

I.O. Stoma, M.M. Shepetko

VIRAL INFECTIONS IN PATIENTS WITH ONCOHEMATOLOGICAL DISEASES: LITERATURE REVIEW AND OWN RESEARCH RESULTS

Igor Stoma – Rector, Gomel State Medical University, corresponding member of the Russian Academy of Natural Sciences, Doctor of Medicine, associate professor, Gomel, the Republic of Belarus; **e-mail: igor.stoma@mail.ru**.

Maria Shepetko – hematologist, Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, the Republic of Belarus; **e-mail: maria-shepetjko@yandex.by**.

We analyze the materials of open scientific databases concerning the problem of viral infections in patients with oncohematological diseases and present the results of our own observations regarding the most relevant infections of viral etiology. We revealed that the risk of herpesvirus infections reactivation is the highest in patients with CLL. As far as COVID-19 is concerned, the factors of risk of unfavorable outcome in patients with oncohematological diseases have been discovered and the prolonged shedding of SARS-CoV-2 has been confirmed in patients belonging to this category.

Keywords: herpesvirus infections; COVID-19; oncohematological diseases.

И.О. Стома, М.М. Шепетько

ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Игорь Олегович Стома – ректор, Гомельский государственный медицинский университет, член-корреспондент РАЕН, доктор медицинских наук, доцент, г. Гомель, Республика Беларусь; **e-mail: igor.stoma@mail.ru**.

Мария Михайловна Шепетько – врач-гематолог, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, г. Минск, Республика Беларусь; **e-mail: maria-shepetjko@yandex.by**.

В статье проведен анализ материалов открытых научных баз данных по проблеме вирусных инфекций у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, а также приведены результаты собственных наблюдений, касающихся наиболее актуальных инфекций вирусной этиологии. Выявлено, что риск реактивации герпесвирусных инфекций наиболее высок у пациентов с ХЛЛ (хроническим лимфолейкозом). В отношении инфекции COVID-19 установлены факторы риска неблагоприятного исхода у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и подтверждено пролонгированное выделение вируса SARS-CoV-2 у данной категории пациентов.

Ключевые слова: герпесвирусные инфекции; инфекция COVID-19; онкогематологические заболевания.

Введение. Нарушения в иммунной системе, вызванные опухолевым процессом и проводимой химиотерапией, являются причиной высокого риска развития инфекционных осложнений у пациентов с онко-

гематологическими заболеваниями. Наиболее распространенными и изученными инфекционными агентами у данной группы пациентов считаются бактерии. С развитием тяжелых бактериальных инфекций

связано также снижение общей выживаемости у таких пациентов, особенно на фоне нейтропении. Вирусные инфекции, за исключением ЦМВ-инфекции у пациентов после ТГСК (трансплантации гемопоэтических стволовых клеток), традиционно считались менее важными в структуре инфекционных осложнений до прихода пандемии COVID-19 [7].

Герпесвирусные инфекции у пациентов с гемобластозами, получающих не-трансплантационную терапию, имеют высокий риск реактивации, однако должным образом не учитываются. Пандемия и появление новой грозной инфекции в виде COVID-19 внесли значительные коррективы в эпидемиологическую ситуацию и затронули все группы населения. Люди с различной патологией оказались не в равной степени подвержены влиянию нового коронавируса. Логично было предположить, что пациенты онкогематологического профиля с тяжелым иммунодефицитом будут наиболее уязвимы к инфекции SARS-CoV-2 [9].

Таким образом, целью работы было исследование влияния онкогематологической патологии на риск реактивации герпесвирусных инфекций и установление факторов риска неблагоприятного исхода инфекции COVID-19 у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани.

