

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-2-54-62>

# Диагностика оппортунистических инфекций при немелкоклеточном раке легкого

В.В. Агинова<sup>1</sup>, З.В. Григорьевская<sup>1</sup>, Н.В. Каражас<sup>2</sup>, И.Н. Петухова<sup>1</sup>, Н.Л. Пульнова<sup>2</sup>, Т.Н. Рыбалкина<sup>2</sup>, Л.А. Нелубина<sup>1</sup>, Н.С. Багирова<sup>1</sup>, Л.В. Черкес<sup>1</sup>, Р.Е. Бошнян<sup>2</sup>, М.Н. Корниенко<sup>2</sup>, И.В. Терещенко<sup>1</sup>, В.В. Бредер<sup>1</sup>, К.К. Лактионов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России; Россия, 123098 Москва, ул. Гамалеи, 18

**Контакты:** Виктория Викторовна Агинова [v.aginova@ronc.ru](mailto:v.aginova@ronc.ru)

**Цель исследования** – изучить видовой состав и частоту встречаемости возбудителей оппортунистических инфекций у онкологических больных с диагнозом «немелкоклеточный рак легкого» (НМРЛ), получающих химиотерапевтическое лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина.

**Материалы и методы.** В проспективное открытое одноцентровое исследование включена когорта пациентов с местно-распространенным или метастатическим НМРЛ, получающих лекарственную противоопухолевую терапию, в возрасте 18 лет и старше. Исследование носило наблюдательный характер. Конечная точка данного этапа исследования – определение относительного числа больных НМРЛ, имеющих хроническую инфекцию (пневмоцисты, вирус простого герпеса (ВПГ) 1, ВПГ-2, цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) и их сочетания).

**Результаты.** Антитела к герпетическим вирусам и/или пневмоцистам были выявлены у больных ( $n = 18$ ) с диагнозом НМРЛ в 100 % случаев. Титры антител, соответствующие активной инфекции, были более характерны для ВЭБ и ЦМВ, при этом маркеры ЦМВ-инфекции чаще регистрировали в титрах, соответствующих острой стадии заболевания, а ВЭБ – в стадии реактивации без явных клинических проявлений. В большинстве случаев определено смешанное инфицирование различными возбудителями: сочетание ВПГ-1 + ВЭБ + ЦМВ обнаружено у 55,5 % ( $n = 10$ ) больных; ВПГ-1 + ВЭБ + ЦМВ + ВГЧ-6 – в 33,3 % ( $n = 6$ ) случаев; ВПГ-1 + ВПГ-2 + ВЭБ + ЦМВ – в 5,5 % ( $n = 1$ ); ВПГ-1 + ВПГ-2 + ВЭБ + ЦМВ + ВГЧ-6 – также у 5,5 % ( $n = 1$ ) пациентов. При исследовании бронхоальвеолярного лаважа у 3 (42,8 %) из 7 обследованных пациентов были выявлены пневмоцисты.

**Заключение.** По результатам исследований сравнительно небольшой когорты пациентов при отсутствии клинических симптомов инфекции у больных НМРЛ выявлен высокий процент обнаружения антител IgG и IgM, являющихся маркерами оппортунистических инфекций и их сочетаний. Из бронхоальвеолярного лаважа в 42,8 % случаев выделены пневмоцисты. Необходима оценка полученных результатов у большего числа пациентов для определения подходов к профилактике и лечению оппортунистических инфекций.

**Ключевые слова:** онкологические больные, немелкоклеточный рак легкого, оппортунистические инфекции, герпетические вирусные инфекции, пневмоцисты

**Для цитирования:** Агинова В.В., Григорьевская З.В., Каражас Н.В. и др. Диагностика оппортунистических инфекций при немелкоклеточном раке легкого. Хирургия и онкология 2024;14(2):54–62.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-2-54-62>

## Diagnosis of opportunistic infections in non-small cell lung cancer

V.V. Aginova<sup>1</sup>, Z.V. Grigoryevskaya<sup>1</sup>, N.V. Karazhas<sup>2</sup>, I.N. Petukhova<sup>1</sup>, N.L. Pul'nova<sup>2</sup>, T.N. Rybalkina<sup>2</sup>, L.A. Nelubina<sup>1</sup>, N.S. Bagirova<sup>1</sup>, L.V. Cherkes<sup>1</sup>, R.E. Bosh'yan<sup>2</sup>, M.N. Kornienko<sup>2</sup>, I.V. Tereshchenko<sup>1</sup>, V.V. Breder<sup>1</sup>, K.K. Laktionov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

<sup>2</sup>The National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya, Ministry of Health of Russia; 18 Gamalei St., Moscow 123098, Russia

**Contacts:** Viktoria Viktorovna Aginova [v.aginova@ronc.ru](mailto:v.aginova@ronc.ru)

**Aim.** To investigate the species composition and frequency of opportunistic pathogens in cancer patients diagnosed with non-small cell lung cancer (NSCLC) receiving chemotherapeutic treatment at the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Russian Ministry of Health.

