

УДК: 616.98[578.825-616.155.392]:614.876

І. С. Дягіль, І. В. Абраменко✉, З. В. Мартіна, Н. А. Голярник, В. В. Бриченко, А. В. Мовчан,
А. А. Чумак, Д. А. Базика

*Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії
медичних наук України», вул. Юрія Ілленка, 53, м. Київ, 04050, Україна*

ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОЇ ЛІМФОЦИТАРНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ НА ТЛІ ІНФЕКЦІЇ ВІРУСОМ SARS-COV-2

Мета – дослідити перебіг В-клітинної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ) у хворих, які перенесли інфекцію вірусом SARS-CoV-2 з урахуванням наявності в анамнезі впливу іонізуючого випромінювання.

Методи. Дослідження проведено в групі з 51 хворого на ХЛЛ, які знаходились на лікуванні у відділенні радіаційної гематології ННЦРМ в період з січня 2020 р. (початок епідемії інфекції SARS-CoV-2) до серпня 2023 р. Серед обстежених: 19 (37,3 %) учасників ліквідації наслідків аварії (ЛНА); 15 (29,4 %) мешканців територій, забруднених радіонуклідами; 17 (33,3 %) хворих, які не мали в анамнезі даних щодо впливу іонізуючого випромінювання (ІВ). Діагноз ХЛЛ встановлено на підставі клініко-гематологічних даних та результатів імунофенотипування клітин периферичної крові. Статистичні дослідження проведено з використанням програмного пакету SPSS software package, version 20.0.

Результати. У 14 хворих діагноз ХЛЛ встановлено вперше, у 7 з них ХЛЛ був діагностований через 2–17 міс. після перенесеної інфекції SARS-CoV-2. На відміну від хворих, які не перенесли коронавірусну інфекцію, особливостю перебігу ХЛЛ в них були виражена лімфаденопатія, яка в частині випадків супроводжувалась гіперлейкоцитозом, та необхідність раннього призначення терапії. 13 пацієнтів з раніше встановленим діагнозом перехворіли інфекцією SARS-CoV-2. У 7 (53,8 %) з них виникла потреба в початку специфічної протипухлинної терапії або розвинулась прогресія ХЛЛ. Повний курс вакцинації проти SARS-CoV-2 отримали 7 (13,5 %) пацієнтів. Згодом у 4 з них діагностовано інфекцію SARS-CoV-2, підтверджену позитивним ПЛР-тестом, у двох хворих виник рецидив основного захворювання протягом 1-2 міс. після вакцинації. Переважна більшість пацієнтів, у яких були виявлені ознаки впливу інфекції SARS-CoV-2 на перебіг ХЛЛ, належали до категорії постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС.

Висновки. Вперше охарактеризовані особливості перебігу ХЛЛ, яку діагностовано після перенесеної інфекції SARS-CoV-2. Встановлено негативний вплив інфекції SARS-CoV-2 на перебіг ХЛЛ у значної частини хворих (53,8 %). Питання щодо ефективності проведення вакцинації хворим на ХЛЛ залишається дискусійним.

Ключові слова: хронічна лімфоцитарна лейкемія, SARS-CoV-2, аварія на Чорнобильській АЕС.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2023. Вип. 28. С. 267–276. doi: 10.33145/2304-8336-2023-28-267-276

✉ Абраменко Ірина Вікторівна, e-mail: abramenko_iryana@ukr.net

I. S. Dyagil, I. V. Abramenko✉, Z. V. Martina, N.A. Golyarnic, V. V. Brychenko, A. V. Movchan, A. A. Chumak, D. A. Bazyka

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Yurii Illienka St., Kyiv, 04050, Ukraine

THE COURSE OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AFTER SARS-COV-2 VIRUS INFECTION

Objective – to investigate the course of B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL) in patients after SARS-CoV-2 virus infection taking into account anamnestic exposure to the ionizing radiation (IR).

Methods. The study was performed in a group of 51 CLL patients who were admitted to the Department of Radiation hematology of the National Research Center for Radiation Medicine of NAMS of Ukraine, Kyiv, from January 2020 (the beginning of SARS-CoV-2 epidemic) to August 2023. The group included 19 (37.3 %) clean-up workers of the Chernobyl NPP accident, 15 (29.4 %) inhabitants of radionuclide contaminated areas and 17 (33.3 %) IR non-exposed patients. The diagnosis of CLL was based on clinical history, lymphocyte morphology, and immunophenotypic criteria. Statistical studies were performed using the SPSS software package, version 20.0.