Материал и методы. Материалом для исследования послужили наблюдения за 226 пациентами с онкогематологическими заболеваниями, находившимися на лечении в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» (ГУ МНПЦ ХТиГ) с 2016 по 2021 гг. В группу наблюдения не включались пациенты после процедуры ТГСК. У пациентов проводилась диагностика вирусных инфекций методом ПЦР в режиме реального времени: герпесвирусные инфекции (цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эбштейн-Барра (ВЭБ), вирус опоясывающего герпеса (ВЗВ)) или SARS-CoV-2. Наличие вирусной инфекции констатировалось при условии выявления ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) или РНК (рибонуклеиновая кислота) вируса в сочетании с кли-

ническими симптомами или без них. Статистическая обработка данных проводилась в программах Excel и Statistica 10.0. Непрерывные и категориальные переменные представлены как медиана (Me) и интерквартильный интервал (IQR) (25%–75%) и N (%) соответственно. При статистической обработке данных применялись критерий хи-квадрат, точный критерий Фишера, отношение шансов (доверительный интервал 95%).

Результаты и обсуждение. Из общей группы наблюдения, состоящей из 120 пациентов, тестированных на герпесвирусные инфекции, у 118 пациентов в возрасте от 21 до 82 лет (медиана возраста 56 лет) проводилась диагностика ЦМВ-инфекции. Были протестированы пациенты со следующими видами онкогематологической патологии: ХЛЛ – 33 (28%); ОМЛ (острый миелоидный лейкоз) – 26 (22%); ОЛЛ (острый лимфобластный лейкоз) – 17 (14,4%); ХМПЗ/МДС (хроническое миело-пролиферативное заболевание/миелодиспластический синдром) – 14 (11,9%); АА (апластическая анемия) – 8 (6,8%); ММ (множественная миелома) – 20 (16,9%) пациентов.

Количество положительных ответов, указывающих на присутствие ЦМВ-инфекции, зафиксировано у 8 (6,9%) пациентов. Из 20 пациентов с ММ, тестированных на ЦМВ, позитивная ПЦР была выявлена в 1 (5%) случае; из 33 пациентов с ХЛЛ – в 5 (15,2%) случаях; из 26 пациентов с ОМЛ – в 1 (3,8%) случаях; из 17 пациентов с ОЛЛ – в 1 (5,9%) случаях. При тестировании 14 пациентов с ХМПЗ/МДС и 8 пациентов с АА не было выявлено ни одного случая позитивной ДНК ЦМВ.

Определение ВЭБ-инфекции проводилось у 93 пациентов в возрасте от 21 до 86 лет (медиана возраста 59 лет). Были протестированы пациенты со следующими видами онкогематологической патологии: ХЛЛ – 29 (31,2%); ОМЛ – 15 (16,1%); ОЛЛ – 10 (10,8%); ХМПЗ/МДС – 12 (12,9%); ММ – 19 (20,4%); АА – 8 (8,6%) пациентов. Количество положительных ответов, указывающих на присутствие ВЭБ – 26 (27,4%). В отношении ВЭБ-инфекции тестировано 19 пациентов с ММ, у которых

наблюдался позитивный результат ДНК ВЭБ в 4 (21,1%) случаях, далее из 29 пациентов с ХЛЛ – в 13 (44,8%); из 15 пациентов с ОМЛ – в 2 (13,3%); из 10 пациентов с ОЛЛ – в 2 (20%) случаях; из 12 пациентов с ХМПЗ – в 4 (33,3%) и у 8 пациентов с АА – в 1 (12,5%) случае.

Доля определения ВЗВ-инфекции регистрировалась в плазме 37 пациентов в возрастном диапазоне от 21 до 69 лет (медиана возраста 54,5 лет). Были протестированы пациенты со следующими видами онкогематологической патологии: ХЛЛ – 11 (29,8%); ОМЛ – 6 (16,2%); ОЛЛ – 5 (13,5%); ХМПЗ/МДС – 2 (5,4%); ММ – 13 (35,1%) пациентов. Количество положительных ответов, указывающих на присутствие ВЗВ, – у 8 (21,6%) пациентов. Аналогично для ВЗВ-инфекции из 13 пациентов с ММ – в 3 (23,1%) случаях; из 11 с ХЛЛ – в 3 (27,3%); из 6 пациентов с ОМЛ – в 1 (16,7%) случае; из 5 пациентов с ОЛЛ – в 1 (20,0%) случае выявлена положительная ДНК ВЗВ. У пациентов с АА не было зафиксировано никаких клинических признаков ВЗВ-инфекции, и поэтому они не тестировались на присутствие ДНК этого вируса.