**Materials and methods.** A prospective open single-center study included a cohort of patients with locally advanced or metastatic NSCLC receiving drug antitumor therapy, aged 18 years and older. The study was observational in nature. The endpoint of this phase of the study was to determine the relative number of NSCLC patients with chronic infection (pneumocystis, herpes simplex virus (HSV) 1, HSV-2, cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), human herpes virus type 6 (HHV-6) and their combinations).

**Results.** Antibodies to herpes viruses and/or pneumocystis were detected in patients ( $n = 18$ ) diagnosed with NSCLC in 100 % of cases. Antibody titers corresponding to active infection were more characteristic for EBV and CMV, with CMV infection markers more often registered in titers corresponding to the acute stage of the disease, and EBV – in the re-activation stage without obvious clinical manifestations. In most cases, mixed infection with different pathogens was determined: combination of HSV-1 + EBV + CMV was found in 55.5 % ( $n = 10$ ) of NSCLC patients; HSV-1 + EBV + CMV + HHV-6 – in 33.3 % ( $n = 6$ ) of cases, HSV-1 + HSV-2 + EBV + CMV – in 5.5 % ( $n = 1$ ), HSV-1 + HSV-2 + EBV + CMV + HHV-6 also in 5.5 % ( $n = 1$ ) of patients. During bronchoalveolar lavage examination, pneumocystis were detected in 3 (42.8 %) out of 7 examined patients.

**Conclusion.** Based on the results of studies of a relatively small cohort of patients in the absence of clinical symptoms of infection in NSCLC patients, a high percentage of IgM and IgG antibodies, which are markers of opportunistic infections and their combinations, were detected. Pneumocystis was isolated from bronchoalveolar lavage in 42.8 % of cases. It is necessary to evaluate the results obtained in a larger number of patients to determine approaches to the prevention and treatment of opportunistic infections.

**Keywords:** cancer patients, non-small cell lung cancer, opportunistic infections, herpetic viral infections, pneumocystis

**For citation:** Aginova V.V., Grigoryevskaya Z.V., Karazhas N.V. et al. Diagnosis of opportunistic infections in non-small cell lung cancer. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2024;14(2):54–62. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-2-54-62>

## Введение

Пациенты с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) имеют высокий риск рецидивирующих инфекций, которые могут быть связаны как с самим онкологическим заболеванием, так и с сопутствующими факторами, такими как пожилой возраст, курение в анамнезе, наличие хронической обструктивной болезни легких и иммуносупрессии, обусловленной противоопухолевым лечением [1–3].

Предрасполагающими факторами развития оппортунистических инфекций (ОИ) у онкологических больных могут быть тяжелая нейтропения, нарушение функции нейтрофилов и дефекты В-, Т- или NK-клеток [4]. Химиотерапия (ХТ) и высокие дозы кортикостероидов способны инициировать значительную иммуносупрессию, тем самым увеличивая риск заражения или реактивации латентных инфекций. Химиотерапевтические препараты в индукционной и консолидационной ХТ могут провоцировать тяжелую длительную нейтропению, что может способствовать развитию бактериальных и грибковых инфекций, а также predisposing к реактивации герпесвирусов. [4]. Кроме того, ткань слизистой оболочки легких колонизирована разнообразными микроорганизмами, являющимися потенциальными этиологическими агентами инфекции [5]. Спектр инфекционных заболеваний у таких пациентов, возникающих до и во время противоопухолевого лечения, чрезвычайно широк и зависит от глубины иммуносупрессии. Раннее распознавание инфекционных процессов, определение возбудителей и назначение антимикробной терапии

имеют большое значение для этой сложной популяции пациентов [6].

Мониторинг инфекционных осложнений является неотъемлемой частью работы любой клиники, причем их основные возбудители, как правило, хорошо известны и специфичны в зависимости от профиля стационара. Так, в онкологической клинике часто возбудителями инфекционных осложнений выступают следующие грамотрицательные и грамположительные бактерии: *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, а также микроскопические грибы родов *Candida* и *Aspergillus*.

