

DOI: 10.26693/jmbs07.05.134

УДК 616.155.392.14 616-06

Ханюков О. О., Пісоцька Л. А.,

Бучарський О. В., Щукіна О. С.

РОЗВИТОК ЛЕЙКОЗУ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОЇ ІНФЕКЦІЇ COVID-19

Дніпровський державний медичний університет,
Дніпро, Україна

Мета – огляд літератури на предмет випадків розвитку лейкозу у здорових людей після перенесеної інфекції COVID-19 з описом власного спостереження.

Матеріал та методи дослідження. Під час проведення наукового пошуку було проведено огляд та проаналізовано 26 джерел сучасної зарубіжної літератури з використанням бази даних PubMed/MEDLINE щодо діагностики лейкемічного процесу у пацієнтів після перенесеної інфекції COVID-19. У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи.

Результати. Багато аспектів інфекції COVID-19, особливо її ускладнення та довгострокові наслідки для здоров'я, до них невідомі. Оpubліковані різні реактивні зміни в аналізі крові при перебігу лейкозу. Найбільш часто виявляли лейкоцитоз, лейкопенію, нейтрофіліоз, лімфоцитоз і лімфоцитопенію, тромбоцитопенію і рідко тромбоцитоз.

Виявлені зміни зазвичай не підлягали спостереженням у хворого. Є повідомлення про діагностику злоякісних новоутворень системи крові після недавнього зараження COVID-19. Звертає на себе наявність ознак несприятливого прогнозу для перебігу їх і відповіді на лікування.

Тому вивчення особливостей клінічної картини і кровотворення у таких хворих під час вірусної інфекції, а також при початкових проявах лейкозу є актуальним. В роботі наведені літературні дані та особистий клінічний випадок розвитку лейкемії після незадовго перенесеного SARS-CoV-2.

Описаний випадок розвитку гострого лейкемічного процесу відрізнявся блискавичним атипичним перебігом, неврологічною симптоматикою, панцитопенією в периферійній крові при госпіталізації, зміненою лінійною морфологією бластних клітин.

Висновки. За літературними даними лейкемічний процес після перенесеної інфекції COVID-19 частіше має гострий мієлоїдний варіант з дисплазією кровотворення, важким атипичним перебігом. Необхідним є гематологічне спостереження пацієнтів, які перенесли інфекцію COVID-19 за наявності онкоанамнезу або змінами в аналізі крові при одужанні від неї, доцільним є первинний контроль гемограми через 2-3 місяці.

Ключові слова: COVID-19, гематологічні ускладнення, лейкоз, клінічний випадок.

Вступ. Багато аспектів інфекції COVID-19, особливо її ускладнення та довгострокові наслідки для здоров'я, до цього часу залишаються невідомими. Оpubліковані повідомлення про різні реактивні зміни в аналізі крові під час перебігу лейкозу. Найчастіше виявлялись лейкоцитоз [1], лейкопенія [2, 3, 4], у лейкоцитарній формулі - нейтрофіліоз [5, 6], лімфоцитоз та лімфоцитопенія [3, 7], тромбоцитопенія та рідше тромбоцитоз [2, 8, 9].

Виявлені зміни, зазвичай, не підлягали моніторингу у пацієнта. Існують повідомлення про діагностику лейкозу після перенесеної незадовго до цього інфекції COVID-19. Тому вивчення особливостей клінічної картини та кровотворення у таких пацієнтів під час перебігу вірусної інфекції, а також при первинних проявах лейкозу, є актуальним.

Мета дослідження. Огляд літератури на предмет випадків розвитку лейкозу у здорових людей після перенесеної інфекції COVID-19 з описом власного спостереження.

Матеріал і методи дослідження. Під час проведення наукового пошуку було проведено огляд та проаналізовано 26 джерел сучасної зарубіжної літератури з використанням бази даних PubMed/MEDLINE щодо діагностики лейкемічного процесу у пацієнтів після перенесеної інфекції COVID-19. У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи.

