

КОРОНАВИРУСНАЯ БОЛЕЗНЬ COVID-19 У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Касимова Лола Рустам кизи

студент Технического института ЁДЖУ в городе Ташкент, Узбекистан, г. Ташкент

Абдувалиев Анвар Арсланбекович

PhD, доцент кафедры фундаментальной медицины Технического института ЕДЖУ в городе Ташкенте, Узбекистан, г. Ташкент

Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19), впервые выявленная в декабре 2019 года в китайском городе Ухане, является инфекционным заболеванием, вызванным тяжелым острым респираторным синдромом коронавируса 2 (SARS-CoV-2). Пандемия COVID-19 в настоящее время (по состоянию на 1 сентября 2020 года) затрагивает 188 стран с 25,8 миллионами подтвержденных случаев заболевания и 858 000 случаев смерти во всем мире [1]. На протяжении 2020 года вспышки COVID-19 возникали в разных географических районах в разное время и приводили к различным приказам оставаться дома и закрытию предприятий. Реагирование на COVID-19 также включало закрытие многих онкологических клиник и, следовательно, отложенные или отмененные приемы пациентов, что привело к снижению числа новых диагнозов рака и задержке лечения. Пациенты с установленным раком, подозрением на рак или с риском развития рака особенно уязвимы во время этой пандемии по двум основным причинам: (а) отсрочка скрининга или последующих визитов к врачу негативно влияет на долгосрочные результаты, и (б) эти люди имеют более высокий риск более тяжелого течения COVID-19 из-за возраста и иммуносупрессии [8].

Число случаев и летальных исходов среди пожилых людей (> 65 лет) выше, и 8 из 10 человек, умерших от COVID-19 в США, были в возрасте 65 лет и старше. Более слабая иммунная система и наличие множественных сопутствующих заболеваний у пожилых пациентов повышают риск тяжелого течения COVID-19. Пожилой возраст является важным фактором риска, связанным со многими типами рака, и 25% новых диагностированных случаев рака приходится на людей в возрасте от 65 до 74 лет. Еще 24% и 19,6% приходится на возрастные группы 55-64 и 75-84 лет соответственно [16]. Это означает, что рак в большинстве случаев является возрастным заболеванием, и риск заболеть раком увеличивается с возрастом. COVID-19 негативно влияет на уязвимых больных раком в большей степени по сравнению с остальным населением из-за их возраста и подавления иммунной системы из-за цитотоксической терапии или самого рака [5].

Существуют некоторые состояния здоровья, такие как хроническая обструктивная болезнь легких, гипертония, сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет, которые могут увеличить восприимчивость к COVID-19 [17, 4]. Уместно рассматривать активный рак как один из факторов, который может повысить восприимчивость из-за ослабленного иммунитета состояния, которое он может вызвать. Эта ослабленная иммунная система, вызванная вирусом, является причиной проблемы, учитывая, что больные раком уже демонстрируют сильно ослабленную и измененную иммунную систему из-за специфических методов лечения рака, местоположения происхождения первичного заболевания и степени заболевания, что приводит их к состоянию с повышенным риском. Наряду с развивающейся пандемией, показатели заболеваемости среди больных раком показали более высокое число случаев тяжелых заболеваний. Недавно Liang et al. отметили, что пациенты с COVID-19 с раком показали более высокий риск и частоту возникновения тяжелых событий по сравнению с пациентами без рака [6]. Китайский центр по контролю и профилактике заболеваний сообщил, что 5,6% летальности среди пациентов с COVID-19 приходится на больных раком.

Пациентам с ослабленным иммунитетом трудно оставаться в безопасности от респираторных вирусных инфекций, что делает их более уязвимыми к COVID-19. Вирусная пневмония, например, способствовала 19% смертности у пациентов с ослабленным иммунитетом, включая пациентов с раком [7]. Ким и др. показали, что коронавирусная пневмония привела к 24% смертности с часто расширенным вирусным выделением у больных раком по сравнению с 3% у пациентов с нераком. В особенности, обычные коронавирусы были связаны с повышенным уровнем потребности в кислороде и случаями смертности у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями [11].

