

УДК 616.98-006.441

COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ

Соловьева А.А.¹, Гребенникова И.В.¹, Пороткова О.В.²

¹ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, e-mail: nasty_a_solo202002@mail.ru

²БУЗ Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) – системные злокачественные опухоли иммунной системы из клеток внекостномозговой лимфоидной ткани различной гистогенетической принадлежности и степени дифференцировки, что определяет разнообразие и особенности вариантов этих опухолей. В исследование было включено 10 человек с верифицированным диагнозом НХЛ. 70% больных НХЛ было с индолентными лимфомами. Быстрое распространение новой коронавирусной инфекции диктует необходимость поиска оптимальных схем противоопухолевого лечения, не снижающих эффективность программы и не повышающая частоту тяжелого течения COVID-19 у онкогематологических пациентов. В данной работе рассматривается течение коронавирусной инфекции у больных НХЛ, получающих полихимиотерапию. Показано влияние ритуксимаба на тяжесть вирусной инфекции. Летальность от коронавирусной инфекции в группе наблюдения больных НХЛ составила 50% и была ассоциирована со снижением уровня CD19+ клеток. Отмечена целесообразность проведения вакцинации от COVID-19 при планировании полихимиотерапии с включением ритуксимаба. Также отмечено персистенция вируса Sars-Cov-2 с последующей ранней реактивацией у пациентов НХЛ с пониженным количеством CD19+. Предложено определение уровня CD19+ клеток для оценки глубины иммунодефицита при коронавирусной инфекции у больных НХЛ, получающих ритуксимабсодержащие программы.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, новая коронавирусная инфекция, ритуксимаб, вакцинация, CD19⁺

COVID-19 IN PATIENTS WITH NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS: A RETROSPECTIVE CASE SERIES

Solovieva A.A.¹, Grebennikova I.V.¹, Porotkova O.V.²

¹Voronezh N.N. Burdenko State Medical University, Voronezh, e-mail: nasty_a_solo202002@mail.ru

²Voronezh Regional Clinical Hospital №1, Voronezh

Non-Hodgkin's lymphomas (NHL) are systemic malignant tumors of the immune system from cells of extracerebral lymphoid tissue of various histogenetic affiliation and degree of differentiation, which determines the variety and characteristics of tumors variants. The study included 10 people with a verified diagnosis of NHL. 70% of NHL patients had indolent lymphomas. The rapid spread of infection dictates the need to search for optimal anticancer treatment regimens that do not reduce the effectiveness of the program and does not increase the incidence of severe COVID-19 in oncohematological patients. The course of coronavirus infection in NHL patients receiving polychemotherapy is considered at this article. The effect of rituximab on the severity of viral infection has been shown. Mortality from coronavirus infection in the observation group of NHL patients was 50% and was associated with a decrease in the level of CD19 + cells. The expediency of vaccination against COVID-19 was noted when planning polychemotherapy with the inclusion of rituximab. The persistence of the Sars-Cov-2 virus with subsequent early reactivation in NHL patients with a reduced CD19 + count was also noted. Determination of the level of CD19 + cells was proposed to assess the depth of immunodeficiency in coronavirus infection in NHL patients receiving rituximab-containing programs.

Keywords: non-Hodgkin's lymphomas, coronavirus infection, rituximab, vaccination, CD19⁺

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) – системные злокачественные опухоли иммунной системы из клеток внекостномозговой лимфоидной ткани различной гистогенетической принадлежности и степени дифференцировки, что определяет разнообразие и особенности вариантов этих опухолей [1, с.70; 2, с.3; 3, с.1732].

Существует много подвидов неходжкинских лимфом, которые отличаются друг от друга по гистологической картине, молекулярным признакам, клиническим проявлениям и подходам к их лечению. Мужчины заболевают значительно чаще, чем женщины. В России регистрируется примерно 4-5 случаев НХЛ на 100 тыс. населения. Риск забо-

левания повышается с возрастом, достигает пика к 80-90 годам, вероятно, это связано с общим старением населения. Определенную роль в быстром росте заболеваемости НХЛ вносят ВИЧ-инфекция, вирус гепатита С, аутоиммунные заболевания и возможное действие вредных факторов окружающей среды. Однако основные причины остаются неизвестными [2, с.15; 4, с.134].