Полученные данные свидетельствуют о том, что из 120 пациентов без ТГСК у 42 (35%) диагностировалась герпесвирусная инфекция в виде ЦМВ, ВЭБ или ВЗВ. Суммируя общее количество эпизодов герпесвирусных инфекций (ЦМВ, ВЭБ и ВЗВ), выявленных у пациентов с ХЛЛ (5; 13; и 3 случаев соответственно), в общем получено 21 эпизода, что составило 50% от общего числа (всего 42 эпизодов) выявленных герпетических заболеваний у пациентов с онкогематологической патологией. Относительно основной нозологии определено, что у пациентов с хроническим лимфолейкозом риск развития ЦМВ-инфекции ($p = 0,038$) и ВЭБ-инфекции ($p = 0,013$) наиболее высок.

В отношении инфекции COVID-19 группа наблюдения состояла из 116 пациентов с подтвержденным диагнозом онкогематологического заболевания и инфекцией COVID-19. Мужчин – 68 (58,6%) и женщин – 48 (41,4%), соотношение 1,4:1. Медиана возраста 62 года. Среди пациен-

тов с онкогематологическими заболеваниями с инфекцией COVID-19 умерли 50 (43,1%) пациентов, живы 66 (56,9%) пациентов. Основная онкогематологическая патология представлена следующим образом: ХЛЛ – 21 (18,1%); ММ – 30 (25,9%); ОЛЛ – 7 (6%); лимфомы (ЛХ и НХЛ) – 10 (8,6%) пациентов; ОМЛ – 22 (19%); ХМПЗ/МДС – 21 (18,1%). Также было 5 (4,3%) пациентов с диагнозом АА/АИГА (апластическая анемия/аутоиммунная гемолитическая анемия) и COVID-19.

В зависимости от основной патологии у пациентов в группе с ОМЛ умерли 11 (50%) пациентов, с ОЛЛ – 1 (14,3%); с ММ – 15 (50%) пациентов; с ХМПЗ/МДС – 9 (42,9%); с лимфомами – 4 (40%); с ХЛЛ – умерли 10 (47,6%) пациентов. У пациентов с АА/АИГА не было зафиксировано ни одного летального исхода.

В соответствии со статусом основной онкогематологической патологии все пациенты были разделены на 3 группы: начало онкогематологического заболевания с характерными критериями, достаточными для постановки диагноза; стабилизация – достижение в результате лечения полной или частичной ремиссии (ответа); прогрессия (развитие рецидива или рефрактерность к проведенному противоопухолевому лечению).

В начале заболевания находились 32 (27,6%) пациента; стабилизация (ремиссия/частичная ремиссия) достигнута у 61 (52,6%); прогрессия (рецидив) определялась у 23 (19,8%) пациентов. В группе пациентов со статусом «Начало» умерли 14 (23,8%) пациентов; в группе «Стабилизация» – 15 (24,6%) и в группе пациентов со статусом «Прогрессия» умер 21 (91,3%) чел.

Предшествующая полихимиотерапия (ПХТ) проводилась в сроки менее 1 месяца до возникновения инфекции COVID-19 у 72 (62,1%) человек, в сроки от 1 до 3 месяцев – в 41 (35,3%) случае. У 36 (31%) пациентов химиотерапия не проводилась вообще. Согласно наблюдениям, в первой группе, когда прошло менее одного месяца от введения противоопухолевого препарата до регистрации COVID-19, умерли 30 (40,8%) пациентов; во второй группе от 1

до 3 месяцев – умерли 19 (47,5%) пациентов.