Лабораторные данные показали, что у госпитализированных пациентов с COVID-19 есть лимфопения, при этом у невыживших со временем развивается более тяжелая лимфопения [9] которая независимо индуцирует прогрессирование пневмонии среди пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями с респираторными вирусными инфекциями. Хорошо известно, что больные раком нуждаются в индивидуальном противоопухолевом лечении, таком как хирургическое вмешательство, химиотерапия, иммунотерапия, лучевая терапия и таргетное лечение. Стандартная противораковая терапия может эффективно повысить качество жизни и улучшить прогноз больных раком. Тем не менее, новые исследования показывают, что больные раком, инфицированные COVID-19, получающие систематическую противораковую терапию, подвергаются более высокому риску, чем те, кто не получает противоопухолевого лечения, особенно гематологические пациенты, получающие химиотерапию. Интересно, что есть также клинические исследования, убедительно свидетельствующие о том, что противораковое лечение не оказывает ухудшения клинических результатов. Таким образом, остается неясным, имеют ли онкологические больные COVID-19 более высокий риск неблагоприятных клинических исходов, получающих или не получающих противораковое лечение [2].

У выживших после рака, инфицированных SARS-CoV-2, также развилась повышенная тяжесть симптомов COVID-19 по сравнению с пациентами с COVID-19 без рака в анамнезе, что позволяет предположить, что механизмы иммунного надзора, возможно, не полностью восстановились у пациентов с раком в анамнезе, что приводит к ослаблению защиты от прогрессирования заболевания COVID-19. Помимо факторов, связанных с заболеванием и лечением, пожилой возраст многих онкологических больных является дополнительным фактором риска тяжелого течения COVID-19. В дополнение к тяжести заболевания, у онкологических больных тяжелые симптомы COVID-19 развивались быстрее, чем у пациентов без рака (среднее время до тяжелых событий: 13 дней *против* 43 дней). Кроме того, онкологические больные с COVID-19 дольше находились в больнице. В ретроспективном исследовании 35,7% пациентов с раком COVID-19 были выписаны через 13,5 дней, а 35,7% оставались в стационаре через 19 дней. Напротив, метаанализ показал, что средний показатель выписки неонкологических пациентов с COVID-19 составил 52% в течение 38-дневного периода. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что больные раком могут иметь повышенный риск заражения COVID-19 и худший прогноз [12].

Некоторые клинические и биологические особенности могут маскировать проявление COVID-19 у онкологических больных. Это случай гематологических злокачественных новообразований, при которых лабораторные результаты могут вводить в заблуждение. Однако больные раком нуждаются в постоянном уходе, а прохождение диагностических тестов или терапевтических вмешательств - не роскошь, тогда как их потенциальное воздействие COVID-19 может быть очень рискованным или даже смертельным [4].

Чтобы оценить отношение онкологов к лечению рака выделили три группы пациентов. В группу 1 вошли пациенты со всеми действиями, предпринятыми до подтверждения COVID-19: (а) отсроченное лечение пациентов с легкими симптомами, совместимыми с COVID-19 или недавним контактом с COVID-19; (б) лечение отложено по просьбе пациента; или (с) модификация лечения, неоадьювантная химиотерапия, прерванная для перехода к операции, или прекращение приема стероидов. В группу 2 вошли пациенты с (а) без модификации лечения (бессимптомные пациенты или лечение, считающееся срочным) или (б) с любым противоопухолевым лечением в течение 10 дней до диагноза COVID-19 или смерти. В 3-ю группу вошли пациенты, не проходившие системного лечения [13].

Социальное дистанцирование во время пандемии способствует ухудшению психического

здоровья, потере мотивации и снижению самооценки [14]. Недавний метаанализ показывает, что распространенность симптомов посттравматического стресса составляет 23,9% в общей популяции, а также 24,8% лиц, страдающих от психологического стресса [1]. Неудивительно, что эти различия усугубляются у больных раком. В работе из Китая отмечено, что среди 6213 больных раком у 23,4% была депрессия, у 17,7% — тревога, у 9,3% — посттравматическое стрессовое расстройство, а у 13,5% — враждебность [3]. Факторы, связанные с наличием проблем с психическим здоровьем у больных раком в этом исследовании, включали предыдущее расстройство психического здоровья, чрезмерное употребление алкоголя, беспокойство по поводу лечения рака во время COVID-19, чувство перегруженности COVID-19, а также те, кто страдает от усталости и боли. Эта сложная ситуация усугублялась тем, что только 1,6% пациентов обращались за психиатрической или психоневрологической помощью [10].