НХЛ классифицируются по типу течения заболевания (медленное и агрессивное). Среди вялотекущих НХЛ самой распространенной является фолликулярная лимфома (ФЛ). Данный гистологический вариант лимфомы не имеет специфических симптомов и, зачастую, человек может жить с ФЛ,

не подозревая, что ему нужно обратиться к специалисту. Агрессивные же подтипы лимфом, напротив, при отсутствии необходимой терапии могут привести к летальному исходу за несколько месяцев. К таким относятся: диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ). Эффективность лечения высока, около 60% с ДВКЛ удается вылечить после первичной терапии, в 20-25 % случаев возникают рецидивы, а в 15% опухоль вообще не отвечает на текущую терапию. При вялотекущей форме эффективность лечения составляет 90% [5, с.1361-62, 6, с.43-52].

Возникшая пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 ставит перед врачами онкогематологами новые задачи по адаптации ведения онкологических больных в этих условиях [7, с.46]. Нарушения в иммунной системе, вызванные опухолевым процессом и проводимой химиотерапией, являются причиной высокого риска развития инфекционных осложнений у пациентов с онкогематологическими заболеваниями [8, с.72]. Новая коронавирусная инфекция вызвана SARS-CoV-2 – оболочечным вирусом с одноцепочечной РНК позитивной полярности, относящимся к семейству Coronaviridae, роду Betacoronavirus, подроду Sarbecovirus. Источником инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания, и бессимптомный носитель SARS-CoV-2.

Клинические варианты и проявления COVID-19: ОРВИ (поражение только верхних отделов дыхательных путей); пневмония без дыхательной недостаточности; ОРДС (пневмония с ОДН); сепсис, септический (инфекционно-токсический) шок; ДВС-синдром, тромбозы и тромбоземболии. Гипоксемия (SpO₂ < 88%) развивается более чем у 30 % пациентов [9, с.16-17]. Как отмечают многие авторы [8, с.75; 10, с.40; 11, с. 3470] инфекция COVID-19 протекает

гораздо тяжелее у онкогематологических больных, сопровождается высокой летальностью и имеет тенденцию к замедленной элиминации вируса. Новой коронавирусной инфекции COVID-19 подвержены пациенты с онкогематологическими заболеваниями, несколько чаще других при наличии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) и НХЛ [10, с.40].

Цель исследования – изучить влияние COVID-19 на течение и прогноз НХЛ.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 10 больных с установленным диагнозом НХЛ в возрасте от 27 до 76 лет (медиана возраста 64,5 лет, интерквартильный разброс 60 – 74). Период наблюдения с марта 2020 года по октябрь 2021 год. Критериями диагноза НХЛ были: морфологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного материала, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и/или позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ – КТ). Морфологическая картина (рис. 1) у 3 больных была представлена ДВКЛ, у 3-х – В-клеточной лимфомой из клеток маргинальной зоны, у 2-х – ФЛ и по 1-му – с В-мелкоклеточной лимфомой и с В-клеточной лимфомой из клеток мантийной зоны, классический вариант с индексом пролиферативной активности Ki-67 всего 15%. Таким образом, 70% больных НХЛ было с индолентными лимфомами.

Всем пациентам с впервые диагностированной НХЛ выполнялись: общий анализ крови, биохимические показатели крови. Для уточнения распространения опухолевого процесса на момент установления диагноза всем пациентам была выполнена КТ грудной клетки, брюшной полости и/или ПЭТ-КТ.