Results. The diagnosis of CLL was established for the first time in 14 patients, in seven of them, CLL was diagnosed after 2–17 months after SARS-CoV-2 infection. In contrast to patients who did not suffer from a coronavirus infection, they had pronounced lymphadenopathy, which in some cases was accompanied by hyperleukocytosis, and needed early treatment. Thirteen patients with a previously established CLL were diagnosed with COVID-19 by PCR test. In seven of them (53.8 %) starting treatment was needed, or CLL has progressed. Seven of 51 patients (13.5 %) were vaccinated against SARS-CoV-2. Then, four of them were diagnosed with SARS-CoV-2 infection, confirmed by a positive PCR test, and two patients had a relapse of CLL within 1-2 months after vaccination. Most of patients with signs of the influence of SARS-CoV-2 infection on CLL belonged to sufferers of the Chernobyl NPP accident

Conclusions. The clinical features of CLL that developed after SARS-CoV-2 were characterized firstly. The negative impact of SARS-CoV-2 infection on previously established CLL was established. The question about vaccination of CLL patients remains debatable.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, SARS-CoV-2, Chernobyl NPP accident.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2023;28:267-276. doi: 10.33145/2304-8336-2023-28-267-276

ВСТУП

З початком епідемії вірусної інфекції, обумовленої новими штамами коронавірусу групи SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, коронавірус 2, пов'язаний з важким гострим респіраторним синдромом; COVID-19 – coronavirus disease 2019), значна кількість досліджень була спрямована на вивчення перебігу інфекційного захворювання у хворих на онкологічні та онкогематологічні захворювання, зокрема у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію (ХЛЛ). В мультицентрічному дослідженні, проведеному у 42 лікувальних закладах США та країн ЄС в період з 20 лютого по 20 квітня 2020 р. (включено 198 пацієнтів), відзначено високий рівень тяжкого перебігу інфекції, що призводило до госпіталізації 90 % хворих, перебування в палатах інтенсивної терапії (35 %), проведення інтубації (33 %) та смертності (37 %). Розбіжності за цими показниками між пацієнтами, які отримували лікування з при-

INTRODUCTION

With the beginning of pandemic caused by SARS-CoV-2 coronavirus (SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), a significant amount of research is devoted to the course of COVID-19 (coronavirus disease 2019) in oncological and oncohematological patients, in particular in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). Poor outcomes related to coronavirus disease, which led to hospitalization of 90 % patients, intensive care unit admission and intubation (33 %), and mortality (37 %) was found in a multicenter international experience that was conducted in 42 medical centers of USA and Europe from February 20 to April 20, 2020 and included 198 CLL patients. No differences were found between patients who received or did not receive active CLL therapy. The authors noted that regardless of the stage of CLL and/or administra-

✉ Iryna V. Abramenko, e-mail: abramenko_iryana@ukr.net

воду ХЛЛ або ні, не визначено. Автори зазначають, що незалежно від стадії ХЛЛ, прийому хіміотерапевтичних препаратів, хворі на ХЛЛ належать до групи високого ризику щодо вірогідності смерті від коронавірусної інфекції [1]. Близькі дані були отримані й іншими авторами [2–4]. Пізніше, в період більш широкого розповсюдження штаму Омикрон, летальність хворих на ХЛЛ значно зменшувалась: з 23 % до 2 %, за даними дослідників з Данії [5].

Водночас, вплив коронавірусної інфекції на перебіг ХЛЛ досліджено недостатньо. В доступній літературі знайдено лише поодинокі дослідження. Так, Алі та співавт. [6] описали перший випадок ХЛЛ, яка була діагностована у 49-річного чоловіка одночасно з розвитком тяжкої коронавірусної інфекції. Lanza та співавт. [7] представили випадок розвитку моноклонального В-лімфоцитозу (загальний лейкоцитоз 17,48 Г/л, абсолютна кількість лімфоцитів 8,37 Г/л) з типовим для ХЛЛ імунофенотипом клітин ($CD5^+CD23^+CD20^{low}CD19^+CD43^+CD200^+$, клональна експресія лямбда легких ланцюгів імуноглобулінів), який розвинувся у 75-річного чоловіка через 48 годин після встановлення діагнозу коронавірусної інфекції. На момент госпіталізації кількість лейкоцитів була значно нижчою: лейкоцитоз 10,46 Г/л, абсолютна кількість лімфоцитів 4,56 Г/л, імунофенотипування клітин периферичної крові не проводилось. Через 2 місяці показники периферичної крові повернулися до норми, однак клональна популяція В-клітин збереглась. Saluja та співавт. [8] охарактеризували 55-річного чоловіка, госпіталізованого в клініку університету Арканзас, США, з пневмонією, обумовленою коронавірусною інфекцією, нейтрофільним лейкоцитозом (12 Г/л), в якого через 14 днів лікування була діагностована ХЛЛ з лейкоцитозом 78 Г/л, абсолютним лімфоцитозом та характерним для ХЛЛ імунофенотипом. В ретроспективному дослідженні, проведеному в Румунії, проаналізовані дані 40 хворих на ХЛЛ, які перенесли коронавірусну інфекцію в період з березня 2020 р. по березень 2022 р. В 15 хворих (37,5 %) розвинувся гіперлейкоцитоз, який персистував більш ніж місяць у 10 хворих. Семи пацієнтам, які раніше не потребували проведення терапії, розпочато специфічне лікування ХЛЛ [9].

Таким чином, метою нашого дослідження було: дослідити перебіг В-клітинної лімфоцитарної лейкемії у хворих, які перенесли інфекцію вірусом SARS-CoV-2, з урахуванням наявності в анамнезі впливу іонізуючого випромінювання (ІВ).

tion of chemotherapeutic drugs, the CLL patients are attributed to the high-risk group in terms of the probability of death from coronavirus infection [1]. Similar data were obtained by other authors [2–4]. [1]. Later, during the period of wider spreading of the omicron strain, the mortality rate of patients with CLL decreased significantly: from 23 % to 2 %, according to researchers from Denmark [5].