Мы решили сместить фокус исследований на выявление ОИ, в частности вирусных и грибковых, у пациентов онкологической клиники. К наиболее частым вирусным инфекциям у онкологических больных относят вирус простого герпеса 1-го (ВПГ-1) и 2-го типов (ВПГ-2), вирус ветряной оспы и внебольничные респираторные вирусы. Онкологические больные подвергаются повышенному риску реактивации ВПГ-1, ВПГ-2, что зависит от дозы и продолжительности цитотоксической ХТ [7]. Вместе с тем у больных, получающих интенсивную ХТ и иммунотерапию или лечение кортикостероидами, возможно развитие пневмоцистной пневмонии [8].

К перспективным направлениям изучения темы исследований относятся выявление причин частого развития вирусных инфекций у пациентов онкологической клиники, изучение потенциальной возможности данных инфекций затруднять или ограничивать

противоопухолевое лечение, разработка условий и алгоритмов терапии ОИ у онкологических больных.

**Цель исследования** — изучить видовой состав и частоту встречаемости возбудителей оппортунистических инфекций у онкологических больных с диагнозом НМРЛ, получающих химиотерапевтическое лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н. Н. Блохина.

### Материалы и методы

В открытое проспективное одноцентровое исследование включены пациенты с НМРЛ, получающие противоопухолевую терапию, готовящиеся к операции или после оперативного вмешательства, в возрасте 18 лет и старше. Общее состояние онкологического больного по шкале ECOG ≤1.

Диагностику и анализ результатов исследования проводили в соответствии с алгоритмом диагностики герпесвирусных инфекций (ГВИ) и пневмоцистоза, разработанным в лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи. Данный алгоритм позволяет своевременно выявлять и определять активную или латентную инфекцию.

С этой целью определяли маркеры: иммуноглобулины классов М (IgM) и G (IgG), индекс авидности IgG (степень сродства антител к антигенам, которая демонстрирует силу связывания антител с антигенами), а также антигены вируса и репродукцию вируса в культуре клеток. Для выявления антител IgM и IgG к герпесвирусам и пневмоцистам были исследованы образцы сывороток периферической крови методом иммуноферментного анализа (ИФА). Исследование включало определение титров указанных антител к ВПГ-1, ВПГ-2, цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна–Барр (ВЭБ), вирусу герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6). Для проведения тестов применяли стандартные наборы реагентов (ИФА на твердой фазе) производства АО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Для выявления антител к *Pneumocystis jirovecii* использовали набор реагентов (ИФА на твердой фазе) «ПневмоцистоСтрип», а для детекции пневмоцист — набор реагентов иммунофлуоресценции (НРИФ) «ПневмоцистоФлюоАгдиагностика» (производство Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, филиал «Медгамал», Россия).

Для обнаружения антигенов герпесвирусов исследовали лейкоциты периферической крови. Выявление общих антигенов герпесвирусов проводили с помощью НРИФ, применяя человеческие гипериммунные сыворотки, флуоресцирующий краситель изотиоцианат флуоресцеина (ФИТЦ-конъюгат) и краситель Эванса синий. Ранние антигены, репродукцию герпесвирусов выявляли быстрым культуральным методом (БKM)

на клеточных культурах Vero для детекции ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ и ВГЧ-6 и варианте фибробластных культур М-19 для ЦМВ, а также с помощью специфических иммуноглобулинов, меченных ФИТЦ-конъюгатом.

Выявление пневмоцист проводили морфологическим методом и НРИФ: 10 мл жидкости, полученной с помощью бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), центрифугировали при 1,5 тыс. об/мин, осадок разводили физиологическим раствором до нужной концентрации и готовили мазки (по 2 стекла на 1 пациента) для дальнейшего исследования. Окраску 1-го мазка проводили по методу Романовского–Гимзы и микроскопировали, другого — с помощью НРИФ и просматривали под люминесцентным микроскопом. При статистической обработке результатов исследований использовали метод расчета относительных величин с определением ошибки показателя при доверительном интервале (ДИ) 95 %.

### Критерии установления стадии герпесвирусной инфекции

Отсутствие IgM и IgG, а также отрицательный результат других маркеров инфекций, выявляемых посредством НРИФ, БKM и полимеразной цепной реакции (ПЦР), интерпретировали как отсутствие носительства ГВИ.

Иммуноглобулины класса М являются маркерами первичной ГВИ. Обнаружение изолированных антител класса IgM или их сочетания с антителами IgG к преданным белкам герпесвирусов и с низкоавидными антителами IgG при отсутствии поздних (высокоавидных) антител IgG свидетельствует о первичном инфекционном процессе.