В возрасте от 20 до 40 лет было выявлено 13 (11,2%) пациентов с онкогематологической патологией и инфекцией COVID-19, из них умерли 3 (23,1%) пациента; от 41 до 50 лет – 16 (13,8%), из них умерли 6 (37,5%) пациентов; от 51 до 60 лет – 23 (19,8%), из них умерли 5 (21,7%) пациентов; от 61 до 70 лет – 34 (29,3%) пациента, из них умерли 17 (50%) человек; в группе старше 70 лет – выявлены 30 (25,9%) пациентов с онкогематологической патологией и инфекцией COVID-19, из них умерли 19 (63,3%) пациентов.

При проведении однофакторного анализа факторами риска неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с онкогематологической патологией являются возраст более 60 лет (ОШ 3,15; ДИ 95% 1,45–6,81; $p=0,004$) и стадия прогрессии основного заболевания (ОШ 8,387; ДИ 95% 2,852–24,656; $p<0,001$). Не выявлено влияния предшествующей ПХТ, проведенной в сроки менее одного месяца (ОШ 0,822; ДИ 95% 0,389–1,738; $p=0,608$) и менее трех месяцев (ОШ 1,343; ДИ 95% 0,622–2,899; $p=0,453$) до развития инфекции COVID-19, на риск неблагоприятного исхода инфекции у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани.

Для детализации течения инфекции COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями из общей группы 116 наблюдаемых пациентов в условиях стационара ГУ «МНПЦ ХТиГ» прослежено 84 (72,4%) пациента. В клинической картине преимущественно наблюдались лихорадка – у 62 (73,8%) пациентов, кашель – у 54 (64,3%) пациентов, одышка – у 44 (52,4%) пациентов. У 80 (95,2%) пациентов была выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония. У 59 (73%) пациентов инфекция COVID-19 протекала в тяжелой или крайне тяжелой формах.

У 40 (34,5%) пациентов с онкогематологическими заболеваниями прослежен временной интервал, в течение которого пациент выделяет вирус SARS-CoV-2. Проводился контроль выделения РНК методом ПЦР (назо/орофарингальный мазок) на 7–10, 14, 21 сутки от начала инфекции и

при необходимости каждые 7 дней до получения отрицательного результата. Длительность выделения вируса SARS-CoV-2 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями при инфекции COVID-19 варьировала минимум от 11 до 64 дней (максимальное значение), медиана 31 день, интерквартильный интервал (25%–75%) равнялся 24–38 дням.

Среди пациентов онкогематологического профиля, находившихся на лечении в Российском институте гематологии и трансфузиологии, герпесвирусы выявлялись в целом в 42% случаев, и более конкретно ДНК ВПГ, ВЭБ и ЦМВ в клетках крови определялись в 5,2%, 26,3% и 10,5% соответственно [3]. В работе В.В. Войцеховского с соавт. из Амурской государственной медицинской академии Российской Федерации при анализе инфекционных осложнений у онкогематологических больных, получавших программную ПХТ, герпетическую инфекцию при ХЛЛ диагностировали значительно чаще, чем при других гемобластозах [1].

Х.У. Нан с соавт. из КНР дает сводные данные среди пациентов с множественной миеломой, ХЛЛ, острым лимфобластным лейкозом и различными лимфомами, которым не проводилась ТГСК, по преобладанию реактивации ЦМВ-инфекции в 13,6% случаях и при миелоидных лейкозах не больше 3,9% [5].

В исследовании Chen Fu, James H. Stoeckle из Медицинской школы Нью-Йоркского университета им. Гроссмана, при многовариантном анализе среди пациентов, имеющих онкопатологию и инфекцию COVID-19, активная фаза онкологического процесса (ОШ 1,89; ДИ 95%, 1,34–2,67; $p<0,01$), пожилой возраст (ОШ 1,06; ДИ 95% 1,05–1,06; $p<0,01$), мужской пол (ОШ 0,70; ДИ 95% 0,58–0,84; $p<0,01$), диабет (ОШ, 1,26; ДИ 95% 1,04–1,53; $p=0,02$), индекс массы тела при патологическом ожирении (ОШ 1,87; ДИ 95% 1,24–2,81; $p<0,01$) были связаны с высоким уровнем смертности. Однако связи между недавней проводимой противоопухолевой терапией и неблагоприятным исходом инфекции выявлено не было [4].