At the same time, the impact of coronavirus infection on the course of CLL has not been sufficiently studied. Only lonely studies were found in the available literature. Ali et al. [6] described the first case of CLL, which was diagnosed in a 49-year-old man simultaneously with severe coronavirus infection. Lanza et al. [7] presented a case of monoclonal B-lymphocytosis (a white blood cell count, WBC, 17.48 $\times 10^9/L$, lymphocytes 8.37 $\times 10^9/L$) with a typical CLL immunophenotype of cells ($CD5^+CD23^+CD20^{low}CD19^+CD43^+CD200^+$, clonal expression of lambda light chains of immunoglobulins), which developed in a 75-year-old man 48 hours after the diagnosis of coronavirus infection. Early, upon admission, the WBC was 10.46 $\times 10^9/L$, lymphocytes 4.56 $\times 10^9/L$, immunophenotyping of peripheral blood cells was not performed. Two months later the WBC and lymphocyte count had returned to normal, but clonal B cells were still present. Saluja et al. [8] reported a case of a 55-year-old man, hospitalized to the clinic of the University of Arkansas, who presented with COVID-19 pneumonia, neutrophilic leukocytosis (12.0 $\times 10^9/L$) and developed overt CLL after 14 days of hospitalization with a WBC 78.0 $\times 10^9/L$, absolute lymphocytosis with a typical immunophenotypic characteristics of CLL. In a retrospective study conducted in Romania, the data of 40 CLL patients who have suffered a coronavirus infection between March 2020 and March 2022 were analyzed. High WBC was identified in 15 patients (37.5 %), which persisted for more than a month in 10 patients. The CLL-specific treatment was initiated in seven patients in whom no medication was required until then [9].

Thus, the objective of our study was: to investigate the course of B-cell lymphocytic leukemia in patients infected with the SARS-CoV-2 virus, taking into account the history of exposure to ionizing radiation (IR).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проаналізовані клінічні дані 51 хворого на В-клітинну ХЛЛ, які знаходились на лікуванні у відділенні радіаційної гематології ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України» (ННЦРМ) в період з січня 2020 р. (початок епідемії інфекції SARS-CoV-2) до серпня 2023 р. Діагноз ХЛЛ встановлений на підставі клініко-гематологічних даних та результатів імунофенотипування клітин периферичної крові. Переважна більшість обстежених належала до категорії постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС: 19 (37,3 %) учасників ліквідації наслідків аварії (ЛНА); 15 (29,4 %) мешканців територій, забруднених радіонуклідами; 17 (33,3 %) хворих не мали в анамнезі даних щодо впливу (ІВ). Перелік обстежених пацієнтів залежно від перенесеної інфекції SARS-CoV-2 та вакцинації проти коронавірусу наведено в таблиці 1.

Статистичні дослідження проведені з використанням програмного пакету SPSS 20.0 (SPSS, Чикаго, Іллінойс). Усі значення р були двосторонніми, а значення $p < 0,05$ вважали статистично значущим.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Хворі на ХЛЛ, в яких діагноз встановлено після перенесеної інфекції SARS-CoV-2

В підгрупу хворих (підгрупа Ia), у яких ХЛЛ була діагностована після перенесеної інфекції SARS-CoV-2, увійшло 7 пацієнтів, всі чоловіки у віці від 45 до 81 року (середній вік $(61,42 \pm 5,07)$ років), двоє – учасники ЛНА. Тільки в одного хворого ХЛЛ була діагностована через два місяці після перенесеної COVID-19 пневмонії, в інших період між інфекцією SARS-CoV-2 і діагнозом ХЛЛ становив від 5 до 17 міс. (в середньому $(11,0 \pm 2,51)$ міс.). Перебіг коро-

MATERIAL AND METHODS

Clinical data of 51 CLL patients who were admitted to the Department of Radiation Hematology of the National Research Center for Radiation Medicine of National Academy of Medical Sciences of Ukraine (NRCRM), from January 2020 (the beginning of SARS-CoV-2 epidemic) to August 2023 were analyzed. The diagnosis of CLL was based on clinical history, lymphocyte morphology, and immunophenotypic criteria. The vast majority of examined patients belonged to sufferers of the Chernobyl NPP accident: at the nuclear power plant: 19 (37.3 %) clean-up workers, 15 (29.4 %) inhabitants of radionuclide contaminated areas and 17 (33.3 %) IR non-exposed patients. The list of examined patients depending on SARS-CoV-2 infection and vaccination against the coronavirus presented in Table 1.

Statistics were performed using the SPSS 20.0 software package (SPSS, Chicago, IL). All p values are two-sided, and p value < 0.05 was considered to be statistically significant.

