

DOI 10.36074/logos-31.03.2023.54

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СПЕЦИФІКИ ПЕРЕБІГУ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ НА ТЛІ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ

ORCID ID: 0000-0002-8835-3147

Савуляк Галина Романівна

аспірантка кафедри терапії № 1, медичної діагностики
та гематології і трансфузіології ФПДО

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

молодший науковий співробітник відділення
екстракорпоральної гематології та ТСГК

ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини» НАМН України

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК:

ORCID ID: 0000-0001-9037-0969

Склярів Євген Якович

доктор медичних наук, професор

професор кафедри терапії № 1, медичної діагностики
та гематології і трансфузіології ФПДО

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

УКРАЇНА

Коронавірусна пандемія стала головною медичною та глобальною проблемою сьогодні. Наприкінці грудня 2019 року в китайському місті Ухань були виявлені випадки пневмонії невідомої етіології [1]. 7 січня 2020 року збудником хвороби було ідентифіковано новий коронавірус (2019-nCoV), названий згодом SARS-CoV-2, а коронавірусну хворобу, спричинену цим вірусом, було означено як COVID-19 [2; 3]. З того часу захворювання продовжує стрімко поширюватися по всьому світу та стало надзвичайним викликом для сучасної медицини.

Вірус SARS-CoV-2 призводить до ураження дихальної системи, спричиняючи гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) і гостру легеневу недостатність, котрі є основними причинами смерті пацієнтів. Крім того, вірус залучає інші системи органів та демонструє клінічну різноманітність із широким спектром симптомів і синдромів [4].

Однією з особливостей COVID-19 є те, що він має вищу смертність серед людей похилого віку та тих, хто має певні хронічні захворювання. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я станом на лютий 2023 року більше 75 % всіх смертей від COVID-19 сталися серед людей віком понад 65 років. Серед людей молодшого віку смертність від COVID-19 значно менша, однак все-таки може бути високою серед тих, хто має хронічні захворювання [5].

Найтяжче COVID-19 переносять хворі із супутніми патологіями, такими як: цукровий діабет та серцево-судинні захворювання, зокрема гіпертонія, з хронічними захворюваннями органів дихання (ХОЗЛ, бронхіальна астма, легеневий туберкульоз), а також з імунодефіцитними станами. Проте нові дані досліджень свідчать про дедалі вищий рівень смертності пацієнтів з онкологічною патологією, особливо пацієнтів із злоякісними хворобами крові, кровотворної та лімфоїдної систем [6; 7].

Вважається, що пацієнти з гематологічними злоякісними новоутвореннями мають високий ризик розвитку важких і небезпечних для життя інфекцій внаслідок імунодефіциту та імуносупресивного лікування.

Найпоширенішими лімфопрліферативними захворюваннями (ЛПЗ) у всьому світі є хронічна лімфоцитарна лейкемія (ХЛЛ), лімфома Годжкіна (ЛГ), негоджкінські лімфоми (НГЛ), множинна міелома (ММ). У структурі захворюваності на злоякісні хвороби крові в Україні частота лімфоїдних неоплазій (ЛН) із зрілих клітин становить 52,1 %, зокрема НГЛ – 18,6 %, ХЛЛ – 22,4 % [1; 8].

В останні роки прогноз перебігу цих новоутворень значно покращився завдяки застосуванню сучасної поліохіміотерапії, препаратів таргетної дії та моноклональних антитіл. Проте з появою нового штаму вірусу SARS-CoV-2 перебіг ЛН дещо змінився. Приблизно одна третина пацієнтів із злоякісними новоутвореннями лімфоїдної системи, котрі були інфіковані COVID-19, мають досить важкий стан, що вимагає госпіталізації та активного лікування [9; 10].

Одним з найбільш серйозних ускладнень, які можуть виникнути у людей з ЛПЗ після перенесеного COVID-19, є гостра респіраторна недостатність (ГРН). Адже такі хворі можуть бути особливо вразливими до розвитку ГРН, тим паче якщо вони мають попереднє порушення функції легень або вже пройшли хіміотерапію (ХТ) чи трансплантацію стовбурових гемопоетичних клітин (ТСГК).

Крім того, у деяких випадках COVID-19 може спричинити загострення ЛПЗ або його рецидив. Зниження імунологічних захисних сил організму таких хворих пов'язане як із специфікою онкогематологічного процесу, так і з імунодепресивним впливом цитостатичних препаратів, які застосовуються у сучасних схемах ХТ. Цитостатична терапія онкогематологічного захворювання призводить до зниження концентрації імуноглобулінів і зумовлює порушення гуморальної ланки імунітету. Наявність порушень імунітету не тільки ускладнює перебіг онкогематологічного захворювання, а й стає причиною виникнення інфекційних ускладнень (ІУ), у т. ч. пневмоній, які, в свою чергу, погіршують як прогноз виживання, так і якість життя пацієнтів.

У госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 спостерігається підвищений рівень маркерів запальної та коагуляційної дисфункції, таких як: С-реактивний білок (СРБ), прокальцитонін (PCT), інтерлейкін-6 (IL-6), феритин, D-димер (DD), фібриноген, фактор некрозу пухлин (TNF- α); та інші аномалії, такі як анемія, лімфоцитопенія, підвищення рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ) [11; 12]. У сукупності це зумовлює важчий перебіг коронавірусної хвороби та виникнення різноманітних ускладнень.

Дослідження показують, що при коронавірусній інфекції в онкологічних пацієнтів, як і в загальній популяції, може відбуватися розвиток т. зв. «цитокінового шторму». Так, науковці Коледжу фундаментальної медицини Чжецзянського китайського медичного університету у м. Ханчжоу Ю. Тан (Y. Tang), Ц. Лю (J. Liu), Д. Чжан (D. Zhang), Ч. Сюй (Z. Xu), Ц. Джі (J. Ji) та Ч. Вень (C. Wen) зазначають, що серед цитокінів, які найбільш важливі для визначення важкості перебігу COVID-19 в онкологічних пацієнтів, можна виділити IL-6, IL-10 та TNF- α . Дослідники зауважують, що високі рівні цих цитокінів у пацієнтів з COVID-19 можуть свідчити про розвиток «цитокінового шторму», який може призвести до важкого перебігу хвороби та погіршення стану онкологічних пацієнтів [13].

В умовах сучасної пандемії COVID-19 у науковій літературі дедалі частіше трапляються повідомлення про тромбоемболічні ускладнення цього

захворювання. Так, COVID-19 може спричинити схильність як до венозної, так і до артеріальної тромбоемболії (розпаду тромбу) внаслідок надмірного запалення, гіпоксії та дифузного внутрішньосудинного згортання крові.

Дисфункція згортання крові, тромбоз і тромбоемболія, зокрема тромбоз глибоких вен (ТГВ), зазвичай спостерігаються у пацієнтів із COVID-19 із середньою і важкою формами; вони значною мірою сприяють розвитку поліогранної недостатності та підвищують ризик смерті [14].

Крім того, за результатами кількох досліджень встановлено, що у пацієнтів з важкими формами COVID-19 спостерігається активація ендотелію, що теж може сприяти розвитку тромботичних ускладнень [15; 16]. У пацієнтів з COVID-19 виявлено збільшення рівня фактора фон Віллебранда (vWF), а також підвищення рівня фактора згортання крові (фактора VIII, антигемофільного глобуліну). Зростання рівня vWF вказує на ушкодження ендотелію та вивільнення фактора з тілець Вейбеля-Паладе, що є прогностично несприятливими чинниками перебігу захворювання та розвитку тромботичних ускладнень [17; 18; 19].

У хворих на ЛГ та НГЛ пацієнтів нерідко виявляються біомаркери активації згортання крові і фібринолізу, які мають предиктивне значення для виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ). Крім того, перебіг ЛГ та НГЛ асоціюється з підвищенням у крові рівня прозапальних цитокінів, з якими, значною мірою, пов'язують тромботичний ризик.

Дослідники описують також зростання активності vWF та FVIII у пацієнтів з ЛПЗ, котрі, відтак, виступають маркерами ризику розвитку тромботичних ускладнень. Тромботичний ризик зумовлений як прокоагулянтною активністю самої пухлини і місцевими розладами кровообігу, так і ятрогенним впливом, передусім хіміотерапії.

Отож, можемо констатувати, що визначення факторів взаємообтяження у пацієнтів з ЛПЗ і COVID-19 та краще розуміння факторів ризику несприятливих результатів може слугувати ефективнішому клінічному лікуванню пацієнтів з такою коморбідною патологією.

Список використаних джерел:

- [1] Riches, J. C. (2021). Impact of COVID-19 in patients with lymphoid malignancies. *World Journal of Virology*, (May 25; 10(3)), 97-110. Вилучено з: <https://doi.org/10.5501/wjv.v10.i3.97>.
- [2] Hanaei, S. & Rezaei, N. (2020). COVID-19: Developing from an Outbreak to A Pandemic. *Archives of Medical Research*, (Aug; 51(6)), 582-584. Вилучено з: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.04.021>.
- [3] Lamers, M. M. & Haagmans, B. L. (2022). SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*, (20), 270-284. Вилучено з: <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00713-0>.
- [4] Vijenthira, A., Gong, I. Y., Fox, T. A., Booth, S., Cook, G., Fattizzo, B., ... Hicks, L. K. (2020). Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood*, (Dec 17; 136(25)), 2881-2892. Вилучено з: <https://doi.org/10.1182/blood.2020008824>.
- [5] Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ). Вилучено з: <https://covid19.who.int>.
- [6] ElGohary, G. M., Hashmi, S., Styczynski, J., Kharfan-Dabaja, M. A., Alblooshi, R. M., de la Cámara, R., ... El Fakih, R. (2022). The Risk and Prognosis of COVID-19 Infection in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, (June 1; 15(2)), 45-53. Вилучено з: <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2020.07.005>.
- [7] Дзись, І. Є., Томашевська, О. Я., Дзись, Є. І. & Даниш, О. Й. (2017). Прогностичне значення маркерів системного запалення для перебігу негоджкінських лімфом і хронічної лімфоцитарної лейкемії. *Український медичний часопис*, (3(119) – V/VI). Вилучено з: <https://www.umj.com.ua/article/110437/prognostichne-znachennya-markeriv-sistemnogo-zapalennya-dlya-perebigu-negodzhkinskih-limfom-i-hronichnoyi-limfotsitarnoyi-lejkemiyi>.

- [8] Дзісь, І. Є., Томашевська, О. Я. & Дзісь, Є. І. (2019). Тромботичні ускладнення в хворих на гематологічні новоутворення за даними автопсії. *Патологія*, (Т. 16, № 2(46), травень-серпень), 245-250. Вилучено з: http://nbuv.gov.ua/UJRN/pathology_2019_16_2_17.
- [9] Bronstein, Y., Gat, R., Levi, S., Cohen, Y. C., Luttwak, E., Benyamini, N., ... Avivi, I. (2022). COVID-19 in patients with lymphoproliferative diseases during the Omicron variant surge. *Cancer Cell*, (June 13; 40(6)), 578-580. Вилучено з: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.04.015>.
- [10] Justiz, Vaillant A. A., Stang, C. M. Lymphoproliferative Disorders. Вилучено з: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725847/>.
- [11] Al-Tamimi, A. O., Yusuf, A. M., Jayakumar, M. N., Ansari, A. W., Elhassan, M., AbdulKarim, F., ... Ahmad, F. (2021). Abstract P357: Induction of soluble P-selectin and CD40 ligand and, FXIII deficiency promote aberrant coagulation and thromboembolism in severe COVID-19. *Circulation Research*, (September 3; 129(Suppl_1)). Вилучено з: https://doi.org/10.1161/res.129.suppl_1.P357.
- [12] Goyal, P., Choi, J. J., Pinheiro, L. C., Schenck, E. J., Chen, R., Jabri, A., ... Safford, M. M. (2020). Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *The New England Journal of Medicine*, (June 11; 382(24)), 2372-2374. Вилучено з: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>.
- [13] Tang, Y., Liu, J., Zhang, D., Xu, Z., Ji, J. & Wen, C. (2020). Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Frontiers in Immunology, Sec. Viral Immunology*, (July 10; 11), 1708. Вилучено з: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01708>.
- [14] Ahmad, F., Kannan, M. & Ansari, A. W. (2022). Role of SARS-CoV-2 -induced cytokines and growth factors in coagulopathy and thromboembolism. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, (Feb; 63), 58-68. Вилучено з: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.10.007>.
- [15] Peyvandi, F., Garagiola, I. & Baronciani, L. (2011). Role of von Willebrand factor in the haemostasis. *Blood Transfusion*, (May; 9(Suppl 2)), s3-8. Вилучено з: <https://doi.org/10.2450/2011.002S>.
- [16] Bowles, L., Platton, S., Yartey, N., Dave, M., Lee, K., Hart, D. P., ... MacCallum, P. (2020). Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, (Jul 16; 383(3)), 288-290. Вилучено з: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2013656>.
- [17] Goshua, G., Pine, A. B., Meizlish, M. L., Chang, C. H., Zhang, H., Bahel, P., ... Lee, A. I. (2020). Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *The Lancet Haematology*, (Aug; 7(8)), e575-e582. Вилучено з: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30216-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30216-7).
- [18] Zhang, Y., Xiao, M., Zhang, S., Xia, P., Cao, W., Jiang, W., ... Zhang, S. (2020). Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, (Apr 23; 382(17)), e38. Вилучено з: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>.
- [19] Wright, F. L., Vogler, T. O., Moore, E. E., Moore, H. B., Wohlauer, M. V., Urban, S., ... McIntyre, R. C. Jr. (2020). Fibrinolysis Shutdown Correlation with Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection. *Journal of the American College of Surgeons*, (Aug; 231(2)), 193-203.e1. Вилучено з: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007>.