Южно-Российский онкологический журнал. 2025. Т. 6, № 2. С. 22-31
https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-2-3
https://elibrary.ru/kxayrc
3.1.6. Онкология, лучевая терапия
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

BY 4.0

Вирусные инфекции у онкологических больных на этапах противоопухолевого лечения

Т. А. Зыкова[1], Д. А. Розенко[1], Н. Н. Попова[1,2]✉, Е. А. Соловова[1], Ю. Ю. Козель[1], А. В. Шульга[1]

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
[2] ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
✉ natalyaanest@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Провести анализ случаев проявления вирусной инфекции у онкологических пациентов на этапах противоопухолевой терапии.
Пациенты и методы. Был проведен ретроспективный анализ историй болезни 50 больных с признаками острой дыхательной недостаточности (I–III ст.), госпитализированных в отделение анестезиологии и реанимации в 2017–2020 гг. Из них 34 ребенка и 16 взрослых. Исследовали мокроту, трахеобронхиальный аспират, кровь на наличие вирусных агентов.
Результаты. Вирусная инфекция была подтверждена у 35 (70 %) больных. При проведении химиотерапии (ХТ) она развивалась чаще, чем в раннем послеоперационном периоде (72,2 % vs 64,3 %, $p > 0,05$), однако это положение справедливо лишь для общей группы больных. Среди детей вирусная инфекция была диагностирована только у пациентов, которым проводилась ХТ (71,9 % получавших ХТ, $p = 0,098$, $F = 0,13$), а у взрослых одинаково часто (по 75 %) как в результате проводимой ХТ, так и после хирургического вмешательства. При раке легкого вирусная инфекция была подтверждена у 7 (100 %) больных, злокачественных новообразованиях малого таза – у 7 (63,6 %), костей, соединительной и мягких тканей – у 6 (66,7 %), гемобластозами – у 3 (75 %), опухолях центральной нервной системы – у 5 (71,4 %) больных. Герпесвирусная инфекция (ГВИ) была подтверждена у 15 (42,9 % от числа инфицированных), респираторно-вирусная (РВИ) – у 13 (37,1 %), а их сочетание – у 7 (20 %) больных. В целом можно отметить некоторое преобладание ГВИ над РВИ (22/62,9 % против 20/57,1 %, $p > 0,05$). Микст-инфекция с сочетанием от двух до четырех возбудителей и моноинфекция развивались одинаково часто: у 18 (51,4 %) и 17 (48,6 %) больных соответственно.
Заключение. Осложнения инфекционного характера являются важной составляющей современного противоопухолевого лечения. В этой связи необходимо проводить мониторинг спектра вирусных инфекций у онкологических пациентов с признаками развития респираторной дисфункции на этапах проведения противоопухолевой терапии. Правильная оценка ситуации позволит избежать развития критических последствий, сократить сроки госпитализации, улучшить течение и прогноз онкологического заболевания.

Ключевые слова: вирусная инфекция, респираторные осложнения, противоопухолевая терапия, дыхательная недостаточность

Для цитирования: Зыкова Т. А., Розенко Д. А., Попова Н. Н., Соловова Е. А., Козель Ю. Ю., Шульга А. В. Вирусные инфекции у онкологических больных на этапах противоопухолевого лечения. Южно-Российский онкологический журнал. 2025; 6(2): 22-31. https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-2-3, https://elibrary.ru/kxayrc

Для корреспонденции: Попова Наталья Николаевна – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: natalyaanest@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3891-863X
SPIN: 5071-5970, AuthorID: 854895
Scopus Author ID: 57215858399

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование проведено с разрешения Комитета по Этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 19 от 22.11.2021 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: работа проведена при поддержке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Статья поступила в редакцию 13.12.2024; одобрена после рецензирования 14.04.2025; принята к публикации 12.05.2025

© Зыкова Т. А., Розенко Д. А., Попова Н. Н., Соловова Е. А., Козель Ю. Ю., Шульга А. В., 2025

South Russian Journal of Cancer. 2025. Vol. 6, No. 2. P. 22-31
https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-2-3
https://elibrary.ru/kxayrc
ORIGINAL ARTICLE