RESULTS AND DISCUSSION

Patients with CLL diagnosed after a previous SARS-CoV-2 infection

The subgroup Ia included 7 patients with CLL diagnosed after a previous SARS-CoV-2 infection. All of them were men aged 45 to 81 years (mean age (61.42 ± 5.07) years), two patients were clean-up workers. Diagnosis of CLL was established 2 months after COVID-19 pneumonia only in one patients, in others the period between SARS-CoV-2 infection and the diagnosis of CLL was from 5 to 17 months (on average (11.0 ± 2.51) months). The

Таблиця 1

Обстежені хворі на хронічну лімфоцитарну лейкемію залежно від перенесеної інфекції SARS-CoV-2 та вакцинації проти коронавірусу

Table 1

Examined patients with chronic lymphocytic leukemia depending on the previous SARS-CoV-2 infection and vaccination against the coronavirus

Обстежені пацієнти Examined patients	Перенесли інфекцію SARS-CoV-2 With SARS-CoV-2 infection in anamnesis	Ознак перенесеної інфекції SARS-CoV-2 не виявлено Without detected signs of SARS-CoV-2 infection
Первинні хворі / primary patients	7	7
> вакциновані / vaccinated	2	0
> невакциновані / not vaccinated	5	7
Діагноз встановлений до початку 2020 року / CLL was diagnosed before 2020	13	24
> вакциновані / vaccinated	2	3
> невакциновані / not vaccinated	11	21

навірусної інфекції був тяжким у трьох пацієнтів (потребували стаціонарного лікування), інші проходили лікування вдома.

Порівняння проводили з підгрупою Ib, до якої входило також 7 пацієнтів, в яких ХЛЛ була діагностована в такий же період часу, однак ознак перенесеної коронавірусної інфекції не було. В підгрупу Ib входило 4 чоловіки, 3 жінки у віці від 59 до 77 років (середній вік $(66,85 \pm 2,37)$ років). Розбіжності за віком між підгрупами невірогідні ($p = 0,357$).

Як видно з даних таблиці 2, діагноз ХЛЛ у пацієнтів підгрупи Ia частіше був встановлений у розгорнутій стадії захворювання. У всіх хворих були ознаки генералізованої лімфаденопатії. У 4 пацієнтів, крім того, був високий ініціальний лейкоцитоз (40 Г/л ; $66,6 \text{ Г/л}$; 100 Г/л ; 125 Г/л). У трьох пацієнтів початком захворювання була виразна лімфаденопатія (переважно конгломерати лімфатичних вузлів середостіння та черевної порожнини до 14 см) при відносно невисокому лейкоцитозі ($9,4\text{--}12,82 \text{ Г/л}$). Водночас у периферичній крові була присутня моноклональна популяція В-клітин з імунофенотипом $\text{CD5}^+\text{CD23}^+\text{CD19}^+$, вміст якої перевищував 5 Г/л . Ці дані, а також результати гістологічного та імуногістологічного дослідження уражених лімфатичних вузлів (досліджені у двох хворих) відповідали критеріям постановки діагнозу «лімфома» з малих лімфоцитів в стадії лейкемізації/ХЛЛ.

Всім хворим підгрупи Ia при надходженні в стаціонар була призначена терапія за схемами з використанням ритуксимабу (R): R-СНОР (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисдин, преднізолон) – 4 пацієнти.

course of the coronavirus infection was severe in three patients (they required hospitalization), the others were treated at home.

Comparisons were made with subgroup Ib, which also included 7 patients with CLL diagnosed at the same time period, but there were no signs of previous coronavirus infection. Subgroup Ib included 4 men, 3 women aged 59 to 77 years (average age (66.85 ± 2.37) years). Differences in age between subgroups are improbable ($p = 0.357$).

The diagnosis of CLL in patients of subgroup Ia was more often established in the advanced stage of the disease (Table 2). All patients had signs of generalized lymphadenopathy. In addition, four patients had a high WBC ($40 \times 10^9/\text{L}$; $66.6 \times 10^9/\text{L}$; $100 \times 10^9/\text{L}$; $125 \times 10^9/\text{L}$). Three patients had marked lymphadenopathy (mainly conglomerates of mediastinal and abdominal lymph nodes up to 14 cm) with relatively low WBC ($9.4\text{--}12.82 \times 10^9/\text{L}$). At the same time, a monoclonal population of B-cells with immunophenotype $\text{CD5}^+\text{CD23}^+\text{CD19}^+$ was present in the peripheral blood, the content of which exceeded $5 \times 10^9/\text{L}$. These data, as well as the results of a histological and immunohistological examination of the affected lymph nodes (examined in two patients with marked lymphadenopathy) corresponded to the criteria for a diagnosis of lymphoma from small lymphocytes/CLL.

All patients of subgroup Ia upon admission to the hospital were prescribed chemotherapy including rituximab (R): R-CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) – 4 patients,

Таблиця 2

Окремі показники перебігу хронічної лімфоцитарної лейкемії у первинних хворих залежно від перенесеної коронавірусної інфекції в анамнезі

Table 2

Some features of chronic lymphocytic leukemia in primary patients depending on the history of coronavirus infection

Показники Features	Підгрупа Ia Subgroup Ia	Підгрупа Ib Subgroup Ib	Вірогідність розбіжностей p value
Стадія захворювання за Binet / Stage by Binet			
A	0	4	0,05
B	6	2	
C	1	1	
Гіперлейкоцитоз / Hyperleukocytosis	4	2	0,290
Лімфаденопатія / Lymphadenopathy			
> незначна (до 3 см) / insignificant (up to 3 cm)	0	5	0,01
> помірна (3–5 см) / moderate (3-5 cm)	3	2	
> виразна (більше 5 см) / marked (more than 5 cm)	4	0	
Тривалість періоду до початку терапії, медіана, міс. Time-to-treatment period, median, months	2 міс.	36 міс.	0,027