Многоцентровое исследование в Ин-

дии, в которое было включено 130 пациентов с онкогематологическими заболеваниями и COVID-19, показало, что выживаемость была значительно выше у пациентов в стадии ремиссии ($p = 0,04$), нетяжелой инфекции ($p = 0,00$) и в возрасте менее 60 лет ($p = 0,05$) [2].

В исследовании итальянских авторов M-S. Infante с соавт. у 26 выживших пациентов с онкогематологическими заболеваниями средняя продолжительность выделения вируса составила 32,7 дня (диапазон 10–70) в сравнении с пациентами без онкогематологической патологии (медиана 20 дней) [6].

В исследовании британских авторов V. Shah с соавт. средняя продолжительность обнаружения вируса в респираторных образцах у пациентов с онкогематологическими заболеваниями составляла 29 дней. Из 22 пациентов у 13 пациентов сохранялось длительное выделение РНК [8].

Заключение. Согласно нашим наблюдениям треть пациентов онкогематологического профиля без ТГСК имеют инфекционные осложнения герпесвирусной этиологии. Наиболее подвержены этим инфекциям оказались пациенты с ХЛЛ и другими лимфопролиферативными заболеваниями. В настоящее время приобрела особую актуальность инфекция COVID-19, которая у онкогематологических пациентов протекает в тяжелой и крайне тяжелой формах, сопровождается высокой летальностью и имеет тенденцию к замедленной элиминации вируса. Однако пациенты в возрасте старше 60 лет в статусе прогрессии (рецидива) основного онкогематологического заболевания имеют более высокий риск неблагоприятно исхода COVID-19. Тем не менее, не было выявлено влияния предшествующего химиотерапевтического лечения в различные сроки от менее одного до трех месяцев перед инфицированием COVID-19 на риск летального исхода у этой группы пациентов в сравнении с теми, кому не проводилась ПХТ. Глубокие нарушения в иммунной системе пациентов с онкогематологическими заболеваниями препятствуют элиминации вируса и могут объяснять пролонгированное выделение

SARS-CoV-2 у данной категории лиц. Полученные нами результаты в высокой степени сопоставимы с данными исследователей из других стран по изучаемой проблеме.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Войцеховский В.В. [и др.]*. Анализ инфекционных осложнений гемобластозов в Амурской области // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012. № 46. С. 64–68.

2. *Borah P. [et al.]*. Effect of age, comorbidity and remission status on outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies // Blood Cells Mol. Dis. 2021. Vol. 87. P. 102525.

3. *Chebotkevich V.N. [et al.]*. Bloodstream infections and herpesvirus activation following intensive chemotherapy of adult oncohematological patients // Cell. Ther. Transplant. 2016. Vol. 5. № 4(17). P. 21–31.

4. *Fu C. [et al.]*. COVID-19 outcomes in hospitalized patients with active cancer: experiences from a major New York City health care system // Cancer. 2021. Vol. 127. № 18. P. 3466–3475.

5. *Han X.Y.* Epidemiologic analysis of reactivated cytomegalovirus antigenemia in patients with cancer // J. Clin. Microbiol. 2007. Vol. 45. № 4. P. 1126–1132.

6. *Infante M.S. [et al.]*. COVID-19 in patients with hematological malignancies: a retrospective case series // Int. J. Lab. Hematol. 2020. Vol. 42. № 6. P. e256–e259.

7. *Rusu R.A. [et al.]*. Chemotherapy-related infectious complications in patients with Hematologic malignancies // J. Res. Med. Sci. 2018. Vol. 23. P. 68.

8. *Shah V. [et al.]*. Poor outcome and prolonged persistence of SARS-CoV-2 RNA in COVID-19 patients with haematological malignancies; King's College Hospital experience // Br. J. Haematol. 2020. Vol. 190. № 5. P. e279–e282.

9. *Wang L.Q. [et al.]*. Weathering the storm: COVID-19 infection in patients with hematological malignancies // J. Zhejiang Univ. Sci. B. 2020. Vol. 21. № 12. P. 921–939.