Власне спостереження. В дослідженні прийняла участь пацієнтка, 71 рік, госпіталізована в терапевтичне відділення стаціонару 9ї міської клінічної лікарні, м. Дніпро у надважкому стані, яка 3 місяці тому перенесла інфекцію COVID-19, лабораторно підтверджену експрес-тестом на антиген SARS-CoV-2, а також ПЛР дослідженням на РНК SARS-CoV-2, тяжку форму, з кисневозалежною пневмонією, ДН II ст.

Усі дослідження проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.).

Також були дотримані вимоги «Інструкції про проведення судово-медичної експертизи» (наказ МОЗ України №6 від 17.01.1995), відповідно до вимог і норм, типовим положенням з питань етики МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., «Порядку вилучення біологічних об'єктів від померлих, тіла яких підлягають судово-медичній експертизі і патологоанатомічному дослідженню, для наукових цілей» (2018).

Результати дослідження та їх обговорення. Costa В.А. та співавтори [10] повідомляють про три випадки розвитку лейкемічного процесу у раніше здорових молодих пацієнтів 31-35 років, з нормальним аналізом крові, у яких клінічний прояв лейкозу з'явився приблизно через 2-3 місяці після зараження COVID-19. Перебіг ковідної інфекції у всіх був нетяжким з лихоманкою, ознобом, міалгією, аносмією, головним болем, легкою задишкою впродовж декількох днів. Через 3-10 днів захворювання було куповано у стаціонарі чи амбулаторно. У загальному аналізі крові в одному випадку була виявлена легка мікроцитарна гіпохромна анемія (гемоглобін – 120 г/л).

Звертає на себе увагу розвиток у них злоякісних гематологічних захворювань з несприятливим прогнозом для перебігу і відповіді на лікування. Це були Т-клітинний гострий лімфобластний лейкоз (Т-ГЛЛ), мієлодиспластичний синдром, гострий мієлоїдний лейкоз із трьохростковою дисплазією у кістковому мозку, що передбачає попередній мієлодиспластичний синдром.

У всіх пацієнтів на час виявлення хвороби крові був анемічний синдром з анемією різної тяжкості, тромбоцитопенія, у двох – лейкопенія з клінічними проявами слабкості, астенії. В одного пацієнта були осалгії та петехії на тілі, в одного – інфікування *Helicobacter pylori* з диспепсією. У всіх випадках гепатолієнального синдрому, лімфаденопатії на момент госпіталізації не було. У пацієнта з Т-ГЛЛ спостерігалось лейкемічне ураження центральної нервової системи (у спинномозковій рідині 21% бластних клітин).

Інші автори [11] привели випадок діагностики гострого мієлоїдного лейкозу у 61-річного чоловіка після одужання від інфекції COVID-19. Перебіг її був важким, з двостороннім пневмотораксом і пневмомедіастинумом. Пацієнт був виписаний у задовільному загальному стані із незначним лейкоцитозом (11,6 Г/л) в аналізі крові. Показники рівня гемоглобіну і кількості тромбоцитів були на нижній границі норми. Через 1,5 місяця був діагностований гострий лейкоз, що має морфологічні характеристики лімфоїдної лінії (ALL L3) або мієлоїдної лінії (AML M4), що також є прогностично несприятливим. Клінічна картина складалася з гастроентерологічного синдрому (блювота та біль

в епігастрії, водяна безкровна діарея), з втратою маси тіла та виснаженням. При аналізі периферійної крові – нормохромна мікроцитарна анемія легкого ступеня при важкій тромбоцитопенії (26 Г/л), бластоподібні клітини, характерні для мієлодиспластичного та мієлопроліферативного захворювання.

Звертає увагу, що прояви описаних випадків лейкозу включали значну клініку гастроентеропатії, анемічного синдрому. У аналізі крові частіше зустрічалися дво- або трьохросткова важка панцитопенія, дисплазія кістковомозкового кровотворення, невисока бластемія. Морфологічними варіантами гострого лейкозу частіше були мієлоїдні, Т-клітинний з важким перебігом.