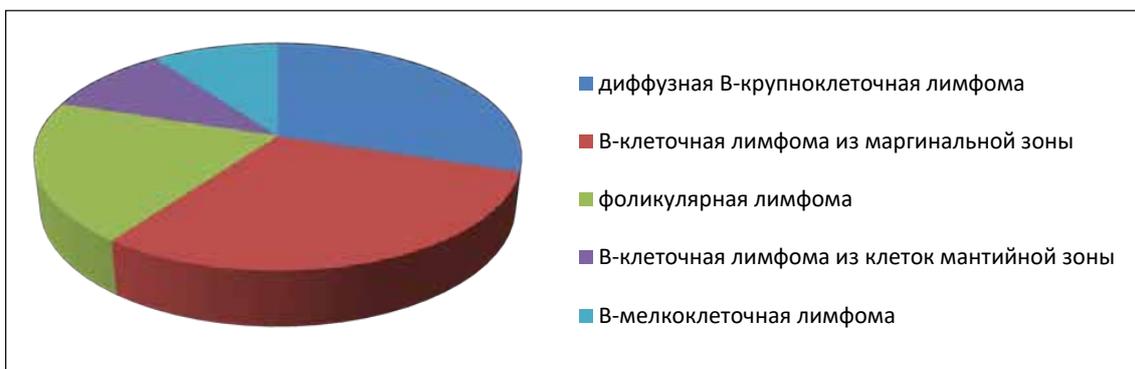


Рис. 1. Морфологическая картина НХЛ

При появлении симптомов ОРВИ – ПЦР РНК SARS – CoV-2, общий анализ и биохимические показатели крови в динамике, маркеры воспаления (С – реактивный белок (СРБ), ферритин), Д-димер, иммунограмма (CD19⁺) – маркер В-лимфоцитов, КТ грудной клетки.

Стадирование НХЛ проведено согласно рекомендациям Ann Arbor [12, с.181-184]. Продвинутое стадии лимфомы были зафиксированы у 6 пациентов (60%), у одной из них изолированное поражение костного мозга, которое клинически проявлялось панцитопенией. II стадия болезни была у 1 пациента (10%), III стадия – у 3 человек (30%). Экстранодальная локализация, в виде одностороннего поражения костей лицевого черепа со специфической инфильтрацией решетчатого лабиринта, полости носа, лобной пазухи и параорбитальной клетчатки, была диагностирована у 1 пациента. У 40% (4 больных) встречалось массивное поражение лимфоузлов более 6 см.

Все пациенты, включенные в исследование, имели общее состояние по системе ECOG 0-1 баллов [13, с.99; 14, с.651].

Статистическая обработка данных проводилась в программах Excel и Statistica 10.0. Непрерывные и категориальные переменные представлены как медиана (Me) и интерквартильный разброс (25, 75 процентиль) и N (%) соответственно. При статистической обработке данных применялся непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена для исследования взаимосвязи как количественного, так и качественного порядкового признака.

Результаты исследования и их обсуждения

Все пациенты на различных этапах лечения НХЛ заболели новой коронавирусной инфекцией. Течение COVID-19 у всех пациентов осложнилось двухсторонней полисегментарной пневмонией с различным объемом поражения легочной ткани. КТ 3-4 наблюдалось в 70% случаев, КТ 2 – у 30% больных. В раннем периоде манифестация COVID-19 проявлялась лихорадкой. В течение 7 – 10 дней нарастала симптоматика гипервоспаления.

В период включения в исследование 3 пациентов НХЛ получили 3 и более линий химиотерапии, что связано с резистентностью лимфопролиферативного заболевания. В лечении применялись различные схемы (BR, R-CHOP, DA-R-EPOCH) с включением моноклонального антитела CD20⁺ – ритуксимаб. К моменту инфицирования COVID-19 50% больных получили от 1 до 3 курсов полихимиотерапии (ПХТ), 20% – 4-6 курсов ПХТ, более 15 курсов химиотерапии проведено у 3 пациентов (30%) (таблица).

Следует отметить, что у 3 (30%) больных была достигнута стабилизация опухолевого процесса. Это были пациенты с резистентной формой лимфомы. Частичный ответ по терапии НХЛ был зафиксирован у 60% (6 человек). В одном случае у пациента с В-клеточной лимфомой из клеток маргинальной зоны получена полная ремиссия при диагностировании коронавирусной инфекции. Известно, что пандемия COVID-19 в настоящий момент оказывает существенное негативное влияние на лечение пациентов с онкологической патологией, в том числе больных НХЛ [10, с.40].

Влияние COVID-19 на течение и прогноз НХЛ

№ п/п	Характеристика	Кол-во блоков ПХТ	Стадия НХЛ	Объем поражения легких при КТ (COVID-19)	CD19 ⁺ (N = 5-19%)	Летальный исход
1	Пациент А., 76 лет	6	4	3	3,4	-
2	Пациент Д., 74 года	3	2	2	5	+
3	Пациентка К., 65 лет	1	3	3	7	+
4	Пациентка К., 27 лет	5	3	4	4,8	-
5	Пациент М., 64 года	2	4	2	8,4	-
6	Пациентка С., 61 год	15	4	3	3,8	-
7	Пациент У., 65 лет	3	4	4	4	+
8	Пациентка М., 52 года	15	3	4	1,6	+
9	Пациент Ш., 80 лет	35	4	3	1,3	+
10	Пациентка К., 60 лет	2	4	2	9,3	-