Усилия по вакцинации и связанная с этим тема о том, вырабатывается ли у выздоровевших от COVID-19 защитный иммунитет, привлекли большое внимание. Последнее влияет на то, можно ли с уверенностью считать, что люди с положительным результатом на антитела к SARS-CoV-2 имеют иммунитет и имеют незначительный риск заражения или передачи болезни. Были сообщения о пациентах, которые выздоровели от COVID-19 и имели рецидив положительного результата полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) примерно через месяц после первоначального диагноза, при этом только у одного пациента проявлялись значительные клинические симптомы, а у другого был легкий прерывистый кашель [18]. Но хотя он и не равен нулю, риск трансмиссивности или рецидива симптоматического заболевания у выздоровевших пациентов еще предстоит количественно оценить, а нехватка доступных в настоящее время сообщений о рецидивах в условиях пандемии предполагает, что он низок. Отдельный практический вопрос будет заключаться в том, докажут ли тесты на основе антител достаточную чувствительность и специфичность для выявления людей, у которых были бессимптомные инфекции, развился иммунитет и могут ли они вернуться к нормальной деятельности, не ставя под угрозу усилия по сдерживанию болезни.

Иммунитет может быть обусловлен антителами, клеточно-опосредованным иммунитетом или их комбинацией. Предыдущий опыт использования плазмы выздоравливающих пациентов для лечения тяжелых случаев первого SARS и MERS, а также ограниченный опыт работы с COVID-19 позволяют предположить, что только иммунитет, опосредованный антителами, клинически полезен даже во время острой инфекции. Опасения по поводу безопасности антител были высказаны на основании доклинических исследований вакцинации против SARS-CoV у хорьков, показавших гепатотоксичность, и вакцинации против вируса инфекционного перитонита кошек (другого коронавируса), приводящего к более тяжелому заболеванию, когда котята впоследствии были заражены этим вирусом. Хотя модели на животных могут не отражать взаимодействие хозяина и патогена у человека, природа антител к SARS-CoV и SARS-CoV-2, вероятно, различна, поскольку перекрестная нейтрализация не наблюдалась *in vitro*, а опыт работы с реконвалесцентной плазмой подтвердил. свидетельства об опосредованном антителами усилении инфекции у пациентов с острой инфекцией, потенциальный риск заслуживает внимания, если вакцинация предлагается для всего населения. Ответы Т-клеток также легко наблюдать у пациентов, которые выздоравливают от коронавирусной инфекции, а ответы Т-клеток памяти сами по себе были защитными у мышей с потенциальным преимуществом более длительного сохранения ответов Т-клеток памяти по сравнению с гуморальным иммунитетом [7]. Когда клинические данные о вакцинах-кандидатах станут доступны, больные раком могут столкнуться с другими соображениями относительно вакцинации, чем население в целом, особенно пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями, получающие лечение агентами, нацеленными на В-клетки, которые получают большую пользу от вакцин, вызывающих клеточно-опосредованный ответ, чем ответ антител.

Тем не менее, в отсутствие единой рекомендации, подходящей для всех, что маловероятно, поскольку рак генетически разнообразен и гетерогенен, процесс принятия решений и последующий план лечения индивидуальны и должны определяться (подлежит уточнению) в каждом конкретном случае. - в каждом конкретном случае, принимая во внимание множество факторов, включая риск рецидива рака, если терапия отсрочена, изменена или прервана, тип терапии (например, хирургическое вмешательство, лучевая терапия, химиотерапия,

ингибиторы контрольных точек и трансплантация стволовых клеток), степень сопутствующих заболеваний, сопутствующие лекарства, предпочтения пациента, отношения между врачом и пациентом, раса, возраст, количество завершенных циклов терапии и переносимость лечения [15].

Заключение. Можно констатировать, что большинство пациентов, умирающих от COVID-19, имели «основные патологии», т.е. тяжелые сопутствующие заболевания, течение которых обострялось в сочетании с вирусной инвазией. В свою очередь, и заражение вирусом SARS-CoV-2 сопровождалось на этом фоне тяжелым пневматическим исходом, что приводило к значительному увеличению смертности среди этих больных. Таким образом, вирус более опасен для людей с сопутствующими заболеваниями, чем для людей без болезни. Злокачественные новообразования, хроническое заболевание почек, ХОБЛ, ожирение, серьезные сердечные заболевания, серповидно-клеточная анемия и диабет 2 типа вызывают повышенный риск возникновения тяжелой реакции на инфицирование SARS-CoV-2.

