет	28 (28,0 %)	16 (22,2 %)	12 (42,9 %)
Терапия на момент COVID-19			
Иммуномодуляторы	30 (30,0 %)	21 (29,2 %)	9 (32,1 %)
Ингибиторы протеасом	44 (44,0 %)	34 (47,2 %)	10 (35,7 %)
Алкилирующие агенты	29 (29,0 %)	22 (30,6 %)	7 (25,0 %)
Глюкокортикостероиды	68 (68,0 %)	49 (68,1 %)	19 (67,9 %)
Моноклональные антитела	32 (32,3 %)	23 (31,9 %)	9 (33,3 %)

DSS — система стадирования Durie—Salmon; ISS — Международная система стадирования; ММ — множественная миелома.

Таблица 3. Характеристика пациентов, перенесших повторные эпизоды COVID-19 (n = 39)

Показатель	Все пациенты (n = 39), n	Легкое течение (n = 34), n	Тяжелое течение (n = 5), n
Пол			
Женщины	22 (56,4 %)	19 (55,9 %)	3 (60,0 %)
Мужчины	17 (43,6 %)	15 (44,1 %)	2 (40,0 %)
Медиана возраста, лет	67,4	67,6	66,4
Медиана индекса коморбидности	6,05	5,94	6,8
Стадия ММ по DSS			
I	1 (2,6 %)	1 (2,9 %)	—
II	9 (23,1 %)	7 (20,6 %)	2 (40,0 %)
III	29 (74,4 %)	26 (76,5 %)	3 (60,0 %)
Стадия ММ по ISS			
I	9 (23,1 %)	8 (23,5 %)	1 (20,0 %)
II	11 (28,2 %)	9 (26,5 %)	2 (40,0 %)
III	19 (48,7 %)	17 (50,0 %)	2 (40,0 %)
Статус заболевания			
Дебют/ответ/стабилизация	29 (74,4 %)	25 (73,5 %)	4 (80,0 %)
Прогрессирование/рецидив	10 (25,6 %)	9 (26,5 %)	1 (20,0 %)
Трансфузионная зависимость			
Есть	28 (71,8 %)	24 (70,6 %)	4 (80,0 %)
Нет	11 (28,2 %)	10 (29,4 %)	1 (20,0 %)

DSS — система стадирования Durie—Salmon; ISS — Международная система стадирования; ММ — множественная миелома.