CD-19 является ключевой молекулой трансдукции сигналов, регулирующих развитие, активацию и дифференцировку В-лимфоцитов. Этот антиген экспрессируется практически на всех клетках В-ряда и не обнаруживается на лимфоидных клетках других типов. Данный маркер рекомендован для количественной характеристики общей популяции В-лимфоцитов. Определение этого показателя вызывает значительный интерес за счет того, что связан с продукцией антител. Снижение данного показателя характеризует гипореактивность, иммунодефицит. Повышение CD19 встречается при аутоиммунной патологии, В-клеточных лимфомах [1, с.80; 15, с.26-28].

В нашей серии наблюдений (таблица) значительное снижение числа CD19+ констатировано у 60% больных (медиана 3,6%, интерквартильный разброс 1,6 – 4).

Отмечена отрицательная корреляционная связь между количеством блоков ПХТ и уровнем CD19+ ($r=-0,9$, $p<0,05$).

Летальность в ковидном стационаре в течение месяца после инфицирования Covid-19 в наблюдаемой группе составила 30% (3 человека) и связана с прогрессированием симптомов острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), из них в двух случаях отмечалась глубокая нейтропения, в связи с чем пациенты получали стимуляторы лейкопоэза. Еще 2 пациента умерло после выписки из стационара в сроке от 2 до 3 месяцев в связи с продолжающимся синдромом гипервоспаления и повторным выделением РНК вируса Sars-Cov-2 методом ПЦР, при ранее полученных трехкратно отрицательных тестов. У данных двух больных количество CD19+ клеток составляло 1,3% и 1,6%. При количественном определении АТ IgG Sars-Cov-2 через 2 месяца после инфицирования Covid-19, уровень антител у одного пациента был равен 2,3 ВАУ/мл, у второго АТ не определялись.

Живы по настоящее время половина больных. В одном случае зафиксирован постковидный синдром, сопровождающийся гипертермией, общей астенизацией, повышением уровня Д-димера, требующим проведение пульс-терапии метилпреднизолоном на фоне антикоагулянтов с полным разрешением, количество CD19+клеток у данной пациентки составил 3,8%.

Тяжелых осложнений после перенесенной коронавирусной инфекции не было у 3 пациентов, что объясняется малым количеством предшествующих курсов ПХТ (два в двух случаях) и в одном случае, вероятно, за счет ранее сформировавшегося иммунитета против коронавирусной ин-

фекции (пациентка заболела Covid-19 повторно через 5 месяцев от первичного инфицирования). У данных больных НХЛ количество CD19+клеток составил 8,4%, 9,3% и 4,8%, соответственно.

Один пациент НХЛ после инфицирования Covid-19 находится под наблюдением (период 3 месяца). Несмотря на нормализацию показателей, характеризующих активность коронавирусной инфекции: СРБ, Д-димер, ферритин, у больного сохраняются эпизоды лихорадки до 39С, повторное выделение РНК Sars-Cov-2 методом ПЦР после полученных ранее отрицательных тестов. Количество CD19+ клеток 3,4%. Следует отметить, что у данного пациента констатирована полная ремиссия после 6 курсов ПХТ.

Многие авторы отмечают, что пациенты в возрасте старше 60 лет в статусе прогрессии (рецидива) основного онкогематологического заболевания имеют более высокий риск неблагоприятно исхода COVID-19 [8, с. 76; 10, с.40; 11, с.3474], что соответствует и нашим данным.

Заключение

Несмотря на то, что большинство больных (90%) в анализируемой группе было с III и IV стадией НХЛ, общее состояние пациентов по шкале ECOG оставалось 0-1 баллов. Все пациенты на различных этапах лечения НХЛ заболели новой коронавирусной инфекцией. Течение COVID-19 у всех пациентов осложнилось двухсторонней полисегментарной пневмонией. Летальность от коронавирусной инфекции в группе наблюдения больных НХЛ составила 50% и была ассоциирована со снижением уровня CD19+клеток. Также отмечено персистенция вируса Sars-Cov-2 с последующей ранней реактивацией у пациентов НХЛ с пониженным количеством CD19+. Таким образом, у больных НХЛ при планировании ритуксимабсодержащих программ необходимо проведение вакцинации от коронавирусной инфекции, и в последующем оценивать глубину иммунодефицита по уровню CD19+ клеток.