ти, R + хлорамбуцил – 1 пацієнт, R + бендамустин – 1 пацієнт. Її проведення супроводжувалось позитивним ефектом: зменшувались розміри лімфатичних вузлів, покращились показники периферичної крові та загальне самопочуття. Враховуючи короткий термін спостереження, висновки щодо досягнення ремісії захворювання у більшості пацієнтів зробити неможливо. Тільки в одного пацієнта був проведений повний курс хіміотерапевтичного лікування (6 курсів за схемою R-CHOP у зв'язку з великою пухлинною масою). Досягнуто часткову ремісію, однак через 7 місяців діагностовано рецидив захворювання. В підгрупі Ib потребували лікування 4 з 7 хворих, інших показань для її призначення не було (так звана група «Watch and wait»). Відповідно, тривалість періоду до необхідності призначення терапії, в цих пацієнтів була значно довшою ($p = 0,027$).

Таким чином, основною особливістю ХЛЛ, яка розвинулася у хворих після перенесеної коронавірусної інфекції, були виразна лімфаденопатія (розміри збільшених лімфатичних вузлів більш ніж 5 см, у трьох хворих – більше 10 см), яка в частині випадків супроводжувалась гіперлейкоцитозом (вище 40 Г/л), та необхідність раннього призначення терапії.

Хворі які перехворіли на інфекцію SARS-CoV-2, в яких діагноз ХЛЛ встановлений до початку епідемії (13 осіб)

Група обстежених пацієнтів з діагнозом ХЛЛ, встановленим до початку епідемії, які перехворіли на COVID-19, складалась переважно з осіб, постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС і включала: 6 учасників ЛНА, 5 мешканців територій, забруднених радіонуклідами, 2 осіб, які не мали в анамнезі впливу ІВ.

До захворювання на COVID-19 п'ять хворих не потребували проведення лікування (підгрупа «Watch and wait»), в чотирьох з них через 1-2 міс. після інфекції виникла необхідність призначення терапії через зростання кількості лейкоцитів та/або розмірів лімфатичних вузлів (троє учасників ЛНА, один – без впливу ІВ в анамнезі). Лише в одній пацієнтки погіршення стану не спостерігалось (терапія розпочата через 18 міс. після перенесеної інфекції)

Чотири пацієнти до SARS-Cov-2 інфекції знаходились у стані ремісії внаслідок раніш проведеного лікування. В одного хворого одразу спостерігалось стрімке зростання кількості лейкоцитів до 175 Г/л і рецидив автоімунної гемолітичної анемії, в іншого рецидив ХЛЛ розвинувся протягом 2 міс. після початку інфекції. У третього хворого відмічено пізній рецидив

R + chlorambucil – 1 patient, R + bendamustine, 1 patient. Therapy was accompanied by positive clinico-hematological effects: decrease in the size of lymph nodes, normalization of blood parameters and general condition. Considering the short period of observation, it is impossible to conclude regarding the achievement of CLL remission in the most of patients. Only one patient received a full course of chemotherapy treatment (6 courses according to the R-CHOP regimen due to a large tumor mass). A partial remission was achieved, but early relapse of the disease was diagnosed after 7 months. Four of seven patients from subgroup Ib needed treatment. The rest of patients did not have indications for prescribing therapy (approach «Watch and wait»). Respectively, period time-to-treatment was significantly longer in subgroup Ib ($p = 0.027$).

Thus, the main feature of CLL, which developed in patients after COVID-19 infection, was pronounced lymphadenopathy (the size of the enlarged lymph nodes is more than 5 cm, in three patients – more than 10 cm), which in some cases was accompanied by hyperleukocytosis ($> 40 \times 10^9/L$), and early treatment.

Patients with SARS-CoV-2 infection in which the CLL diagnosis was established before the beginning of epidemic (13 people)

This group of examined patients, in whom the CLL was diagnosed before the beginning of epidemic, mainly consisted of the Chernobyl NPP accident survivors and included 6 clean-up workers, 5 inhabitants of radionuclide contaminated areas, and two persons having no exposure to IR in their history.

Before SARS-Cov-2 infection five patients did not require treatment (subgroup «Watch and wait»), but 1–2 months after COVID-19 infection four of them needed starting treatment due to the growth of WBC and/or the size of the lymph nodes (three clean-up workers, and one IR non-exposed patient). Only one patient did not have changes in CLL course (therapy was started 18 months after the COVID-19 infection)

Four patients were in partial remission before SARS-Cov-2 infection. One patient had a rapid increase of WBC to $175 \times 10^9/L$ and a relapse of autoimmune hemolytic anemia immediately, one patient relapsed within 2 months after COVID-19 infection. In the third patient, a late relapse was noted six months after the COVID-19 infection

через півроку після перенесеного COVID-19 (загальна тривалість ремісії 81 міс.) у вигляді значного збільшення лімфатичних вузлів в коренях легень, парааортальних, міжаортокавальних при відсутності лейкоцитозу (лейкоцитоз 7,7 Г/л, відсоток лімфоцитів в формулі периферичної крові 28 %). Зазначені пацієнти належали до категорії постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС. На тривалості ремісії у однієї пацієнтки перенесена інфекція не відобразилась.