Враховуючи поєднання швидкого розвитку цитопенії після одужання від COVID-19, автори [10] вказують положення, що в лейкемогенезі грає роль SARS-CoV-2. Ведуча роль в цьому відводиться дисбалансу ренін-ангіотензинової системи, викликаній SARS-CoV-2, яка запускає лейкемогенез з кількома механізмами. Він може взаємодіяти з ренін-ангіотензиною системою (РАС), яка, як передбачається, приймає участь в пухлинному кровотворенні [12, 13].

SARS-CoV-2 зв'язується з ангіотензинперетворюючим ферментом (АПФ2) [14]. АПФ2 має білок [15], який дозволяє вірусу проникати в клітини різних тканин, у тому числі кісткового мозку [16]. Це викликає зниження регуляції АПФ2 [10], що призводить до активації імунних клітин і пошкодження [18].

Аномальна імунна відповідь на вірусну інфекцію може запускати вторинні мутаційні події, сприяючи клінічному розвитку лейкемії [19].

Утворення ангіотензину-II може призвести до лейкемічної трансформації гемопоетичних клітин кісткового мозку. Передбачається, що ангіотензин-II діє як аутокринний фактор росту клітин при гострому мієлоїдному лейкозі [20]. На роль системи РАС в розвитку пухлинного росту вказують і результати інших дослідників [21-23].

Крім впливу SARS-CoV-2 на РАС, в його основі можуть лежати й інші механізми потенціального розвитку раку. Зокрема, COVID-19 був пов'язаний з виснаженням Т-клітин та активацією онкогенних шляхів, включаючи JAK-STAT, MAPK та NF-κB [24, 25].

У дослідженні 2016 року MaLauer et al. повідомили, що неструктурний білок коронавірусу (Nsp3) стабілізує фактори, збільшуючи RCHY1-опосередковану деградацію p53, пов'язану з апоптозом [26].

Автори досліджень зауважують, що незважаючи на ймовірність того, що зв'язок між випадками розвитку лейкозу після перенесеної інфекції

COVID-19 є випадковою, сучасні літературні дані представляють теоретичний механізм зв'язку з інфекцією SARS-CoV-2 та наслідком розвитку гематологічного злоякісного новоутворення у схильних пацієнтів [10].

Власне спостереження

Загальні та анамнестичні дані пацієнта. Жінка, 71 рік, госпіталізована в терапевтичне відділення стаціонару 9ї міської клінічної лікарні, м. Дніпро у надважкому стані. Контакт був утруднений через важкість стану. Відомо, що 3 місяці тому перенесла інфекцію COVID-19, лабораторно підтверджену експрес-тестом на антиген SARS-CoV-2, а також ПЛР дослідженням на РНК SARS-CoV-2, тяжку форму, з кисневозалежною пневмонією, ДН II ст. Рентгенологічно – ознаки двосторонньої пневмонії. Після проведеного лікування, яке включало в себе антибактеріальну, протизапальну, антитромботичну, симптоматичну терапію, спостерігалась позитивна клініко-рентгенологічна динаміка. Пацієнтка була виписана в задовільному стані.

В аналізі крові при виписці були анемія легкого ступеня (Hb 112 г/л, ер $3,6 \times 10^{12}$ /л), лейкопенія ($2,5 \times 10^9$ /л), ШОЕ 60 мм/г, відносний лімфоцитоз (47,7%), кількість тромбоцитів в межах норми (234×10^9 /л). У коагулограмі незначне збільшення рівня фібриногену (5,55 г/л). Показники печінкового та ниркового комплексу, загального білка – в нормі. В аналізі сечі незначна протеїнурія (0,053 г/л).