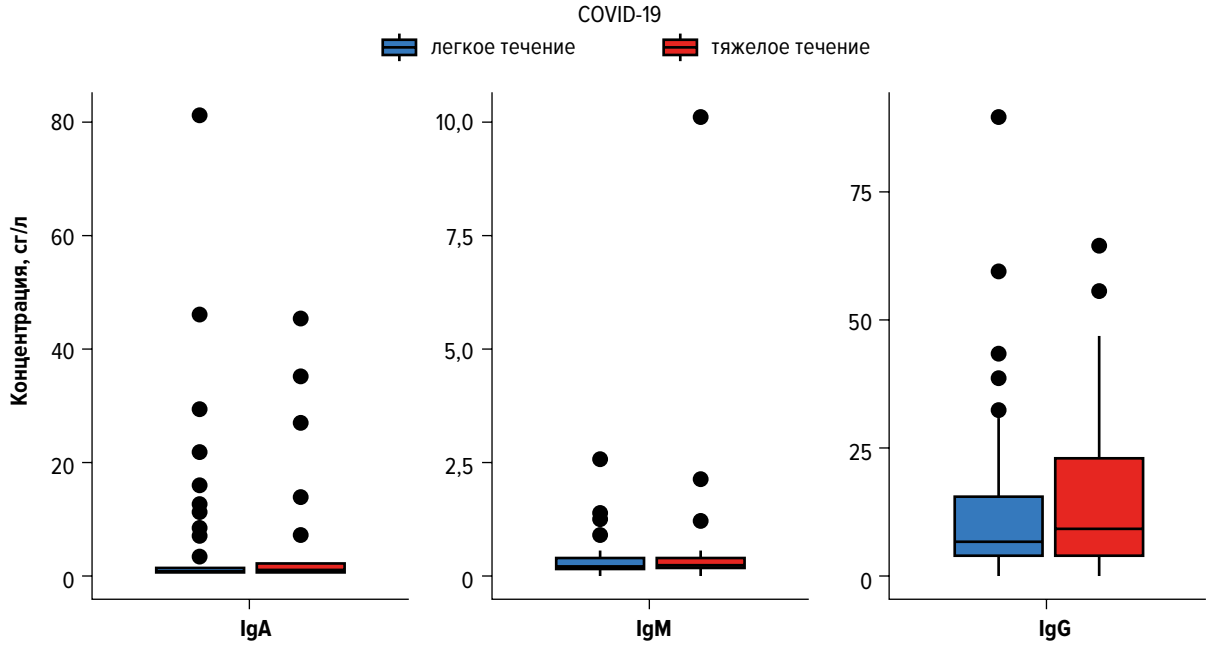

Рис. 1. Концентрация иммуноглобулинов у пациентов с ММ на момент заболевания COVID-19 (n = 100)

Fig. 1. Immunoglobulin concentration at the time of COVID-19 disease in MM patients (n = 100)

повторного эпизода COVID-19 оценивалась с использованием анализа конкурирующих рисков, где конкурирующим риском был летальный исход; различия между группами анализировались с помощью теста Грея. Для анализа различий между группами применялись непараметрический критерий Манна—Уитни для количественных переменных и критерий χ^2 для качественных переменных.

Таблица 4. Концентрация иммуноглобулинов у пациентов с ММ и COVID-19

Иммуноглобулин	Норма	Все пациенты (*n* = 100)	Легкое течение COVID-19 (*n* = 72)	Тяжелое течение COVID-19 (*n* = 28)
IgA, г/л	0,9–4,5	0,60	0,60	0,76
IgM, г/л	0,48–2,0	0,26	0,28	0,22
IgG, г/л	5,40–18,22	7,00	6,93	8,96

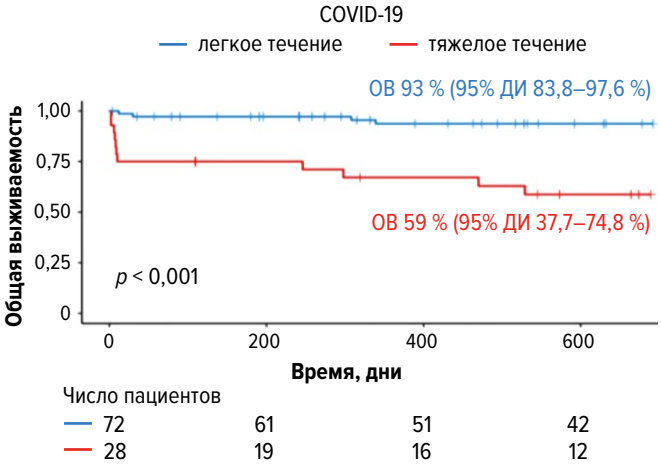

Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с ММ после постановки диагноза COVID-19 в группах с легким (*n* = 72) и тяжелым (*n* = 28) течением инфекции

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ОВ — общая выживаемость.

Fig. 2. Overall survival after COVID-19 diagnosis in MM patients with mild (*n* = 72) *vs.* severe infection (*n* = 28)

95% ДИ — 95% confidence interval; ОВ — overall survival.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Тяжелое течение инфекции чаще наблюдалось у пациентов в рецидиве или при прогрессировании заболевания. К настоящему времени известно, что примерно у 90 % больных на фоне активно протекающей ММ подавление адаптивной иммунной системы и снижение синтеза иммуноглобулинов приводят к выраженной гипогаммаглобулинемии, которая часто обозначается в зарубежной литературе как иммунопарез. У этой популяции больных уровень иммуноглобулинов на момент заболевания COVID-19 был значительно снижен, однако данный аспект не повлиял на тяжесть течения инфекции. Концентрация иммуноглобулинов у пациентов, включенных в исследование, представлена на рис. 1 и в табл. 4.

На основании проведенного анализа установлено, что 2-летняя общая выживаемость пациентов с легким течением инфекции COVID-19 составила 93 % (95% ДИ 83,8–97,6 %), тогда как при тяжелом течении этот показатель был значительно ниже и составил всего 59 % (95% ДИ 37,7–74,8 %) (рис. 2). Следует отметить, что кривая выживаемости наглядно отражает раннюю летальность: 7 пациентов умерли в первые 10 дней после появления первых симптомов COVID-19. Однофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что единственным значимым фактором риска летального исхода является тяжелое течение COVID-19.