Для острой инфекции характерно выявление изолированных антител класса М, или сочетанное выявление антител классов М и G, или сочетанное выявление антител класса М и антигенов возбудителя, а также сочетанное выявление IgM и IgG с обнаружением возбудителя и его антигенов (табл. 1).

Характеристики результатов лабораторных исследований, интерпретируемых как «реактивация» и «реконвалесценция», указаны в табл. 2 и 3 соответственно.

Интерпретация данных, указывающих на латентную инфекцию, представлена в табл. 4.

### Результаты исследований

С целью определения наличия ОИ в мае-июне 2023 г. было обследовано 18 пациентов с диагнозом НМРЛ в возрасте от 41 до 72 лет (средний возраст 56,5 года), которые находились на стационарном лечении в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина. Большинству больных (88,9 %,  $n = 16$ ) проводилась ХТ, в том числе 77,8 % ( $n = 14$ ) пациентов — ХТ 1-й линии, 5,5 % ( $n = 1$ ) — 2-й линии, 5,5 % ( $n = 1$ ) — 3-й линии. В процессе иммунотерапии находились 11,1 % ( $n = 2$ )

Таблица 1. Результаты исследований биологических материалов, характерные для острой инфекции  
Table 1. Results of studies of biological materials characteristic of acute infection

Стадия развития заболевания Stage of disease development		Маркеры инфекции и методы исследования Markers of infection and research methods						
		IgM (ИФА) IgM (ELISA)	IgG к предранним белкам (ИФА) IgG to early squirrels (ELISA)	IgG (ИФА) с определением индекса avidности IgG (ELISA) with determination avidity index	Поздние антигены (НРИФ) Late antigens (NRIF)	Ранние антигены (БКМ) Early antigens (BCM)	Репродукция вируса (БКМ) Virus reproduction (BCM)	ДНК (ПЦР) DNA (PCR)
Активная инфекция Active infection	Первичная очень ранняя инфекция (вирусемия) Primary very early infection (viremia)		–		–	+		+
	Ранняя инфекция Early infection	+	–/+	–	–	+	–	+
		+	+	Низкоавидные антитела в титре ниже диагностического Low-avidity antibodies with a titer below the diagnostic level	–	+	–	+
Острая первичная инфекция Acute primary infection	Разгар заболевания The height of the disease	+	+	Низкоавидные антитела в начальном диагностическом титре Low-avidity antibodies in the initial diagnostic titer	–	+ / –	+ / –	+
		+	+	Низкоавидные антитела в титре выше диагностического Low-avidity antibodies in a titer higher than diagnostic	+	–	+	+
	Конец заболевания End of the disease	+ / –	+	Низкоавидные антитела в диагностической сероконверсии Low-avidity antibodies in diagnostic seroconversion	+ / –	–	+ / –	+ / –

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: ИФА – иммуноферментный анализ, НРИФ – набор реагентов иммунофлуоресценции, БКМ – быстрый культуральный метод, ПЦР – полимеразная цепная реакция.

Note. Here and in the tables 2–4: ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay, NRIF – set of immunofluorescence reagents, BCM – rapid culture method, PCR – polymerase chain reaction.

Таблица 2. Результаты исследований биологических материалов, характерные для стадии реактивации  
Table 2. Results of studies of biological materials characteristic of the reactivation stage

Стадия развития заболевания Stage of disease development			Маркеры инфекции и методы исследования Markers of infection and research methods					
			IgM (ИФА) IgM (ELISA)	IgG (ИФА) с определением индекса avidности IgG (ELISA) with determination avidity index	Поздние антигены (НРИФ) Late antigens (NRIF)	Ранние антигены (БКМ) Early antigens (BCM)	Репродукция вируса (БКМ) Virus reproduction (BCM)	ДНК (ПЦР) DNA (PCR)
Активная инфекция Active infection	Реактивация Reactivation	Начало Start	+ / –	+ Высокоавидные антитела в диагностическом титре High-avidity antibodies in diagnostic titer	+ / –	– / +	+ / –	+
		Разгар Height	–	+ Высокоавидные антитела в титре, превышающем диагностическую сероконверсию High-avidity antibodies in a titer exceeding the diagnostic seroconversion	+	–	+	+

Таблица 3. Результаты исследований биологических материалов, характерные для стадии реконвалесценции  
Table 3. Results of studies of biological materials characteristic of the convalescence stage