Список литературы:

1. Aapro M, Lyman GH, Bokemeyer C, Rapoport BL, Mathieson N, Koptelova N, Cornes P, Anderson R, Gascón P, Kuderer NM. Supportive care in patients with cancer during the COVID-19 pandemic. // *ESMO Open*. 2021 Feb;6(1):100038. doi: 10.1016/j.esmoop.2020.100038.
2. Boettcher AN, Hammoud DA, Weinberg JB, Agarwal P, Mendiratta-Lala M, Luker GD. Cancer Imaging and Patient Care during the COVID-19 Pandemic. // *Radiol Imaging Cancer*. 2020;2(6):e200058. doi:10.1148/rycan.2020200058
3. Desai A, Gainor JF, Hegde A, Schram AM, Curigliano G, Pal S, Liu SV, Halmos B, Groisberg R, Grande E, Dragovich T, Matrana M, Agarwal N, Chawla S, Kato S, Morgan G, Kasi PM, Solomon B, Loong HH, Park H, Choueiri TK, Subbiah IM, Pemmaraju N, Subbiah V; COVID19 and Cancer Clinical Trials Working Group. COVID-19 vaccine guidance for patients with cancer participating in oncology clinical trials. // *Nat Rev Clin Oncol*. 2021 May;18(5):313-319. doi: 10.1038/s41571-021-00487-z.
4. Droller MJ. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. A Twenty-Fifth Anniversary History. // *Urol Oncol*. 2021 Sep;39(9):506-513. doi: 10.1016/j.urolonc.2021.01.024.
5. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. // *Mil Med Res*. 2020 Mar 13;7(1):11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0. PMID: 32169119; PMCID: PMC7068984.
6. Han HJ, Nwagwu C, Anyim O, Ekweremadu C, Kim S. COVID-19 and cancer: From basic mechanisms to vaccine development using nanotechnology. // *Int Immunopharmacol*. 2021 Jan;90:107247. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107247.
7. He Y, Ding Y, Cao B, Huang Y, Wang X. COVID-19 vaccine development from the perspective of cancer patients. // *Hum Vaccin Immunother*. 2021 Oct 3;17(10):3281-3287. doi: 10.1080/21645515.2021.1943988.
8. Vandenberg O, Martiny D, Rochas O, van Belkum A, Kozlakidis Z. Considerations for diagnostic COVID-19 tests. // *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar;19(3):171-183. doi: 10.1038/s41579-020-00461-z.
9. Klaassen Z, Wallis CJD. Assessing patient risk from cancer and COVID-19: Managing patient distress. // *Urol Oncol*. 2021 May;39(5):243-246. doi: 10.1016/j.urolonc.2021.01.023.
10. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, Li C, Ai Q, Lu W, Liang H, Li S, He J. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. // *Lancet Oncol*. 2020 Mar;21(3):335-337. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.

11. Liu C, Zhao Y, Okwan-Duodu D, Basho R, Cui X. COVID-19 in cancer patients: risk, clinical features, and management. // *Cancer Biol Med*. 2020 Aug 15;17(3):519-527. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0289.
12. Martin S, Kaeuffer C, Leyendecker P, Tuzin N, Tazi Y, Schaff-Wendling F, Kleinheny T, Husson-Wetzel S, Pamart G, Limacher JM, Clerc O, Dicop E, Kurtz JE, Barthélémy P, Gantzer J. COVID-19 in Patients with Cancer: A Retrospective Study of 212 Cases from a French SARS-CoV-2 Cluster During the First Wave of the COVID-19 Pandemic. // *Oncologist*. 2021 Sep;26(9):e1656-e1659. doi: 10.1002/onco.13831
13. Pathania AS, Prathipati P, Abdul BA, Chava S, Katta SS, Gupta SC, Gangula PR, Pandey MK, Durden DL, Byrareddy SN, Challagundla KB. COVID-19 and Cancer Comorbidity: Therapeutic Opportunities and Challenges. // *Theranostics*. 2021 Jan 1;11(2):731-753. doi: 10.7150/thno.51471.
14. Sha Z, Chang K, Mi J, Liang Z, Hu L, Long F, Shi H, Lin Z, Wang X, Pei X. The impact of the COVID-19 pandemic on lung cancer patients. // *Ann Palliat Med*. 2020 Sep;9(5):3373-3378. doi: 10.21037/apm-20-1662.
15. Tian Y, Qiu X, Wang C, Zhao J, Jiang X, Niu W, Huang J, Zhang F. Cancer associates with risk and severe events of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. // *Int J Cancer*. 2021 Jan 15;148(2):363-374. doi: 10.1002/ijc.33213.
16. Xu PP, Tian RH, Luo S. Risk factors for adverse clinical outcomes with COVID-19 in China: a multicenter, retrospective, observational study. *Theranostics*. 2020;10(14):6372-6383. doi:10.7150/thno.46833
17. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. // *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
18. Zong Z, Wei Y, Ren J, Zhang L, Zhou F. The intersection of COVID-19 and cancer: signaling pathways and treatment implications. // *Mol Cancer*. 2021 May 17;20(1):76. doi: 10.1186/s12943-021-01363-1.