Для оценки ОШ развития тяжелого течения COVID-19 проводили одно- и многофакторный анализ с использованием логистической регрессии. Оценка факторов риска тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 показала, что только отсутствие ремиссии опухолевого заболевания (ОШ 3,94; 95% ДИ 1,45–11,05; *p* = 0,008) и невыполнение вакцинации (ОШ 3,94; 95% ДИ 1,18–18,09; *p* = 0,042) статистически значимо ассоциировались с повышенным риском развития тяжелых форм заболевания (рис. 3). Характер проводимой противоопухолевой терапии, гемотрансфузионная зависимость, индекс коморбидности не были факторами, связанными с тяжелым течением COVID-19.

Повторные инфекционные эпизоды отмечались у 39 больных, 5 из которых имели тяжелое течение (см. табл. 3). Медиана повторного развития инфекции составила 287 дней. Следует отметить, что тяжесть течения инфекционного процесса не повлияла на вероятность развития повторного эпизода. Соотношение частоты повторных эпизодов и тяжести инфекционного процесса показано на рис. 4.

Для оценки связи исходной тяжести течения COVID-19 и повторного эпизода инфекции был проведен анализ конкурирующих рисков. Установлено, что вероятность развития повторного эпизода COVID-19 не зависела от степени тяжести инфекционного процесса и составила 16 % (95% ДИ 4,8–33,1 %) при тяжелом течении COVID-19 и 22,4 % (95% ДИ

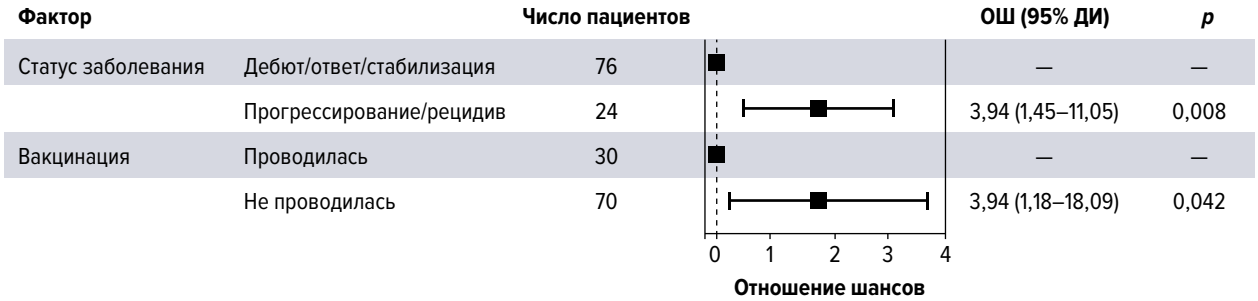

Рис. 3. Форест-график на основе многофакторной логистической регрессии, отражающий факторы риска тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ОШ — отношение шансов.

Fig. 3. Forest plot based on multivariate logistic regression to reflect risk factors for severe and extremely severe course of COVID-19

95% ДИ — 95% confidence interval; ОШ — odds ratio.