Стадия развития заболевания Stage of disease development		Маркеры инфекции и методы исследования Markers of infection and research methods					
		IgM (ИФА) IgM (ELISA)	IgG (ИФА) IgG (ELISA)	Поздние антигены (НРИФ) Late antigens (NRIF)	Ранние антигены (БКМ) Early antigens (BCM)	Репродукция вируса (БКМ) Virus reproduction (BCM)	ДНК (ПЦР) DNA (PCR)
Реконвалесценция (завершение острой первичной инфекции или стадии реактивации) Convalescence (completion of acute primary infection or reactivation stage)		–	+ Высокоавидные антитела в диагностической сероконверсии High-avidity antibodies in diagnostic seroconversions	–	–	–	–

больных. Пневмоцисты определяли у 7 пациентов в возрасте от 56 до 79 лет (средний возраст 67 лет) в жидкости, полученной в процессе БАЛ. В результате проведенных исследований показано, что у 100 % больных с диагнозом НМРЛ выявлены антитела к герпетическим вирусам и/или пневмоцистам. Обобщенные результаты представлены в табл. 5.

Так, при анализе сыворотки крови у 100 % пациентов обнаружены антитела класса G (IgG) к ВПГ-1, из них у 55,5 % ( $n = 10$ ) в диагностическом титре, не превышающем сероконверсию, что свидетельствует о латентной инфекции (перенесенном ранее заболевании), а у 22,2 % пациентов инфекционный процесс находился в активной фазе (стадия реконвалесценции). Относительное число пациентов, у которых определены IgG к ВПГ-2, значительно меньше и со-

ставляет 16,7 % ( $n = 3$ ). Титр антител указывает на латентную инфекцию, причем у 66,7 % пациентов встреча с возбудителем прошла без развития заболевания.

Антитела к вирусу Эпштейна–Барр также выявлены у 100 % пациентов, из них у 66,7 % ( $n = 12$ ) отмечена активная инфекция. Вызывает настороженность тот факт, что у 50 % ( $n = 9$ ) пациентов инфекционный процесс находился в стадии реактивации.

Антитела к ЦМВ выделены у 100 % участвующих в исследовании больных. Инфекционный процесс в активной фазе отмечен у 44,4 % ( $n = 8$ ) пациентов, из них острая стадия инфекции диагностирована у 16,7 % ( $n = 3$ ), стадия реактивации – у 11,1 % ( $n = 2$ ), а стадия реконвалесценции – у 16,7 % ( $n = 3$ ) обследуемых. Инфекция в латентной фазе выявлена у 55,5 % ( $n = 10$ ) больных.



Таблица 4. Результаты исследований биологических материалов, характерные для латентной инфекции  
Table 4. Results of studies of biological materials characteristic of latent infection

Стадия развития заболевания Stage of disease development		Маркеры инфекции и методы исследования Markers of infection and research methods					
		IgM (ИФА) IgM (ELISA)	IgG (ИФА) IgG (ELISA)	Поздние антигены (НРИФ) Late antigens (NRIF)	Ранние антигены (БКМ) Early antigens (BCM)	Репродукция вируса (БКМ) Virus reproduction (BCM)	ДНК (ПЦР) DNA (PCR)
Латентная инфекция Latent infection	Инфицирование без развития заболевания Infection without development diseases	—	+ Высокоавидные антитела в титре ниже диагностического High-avidity antibodies with a titer below the diagnostic level	—	—	—	—
	Давно перенесенная инфекция Long-term infection	—	+ Высокоавидные антитела в титре выше диагностического, но не превышающем диагностическую сероконверсию High-avidity antibodies in a titer higher than diagnostic, but not exceeding diagnostic seroconversion	—	—	—	—
	Носительство Carrier status	—	—	+ В слюне, моче, мокроте In saliva, urine, sputum	—	+ / —	+

Маркеры ВГЧ-6 инфекции на различных стадиях заболевания регистрировались у 38,9 % ( $n = 7$ ) пациентов. Присутствие антител класса М (IgM) в сочетании с обнаружением антигенов соответствует первичной острой инфекции и выявлено у 14,3 % ( $n = 1$ ), при этом высокие титры IgG, соответствующие стадии реконвалесценции, также отмечены у 14,3 % ( $n = 1$ ) больных. Более чем у 70 % пациентов вирус персистирует латентно.

Наличие антител в диагностических титрах к пневмоцистам определено у 16,7 % ( $n = 3$ ) больных, из них у 66,7 % ( $n = 2$ ) отмечена острая фаза заболевания. Таким образом, в результате проведенных исследований установлено наличие маркеров ГВИ у 100 % пациентов.

