

3.6 Случаи лейкомического процесса после инфекции COVID-19

Постоянно обновляемая мониторинговая страница Worldometers сообщает, что по состоянию на конец апреля 2022 года в мире от коронавирусной болезни COVID-19 умерли 6,243,651 человек (+722 за сутки), около 510 млн заразились, более 41 млн инфицированы в настоящее время, более 463 млн заразившихся признаны выздоровевшими. Средняя летальность: 1,3% [195]. В литературе имеются единичные случаи развития лейкоза после перенесенной инфекции COVID-19, что демонстрирует актуальность изучения данной темы исследований.

Нами проведен обзор литературы о случаях развития лейкомического процесса у здоровых людей через непродолжительное время после выздоровления от COVID-19. В данной работе представлен обзор литературы, посвященный событиям проявления лейкоза после перенесенной инфекции COVID-19 с использованием базы данных PubMed/MEDLINE.

В сообщениях [196] представлены клинические случаи трех пациентов, поступивших в гематологическое отделение в период с августа 2020 года по сентябрь 2020 года после перенесенного COVID-19. Это были ранее здоровые молодые люди. У 35-летнего мужчины был диагностирован Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (Т-ОЛЛ) примерно через 2 месяца после заражения COVID-19. До заболевания анализ крови был в пределах нормы. Инфекция проявилась лихорадкой, ознобом, миалгией, легкой одышкой в течение 3 дней. После амбулаторного лечения через 10 дней заболевание было купировано. Первыми проявлениями лейкоза были: умеренная слабость, в общем анализе крови (ОАК) – панцитопения (Hb 71 г/л, лейкоциты 1,6 Г/л, тромбоциты 106 Г/л), бласты 9%, лимфоцитоз 63%. В миелограмме выявлено 90% бластных клеток, по результатам фенотипического исследования установлен Т-ОЛЛ. Наблюдалось лейкомическое поражение центральной нервной системы (в спинномозговой жидкости 21% бластных клеток).

36-летний мужчина, также как и в предыдущем случае, примерно через 2 месяца попадает в гематологическое отделение после заражения инфекцией COVID-19. В анамнезе – родственные связи между родителями, отягощение по лейкозу. Одна из сестер и четыре двоюродных братьев и сестер болели острым миелоидным лейкозом (ОМЛ). По поводу предполагаемого COVID-19 месяцем была трехдневная госпитализация. В общем анализе крови выявлена легкая микроцитарная гипохромная анемия (Hb 120 г/л). После уменьшения респираторных симптомов пациент был выписан, но сухой кашель и лихорадка сохранялись. Позже инфекция SARS-CoV-2 была подтверждена ПЦР образца из носоглотки. При поступлении в гематологический стационар у больного наблюдались проявления гастрита, было выявлено инфицирование *Helicobacter pylori*. В анализе крови - снижение уровня гемоглобина (Hb 101 г/л), лейкопения (2,2 Г/л). Был диагностирован миелодиспластический синдром с избытком бластов типа 1 (MDS-EB-1). Планировалась трансплантация костного мозга (КМ).

У 31-летней женщины приблизительно за 3 месяца до госпитализации в гематологическое отделение наблюдались легкие симптомы COVID-19 в течение 2-х недель в виде повышенного выделения слизи, аносмии, головной боли. Через 8 дней лечения инфекции ПЦР дал отрицательный результат. Анализ крови был нормальным. В течение месяца до диагностирования гематологического заболевания развились астения, утомляемость, появились петехии на теле, боли в костях нижних конечностей и грудного отдела позвоночника. Как и у предыдущих случаях, гепатолиенального синдрома, лимфаденопатии при поступлении не было. В общем анализе крови выявлены панцитопения и бластные клетки. В миелограмме - гиперклеточный костный мозг с дисплазией во всех трех линиях гемопоэза. Был выставлен диагноз ОМЛ, вероятно, вторичный по отношению к предшествующему МДС. Планировалась трансплантация КМ.

Другими авторами [197] представлен случай диагностики острого миелоидного лейкоза у 61-летнего мужчины после выздоровления от COVID-19.