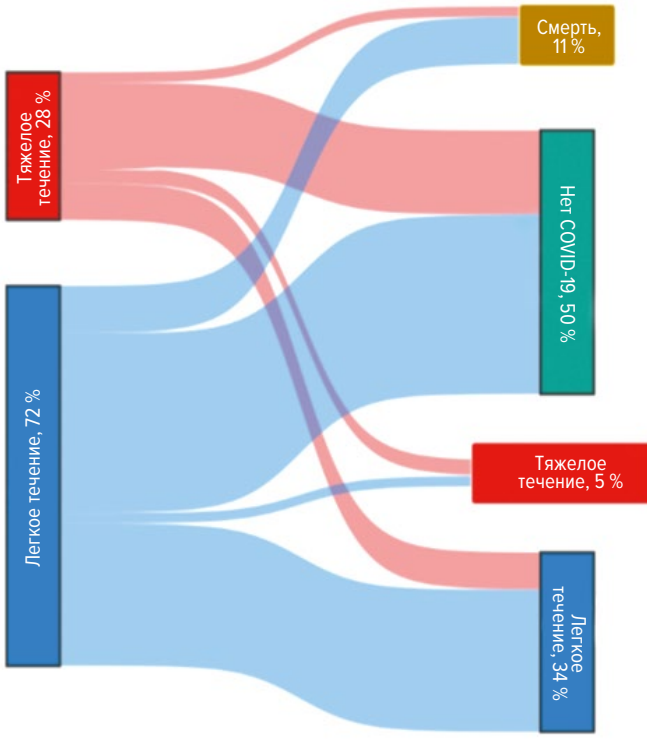

Рис. 4. Первичные и повторные эпизоды COVID-19

Fig. 4. Primary and recurrent episodes of COVID-19

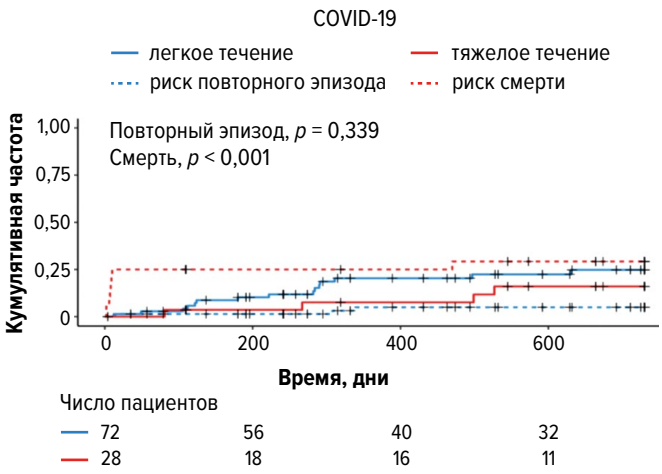

Рис. 5. Анализ конкурирующих рисков: вероятность развития повторного эпизода COVID-19

Fig. 5. Analysis of competing risks: the probability of a recurrent episode of COVID-19

12,9–33,6 %) — при легком (p = 0,34). Однако конкурирующий риск смерти был статистически значимо выше у пациентов с тяжелой формой болезни — 29,2 (95% ДИ 13,5–47 %) *vs* 5 % (95% ДИ 1,3–12,7 %) при легком течении инфекции (p < 0,001) (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 привела в целом к росту заболеваемости и смертности больных с иммунодефицитом. Это факт требует пересмотра традиционных подходов к лечению в различных клинических ситуациях, поскольку инфекционные заболевания, возникающие как осложнения у пациентов с ММ, во многом связаны с патогенезом развития данной опухоли. За годы пандемии осталось немало нерешенных вопросов, которые не потеряли своей актуальности и сегодня. В частности, недостаточно изучены влияние иммунохимиотерапии на течение COVID-19, эффективность и график вакцинации у данной категории больных, что часто вызывает разногласия у клиницистов.

За последние десятилетия благодаря появлению новых групп лекарственных препаратов продолжительность жизни пациентов с ММ значительно увеличилась, тем не менее заболевание остается пока неизлечимым. Для снижения риска тяжелых инфекций необходим выбор оптимальной программы противоопухолевой терапии с учетом биологии опухоли и коморбидного фона больного. Достижение глубокого ответа на проводимое лечение и своевременная вакцинация пациентов с ММ, согласно данным нашего исследования, помогли избежать тяжелого/крайне тяжелого течения инфекции COVID-19.

Полученные нами результаты согласуются с данными литературы [19, 20]. Концентрация иммуноглобулинов у большинства пациентов с ММ была ниже нормальных значений. Гипогаммаглобулинемия трактуется в литературе как фактор, повышающий риск заражения и тяжелого течения инфекционного процесса. Однако данные о влиянии иммунопареза на исход заболевания в целом неоднозначны. Результаты различных исследований варьируют от полного отсутствия корреляции до повышения вероятности неблагоприятного исхода в зависимости от степени выраженности гипогаммаглобулинемии (< 400 мг/дл) [19, 21]. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что наличие иммунопареза не влияет на течение инфекционного процесса. Так, в исследуемой когорте прогноз отдаленной выживаемости определялся исключительно тяжестью течения COVID-19. Другие факторы, такие как проводимая терапия и наличие трансфузионной зависимости, не оказывали значимого влияния на продолжительность жизни пациентов ММ.

Настоящее исследование показало, что отсутствие вакцинации ассоциируется с более тяжелым течением COVID-19, а значит, ее рекомендуется выполнять лицам с повышенным риском заражения и смертности от этой инфекции. В частности, пациенты с ММ, которые не прошли вакцинацию, были отнесены к группе высокого риска тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19. Следует отметить, что, по нашим данным, вакцинация не снижала риск развития повторного эпизода COVID-19. Вероятно, данный результат можно связать с недостаточным иммунным ответом на введение вакцины. Следует также подчеркнуть, что менее 5 % повторных эпизодов COVID-19 протекали в тяжелой или крайне тяжелой форме. Полученные результаты согласуются с данными литературы. Так, L. Monin и соавт. подчеркивают, что вакцинация членов семьи и окружения, в т. ч. обязательная вакцинация медицинского персонала, является одним из ведущих аспектов защиты гематологических пациентов от COVID-19 [24].