Стан погіршився за 2 тижні до надходження в стаціонар, коли підвищилась температура тіла до фебрильних цифр. За 6 днів до госпіталізації з'явилися кашель, слабкість. В загальному аналізі крові виявлена анемія 2-3 ступеня важкості (Hb 80 г/л). Сімейним лікарем призначено антибактеріальне, симптоматичне лікування. На фоні антибактеріальної терапії купована лихорадка, але посилилась слабкість, з'явилося запаморочення, погіршився апетит. За день до надходження в стаціонар миттєво з'явилися прояви енцефалопатії прогресуючого характеру, у зв'язку з чим пацієнтка була терміново госпіталізована. Експрес-тест на COVID-19 позитивний.

Об'єктивні дані. Загальний стан хворої дуже важкий. Температура тіла 37,6°C. Положення у ліжку пасивне. У свідомості, контакт малопродуктивний. Шкіра бліда. Множинні крововиливи гематомного типу по всій поверхні тіла. Лімфатичні вузли не збільшені. Аускультативно у нижніх відділах легень ослаблене везикулярне дихання. ЧДР 24 за хв. SpO₂ – 93%. Тони серця приглушені, ритм правильний. ЧСС 83 в хв. АТ 155/80 мм.рт.ст. Язик сухий. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка біля краю реберної дуги. Селезінка пальпується на 4 см нижче реберної дуги.

Результати додаткових методів дослідження

Аналіз крові: гемоглобін 69 г/л, еритроцити $2,2 \times 10^{12}$ /л, MCHC 377 г/л (норма до 360 г/л), MCH 30,9 пг (в межах норми), MCV 81,9 fl (в межах норми), лейкоцити 80×10^9 /л, юні нейтрофіли 1%, паличкоядерні нейтрофіли 2%, сегментоядерні нейтрофіли 5%, моноцити 1%, бластні клітини 87%, нормобласти 4: 100 лейкоцитів, клітини лейколізу 1-2. Бластні клітини мали морфологічні характеристики недиференційованих або плазмобластів (рис. 1).

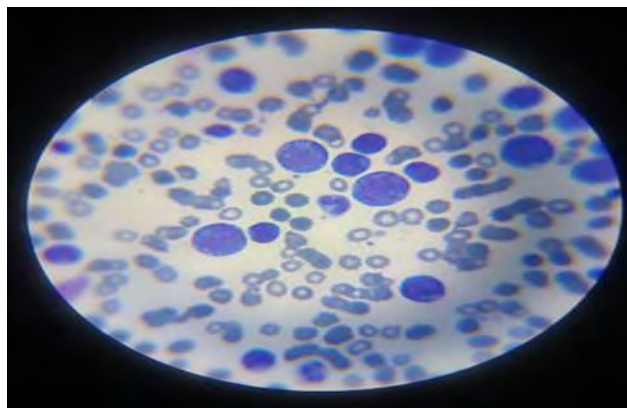


Рис. 1 – Мазок периферійної крові

Біохімічні дослідження: загальний білок 53,8 г/л, загальний білірубін 31,0 мкмоль/л, АЛТ 200 Од (норма 0-32 Од), АСТ 508,4 ед (норма 0-31 Од), лужна фосфатаза 357 Од (норма 35-104 Од), сироваткове залізо 42,5 мкмоль/л (норма до 34,5 мкмоль/л), сечовина 14,4 ммоль/л, азот сечовини 6,71 ммоль/л, залишковий азот 51,4 ммоль/л, креатинин 609 ммоль/л. У пацієнтки мала місце нирково-печінкова недостатність на фоні лейкозної інтоксикації, з великою вірогідністю специфічного ураження цих органів.

ЕКГ: синусова тахікардія, ЧСС 102 в хв., блокада правої гілки ЛНПГ.

КТ ОГК: КТ-картина більш відповідає двосторонній інтерстиціальній пневмонії вірусної етіології, КТ 1, ураження 5%

КТ головного мозку: КТ картина інволютивних змін головного мозку. Перивентрикулярний лейкоареоз. Атеросклероз внутрішньої сонної артерії.

Невропатолог: дисциркуляторна енцефалопатія III ст. змішаного ґенезу (судинна, інтоксикаційна) з когнітивними порушеннями.