Viral infections in cancer patients at the stages of antitumor treatment

T. A. Zykova[1], D. A. Rozenko[1], N. N. Popova[1,2]✉, E. A. Solovova[1], Yu. Yu. Kozel[1], A. V. Shulga[1]

[1] National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
[2] Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation
✉ natalyaanest@mail.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. To analyze cases of viral infection in cancer patients at the stages of antitumor therapy.
Patients and methods. We conducted a retrospective analysis of the medical histories of 50 patients with acute respiratory failure (I–III st.), hospitalized in the Department of anesthesiology and intensive care in 2017–2020. Of these, 34 are children and 16 are adults. Sputum, tracheobronchial aspirate, and blood were examined for the presence of viral agents.
Results. Viral infection was confirmed in 35 (70 %) patients. During CT, it developed more often than in the early postoperative period (72.2 % vs 64.3 %, $p > 0.05$), but this situation is true only for the general group of patients. In children, viral infection was diagnosed only on CT (71.9 % of those receiving CT, $p = 0.098$, $F = 0.13$), and in adults it was equally common (75 % each), both during CT and after surgery. In lung cancer, viral infection was confirmed in 7 (100 %), pelvic fever in 7 (63.6 %), bones, connective and soft tissues in 6 (66.7 %), hemoblastoses in 3 (75 %), central nervous system tumors in 5 (71.4 %) patients. Herpesvirus infection (HVI) was confirmed in 15 (42.9 % of the infected), respiratory viral infection (RVI) in 13 (37.1 %), and their combination in 7 (20 %) patients. In general, we note a slight predominance of HVI over RVI (22/62.9 % vs. 20/57.1 %, $p > 0.05$). Mixed infection with a combination of two to four pathogens and mono-infection developed equally frequently: in 18 (51.4 %) and 17 (48.6 %) patients, respectively.
Conclusions. Infectious complications are an important component of modern antitumor treatment. Therefore, it is necessary to monitor the spectrum of viral infections in cancer patients with signs of respiratory dysfunction at the stages of antitumor therapy. Proper assessment of the situation will help to avoid the development of critical consequences, reduce the time of hospitalization, and improve the course and prognosis of cancer.

Keywords: viral infection, respiratory complications, antitumor therapy, respiratory failure

For citation: Zykova T. A., Rozenko D. A., Popova N. N., Solovova E. A., Kozel Yu. Yu., Shulga A. V. Viral infections in cancer patients at the stages of antitumor treatment. South Russian Journal of Cancer. 2025; 6(2): 22-31. https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-2-3, https://elibrary.ru/kxayrc

For correspondence: Natalia N. Popova – Cand. Sci. (Med.), MD, anesthesiologist and resuscitator at the Anesthesiology and Resuscitation Department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation; Assistant of the Department of Oncology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation
Address: 63 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: natalyaanest@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3891-863X
SPIN: 5071-5970, AuthorID: 854895
Scopus Author ID: 57215858399

Compliance with ethical standards: the ethical principles presented by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013 were observed in the study. Informed consent was received from all participants of the study. The study was conducted with the permission of the Ethics Committee of the National Medical Research Centre for Oncology (Protocol No. 19 dated 11/22/2021). Informed consent was obtained from all participants in the study.

Funding: the work was carried out with the support of the National Medical Research Centre for Oncology

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article

The article was submitted 13.12.2024; approved after reviewing 14.04.2025; accepted for publication 12.05.2025

АКТУАЛЬНОСТЬ

На сегодняшний день успехи диагностики и терапии злокачественных новообразований имеют существенные результаты. В то же время применение стандартных подходов лечения не всегда приводит к ожидаемому эффекту, что служит предпосылкой для разработки персонифицированных подходов к терапии онкологических пациентов [1]. При этом следует учитывать роль осложнений, возникающих на фоне проведения противоопухолевого лечения, которые не только ухудшают качество жизни больных и провоцируют их отказ от проведения плановой терапии, но и вызывают серьезные функциональные нарушения организма, вплоть до жизнеугрожающих состояний, требующих своевременных и неотложных мероприятий [2]. В этой связи следует обратить особое внимание на изучение факторов риска развития негативных последствий при проведении комплексного противоопухолевого лечения. Известно, что онкологические больные составляют наиболее уязвимую группу и чаще других людей подвержены различным осложнениям, в том числе инфекционного характера [3]. Это связано с тем, что дефект иммунной системы спровоцирован развитием самой опухоли и более глубокими функциональными изменениями организма больного вследствие применения агрессивных курсов химиолучевой терапии, кортикостероидов и антимикробного лечения, а также обусловлен проведением расширенных и комбинированных хирургических вмешательств [4]. По данным Егорова А. Ю. (2019), инфекционные осложнения в 39–43 % случаев являются причиной смерти онкологических больных [5]. При этом смертность от респираторных осложнений достигает 27 % [6, 7].

В возникновении респираторных осложнений у этих больных участвуют многие вирусные агенты, такие как вирус гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный, аденовирус, риновирус, коронавирус, метапневмовирус и бокавирус человека [6–10]. С наибольшей частотой (60 %) диагностируется респираторно-синцитиальный (РС), вирус гриппа и риновирус [6]. Реже встречаются вирусы парагриппа, метапневмовирусы, бокавирусы и аденовирусы: частота их выявления у заболевших колеблется от 2 % до 10 % [6, 7]. Другие хорошо известные патогены, такие как цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), вирус простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ 1, 2), вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ6), также часто вызывают серьезные заболевания у онкологических больных, но не относятся к истинно респираторным. ЦМВ после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток встречался у 29 % больных, причем у 26,5 % вместе с РС, и, если пневмония при ЦМВ-моноинфекции развивалась у 31 %, то при коинфекции с РС в 2 раза чаще – у 68 % больных [11].

В данном контексте необходимо учитывать тот факт, что основная опасность респираторных вирусов заключается в их способности провоцировать развитие пневмонии и вторичных бактериальных осложнений. По данным Katsurada N. (2016), в исследовании пациентов старше 65 лет с диагнозом пневмония вирусные патогены были выявлены в 23 % случаев, при этом риновирусы (9,9 %) являлись наиболее частой причиной пневмонии, РС вирус был выявлен в 4,1 % случаев, вирусы гриппа в 3,9 % случаев [12]. Метааналитический обзор пациентов с пневмонией разных возрастных групп, проведенный в 2017 г. корейскими исследователями, показал, что триггером генерализованной бактериальной инфекции могут быть любые из представителей респираторных вирусов [13].

Следует подчеркнуть, что респираторные инфекции у пациентов с отягощенным преморбидным фоном, в том числе у онкологических больных с вторичным иммунодефицитом, мало предсказуемы и не всегда имеют благоприятный прогноз [5]. Как правило, вирус, проникая в слизистую оболочку дыхательных путей, оказывает цитопатическое действие на эпителиальные клетки, что приводит к полнокровию микроциркуляторного русла, отеку слизистого слоя, повышению проницаемости сосудов и переизбыточной выработке интерферона. Данные патологические изменения являются пусковым моментом стимуляции транзиторной микробиоты, когда имеет место разрушение мембран эпителиальных клеток и высвобождение фосфолипидов с активацией процессов метаболизма арахидоновой кислоты. Происходит усиленная выработка брадикинина, лейкотриенов, повышается активность цитокинов и нейтрофилов. Усугубляет вторичное микробное поражение адгезия нескольких патогенных микроорганизмов на слизистой оболочке дыхательных путей, которая происходит в результате снижения в мукоцеллюлярном секрете концентрации иммуноглобулина А, лактоферрина, интерферона и лизоцима. В совокупности происходит снижение противовирусной

и антибактериальной активности с неконтролируемым воспалением, нарушением вентиляции и развитием гипоксии [14]. В результате повреждение респираторного эпителия и микроциркуляторного русла ведет к стремительному развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), что фактически становится причиной гибели каждого третьего больного [15].

Весьма очевидно, что вирусы являются причиной развития цепи патологических трансформаций, которые в дальнейшем способны привести к развитию тяжелых системных осложнений. При этом полномасштабное поражение от вирусной инфекции оценить практически невозможно, поскольку данные статистики смертности от пневмоний бактериального характера фактически не учитывают роль вирусного этиологического аспекта в качестве провокатора развития вторичной инфекции [14].

Ежегодно увеличивается количество исследований, посвященных проблеме бактериальной инфекции в различных группах пациентов с многообразием патологических состояний, мер профилактики и лечения [14]. Вместе с тем практически нет публикаций о проблеме развития и течения вирусных инфекций у онкологических пациентов на этапах противоопухолевого лечения.

Цель исследования: провести анализ случаев проявления вирусной инфекции у онкологических пациентов на этапах противоопухолевой терапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено при согласии пациентов или их представителей на обработку персональной информации и использование полученного биологического материала для научных целей (протокол № 19 от 22.11.2021 г.). Проведен ретроспективный анализ историй болезни 50 больных с признаками острой дыхательной недостаточности (ОДН) (I–III ст.), госпитализированных в отделение анестезиологии и реанимации (АРО) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2017–2020 гг. Из них 34 ребенка в возрасте 7,0 ± 5,7 лет и 16 взрослых в возрасте 61 ± 15,3 года. Наиболее представленными были злокачественные новообразования (ЗНО) малого таза и забрюшинного пространства – 11 (22 %), костей, соединительной и мягких тканей – 9 (18 %), легких – 7 (14 %), центральной нервной системы (ЦНС) – 7 (14 %), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 6 (12 %), гемобластозы – 4 (8 %). Остальные нозологии представлены в единичных случаях.

В раннем послеоперационном периоде находилось – 14 (28 %), лучевую терапию получали 2 (4 %), химиотерапию (ХТ) – 34 (68 %) больных. Степень тяжести критического состояния по шкале APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) у детей составила от 10 до 28, у взрослых от 18 до 26 баллов. Для определения степени ОДН учитывали показатели сатурации (SpO_2) и парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2). ОДН I ст. соответствовали показатели PaO_2 60–79 мм рт. ст. и SpO_2 90–94 %, II ст. – PaO_2 40–59 мм рт. ст. и SpO_2 75–89 %, III ст. – PaO_2 менее 40 мм рт. ст. и SpO_2 менее 75 %. Была проанализирована интенсивность исходных клинических симптомов: гипертермия (повышения температуры тела до субфебрильных или фебрильных цифр), синдром интоксикации (общая слабость, тошнота, головная и мышечная боль, судороги). Для обнаружения инфекционного компонента исследовали мокроту, трахеобронхиальный аспират, бронхоальвеолярный лаваж, назофарингеальные мазки, кровь. Взятие биологических образцов осуществляли в первые часы госпитализации больных в АРО. Выделение вирусной РНК/ДНК выполняли с помощью комплекта «Рибо-преп» (ФБУН ЦИИИЭ). Качественное определение РНК вируса гриппа A/B (*Influenza virus* A/B) и гриппа B, респираторно-синцитиального вируса (РС, *hRSv*, *Orthopneumovirus hominis*), метапневмовируса (*hMpv*), вирусов парагриппа 1, 2, 3 и 4 типов (*hPiV*), коронавирусов видов OC43, E229, NL63, HKUI (*hCov*), риновирусов (*hRv*), ДНК аденовирусов групп B, C и E (*hAdv*), бокавируса (*hBov*) и вируса простого герпеса 1, 2 типов (ВПГ 1, 2) выполняли с помощью наборов реагентов «АмплиСенс® *Influenza virus* A/B-FL», «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL», «АмплиСенс® HSV I, II-FL». Количественное определение ДНК ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ6 проводили с использованием наборов реагентов «АмплиСенс® EBV/ CMV/ HHV6A/B-скрин-FL» (ФБУН ЦНИИЭ). При выявлении ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ6 в крови этиологически значимым считали количество более 2 lg копий ДНК вируса/10^5 лейкоцитов, в нестерильных локусах – более 2000 копий ДНК вируса/мл. Расчет проводили в соответствии с инструкцией производителя. Также всем больным было проведено определение вирусоспецифических антител (АТ) классов M и G к ВПГ 1, 2, ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ6 в сыворотке крови методом ИФА (АО «Вектор-Бест»).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Microsoft Excel 2016 и Statistica 10 (StatSoft, Inc.). Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Вирусная инфекция (ВИ) была подтверждена у 35 (70 %) больных. У больных при проведении ХТ она развивалась чаще, чем в раннем послеоперационном периоде (72,2 % vs 64,3 %, различия не были статистически значимыми, $p > 0,05$), однако это положение справедливо лишь для общей группы больных. Среди детей ВИ была диагностирована только у пациентов, которым проводилась ХТ (71,9 % получавших ХТ, $p = 0,098$, $F = 0,13$), а у взрослых одинаково часто (по 75 %), как в результате проводимой ХТ, так и после хирургического вмешательства. При раке легкого ВИ была подтверждена у 7 (100 %) больных, ЗНО малого таза – у 7 (63,6 %), костей, соединительной и мягких тканей – у 6 (66,7 %), гемобластозами – у 3 (75 %), опухолями ЦНС – у 5 (71,4 %) больных. Реже всего ВИ была определена у больных злокачественными новообразованиями ЖКТ – у 2 (33,3 %). Герпесвирусная инфекция (ГВИ) была подтверждена у 15 (42,9 % от числа инфицированных), респираторно-вирусная (РВИ) – у 13 (37,1 %), а их сочетание – у 7 (20 %) больных. В целом можно отметить некоторое преобладание ГВИ над РВИ (22/62,9 % против 20/57,1 %, различия не были статистически значимыми, $p > 0,05$). Микст-инфекция с сочетанием от двух до четырех возбудителей и моноинфекция развивались одинаково часто: у 18 (51,4 %) и 17 (48,6 %) больных соответственно. Случаи микст-инфицирования были представлены в следующих сочетаниях:

- ВПГ 1, 2 + ВЭБ + *hRv* (1/18; 5,6 %);
- ВПГ 1, 2 + ВЭБ (2/18; 11,1 %);
- ВЭБ + ВГЧ6 (2/18; 11,1 %);
- ЦМВ + ВЭБ + ВГЧ6 (1/18; 5,6 %);
- ВПГ 1, 2 + грипп В (1/18; 5,6 %);
- *hRv + hCoV (HKU-1 / OC 42)* (1/18; 5,6 %);
- *hAdv + hRv* (1/18; 5,6 %);
- ВЭБ + ВГЧ6 + *hBv* + *hRv* (1/18; 5,6 %);
- ВГЧ6 + *hRv* (3/18; 16,7 %);
- грипп А + *hRSv* (1/18; 5,6 %);
- ВПГ 1, 2 + ВГЧ6 (1/18; 5,6 %);
- *hRSv* + *hCoV* (*NL-63 / 229E*) (1/18; 5,6 %);
- ВПГ 1, 2 + ЦМВ + ВЭБ + ВГЧ6 + *hRv* (1/18; 5,6 %);
- *hBv* + *hRv* (1/18; 5,6 %).

Респираторные вирусы циркулировали в популяции онкологических больных не только в период сезонного подъема заболеваемости ОРВИ с октября по март (61,9 %). Значительное число респираторных вирусов (31,8 %) было выявлено в период с апреля по сентябрь.

Закономерности распространения ВИ отличались у детей и взрослых. Вопреки ожиданиям, у детей они встречались несколько реже, чем у взрослых (23/67,6 % против 12/75 %, различия не

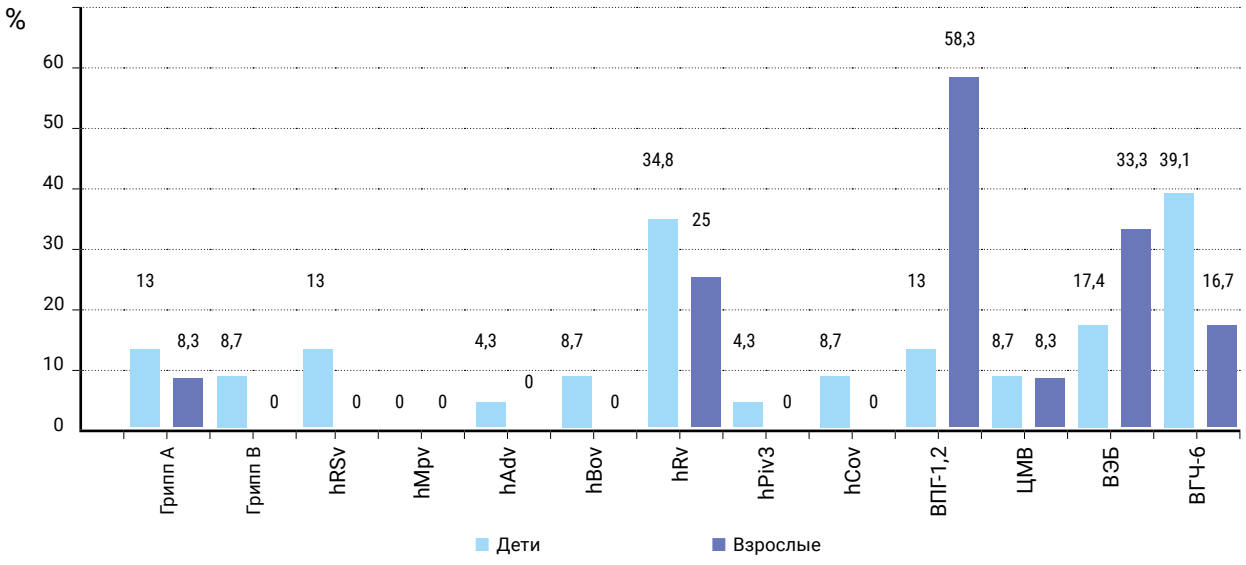

Рис. 1. Частота выявления вирусных инфекций у онкологических больных в зависимости от возраста

были статистически значимыми, $p > 0,05$). У детей преобладали респираторные вирусы (16/69,6 % против 12/52,2 %, различия не были статистически значимыми, $p > 0,05$) и микст-инфекции (14/60,9 % против 9/39,1 %, различия не были статистически значимыми, $p > 0,05$). Напротив, у взрослых чаще были обнаружены герпесвирусы (10/83,3 % против 4/33,3 %, $p = 0,018$, $F = 0,0257$) и моно-инфекции (8/66,7 % против 4/33,3 %, различия не были статистически значимыми, $p > 0,05$). Отличался и спектр возбудителей: у детей преобладали риновирусы (34,8 %) и ВГЧ6 (39,1 %), при этом спектр респираторных вирусов был достаточно широк (грипп А и В, РС, аденовирус, бокавирус, вирус парагриппа, сезонные коронавирусы). У взрослых также преобладал риновирус (25 %), но помимо него из группы респираторных был обнаружен только вирус гриппа А. Значительное преобладание было отмечено у вируса простого герпеса (58,3 %). Второй по частоте распространения ГВИ, и у детей (17,4 %), у взрослых (33,3 %) была инфекция, вызванная ВЭБ (рис. 1).

При сопоставлении лабораторных и клинических данных выявлены определенные тенденции возможного влияния ВИ на интенсивность развития патологических симптомов. Однако результаты не показали статистической значимости. Так, в общей популяции гипертермия (45,7 % с ВИ против 60 % без ВИ, различия не были статистически значимыми, $p > 0,05$) и интоксикация (65,7 % против 73,3 %, различия не были статистически значимыми, $p > 0,05$) чаще были у больных без вирусной инфекции. Напротив, критическое снижение сатурации при ОДН III ст. (45,7 % против 33,3 %, различия не были статистически значимыми, $p > 0,05$), дыхательная недостаточность I–II ст. (94,3 % против 33,3 %, $p = 0,058$, $F = 0,087$, а у детей 100 % против 72,7 %, $p = 0,028$, $F = 0,202$) и пневмония (диагноз подтвержден при рентгенологическом исследовании легких) (20,0 % против 13,3 %, различия не были статистически значимыми, $p > 0,05$) чаще развивались у больных с ВИ (рис. 2). И если первые четыре параметра развивались однонаправленно у детей и взрослых, то пневмония у взрослых была диагностирована только в группе с ВИ (33,3 % против 0 %, различия не были статистически значимыми, $p > 0,05$), а у детей, напротив, в группе с ВИ реже, чем без нее (13,0 % против 18,2 %, различия не были статистически значимыми, $p > 0,05$).

Помимо ДНК возбудителя, у 55,6 % больных были выявлены серологические маркеры острой ГВИ. Определение серологического статуса помогло определить, что у всех взрослых развивалась реактивация ГВИ на фоне предсуществующих иммуноглобулинов класса G. У детей было выявлено четыре случая первичной ГВИ, вызванной ВГЧ6. У двух больных она развилась в виде первичной моноинфекции, еще у двух – на фоне активации другой ГВИ.

В качестве примера развития критического респираторного осложнения у онкологическо-