Важными статистически значимыми факторами тяжелого течения COVID-19 были также этап болезни

(рецидив/прогрессирование) и ответ на проводимую противоопухолевую терапию. Так, в исследовании J. Martínez-López и соавт. при прогрессировании основного заболевания вероятность госпитальной смертности равнялась 49 %, в то время как при частичном или полном ответе этот показатель составил 28 и 29 % соответственно [25]. Другие исследования также показали, что у больных ММ с хорошим контролем над заболеванием (полный ответ на терапию) частота осложнений и смертности была значимо ниже, чем у пациентов с рецидивом или частичной ремиссией. Таким образом, эффективное лечение ММ может служить основной защитой пациентов от развития грозных инфекционных процессов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование посвящено всестороннему анализу частоты и особенностей течения COVID-19 у пациентов с ММ. Было показано, что к группе высокого риска тяжелого и крайне тяжелого течения инфекции COVID-19 следует отнести больных с рецидивом или рефрактерным течением основного заболевания, а также тех, кому ранее не проводилась вакцинация. В исследуемой когорте у большинства пациентов уровень иммуноглобулинов различных классов был ниже нормальных значений. Следует отметить, что общая выживаемость и смертность пациентов с ММ зависели исключительно от тяжести течения инфекционного процесса. В нашей работе наглядно показано, что другие факторы риска, такие как статус основного заболевания на момент инфицирования, уровень иммуноглобулинов и проводимая противоопухолевая терапия, не оказывали значимого влияния на показатели выживаемости. Анализ конкурирующих рисков свидетельствует, что тяжесть первичного эпизода COVID-19 существенно влияла на уровень летальности, но не была связана с вероятностью развития повторных эпизодов COVID-19. Полученные данные не позволили выявить значимые факторы риска, связанные с развитием повторных эпизодов COVID-19. Следует отметить, что повторное заболевание вирусной инфекцией редко (< 5 %) протекало в тяжелой или крайне тяжелой форме, при этом вакцинация не снижала риск развития повторного эпизода COVID-19.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. Authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FUNDING. This study received no external financial support.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.
Концепция и дизайн: все авторы.
Сбор и обработка данных: все авторы.
Предоставление материалов исследования: все авторы.
Анализ и интерпретация данных: все авторы.
Подготовка рукописи: все авторы.
Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:
Conception and design: all authors.
Data collection and processing: all authors.
Research materials provision: all authors.
Data analysis and interpretation: all authors.
Manuscript writing: all authors.
Final approval of manuscript: all authors.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. От всех пациентов получено письменное информированное согласие на публикацию.

CONSENT FOR PUBLICATION. Written informed consent for publication was obtained from all patients.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Не требуется.

ETHICS APPROVAL. Not required.

ORCID

Д.А. Чебыкина — https://orcid.org/0009-0007-7528-0798

И.И. Кробинец — https://orcid.org/0000-0002-6404-2387

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Davydkin IL, Kuzmina TP, Naumova KV, et al. Endothelial dysfunction in patients with lymphoproliferative disorders and its changes in the course of polychemotherapy. Russ Open Med J. 2020;9(3):309–15. doi: 10.15275/rusomj.2020.0309.

2. Ludwig H, Delforge M, Facon T, et al. Prevention and management of adverse events of Novel agents in multiple myeloma: A consensus of the European myeloma network. Leukemia. 2017. doi: 10.1038/leu.2017.353.

3. Brioli A, Klaus M, Sayer H, et al. The risk of infections in multiple myeloma before and after the advent of novel agents: a 12-year survey. Ann Hematol. 2019;98(3):713–22. doi: 10.1007/s00277-019-03621-1.

4. Allegra A, Tonacci A, Musolino C, et al. Secondary Immunodeficiency in Hematological Malignancies: Focus on Multiple Myeloma and Chronic Lymphocytic Leukemia. Front Immunol. 2021;12:738915. doi: 10.3389/fimmu.2021.738915.