Необходимо отметить, что в группе обследуемых онкологических больных с диагнозом НМРЛ в большинстве случаев было выявлено смешанное инфицирование различными возбудителями. Так, маркеры ОИ в комбинации ВПГ-1 + ВЭБ + ЦМВ были обнаружены в 55,5 % ( $n = 10$ ) случаев; ВПГ-1 + ВЭБ + ЦМВ + ВГЧ-6 – в 33,3 % ( $n = 6$ ) случаев; сочетание ВПГ-1 + ВПГ-2 + ВЭБ + ЦМВ выявлено у 5,5 % ( $n = 1$ ) пациентов; ВПГ-1 + ВПГ-2 + ВЭБ + ЦМВ + ВГЧ-6 – также у 5,5 % ( $n = 1$ ) пациентов (рис. 1).

При исследовании БАЛ в группе из 7 пациентов в 28,7 % ( $n = 2$ ) случаев были выявлены пневмоцисты. Ассоциантом пневмоцист у одного пациента был ВГЧ-6,

однако малое количество пациентов в данном исследовании не позволяет дать объективную оценку результата.

Обсуждение

Применение комплекса лабораторных методов позволило не только своевременно выявить инфекцию, но и определить, в какой она стадии – активной или латентной. Интересно, что явных клинических проявлений вирусной и/или пневмоцистной инфекций у этих больных не наблюдалось, возможно в связи с тем, что неявная клиническая картина оценивалась как проявления основного заболевания либо как побочные эффекты противоопухолевого лечения.

В нашем случае изучение ОИ у больных НМРЛ находится на начальной стадии. Несомненно, для достоверных выводов необходимы дальнейшие исследования с включением большего числа пациентов. Полученные данные коррелируют с результатами мировых исследований по проблемам ОИ у онкологических больных [4, 9–11]. В частности, опубликованы данные о развитии у больных НМРЛ, получающих противоопухолевое лечение, ОИ, этиологическими агентами которых были ЦМВ, *Pneumocystis jirovecii* и другие микроорганизмы [12].

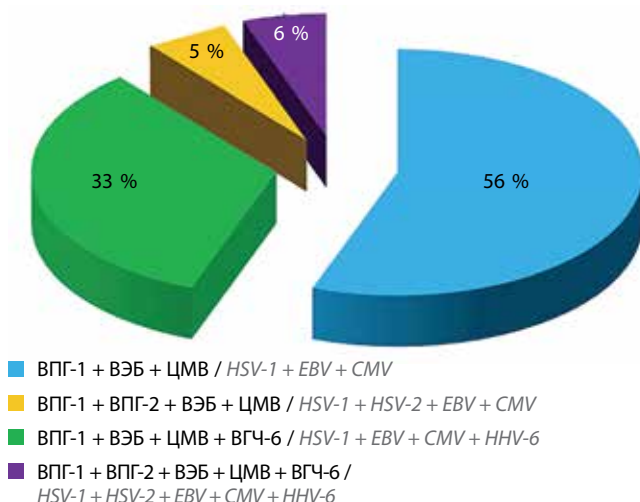
Существует несколько перспективных направлений данной работы, а именно: выявление причин

Таблица 5. Результаты обнаружения маркеров ГВИ у больных НМРЛ  
Table 5. Results of detection of markers of herpesvirus infections in patients with NSCLC

Микроорга- низм Microorganism	Выявлено у обследуемых пациентов, относительное кол-во, % Identified in the examined patients, relative number, % (n = 18)	Латентная инфекция Latent infection		Активная инфекция Active infection		
		Встреча с возбудителем в прошлом без развития заболевания, % Encounter with the pathogen in the past without developing the disease, %	Перенесенная ранее инфекция, % Previous infection, %	Острая ста- дия, % Acute stage, %	Рековаленсценция, % Convalescence, %	Реактива- ция, % Reactivation, %
ВПГ-1 HSV-1 (n = 18)	100	22,2 ± 0,10	55,5 ± 0,12	—	22,2 ± 0,10	—
ВПГ-2 HSV-2 (n = 3)	16,7 ± 0,09	66,7 ± 0,27	33,3 ± 0,27	—	—	—
ВЭБ VEB (n = 18)	100	5,5 ± 0,06	27,8 ± 0,11	—	16,7 ± 0,09	50,0 ± 0,12
ЦМВ CMV (n = 18)	100	27,8 ± 0,11	27,8 ± 0,11	16,7 ± 0,09	16,7 ± 0,09	11,1 ± 0,07
ВГЧ-6 HHV-6 (n = 7)	38,9 ± 0,11	28,6 ± 0,17	42,9 ± 0,19	14,3 ± 0,13	14,3 ± 0,13	—
Пневмоцисты Pneumocysts (n = 3)	16,7 ± 0,09	—	33,3 ± 0,27	66,7 ± 0,27	—	—

Примечание. ВПГ-1 – вирус простого герпеса 1-го типа, ВПГ-2 – вирус простого герпеса 2-го типа, ВЭБ – вирус Эпштейна–Барр, ЦМВ – цитомегаловирус, ВГЧ-6 – вирус герпеса человека 6-го типа.