Діагноз: Гострий недиференційований лейкоз.

Проводилась антибактеріальна, протизапальна (дексаметазон 8 мг внутрішньовенно), антисекреторна, антигіпертензивна, дезінтоксикаційна терапія. Незважаючи на інтенсивну терапію, пацієнтка померла у першу добу після госпіталізації.

Патологоанатомічні дані

Згідно з даними клініки та морфологічного обстеження, основним захворюванням померлої слід вважати гострий бластоклітиний лейкоз (були виявлені ознаки пухлинного ураження лімфатичних вузлів середостіння, шкіри, печінки, селезінки, легень, кісткового мозку та трубчастих кісток). Мазок-відбиток нативного кісткового мозку стегнової кістки виявив превалювання незрілих форм за типом лімфобластних. Захворювання супроводжувалось розвитком метапластичної анемії, геморагічного синдрому (тромбоцитопенії), що привело до смерті хворої.

Даний випадок розвитку гострого лейкоемічного процесу після незадовго перенесеної інфекції з COVID-19 і на фоні повторного її розвитку, відрізнявся блискавичним атипичним перебігом, неврологічною симптоматикою, панцитопенією в периферійній крові при госпіталізації, зміненою лінійною морфологією бластних клітин.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про можливі впливи інфекції

COVID-19 на розвиток гематологічних ускладнень [10-13, 19,20].

Висновки

1. Лейкемічний процес після перенесеної інфекції COVID-19 частіше мають гострий мієлоїдний варіант з дисплазією кровотворення, важким атипичним перебігом.
2. Необхідним є гематологічне спостереження пацієнтів, які перенесли інфекцію COVID-19 за наявності онкоанамнезу або змінами в аналізі крові при одужанні від нього, доцільним є первинний контроль гемограми через 2-3 місяці.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується провести моніторинг гематологічних досліджень за пацієнтами, які мали зміни в аналізі крові після перенесеної COVID інфекції, особливо з панцитопенією, не залежно від важкості перебігу хвороби, для визначення прогностичного значення показників гемограми в лейкозогенезі і своєчасної діагностики патології крові.

References

1. Lippi G, Plebani M. The critical role of Laboratory Medicine during coronavirus disease 2019 (covid-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med (CCLM)*. 2020;58(7):1063-9. PMID: 32191623. doi: 10.1515/cclm-2020-0240
2. Eastin C, Eastin T. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *J Emerg Med*. 2020;58(4):711-712. PMID: PMC7266766. doi: 10.1016/j.jemermed.2020.04.004
3. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Int Med*. 2020;180(7):934-943. PMID: 32167524. PMID: PMC7070509. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
4. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061. PMID: 32031570. PMID: PMC7042881. doi: 10.1001/jama.2020.1585
5. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
6. Chen W, Lin Y, Huang H, Cai M, Lin D, Su M, et al. A Retrospective Study of the Epidemiologic and Clinical Characteristics of COVID-19 Among Hospitalized Patients in Quanzhou, China. *Infectious Microbes Dis*. 2021;3(1):32-40. PMID: PMC8011347. doi: 10.1097/IM9.0000000000000048
7. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):846-848. PMID: 32125452. PMID: PMC7080116. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x
8. Lippi G, Plebani M, Henry B. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;506:145-148. PMID: 32178975. PMID: PMC7102663. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022
9. Qu R, Ling Y, Zhang Y, Wei L, Chen X, Li X, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol*. 2020;92(9):1533-1541. PMID: 32181903. PMID: PMC7228291. doi: 10.1002/jmv.25767
10. Costa B, da Luz K, Campos S, Lopes G, Leitão J, Duarte F. Can SARS-CoV-2 induce hematologic malignancies in predisposed individuals? A case series and review of the literature. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2022;44(1):26-31. PMID: 35075445. PMID: PMC8768508. doi: 10.1016/j.htct.2021.11.015
11. Nekooghadam SM, Moradi A, Karimi Toudeshki K, Pishgahi M. A Case of Acute Leukemia Following Remission of COVID-19 Infection; an Urge to Search for a Probable Association. *Arch Acad Emerg Med*. 2021 Jul 24;9(1):e51.