Последняя проявилась симптомами миалгии, кашля, одышки и слабости. Течение инфекции осложнилось двусторонним пневмотораксом и пневмомедиастимом. После их купирования и практического исчезновения начальных признаков и симптомов болезни пациент был выписан домой в хорошем общем состоянии. В анализе крови при этом наблюдался незначительный лейкоцитоз (11,6 Г/л). Показатели красной крови (уровень гемоглобина 132 г/л) и тромбоцитов (153 Г/л) были на нижней границе нормы. Через 1,5 месяца после купирования симптомов вирусной инфекции у пациента появились прогрессирующая слабость, тошнота, рвота и боли в эпигастрии, водянистый бескровный понос. Пациент потерял за период после вирусной инфекции в весе около 17 кг, был истощен. ПЦР на COVID-19 был отрицательным.

В анализе периферической крови – нормохромная микроцитарная анемия (гемоглобина 105 г/л), тяжелая тромбоцитопения (26 Г/л), аномальные крупные, бластоподобные клетки напоминающие бласты при миелодиспластическом/миелопролиферативном заболевании. В аспирационных мазках костного мозга были обнаружены пласты крупных вакуолизированных бластов, охватывающие более 20% ядерных клеток костного мозга. морфологически характерные для острого лейкоза лимфоидной линии (ALL L3) или миелоидной линии (AML M4). Биопсия костного мозга показала гиперцеллюлярность, диффузную инфильтрацию бластов, снижение мегакариоцитов. Пациент был переведен в гематологическую клинику [197].

Можно выделить некоторую общую схожесть в описании представленных случаев после перенесенного COVID-19. Проявление лейкемического процесса с последующей его диагностикой во всех случаях наблюдалось через 1,5-3 месяца после выздоровления от инфекции с регистрацией нормального анализа крови или легкой анемии. Проявления лейкоза были за короткое время с выраженной клиникой гастроэнтеропатии, интоксикации, анемического синдрома. В анализе крови 2-х или 3-х ростковая тяжелая панцитопения, с

невысокой бластемией, дисплазией костномозгового кроветворения, миелоидным вариантом острого лейкоза, тяжелым течением.

Учитывая относительно быстрое развитие цитопении после выздоровления от COVID-19, предполагается, что SARS-CoV-2 играет роль в лейкемогенезе у здоровых пациентов [196]. Аномальный иммунный ответ на вирусные инфекции может косвенно запускать вторичные мутационные события, способствующие клиническому развитию лейкемии [198].

Основываясь на предыдущих исследованиях *in vitro*, ведущая роль в этом отводится дисбалансу ренин-ангиотензиновой системы, вызванному SARS-CoV-2, запуская лейкемогенез по нескольким механизмам [196]. SARS-CoV-2 может значительно взаимодействовать с ренин-ангиотензиновой системой (РАС), которая, как предполагается, играет роль в опухолевом кроветворении [199, 200].

В современной литературе предполагается, что SARS-CoV-2 связывается с ангиотензинпревращающим ферментом (АПФ) [201]. АПФ2 имеет шиповидный белок [202], который обеспечивает вирусу проникать в клетки различных тканей, включая КМ [203]. Это вызывает снижение регуляции АПФ2 либо непосредственно из-за связывания с вирусом, либо косвенно из-за лизиса клеток [204].

Физиологически АПФ2 обеспечивает антирегуляторный механизм синтеза ангиотензина II (Ang-II) АПФ. Таким образом, инфекция SARS-CoV-2 может усиливать Ang-II через передачу сигналов через рецептор Ang-II типа 1 (AT1R), что приводит к активации иммунных клеток и повреждению [205].

В культивируемых почечных клетках введение Ang-II приводило к повреждениям, включая одно- и двухпочечные разрывы [206]. Последнее дополняет доказательства того, что производство Ang-II может привести к лейкемической трансформации гемопоэтических клеток костного мозга. Предполагается, что он действует как аутокринный фактор роста клеток ОМЛ [207]. Пролиферация CD34⁺ гемопоэтических клеток-предшественников, выделенных из костного мозга мыши и пуповины человека крови, оказывает

эффект, который был заблокирован лозартаном (ингибитор АПФ), что указывает на посредничество ее через рецептор Ang-II типа 1 (AT1R) [208].

Передача сигналов AT1R может дополнительно улучшать антиапоптотическую передачу сигналов, способствующих выживанию, в опухолевых клетках [200]. На роль системы РАС в развитии опухолевого роста указывают и результаты других исследователей [209-211].