Інші четверо хворих перехворіли на SARS-CoV-2 в легкій формі на етапі проведення хімотерапевтичного лікування. Двоє пацієнтів отримували терапію за схемою R-COP, один – R + бендамустин, один – FCR (флударабін, циклофосфамід, ритуксимаб). Лікування було призупинено на період від 1 міс. до півроку, істотного погіршення стану пацієнтів не спостерігалось.

Всі хворі, яким діагноз ХЛЛ був встановлений до початку епідемії та які не хворіли на коронавірусну інфекцію, проходили планове лікування у відділенні. Особливостей перебігу захворювання в них не спостерігалось.

Таким чином, у значної частини хворих на ХЛЛ (53,8 %), за отриманими попередніми даними, після перенесеної коронавірусної інфекції виникає потреба у початку призначення специфічного лікування або спостерігається прогресія захворювання. Ці дані збігаються з результатами, отриманими румунськими дослідниками [9]. Важливо відмітили, що в нашому дослідженні переважна більшість пацієнтів, в яких були виявлені ознаки впливу інфекції SARS-CoV-2 на перебіг ХЛЛ, а саме шість з семи, належали до категорії постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС.

Наслідки вакцинації проти коронавірусної інфекції у хворих на ХЛЛ

За рекомендаціями, які підтримують Американське гематологічне товариство, Європейська гематологічна асоціація, ERIC (Європейська ініціатива з дослідження ХЛЛ), Національна онкологічна мережа США, всіх хворих на ХЛЛ в умовах розповсюдження інфекції SARS-CoV-2, слід вакцинувати якомога швидше, хоча кожен пацієнт повинен бути оцінений індивідуально і можливі винятки [10]. Разом з тим, в багатьох дослідженнях показано, що ефективність вакцинації цієї категорії осіб нижча, ніж у здорових осіб та у хворих на інші онкогематологічні захворювання, однак вона захищає пацієнта і у разі розвитку інфекції, перебіг ХЛЛ значно легший [11].

Серед обстежених нами хворих повний курс вакцинації проти SARS-CoV-2 отримали 7 (13,5 %)

(the total duration of remission was 81 months). It was noted a significant increasing of the lung's root, para-aortic, inter-aortocaval lymph nodes in the absence of hyperleukocytosis (WBC $7.7 \times 10^9/L$, 28 % lymphocytes in the peripheral blood). All these patients were sufferers of Chernobyl NPP accident. No influence of COVID-19 infection on duration of remission found in the only one patient.

The other four patients had SARS-CoV-2 infection in a mild form during chemotherapy treatment. Two patients received therapy according to the scheme of R-COP, one – R + bendamustine, one – FCR (fludarabine, cyclophosphamide, R). Treatment was discontinued for a period of one-six months, no significant deterioration of the patients' condition was observed.

All patients who were diagnosed with CLL before COVID-19 pandemic and who did not suffer from coronavirus infection underwent planned chemotherapy treatment. No features of CLL course were observed in them.

Thus, in a large part of CLL patients (53.8 % according to our preliminary data) after COVID-19 infection the administration of specific treatment was needed otherwise the CLL progression was observed. These data are in accordance with the results obtained by Romanian researchers [9]. It is important to note that in our study the majority of patients with signs of the influence of SARS-CoV-2 infection on CLL (namely six of seven) belonged to the Chernobyl NPP accident survivors.

Results of vaccination against coronavirus infection in CLL patients

According to recommendations supported by the American Society of Hematology, the European Hematology Association, ERIC (European Research Initiative for CLL), the National Comprehensive Cancer Network, all CLL patients in SARS-CoV-2 pandemic should be vaccinated as soon as possible, although each case should be assessed individually and exceptions are possible [10]. Yet, many studies showed that the effectiveness of vaccination in such patients is lower than that of healthy people and patients with other oncohematological diseases, but it protects the patient and in case of infection its course is much milder [11].

Among examined patients, only seven (13.5 %) patients received a full course of vaccination against

Таблиця 3
Результати вакцинації у хворих на ХЛЛ

Table 3
Results of vaccination CLL patients against coronavirus infection

Вакцина Vaccine	Кількість вакцинованих Number of vaccinated persons	Кількість захворілих на SARS-CoV-2 Number of persons with SARS-CoV-2 infection	Ускладнення вакцинації Complications of vaccination
CoronaVac	2	0	1 пацієнт – через 1 міс. після вакцинації прогресія ХЛЛ (стадія IV С, лейкоцитоз 146 Г/л, лімфаденопатія), початок лікування One patient – CLL progression and start of treatment one month after vaccination (IV C stage, WBC 146 × 10 ⁹ /L, lymphadenopathy)
Oxford-AstraZeneca	4	4	1 пацієнт – транзиторний підйом кількості лейкоцитів до 31,6 Г/л, з наступною нормалізацією One patient – a transient increasing of WBC up to 31.6 × 10 ⁹ /L with following normalization
Pfizer-BioNTech	1	0	Відразу рецидив захворювання, помер від ускладнень терапії Immediately relapse of CLL, death from complications of the therapy

пацієнтів (двоє з них до діагнозу ХЛЛ). Ефективність вакцинації була низькою: інфекцію SARS-CoV-2, підтвержену позитивним ПЛР-тестом, згодом було діагностовано у чотирьох осіб (57 % випадків серед вакцинованих). В таблиці 3 наведено детальні наслідки вакцинації. Принаймні у двох хворих розвинувся рецидив основного захворювання.

ВИСНОВКИ

1. За попередніми даними, ХЛЛ, який розвинувся у хворих після перенесеної коронавірусної інфекції, має певні особливості клінічної картини: виразна лімфаденопатія, яка в частині випадків супроводжується гіперлейкоцитозом, і необхідність раннього призначення терапії.
2. У значної частини хворих на ХЛЛ (53,8 %), за отриманими попередніми даними, після перенесеної коронавірусної інфекції виникла потреба у призначенні специфічного лікування або спостерігалась прогресія захворювання.
3. Питання щодо ефективності проведення вакцинації хворим на ХЛЛ залишається дискусійним, оскільки число спостережень було невеликим і зробити остаточні висновки на даний час неможливо.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Outcomes of COVID-19 in patients with CLL: a multicenter international experience / A. R. Mato, L. E. Roeker, N. Lamanna et al. *Blood*. 2020. Vol. 136, no. 1. P. 1134-1143. doi: 10.1182/blood.2020006965.
2. Covid-19 in patients with chronic lymphocytic leukemia: clinical outcome and B- and T-cell immunity during 13 months in consecutive patients / L. Blixt, G. Bogdanovic, M. Buggert et al. *Leukemia*. 2022. Vol. 36, no. 2. P. 476-481. doi: 10.1038/s41375-021-01424-w.

SARS-CoV-2 (two of them before the diagnosis of CLL). Vaccination efficiency was low: SARS-CoV-2 infection, confirmed by a positive PCR test, was subsequently diagnosed in four people (57 % of vaccinated cases). the detailed results of vaccination are presented in Table 3. At least two patients developed a relapse of CLL soon after vaccination.

CONCLUSIONS

1. According to our preliminary data, CLL, which developed in patients after COVID-19 infection, has certain clinical features: pronounced lymphadenopathy, which in some cases is accompanied by hyperleukocytosis, and the need for early therapy
2. The starting treatment was needed or CLL has progressed after COVID-19 infection in a large part of patients (53.8 %) with a previously established CLL diagnosis.
3. The question about vaccination of CLL patients remains debatable, since the number of observations was small and it is currently impossible to do final conclusions.

REFERENCES

1. Mato AR, Roeker LE, Lamanna N, Allan JN, Leslie L, Pagel JM, et al. Outcomes of COVID-19 in patients with CLL: a multicenter international experience. *Blood*. 2020;136(10):1134-1143. doi: 10.1182/blood.2020006965.
2. Blixt L, Bogdanovic G, Buggert M, Gao Y, Hober S, Healy K, et al. Covid-19 in patients with chronic lymphocytic leukemia: clinical outcome and B- and T-cell immunity during 13 months in