12. Lanza K, Perez L, Costa L, Cordeiro T, Palmeira V, Ribeiro V, et al. Covid-19: the renin-angiotensin system imbalance hypothesis. *Clin Sci*. 2020;134(11):1259-1264. PMID: 32507883. PMCID: PMC7276636. doi: 10.1042/CS20200492
13. Haznedaroglu I, Beyazit Y. Review: Pathobiological aspects of the local bone marrow renin-angiotensin system: a review. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2010;11(4):205-213. PMID: 20807797. doi: 10.1177/1470320310379876
14. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of covid-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1017-32. PMID: 32651579. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3
15. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-COV-2. *Nature*. 2020;581(7807):221-4. PMID: 32225175. PMCID: PMC7328981. doi: 10.1038/s41586-020-2179-y
16. Rivellese F, Prediletto E. ACE2 at the centre of COVID-19 from paucisymptomatic infections to severe pneumonia. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102536. PMID: 32251718. PMCID: PMC7195011. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102536
17. Zhang Y, Zeng X, Jiao Y, Li Z, Liu Q, Ye J, et al. Mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;193:110-115. PMID: 32535232. PMCID: PMC7274097. doi: 10.1016/j.thromres.2020.06.008
18. Cheng H, Wang Y, Wang G. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(7):726-730. PMID: 32221983. PMCID: PMC7317908. doi: 10.1002/jmv.25785
19. Greaves M. A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(8):471-484. PMID: 29784935. PMCID: PMC6986894. doi: 10.1038/s41568-018-0015-6
20. Ciftciler R, Haznedaroglu IC. Pathobiological interactions of local bone marrow renin-angiotensin system and central nervous system in systemic arterial hypertension. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Aug 7;11:425. PMID: 32903745. PMCID: PMC7438890. doi: 10.3389/fendo.2020.00425
21. Beyazit Y, Aksu S, Haznedaroglu IC, Kekilli M, Misirlioglu M, Tuncer S, et al. Overexpression of the local bone marrow renin-angiotensin system in acute myeloid leukemia. *J Natl Med Assoc*. 2007 Jan;99(1):57-63. PMID: 17304969. PMCID: PMC2569610
22. De la Iglesia Iñigo S, López-Jorge CE, Gómez-Casares MT, Lemes Castellano A, Martín Cabrera P, López Brito J, et al. Induction of apoptosis in leukemic cell lines treated with Captopril, trandolapril and losartan: A new role in the treatment of leukaemia for these agents. *Leuk Res*. 2009;33(6):810-6. PMID: 19010543. doi: 10.1016/j.leukres.2008.09.029
23. Kozako T, Soeda S, Yoshimitsu M, Arima N, Kuroki A, Hirata S, et al. Angiotensin ii type 1 receptor blocker telmisartan induces apoptosis and autophagy in adult t-cell leukemia cells. *FEBS Open Bio*. 2016;6(5):442-60. PMID: 27419050. PMCID: PMC4856423. doi: 10.1002/2211-5463.12055
24. Saini G, Aneja R. Cancer as a prospective Sequela of Long Covid-19. *BioEssays*. 2021;43(6):2000331. PMID: 33914346. PMCID: PMC8206711. doi: 10.1002/bies.202000331
25. 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;90:107247. PMID: 33307513. PMCID: PMC7709613. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107247
26. Ma-Lauer Y, Carbajo-Lozoya J, Hein MY, Müller MA, Deng W, Lei J, et al. P53 down-regulates SARS coronavirus replication and is targeted by the SARS-unique domain and PL pro via E3 ubiquitin ligase RCHY1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(35). PMID: 27519799. PMCID: PMC5024628. doi: 10.1073/pnas.1603435113

UDC 616.155.392.14 616-06

The Development of Leukemia after a Sustained COVID-19 Infection

Khaniukov O. O., Pisotska L. A., Bucharskyi O. V., Shchukina O. S.