Помимо влияния SARS-CoV-2 на РАС, в его основе могут лежать и другие механизмы потенцирования развития рака. В частности, COVID-19 был связан с истощением Т-клеток и активацией онкогенных путей, включая JAK-STAT, MAPK и NF- κ B [212, 213]. Гипоксия из-за воспаления или индуцированного вирусом истощения ангиотензинпревращающего фермента 2 может вызвать окислительный стресс и злокачественную трансформацию [214, 215]. Со временем как хроническое воспаление, так и окислительный стресс могут привести к повреждению ДНК и последующему канцерогенезу. [216] Кроме того, известно, что COVID-19 вызывает полиорганное поражение [217], а обширное повреждение тканей является онкогенным фактором.

В исследовании 2012 г. Bhardwaj et al. продемонстрировал, что неструктурный белок 15 коронавируса (Nsp15) может взаимодействовать с белком ретинобластомы (pRb), супрессором опухоли, приводящий к снижению общего уровня pRb [218].

В исследовании 2016 года MaLauer et al. сообщили, что неструктурный белок коронавируса (Nsp3) стабилизирует факторы, увеличивающие RCHY1-опосредованную деградацию p53, связанную с апоптозом [219].

Авторы в своих исследованиях замечают, что несмотря на вероятность того, что связь между случаями развития лейкоза вскоре после перенесенной COVID-19 инфекции является случайной, современные литературные данные представляют теоретический механизм, с помощью которого инфекция SARS-CoV-2 связана с последующим развитием гематологического злокачественного новообразования у предрасположенных пациентов [196].

Наряду со случаями диагностики лейкоза через короткое время после инфекции COVID-19 описаны случаи одновременного диагноза последней и лейкоза. Amy O'Brien с соавторами представили клинический случай тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом (SARS-CoV-2), и острого миелоидного лейкоза и прогрессированием обоих заболеваний на фоне интенсивной индукционной химиотерапии [220]. Несмотря на тяжелую иммуносупрессию, у пациента развились только легкие респираторные симптомы. Общий анализ крови показал умеренную макроцитарную анемию (гемоглобин: 77 г/л) с умеренной тромбоцитопенией (тромбоциты: $80 \times 10^9/\text{л}$). Отмечался выраженный лейкоцитоз (количество лейкоцитов (WCC): $377,1 \times 10^9/\text{л}$), почти полностью состоящий из бластов. Проточная цитометрия периферической крови подтвердила миелоидные бласты с экспрессией миелопероксидазы, CD13, CD33 и с aberrантным CD7. Кариотипирование показало 46, XX, а молекулярный анализ показал мутацию NPM1 типа D, внутреннюю tandemную дупликацию (ITD) FLT3 (высоковариантная аллельная фракция) и мутацию домена тирозинкиназы FLT3 (TKD) низкого уровня.

Ряд авторов описали клинические случаи одновременной диагностики инфекции COVID-19 и хронического лимфоцитарного лейкоза. Elrazi Ali A. с соавторами сообщили о 49-летнем мужчине без серьезных предшествующих заболеваний и ничем не примечательной семейной историей поступившем с инфекцией COVID-19 в отделение неотложной помощи с лихорадкой и легкой одышкой и болями в теле в течение 9 дней. Не было увеличенных лимфатических узлов и органомегалии. Он дал положительный результат на COVID-19. В общем анализе крови наблюдались высокий лейкоцитоз ($37,7 \times 10^3/\text{мкл}$) с абсолютным лимфоцитозом ($26,7 \times 10^3/\text{мкл}$). Проточная цитометрия выявила клональность лимфоцитов, подтверждающую диагноз ХЛЛ. Имела место прогрессия лейкоцитоза ($60,0 \times 10^3/\text{мкл}$) и лимфоцитоза ($51,3 \times 10^3/\text{мкл}$) из популяции моноклониальных В-клеток, составляющих приблизительно 76% от общего числа клеток и экспрессирующих CD19, CD5, CD23, CD20 (тусклые), CD43, CD200 с рестрикцией цитоплазматической каппа-легкой цепи (тусклая экспрессия). На

меньшинстве клеток была слабая экспрессия FMC7. Несмотря на ХЛЛ, у пациента вирусная инфекция развивалась умеренная и он выздоровел через несколько дней [221]. Сообщается, что количество лимфоцитов у пациентов с ХЛЛ увеличилось в 3 раза по сравнению с исходным уровнем во время инфекции COVID-19, что делает патогенез у пациентов с ХЛЛ очень отличным от других пациентов [222]. Точно так же в данном случае количество лимфоцитов у пациента удвоилось за 4 недели. Это указывает на то, что инфекция COVID-19 связана с увеличением клональности В-клеток. Возможный патогенез заключается в том, что у пациента был нераспознанный моноклональный В-клеточный лимфоцитоз, трансформация которого в ХЛЛ была ускорена инфекцией COVID-19 или это может быть бессимптомный ХЛЛ [221].

Saluja P. и соавторы представили клинический случай 55-летнего мужчины, у которого развивалась пневмония, вызванная COVID-19, и во время госпитализации у него развился явный ХЛЛ и приводят 4 случая из литературы [223]. Авторы ставят вопрос о том, может ли инфекция COVID-19 выявить ХЛЛ у восприимчивых людей.

55-летний мужчина с гипертонией и гипотиреозом в анамнезе поступил в больницу после 8 дней одышки, сухого кашля и лихорадки. Его ПЦР-тест на COVID-19 оказался положительным. По прибытии у него было тахипноэ и гипоксия, и ему потребовалась кислородная поддержка через маску. Компьютерная томография грудной клетки на 7-й день госпитализации показала острую легочную эмболию и обширное двустороннее паренхиматозное заболевание. В последующем развился двусторонний пневмоторакс, проводилась неинвазивная вентиляция легких с последующей интубацией. Однако, терапия была неэффективна и пациент скончался на 29-й день госпитализации.

Данные гемограммы за предыдущие 10 лет были в норме. Первоначальное лабораторное исследование анализа крови фиксировало нейтрофильный лейкоцитоз с нормальным числом лимфоцитов, гемоглобина и тромбоцитов. На 9-й день) были выявлены лейкоцитоз с нейтрофилией и лимфоцитозом. На 15

день госпитализации наблюдался пик лимфоцитоза (14×10^3 /мкл) и нейтрофилии (32×10^3 /мкл), при этом число лейкоцитов достигло $78,5 \times 10^3$ /мкл. Проточная цитометрия периферической крови, полученная на 16-й день, была характерна для ХЛЛ - выявлены злокачественные клетки, экспрессирующие CD45, CD19, CD5, CD20, CD22, CD23 и легкую каппа-цепь. Представленные результаты согласуются с концепцией о том, что инфекция COVID-19 вызвала или активизировала ХЛЛ [223].

Концепция инфекции как катализатора ХЛЛ не нова. Также были исследования о большем использовании противомикробных препаратов в предшествующие 6-10 лет среди пациентов, у которых в последующем развился ХЛЛ [224]. С появлением иммунотерапии стало очевидным, что многие злокачественные новообразования связаны с иммунными клетками и даже инфильтрированы ими. Последние потенциально способны распознавать и атаковать злокачественную популяцию, но были инактивированы. Иммунотерапия потенцирует эту врожденную и уже имеющуюся способность [225]. Если подавленный иммунный ответ может быть активирован, то вполне вероятно, что может произойти обратное и эффективный иммунный ответ может быть инактивирован. Это позволяет активизироваться злокачественному новообразованию, чей генетический субстрат находился в спящем состоянии. Это механистическое понимание подтверждается цитируемой литературой и описанным случаем. Учитывая скорость, с которой у пациента возник ХЛЛ, гораздо более вероятно, что острая воспалительная реакция на инфекцию COVID-19 нарушила ранее эффективный иммунный контроль, чем то, что у пациента развилась и экспрессировалась необходимая мутация в течение двух недель [223].

Авторы привели еще сообщения о 4-х случаях ХЛЛ, впервые диагностированных во время острой инфекции COVID-19 [226 - 229]. Два случая были также у пациентов 49 и 55 лет, остальные были старше. Инфекция рассматривается как триггер в развитии лейкоза. В одном случае после выписки

из стационара через 5 месяцев произошло разрешение лимфоцитоза, хотя куон ХЛЛ сохранялся [229].

Выводы. 1. Пациенты с изменениями в анализе крови после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 реактивного характера, особенно с отягощенным анамнезом по онкозаболеваниям у родственников, требуют мониторинга гематологических показателей изначально через 1 - 3 месяца.

2. Лимфоцитоз с лейкоцитозом у пациентов с инфекцией COVID-19 может свидетельствовать о развитии хронического лимфолейкоза и требует специфических морфологических исследований.