3. Arellano-Llamas A. A., Vela-Ojeda J., Hernandez-Caballero A. Chronic lymphocytic leukemia in the SARS-CoV-2 pandemic. *Curr. Oncol. Rep.* 2022. Vol. 24, no. 2. P. 209-213. doi: 10.1007/s11912-022-01198-z.
4. COVID-19 in patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter analysis by the Czech CLL study group / M. Simkovic, P. Turcsanyi, M. Spacek et al. *Ann. Hematol.* 2023. Vol. 102, no. 4. P. 811-817. doi: 10.1007/s00277-023-05147-z.
5. Patients with CLL have a lower risk of death from COVID-19 in the Omicron era / C. U. Niemann, C. da Cunha-Bang, M. Helleberg et al. *Blood.* 2022. Vol. 140, no. 5. P. 445-450. doi: 10.1182/blood.2022016147.
6. Chronic lymphocytic leukemia concomitant with COVID 19: a case report / E. Ali, M. Badawi, E. Abdelmahmoud et al. *Am. J. Case Rep.* 2020. Vol. 21. e926062. doi: 10.12659/AJCR.926062.
7. A new diagnosis of monoclonal B-cell lymphocytosis with cytoplasmic inclusions in a patient with COVID-19 / L. Lanza, B. Korovesi, F. Barducchi et al. *Am. J. Hematol.* 2022. Vol. 97, no. 10. P. 1372-1373. doi: 10.1002/ajh.26582.
8. Emergence of chronic lymphocytic leukemia during admission for COVID-19: Cause or coincidence? / P. Saluja, N. Gautam, F. Amisha et al. *Cureus.* 2022. Vol. 14, no. 3. e23470. doi: 10.7759/cureus.23470.
9. Is COVID-19 infection a trigger for progression of CLL? / V. Popov, H. Bumbea, M. Andreescu et al. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022. Vol. 22. S260. doi: 10.1016/S2152-2650(22)01313-1.
10. Managing hematological cancer patients during the COVID-19 pandemic: an ESMO-EHA Interdisciplinary Expert Consensus / C. Buske, M. Dreyling, A. Alvarez-Larran et al. *ESMO Open.* 2022. Vol. 7, no. 2. e100403. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100403.
11. COVID-19 vaccination response and its practical application in patients with chronic lymphocytic leukemia / M. Shadman, C. Liu, K. Eakle et al. *Hemasphere.* 2022. Vol. 7, no. 1. e811. doi: 10.1097/HS9.0000000000000811.
- consecutive patients. *Leukemia.* 2022;36(2):476-481. doi: 10.1038/s41375-021-01424-w.
3. Arellano-Llamas AA, Vela-Ojeda J, Hernandez-Caballero A. Chronic lymphocytic leukemia in the SARS-CoV-2 pandemic. *Curr Oncol Rep.* 2022;24(2):209-213. doi: 10.1007/s11912-022-01198-z.
4. Simkovic M, Turcsanyi P, Spacek M, Mihalyova J, Ryznerova P, Maco M, et al. COVID-19 in patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter analysis by the Czech CLL study group. *Ann Hematol.* 2023;102(4):811-817. doi: 10.1007/s00277-023-05147-z.
5. Niemann CU, da Cunha-Bang C, Helleberg M, Ostrowski SR, Brieghel C. Patients with CLL have a lower risk of death from COVID-19 in the Omicron era. *Blood.* 2022;140(5):445-50. doi: 10.1182/blood.2022016147.
6. Ali E, Badawi M, Abdelmahmoud E, Kohla S, Yassin MA. Chronic lymphocytic leukemia concomitant with COVID 19: a case report. *Am J Case Rep.* 2020;21:e926062. doi: 10.12659/AJCR.926062.
7. Lanza L, Korovesi B, Barducchi F, Lorenzo A, Venturino E, Cappelli E, et al. A new diagnosis of monoclonal B-cell lymphocytosis with cytoplasmic inclusions in a patient with COVID-19. *Am J Hematol.* 2022; 97(10):1372-1373. doi: 10.1002/ajh.26582.
8. Saluja P, Gautam N, Amisha F, Safar M, Bartter T. Emergence of chronic lymphocytic leukemia during admission for COVID-19: Cause or coincidence? *Cureus.* 2022;14(3):e23470. doi: 10.7759/cureus.23470.
9. Popov V, Bumbea H, Andreescu M, Ofiteru G, Mihai F, Popescu M, et al. Is COVID-19 infection a trigger for progression of CLL? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022;22:S260. doi: 10.1016/S2152-2650(22)01313-1.
10. Buske C, Dreyling M, Alvarez-Larran A, Apperley J, Arcaini L, Besson C, et al. Managing hematological cancer patients during the COVID-19 pandemic: an ESMO-EHA Interdisciplinary Expert Consensus. *ESMO Open.* 2022;7(2):100403. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100403.
11. Shadman M, Liu C, Eakle K, Hiew HJ, Biondo JML, Ghia P, Mato AR. COVID-19 vaccination response and its practical application in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hemasphere.* 2022;7(1): e811. doi: 10.1097/HS9.0000000000000811.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Дягіль Ірина Сергіївна – доктор медичних наук, професор, завідувач відділення радіаційної онкогематології та трансплантації стовбурових клітин ННЦПМ, м. Київ, ORCID ID: 0000-0001-6643-4141

Абраменко Ірина Вікторівна – доктор медичних наук, головний науковий співробітник, лабораторія молекулярної біології, Інститут клінічної радіології ННЦПМ, м. Київ, ORCID ID: 0000-0001-1261-1680

Мартіна Зоя Володимирівна – кандидат медичних наук, завідувач відділення радіаційної гематології, ННЦПМ, м. Київ

Голярник Наталія Анатоліївна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу клінічної імунології, Інститут клінічної радіології ННЦПМ, м. Київ, ORCID ID: 0000-0002-8760-5859

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Iryna S. Dyagil – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Radiation Hematology and Stem Cell Transplantation Department, NRCRM, Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0001-6643-4141

Iryna V. Abramenko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Clinical Immunology, NRCRM, Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0001-1261-1680

Zoya V. Martina – Candidate of Medical Sciences, Head of Radiation Hematology Department, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Nataliya A. Golyarnic – Candidate of Biological Sciences, Senior Scientific Researcher, Department of Clinical Immunology, NRCRM, Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-8760-5859

Volodymyr V. Brychenko – postgraduate student, Department of Clinical Immunology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Бриченко Володимир Валерійович – аспірант відділу клінічної імунології, ІКР ННЦРМ

Мовчан Анна Вадимівна – лаборант відділу клінічної імунології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ

Чумак Анатолій Андрійович – доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, директор Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ, ORCID ID: 0000-0002-2117-6174

Базика Дмитрій Анатолійович – доктор медичних наук, професор, академік НАМН України, Генеральний директор ННЦРМ, м. Київ, ORCID ID: 0000-0001-9982-5990

Anna V. Movchan – laboratory assistant, Department of Clinical Immunology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Anatoliy A. Chumak – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Director of the Institution of Clinical Radiology of the NRCRM, Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-2117-6174

Dimitry A. Bazyka – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the NAMS of Ukraine, General Director of the NRCRM, Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0001-9982-5990

Стаття надійшла до редакції 23.08.2023

Received: 23.08.2023