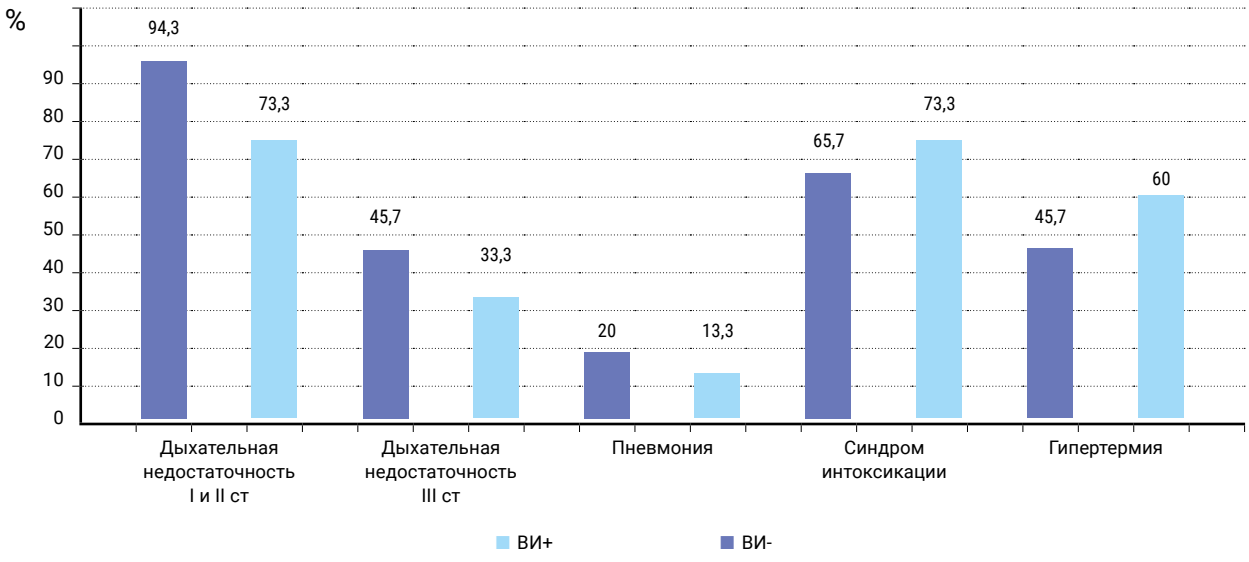

Рис. 2. Частота проявления клинических симптомов РВИ/осложнений в зависимости от наличия выявленных возбудителей у онкологических больных

го больного с вирусной микст-инфекцией приводим клинический случай. Больной К., 64 лет, обратился в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации с жалобами на периодические подъемы температуры тела и кашель. Установлен диагноз: (С34.1) Центральный рак левого легкого с поражением долевых и левого главного бронха pT4N2M0 stIIIb, кл.гр 2. Сопутствующий диагноз: ХОБЛ III стадии, тяжелая степень; ИБС, аритмический вариант, нарушения ритма по типу нормосистолической фибрилляции предсердий; ХСН IIA, ФК 2; Гипертоническая болезнь 3 стадии, риск 3. Больному проведена радикальная операция – пневмонэктомия слева. Лечение прошло без тяжелых хирургических и терапевтических осложнений. Однако после начала проведения химиотерапевтического лечения на четвертые сутки состояние больного резко ухудшилось, и с клинико-лабораторными признаками декомпенсированной дыхательной недостаточности больной был госпитализирован в отделение АРО. Диагностирован ОРДС единственного легкого на фоне прогрессирования фебрильной нейтропении. Основная клиническая симптоматика проявлялась дыхательной недостаточностью, гипоксемией и гемодинамической нестабильностью. При рентгенологическом исследовании выявлены участки консолидации с повышенной плотностью легочной ткани. В анализах газов артериальной крови зафиксировали гиперкапнический респираторный алкалоз, что демонстрировало значительные нарушения газообмена с неблагоприятным прогнозом. Одновременно, при лабораторном обследовании выявили: наличие лейкоцитоза до 23 × 10^9/л, на фоне существенного повышения маркеров системного воспаления в сыворотке крови – концентрация прокальцитонина – 2,1 нг/мл (норма – до 0,05), С-реактивный белок – 87,6 мг/л (норма 0–5), сывороточная концентрация IL-6–36 пг/мл (норма – до 7), а также повышение расчетных индексов интоксикации – лейкоцитарный индекс интоксикации – 5,8 у. е. (норма 1–1,6) и увеличение показателей нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения – 8,7 у. е. (норма 1–2,1), что интерпретировали как наличие эндогенной интоксикации средней степени тяжести, предположительно за счет присоединения бактериальных агентов. У пациента подтверждена респираторно-вирусная микст-инфекция. При исследовании трахеобронхеального аспирата обнаружены РНК риновируса, ДНК ВПГ 1, 2, ВЭБ в количестве 119 350 копий/мл. В крови выявлена ДНК ВЭБ и ВГЧ6 в количестве 1,9 и 2,1 lg копий ДНК в пересчете на 10^5 лейкоцитов соответственно. Помимо этого, при проведении микробиологического исследования обнаружена *Klebsiella pneumoniae*. Интенсивное лечение больного проводилось в рамках стандартных мер терапии. Для респираторной поддержки использовали пролонгированную инвазивную вентиляция легких. К сожалению, несмотря на неимоверные усилия, приложенные к спасению больного, избежать летального исхода не удалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Инфекции являются одними из наиболее важных осложнений у онкологических больных и часто угрожают жизни пациентов. С одной стороны, прогресс терапевтических стратегий привел к увеличению выживаемости и выздоровления онкологических больных, с другой – широкое использование химиотерапии и иммуносупрессивной терапии еще больше увеличило инфекционный риск для этих пациентов. При этом вирусные инфекции органов дыхания часто остаются недооцененными, несмотря на тяжесть клинической картины и связанное с ней влияние на продолжительность госпитализации и частоту летальности. Еще печальней, что единого подхода к скринингу, диагностике и тактике клинического ведения таких пациентов нет.

Данное исследование позволило не только установить значительную частоту участия вирусных патогенов в формировании респираторных нарушений у онкологических больных, получающих противоопухолевую терапию, но и выявить некоторые отличия в распространении вирусных поражений органов дыхания у детей и взрослых. Так, вирусные инфекции чаще выявлялись у взрослых, чем у детей; у взрослых преобладали герпес-вирусы и моноинфекции, а у детей респираторные вирусы и микст-инфекции. Большую частоту выявления респираторных вирусов при осложнениях у детей можно объяснить широким распространением их бессимптомного носительства у детей (от 22,2 % до 40,9 %, в среднем 30,9 %), что было показано в нашем раннем исследовании [16]. В состоянии

иммуносупрессии, возникающей в результате как самого заболевания, так и проводимой противоопухолевой терапии, начальное поражение верхних дыхательных путей в присутствии вируса может прогрессировать в заболевание нижних дыхательных путей (НДП).

Так же, как и другие исследователи [6, 17], мы установили, что в группе респираторных вирусов наибольшее распространение у взрослых и детей получили риновирусы, а у детей еще и респираторной-синцитиальный вирус. В то же время данное исследование отличается от других работ более широким спектром изученных вирусных агентов, а значит дает более полное представление об их распространенности. Как правило, в исследование включали либо респираторные, либо герпесвирусы, а из группы респираторных изучались только вирусы гриппа, РС и риновирусы.

В ходе исследования у 58,3 % взрослых в качестве этиологически значимого агента был выявлен ВПГ 1, 2 типов. В отделяемом НДП и крови ДНК ВПГ 1, 2 типов была обнаружена в 7,0 раз чаще, чем ЦМВ, в 1,8 раза чаще, чем ВЭБ и в 3,5 раза чаще, чем ВГЧ 6 типа. Эти результаты коренным образом отличаются от данных, представленных Aisenberg G. M. и соавт., которые считают, что пневмония, вызванная ВПГ, редко регистрируется у пациентов с солидными опухолями, а клиническое значение вируса в образцах НДП остается неизвестным, поскольку, по мнению авторов, он может бессимптомно выделяться у 5 % взрослых [18]. При этом авторы показывают, что пациенты с доказанной ВПГ-пневмонией чаще находились на искусственной вентиляции легких (100 % против 40 %), имели более длительную продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии (26 дней против 12), а летальность среди пациентов, получавших противовирусную терапию, была ниже, чем среди не получавших (16 % против 30 %).

В данном контексте, при проведении противоопухолевой терапии необходимо учитывать возможность реактивации латентных вирусных инфекций в качестве фактора риска развития тяжелых респираторных осложнений. Наши практические усилия направлены на возможность обеспечения полноценного противоопухолевого лечения всем больным без ограничения объема операций и с максимальным снижением риска развития осложнений. Приведенный клинический пример ярко демонстрирует ситуацию, когда патологическая активность инфекционных агентов возрастает при значительном ослаблении иммунного барьера и нарушении резервных сил организма на фоне опухолевого заболевания, агрессивного радикального хирургического и химиотерапевтического лечения. Микст вирусных агентов на фоне иммуноопосредованных процессов, несомненно, может является триггером критической респираторной дисфункции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осложнения инфекционного характера являются важной составляющей современного противоопухолевого лечения. В этой связи необходимо проводить мониторинг спектра вирусных инфекций у онкологических пациентов с признаками развития респираторной дисфункции на этапах проведения противоопухолевой терапии. Правильная оценка ситуации позволит избежать развития критических последствий, сократить сроки госпитализации, улучшить течение и прогноз онкологического заболевания.

Список источников

1. Кит О. И., Шатова Ю. С., Франциянц Е. М., Новикова И. А., Златник Е. Ю., Ващенко Л. Н. и др. Путь к персонифицированной тактике лечения больных раком молочной железы. Вопросы онкологии. 2017:63(5):718–721. EDN: ZXOKAR
2. Ушакова Н. Д., Тихонова С. Н., Розенко Д. А., Харагезов Д. А., Попова Н. Н. Терапевтический плазмообмен в упреждении послеоперационных осложнений при хирургическом лечении рака легкого с воспалительным компонентом (клиническое наблюдение). Международный научно-исследовательский журнал. 2024;(6(144)):1–8. https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.144.70, EDN: AXVCKH
3. Инфекции в онкологии. Под ред. Давыдова М. И., Дмитриевой Н. В. М.: Практическая медицина, 2009, 472 с.