Список литературы

1. Rademaker J. Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. Radiol Clin North Am. 2007. Vol. 45. no. 1. P. 69-83. DOI: 10.1016/j.rcl.2006.10.006.
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению неходжкинских лимфом / Под руководством В.Г. Савченко, И.В. Поддубной. 2014. 36 с. [Электронный ресурс]. <https://blood.ru/documents/clinical%20guidelines/09.%20dvkkl.pdf> (дата обращения: 09.01.2022).
3. Murphy S.B., Bowman W.P., Abramowitch M., Mirro J., Ochs J., Rivera G., Pui C.H., Fairclough D., Berard C.W. Results of treatment of advanced-stage Burkitt's lymphoma and B cell

- (SIg+) acute lymphoblastic leukemia with high-dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol*. 1986. Vol. 4. no 12. P. 1732-1739. DOI: 10.1200/JCO.1986.4.12.1732.
4. Liu WP, Li GD. [WHO and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) classification of cutaneous lymphoma]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2007. Vol. 36. No. 2. P. 133-135.
5. Бабичева Л.Г., Тумян Г.С., Кравченко С.К. Фолликулярная лимфома // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфо-пролиферативных заболеваний / Под ред. И.В. Поддубной, В.Г.Савченко. 2018. С. 43-52.
6. Поддубная И.В., Тумян Г.С., Трофимова О.П., Бабичева Л.Г., Барях Е.А., Поляков А.С. Особенности ведения онкогематологических пациентов в условиях пандемии COVID-19 // Современная онкология. 2020. Т. 22. № 3. С. 45-58. DOI 10.26442/18151434.2020.3.200152.
7. Клинические рекомендации по диагностике и лечению диффузной В-крупноклеточной лимфомы взрослых / Национальное гематологическое общество. Российское профессиональное общество онкогематологов. 2014. 36 с. [Электронный ресурс]. URL: Microsoft Word – ДВККЛ КЛ рек 2014 (blood.ru) (дата обращения: 09.01.2022).
8. Стома И.О., Шепетько М.М. Вирусные инфекции у пациентов с онкогематологическими заболеваниями: обзор литературы и результаты собственных исследований // Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук. 2021. № 25(4). С. 72–76. DOI: 10.26163/RAEN.2021.95.72.011.
9. Временные методические рекомендации версия 13.1. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) от 17.11.2021. С. 6-17. [Электронный ресурс]. URL: Коронавирусная инфекция – COVID-19 (версия 13.1) > Клинические рекомендации РФ 2021 (Россия) > MedElement (дата обращения: 09.01.2022).
10. Соколов В., Рожковская Г. Онкогематология: новая реальность. Лимфомы в условиях пандемии COVID-19 // *Deutsche Internationale Zeitschrift für zeitgenössische Wissenschaft*. 2021. № 12-1. С. 39-42. DOI: 10.24412/2701-8369-2021-12-39-42.
11. Fu C., Stoeckle J.H., Mastri L., Pandey A., Cao M., Littman D., Rybstein M., Saith S.E., Yarta K., Rohatgi A., Markarov D.V., Sherman S.E., Morrissey C., Jordan A.C., Razzo B., Theprungsirikul P., Tsai J., Becker D.J. COVID-19 outcomes in hospitalized patients with active cancer: Experiences from a major New York City health care system. *Cancer*. 2021. Vol. 127. No. 18. P. 3466-3475. DOI: 10.1002/cncr.33657.
12. Поддубная И.В., Демина Е.А. Диагностика и определение распространенности (стадирование) неходжкинских лимфом // Практическая онкология. 2004. Т. 5. № 3. С. 176-184.
13. Агрессивные нефолликулярные лимфомы – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта // Клинические рекомендации (2020). С. 1-101. [Электронный ресурс]. URL: *agressivnye_nefolikuljarnye_limfomy.pdf* (oncology-association.ru) (дата обращения: 09.01.2022).
14. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C., Horton J., Davis T.E., McFadden E.T., Carbone P.P. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982. Vol. 5. No. 6. P. 649-655.
15. Ярец Ю.И. Интерпретация результатов иммунограммы // РНПЦ радиационной медицины и экологии человека. 2020. 38 с. [Электронный ресурс]. URL: *https://www.rcrm.by/download/posob_doctor/2020-17.pdf* (дата обращения: 09.01.2022).