Note. HSV-1 – herpes simplex virus type 1, HSV-2 – herpes simplex virus type 2, VEB – Epstein–Barr virus, CMV – cytomegalovirus, HHV-6 – human herpes virus type 6.



**Рис. 1.** Частота обнаружения маркеров смешанных ОИ. ВПГ-1 – вирус простого герпеса 1-го типа, ВПГ-2 – вирус простого герпеса 2-го типа, ВЭБ – вирус Эпштейна–Барр, ЦМВ – цитомегаловирус, ВГЧ-6 – вирус герпеса человека 6-го типа

**Fig. 1.** Frequency of detection of markers of mixed opportunistic infections. HSV-1 – herpes simplex virus type 1, HSV-2 – herpes simplex virus type 2, VEB – Epstein–Barr virus, CMV – cytomegalovirus, HHV-6 – human herpes virus type 6

частого развития вирусных инфекций у онкологических больных, изучение возможности данных инфекций осложнять или ограничивать противоопухолевое лечение и, наконец, их участие в канцерогенезе и клиническом течении основного заболевания. Приоритетной задачей является разработка условий и алгоритмов терапии ОИ у онкологических больных.

Недостаточность внедрения молекулярно-биологических методов (в частности, ПЦР) лабораторного подтверждения наличия возбудителей ОИ в рутинную клиническую практику снижает эффективность диагностики. Проблема ОИ у пациентов онкологического профиля требует прицельного научного и клинического изучения, рациональных организационных решений и пристального внимания эпидемиологов, инфекционистов и лабораторной службы клиники.

### Заключение

Проведенное пилотное исследование обозначило чрезвычайно важную проблему наличия ОИ, в частности ГВИ, у больных НМРЛ, особенностями которых являются рецидивирующее течение, диссеминированные формы болезни, плохо поддающиеся лечению. Они могут осложнять течение онкологического заболевания и затруднять проведение противоопухолевого лечения. Пневмоцистная инфекция характерна для больных с иммуносупрессией, что и определяет уязвимость онкологических пациентов к данному оппортунисту. Поражение ткани легкого (пневмоцистная пневмония, цитомегаловирусная пневмония) возбудителями ОИ у больных с опухолевым заболеванием легких еще в большей степени нарушает легочную функцию и утяжеляет состояние больного. Оценка наличия ОИ у онкологических больных может дать значимую информацию, необходимую для эффективного противоопухолевого лечения, и должна быть учтена в комплексном обследовании пациента.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Budisan L., Zanoaga O., Braicu C. et al. Links between infections, lung cancer, and the immune system. *Int J Mol Sci* 2021;22(17):9394. DOI: 10.3390/ijms22179394
- Akinosoglou K.S., Karkoulas K., Marangos M. Infectious complications in patients with lung cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(1):8–18.
- Rabe K.F., Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2017;389(10082):1931–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31222-9
- Singh D., Bonomo R.A. Infections in Cancer Patients. In: *Oncology Critical Care*. Ed. by J. Hoag. InTech, 2016. DOI: 10.5772/64372
- Jin C., Lagoudas G.K., Zhao C. et al. Commensal microbiota promote lung cancer development via  $\gamma\delta$  T cells. *Cell* 2019;176(5):998–1013.e16. DOI: 10.1016/j.cell.2018.12.040
- Charshafian S., Liang S.Y. Rapid fire: infectious disease emergencies in patients with cancer. *Emerg Med Clin North Am* 2018;36(3):493–516. DOI: 10.1016/j.emc.2018.04.001
- Delgado A., Guddati A.K. Infections in hospitalized cancer patients. *World J Oncol* 2021;12(6):195–205. DOI: 10.14740/wjon1410
- Каражас Н.В. Пневмоцистоз. Современное состояние проблемы. *Альманах клинической медицины* 2010;(23):49–55. Karazhas N.V. Pneumocystosis. The present state of the problem. *Almanakh klinicheskoy meditsiny* = *Almanac of Clinical Medicine* 2010;(23):49–55. (In Russ.)
- Safdar A., Bodey G., Armstrong D. Infections in patients with cancer: overview. *Principles and Practice of Cancer Infectious Diseases*. Ed. by A. Safdar. Humana Press, 2011. Pp. 3–15. DOI: 10.1007/978-1-60761-644-3\_1
- Burns E.A., Gee K., Kieser R.B. et al. Impact of infections in patients receiving pembrolizumab – based therapies for non-small cell lung cancer. *Cancers* 2023;15(1):81. DOI: 10.3390/cancers15010081
- Serce Unat D., Ulsan Bagci O., Unat O.S. et al. The Spectrum of infections in patients with lung cancer. *Cancer Invest* 2023;41(1):25–42. DOI: 10.1080/07357907.2022.2153860
- Liu Z., Liu T., Zhang X. et al. Opportunistic infections complicating immunotherapy for non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer* 2020;11(6):1689–94. DOI: 10.1111/1759-7714.13422