4. Терещенко И. В., Григорьевская З. В., Петухова И. Н., Багирова Н. С., Винникова В. Д., Вершинская В. А. и др. Инфекционные осложнения, вызванные неспорообразующими анаэробными микроорганизмами, у онкологических больных. Актуальность проблемы. Сибирский онкологический журнал. 2020;19(4):146–151. https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-4-146-151, EDN: MREQCP
5. Егоров А. Ю. Проблема бактериальных осложнений при респираторных вирусных инфекциях. Microbiology Independent Research Journal. 2018;5(1);1–11. https://doi.org/10.18527/2500-2236-2018-5-1-1-1, EDN: VQWJLK
6. Fontana L, Strasfeld L. Respiratory Virus Infections of the Stem Cell Transplant Recipient and the Hematologic Malignancy Patient. Infect Dis Clin North Am. 2019 Jun;33(2):523–544. https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.02.004
7. Gabutti, G, De Motoli F, Sandri F, Toffoletto MV, Stefanati A. Viral Respiratory Infections in Hematological Patients. Infect Dis Ther. 2020 Sep;9(3):495–510. https://doi.org/10.1007/s40121-020-00313-6
8. Popescu CM, Ursache AL, Feketea G, Bocsan C, Jimbu L, Mesaros O, et al. Are Community Acquired Respiratory Viral Infections an Underestimated Burden in Hematology Patients? Microorganisms. 2019 Nov 2;7(11):521. https://doi.org/10.3390/microorganisms7110521
9. Han SB, Shin JA, Kim SK, Lee JW, Lee DG, Chung NG, et al. Respiratory Viral Infections in Children and Adolescents with Hematological Malignancies. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2019;11(1):e2019006. https://doi.org/10.4084/mjhid.2019.006
10. Hijano DR, Maron G, Hayden RT. Respiratory Viral Infections in Patients With Cancer or Undergoing Hematopoietic Cell Transplant. Front Microbiol. 2018;9:3097. https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03097
11. Yue C, Kang Z, Ai K, Xu D, Wu J, Pan Y, et al. Virus infection facilitates the development of severe pneumonia in transplant patients with hematologic malignancies. Oncotarget. 2016 Aug 16;7(33):53930–53940. https://doi.org/10.18632/oncotarget.10182
12. Katsurada N, Suzuki M, Aoshima M, Yaegashi M, Ishifuji T, Asoh N, et al. The impact of virus infections on pneumonia mortality is complex in adults: a prospective multicentre observational study. BMC Infect Dis. 2017 Dec 6;17(1):755. https://doi.org/10.1186/s12879-017-2858-y
13. Jung HS, Kang BJ, Ra SW, Seo KW, Jegal Y, Jun JB, et al. Elucidation of Bacterial Pneumonia-Causing Pathogens in Patients with Respiratory Viral Infection. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2017 Oct;80(4):358–367. https://doi.org/10.4046/trd.2017.0044
14. Гуров А. В., Мужичкова А. В., Юшкина М. А. Комплексный подход к лечению воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Лечебное дело. 2021;(3):23–28. https://doi.org/10.24412/2071-5315-2021-12356, EDN: QAJFTO
15. Ярошецкий А. И., Грицан А. И., Авдеев С. Н., Власенко А. В., Еременко А. А., Заболотских И. Б. и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера). 2020;(2):5–39. https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200215, EDN: KAMAJL
16. Шевякова Е. А., Зыкова Т. А., Великородная Л. А., Дурицкий М. Н., Шашкина Л. Ю., Коваленко В. А. Особенности выявления бессимптомного носительства возбудителей респираторных инфекций среди пациентов онкологического стационара. Сборник тезисов III Международного форума, посвященного 55-летию со дня основания ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России. Санкт-Петербург, 2022, 175–176 с.
17. Lehners N, Tabatabai J, Prifert C, Wedde M, Puthenparambil J, Weissbrich B, et al. Long-Term Shedding of Influenza Virus, Parainfluenza Virus, Respiratory Syncytial Virus and Nosocomial Epidemiology in Patients with Hematological Disorders. PLoS One. 2016;11(2):e0148258. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148258
18. Aisenberg GM, Torres HA, Tarrand J, Safdar A, Bodey G, Chemaly RF. Herpes simplex virus lower respiratory tract infection in patients with solid tumors. Cancer. 2009 Jan 1;115(1):199–206. https://doi.org/10.1002/cncr.24011

Информация об авторах:
Зыкова Татьяна Алексеевна – к.м.н., заведующая лабораторией вирусологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5345-4872, SPIN: 7054-0803, AuthorID: 735751, ResearcherID: U-3559-2019, Scopus Author ID: 58706924800

Розенко Дмитрий Александрович – к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5563-484X, SPIN: 4658-5058, AuthorID: 917988

Попова Наталья Николаевна ✉ – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3891-863X, SPIN: 5071-5970, AuthorID: 854895, Scopus Author ID: 57215858399

Соловова Елена Андреевна – биолог лаборатории вирусологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4232-6733, SPIN: 9595-7616, AuthorID: 920220, ResearcherID: U-3551-2019, Scopus Author ID: 57201476270

Козель Юлия Юрьевна – д.м.н., профессор, заведующая отделением детской онкологии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6681-3253, SPIN: 6923-7360, AuthorID: 732882, ResearcherID: AAZ-2780-2021, Scopus Author ID: 57221118516

Шульга Александр Вениаминович – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: http://orcid.org/0000-0003-2722-5640, SPIN: 7430-4810, AuthorID: 735049

Вклад авторов:
Зыкова Т. А – написание статьи;
Розенко Д. А. – научное редактирование;
Попова Н. Н. –дизайн исследования;
Соловова Е. А. – анализ результатов;
Козель Ю. Ю. – научное редактирование;
Шульга А. В. – клиническое сопровождение исследования.