5. Зиганшин А.М., Мулюков А.Р. Механизмы иммунопатологии сепсиса вирусной этиологии при COVID-19. Сибирское медицинское обозрение. 2021;6:35–43. doi: 10.20333/25000136-2021-6-35-43. [Ziganshin A.M., Mulykov A.R. Immunopathological mechanisms in sepsis of viral etiology in COVID-19. Siberian Medical Review. 2021;6:35–43. doi: 10.20333/25000136-2021-6-35-43. (In Russ)]

6. Mian H, Grant ShJ, Engelhardt M, et al. Caring for older adults with multiple myeloma during the COVID-19 pandemic: Perspective from the International Forum for Optimizing Care of Older Adults with Myeloma. J Geriatr Oncol. 2020;11(5):764–8. doi: 10.1016/j.jgo.2020.04.008.

7. Alemu A, Richards JO, Oaks MK, Thompson MA. Vaccination in Multiple Myeloma: Review of Current Literature. Clin Lymphoma Myel Leuk. 2016;16(9):495–502. doi: 10.1016/j.clml.2016.06.006.

8. Guzdar A, Costello C. Supportive Care in Multiple Myeloma. Curr Hematol Malig Rep. 2020;15(2):56–61. doi: 10.1007/s11899-020-00570-9.

9. Pratt G, Goodyear O, Moss P. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. Br J Haematol. 2007;138(5):563–79. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06705.x

10. Ying L, YinHui T, Yunliang Z, Sun H. Lenalidomide and the risk of serious infection in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017;8(28):46593–600. doi: 10.18632/oncotarget.16235.

11. Wongsaengsak S, Kopel J, Behera TR, et al. Infection risk with carfilzomib in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Haematol. 2020;190(2):e95–e97. doi: 10.1111/bjh.16735.

12. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. APOLLO Trial Investigators. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(6):801–12. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00128-5.

13. Charil A, Samur MK, Martinez-Lopez J, et al. Clinical features associated with COVID-19 outcome in multiple myeloma: first results from the International Myeloma Society data set. Blood. 2020;136(26):3033–40. doi: 10.1182/blood.2020008150.

14. Cook G, Ashcroft AJ, Pratt G, et al. Real-world assessment of the clinical impact of symptomatic infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus (COVID-19 disease) in patients with multiple myeloma receiving systemic anti-cancer therapy. Br J Haematol. 2020;190(2):e83–e86. doi: 10.1111/bjh.16874.

15. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): A cohort study. Lancet. 2020;395(10241):1907–18. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9.

16. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol. 2020;21(3):335–7. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096- 6.

17. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. Med Sci (Basel). 2021;9(1):3. doi: 10.3390/medsci9010003.

18. Munshi NC, Anderson KC. Don't Compromise Myeloma Care Due to COVID-19 Pandemic! Blood Cancer Discov. 2020;1(3):218–20. doi: 10.1158/2643-3230.

19. Hultcrantz M, Richter J, Rosenbaum C, et al. COVID-19 infections and outcomes in patients with multiple myeloma in New York City: a cohort study from five academic centers. Blood Cancer Discov. 2020;1(3):234–43. doi: 10.1158/2643-3230.bcd-20-0102.

20. Wang B, Van Oekelen O, Mouhieddine TH, et al. A tertiary center experience of multiple myeloma patients with COVID-19: lessons learned and the path forward. J Hematol Oncol. 2020;13(1):94. doi: 10.1186/s13045-020-00934-x.

21. Greenberger LM, Saltzman LA, Senefeld JW, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 vaccines in patients with hematologic malignancies. Cancer Cell. 2021;39(8):1031–3. doi: 10.1016/j.ccell.2021.07.012.

22. Bird S, Panopoulou A, Shea RL,et al. Response to first vaccination against SARS-CoV-2 in patients with multiple myeloma. Lancet Haematol. 2021;8(6):e389–e392. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00110-1.

23. Chuleerarux N, Manothummetha K, Moonla C, et al. Immunogenicity of SARS-CoV-2 vaccines in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. Blood Adv. 2022;6(24):6198–207. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008530.

24. Monin L, Laing AG, Muñoz-Ruiz M, et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: Interim analysis of a prospective observational study. Lancet Oncol. 2021;22(6):765–78. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00213-8.

25. Martínez-López J, Mateos MV, Encinas C, et al. Multiple myeloma and SARS-CoV-2 infection: clinical characteristics and prognostic factors of inpatient mortality. Blood Cancer J. 2020;10(10):103. doi: 10.1038/s41408-020-00372-5.