#### Вклад авторов

V.V. Агинова: обзор публикаций по теме, написание статьи, координация исследований;  
З.В. Григорьевская: разработка дизайна исследований, написание статьи;  
Н.В. Каражас: разработка дизайна и организация проведения исследований, внесение принципиальных замечаний;  
И.Н. Петухова: внесение принципиальных замечаний, перевод на английский язык;  
Н.Л. Пульнова: внесение принципиальных замечаний, координация исследований;  
Т.Н. Рыбалкина, М.Н. Корниенко: проведение исследований, подготовка таблиц;  
Л.А. Нелюбина, Л.В. Черкес: организация проведения исследования, внесение принципиальных замечаний;  
Н.С. Багирова: обзор публикаций по теме, внесение принципиальных замечаний;  
Р.Е. Бошнян: координация проведения исследования;  
И.В. Терещенко: извлечение данных, подготовка рисунка;  
В.В. Бредер: концептуализация темы, внесение принципиальных замечаний;  
К.К. Лактионов: разработка дизайна и алгоритма исследований, внесение принципиальных замечаний.

#### Authors' contributions

V.V. Aginova: review of publications on the topic, article writing, research coordination;  
Z.V. Grigoryevskaya: research design development, article writing;  
N.V. Karazhas: development of design and organization of research, making fundamental comments;  
I.N. Petukhova: making fundamental comments, translation into English;  
N.L. Pul'nova: making fundamental comments, coordinating research;  
T.N. Rybalkina, M.N. Kornienko: conducting research, preparing tables;  
L.A. Nelubina, L.V. Cherkas: organization of the study, making fundamental comments;  
N.S. Bagirova: review of publications on the topic, making fundamental comments;  
R.E. Bosh'yan: coordination of the study;  
I.V. Terezhchenko: data extraction, drawing preparation;  
V.V. Breder: conceptualization of the topic, making fundamental comments;  
K.K. Laktionov: development of research design and algorithm, making fundamental comments.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

V.V. Агинова / V.V. Aginova: <https://orcid.org/0000-0003-1787-2676>  
З.В. Григорьевская / Z.V. Grigoryevskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4294-1995>  
Н.В. Каражас / N.V. Karazhas: <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>  
И.Н. Петухова / I.N. Petukhova: <https://orcid.org/0000-0003-3077-0447>  
Н.Л. Пульнова / N.L. Pul'nova: <https://orcid.org/0000-0002-8040-9580>  
Т.Н. Рыбалкина / T.N. Rybalkina: <https://orcid.org/0000-0003-2083-5307>  
Н.С. Багирова / N.S. Bagirova: <https://orcid.org/0000-0003-1405-3536>  
Л.В. Черкес / L.V. Cherkas: <https://orcid.org/0000-0002-6943-6457>  
Р.Е. Бошнян / R.E. Bosh'yan: <https://orcid.org/0000-0003-4789-4964>  
М.Н. Корниенко / M.N. Kornienko: <https://orcid.org/0000-0002-5694-0435>  
В.В. Бредер / V.V. Breder: <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>  
К.К. Лактионов / K.K. Laktionov: <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interests.

**Финансирование.** Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was performed without external funding.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследований одобрен этическим комитетом при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. All patients signed an informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 18.10.2023. **Принята к публикации:** 31.01.2024. **Опубликована онлайн:** 01.06.2024.

**Article submitted:** 18.10.2023. **Accepted for publication:** 31.01.2024. **Published online:** 01.06.2024.