Abstract. The purpose of the study was to review the literature on cases of leukemia in healthy people after the COVID-19 infection with a description of our own observation.

Materials and methods. 26 literature sources were reviewed and analyzed using the PubMed/MEDLINE database regarding diagnosis of the leukemic process in patients after COVID-19. Analytical and bibliosemantic methods were used in the research.

Results and discussion. Many aspects of the COVID-19 infection, especially its complications and long-term health consequences, are still unknown. Various reactive changes in blood tests during COVID-19 have been published. Leukocytosis, leukopenia, neutrophilia, lymphocytosis and lymphocytopenia, thrombocytopenia and rarely thrombocytosis were most often detected.

The detected changes were usually not observable in patients. There are reports of leukemia after a recent COVID-19. Therefore, studying the features of the clinical picture and hematopoiesis in such patients during a viral infection, as well as at the initial manifestations of leukemia, is relevant.

Costa B. and co-authors report cases of the development of the leukemic process in previously healthy young patients. Patients are aged 31-35 years with normal blood tests, in whom the manifestation of leukemia appeared approximately 2-3 months after COVID-19. The course of COVID-19 was not severe in all. Mild microcytaria was detected in one case of hypochromic anemia. The development of malignant hematological diseases in these patients with an unfavorable prognosis for the course and response to treatment attracts attention. These were T-cell acute lymphoblastic leukemia, myelodysplastic syndrome, acute myeloid leukemia with trigeminal dysplasia in the bone marrow, suggesting previous myelodysplastic syndrome. Nekooghadam S. M. and co-authors presented a case of acute myeloid leukemia in a man after recovery from COVID-19 after 1.5 months. The course of the infection was severe. The blood test showed slight leukocytosis.

Manifestations of the described cases of leukemia included clinical gastroenteropathy and anemic syndrome. Two- or three-fold severe pancytopenia and dysplasia were more common in the analysis of bone marrow hematopoiesis. Low blastemia was a feature.

Some authors suggest that SARS-Cov-2 plays a role in leukogenesis. The leading role in this is attributed to the imbalance of the renin-angiotensin system caused by the virus, which triggers leukogenesis in several mechanisms. An abnormal immune response to a viral infection can trigger secondary mutational events, contributing to the clinical development of leukemia.

In addition to the effect of SARS-CoV-2 on renin-angiotensin system, other mechanisms of the potential development of cancer may underlie it. In particular, COVID-19 has been associated with T-cell exhaustion and activation of oncogenic pathways, including JAK-STAT, MAPK, and NF- κ B. The coronavirus non-structural protein stabilizes factors by increasing RCHY1-mediated apoptosis-associated degradation of p53.

The case of an acute leukemic process described by us was distinguished by a rapid atypical course, neurological symptoms, pancytopenia in peripheral blood during hospitalization, and a changed linear morphology of blast cells.

Conclusion. According to the literature, the leukemic process after a sustained COVID-19 more often has an acute myeloid variant with hematopoietic dysplasia and a severe atypical course. Hematological monitoring of patients who have undergone COVID-19 in the presence of an oncology history or changes in the blood test during recovery from it is necessary. It is advisable to have a control of the hemogram after 2-3 months.

Keywords: COVID-19, hematological complications, leukemia, clinical case.

ORCID and contributionship:

Oleksii O. Khaniukov : 0000-0003-4146-0110 ^{A,E,F}

Lyudmila A. Pesotskaya : 0000-0003-3425-6509 ^{A,B,C,D,E,F}

Oleksandr V. Bucharskyi : 0000-0003-0543-0512 ^{B,C,D}

Olena S. Shchukina : 0000-0002-9543-1545 ^{C,D}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Olena S. Shchukina

Dnipro State Medical University,

Department of Internal Medicine No. 3

6, Vernadskoho St., Dnipro, 49000, Ukraine

tel. +380663830251, email shchukina.olena@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 12.08.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування