

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

CLINICAL PRACTICE

УДК 616-006.446.2;616-08:16.98

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-2-73-82>

COVID-19 НА ФОНЕ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА (АНАЛИЗ СЛУЧАЯ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ)

© Д. О. Иванов, Ю. В. Петренко, В. А. Резник, В. Н. Тимченко*, Е. Б. Павлова, Т. М. Чернова, С. Л. Баннова, Г. В. Кондратьев, О. Л. Красногорская, М. А. Шахмаева, М. Б. Панях, Е. П. Федотова, Р. А. Насыров
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Новая коронавирусная инфекция в Российской Федерации в детской практике регистрируется значительно реже, чем у взрослых. COVID-19 у детей в основном протекает бессимптомно или в легкой форме, тяжелые встречаются редко. Доля пациентов детского возраста, нуждающихся в стационарной медицинской помощи, составляет от 5,7% до 20% детей с COVID-19. Вместе с тем клинические наблюдения свидетельствуют, что и у детей COVID-19 может протекать в тяжелой и крайне тяжелой форме, в том числе с летальным исходом. Группу риска по негладкому течению новой коронавирусной инфекции составляют пациенты с серьезной коморбидной патологией, в частности, с онкогематологическими заболеваниями, получающими лучевую, химиотерапию, трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Острый лимфобластный лейкоз, самое частое онкологическое заболевание детского возраста, может являться одним из факторов, предрасполагающих к тяжелому течению новой коронавирусной инфекции. В то же время COVID-19 способствует ухудшению течения лейкоза и неблагоприятному исходу. В статье представлено клиническое наблюдение течения критической формы новой коронавирусной инфекции у ребенка 12 лет с острым лимфобластным лейкозом в посттрансплантационном периоде. Наслоение COVID-19 сопровождалось ухудшением по основному заболеванию. Несмотря на оказание высококвалифицированной медицинской помощи с применением современных технологий у ребенка отмечалось прогрессирующее ухудшение состояния с неблагоприятным исходом.

Ключевые слова: COVID-19, дети, острый лимфобластный лейкоз, летальный исход

*Контакт: Тимченко Владимир Николаевич, timchenko220853@yandex.ru

COVID-19 I IN THE SETTING OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKAEMIA (CASE ANALYSIS, RESULTING IN DEATH)

© D. O. Ivanov, Y. V. Petrenko, V. A. Reznik, V. N. Timchenko*, E. B. Pavlova, T. M. Chernova, C. L. Bannova, G. V. Kondratyev, O. L. Krasnogorskaya, M. A. Shakhmayera, M. B. Paneyah, E. P. Fedotova, R. A. Nasyrov
The St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

A new coronaviral infection in the Russian Federation is registered less in a child treatment than in an adult one. Children's COVID-19 is mainly asymptomatic or in mild, severe form occurs rarely. The percentage of paediatric-age patients that require in-patient medical care is from 5,7% to 20% of children with COVID-19. However, clinical observations show that children's COVID-19 may be severe and extremely severe, also resulting in death. A risk group of unsmooth course of the new coronaviral infection is patients with serious comorbide pathology, in particular oncohematological disease, passing radiation, chemotherapy, transplantation of hematopoietic stem cells. Acute lymphoblastic leukaemia, the most frequent paediatric-age oncological disease, may be one of the factors, predisposing to severe course of the new coronaviral infection. However, COVID-19 is likely to cause the deterioration of leukaemia treatment and an adverse outcome. The article presents a clinical observation of a 12-year-old child with a critical form of the new coronaviral infection and acute lymphoblastic leukaemia in the post-transplantation period. The accumulation of COVID-19 was accompanied by deterioration in the underlying disease. Despite high-quality medical care, using modern technologies, the child had progressive deterioration with a poor outcome.

Keywords: COVID-19, children, acute lymphoblastic leukaemia, fatal case

*Contact: Vladimir N. Timchenko, timchenko220853@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Резник В.А., Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Чернова Т.М., Баннова С.Л., Кондратьев Г.В., Красногорская О.Л., Шакмаева М.А., Панеях М.Б., Федотова Е.П., Насыров Р.А. COVID-19 на фоне острого лимфобластного лейкоза (анализ случая с летальным исходом) // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2022. Т. 14, № 2. С. 73–82, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-2-73-82>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Ivanov D.O., Petrenko Y.V., Reznik V.A., Timchenko V.N., Pavlova E.B., Chernova T.M., Bannova C.L., Kondratyev G.V., Krasnogorskaya O.L., Shakmayeva M.A., Paneyah M.B., Fedotova E.P., Nasyrov R.A. COVID-19 i in the setting of acute lymphoblastic leukaemia (case analysis, resulting in death) // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2022. Vol. 14, No. 2. P. 73–82, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-2-73-82>.

Введение. Пандемия COVID-19, объявленная Всемирной организацией здравоохранения 11 марта 2020 г., распространилась практически на все страны мира [1]. Известно, что дети новой коронавирусной инфекцией (НКИ) болеют значительно реже, чем взрослые, в Российской Федерации они составляют 7,6% всех заболевших [2].

COVID-19 у детей в основном протекает бессимптомно или в легкой форме, тяжелые случаи встречаются редко [3–5]. По данным E. Leidman и соавт. (2021) доля пациентов детского возраста, нуждавшихся в медицинской помощи в условиях ОРИТ, составила 0,8% всех госпитализированных, смертность от НКИ в возрастной группе 0–24 года не превышала 0,1% [6]. Вместе с тем в последнее время вызывает тревогу рост числа случаев педиатрического мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19, особенностью которого является высокая частота возникновения жизнеугрожающих состояний [7, 8]. Кроме того, клиническая практика свидетельствует, что и у детей COVID-19 может протекать в тяжелой и крайне тяжелой форме, в том числе с летальным исходом. Группу риска по негладкому течению НКИ составляют пациенты с серьезной коморбидной патологией, в частности, с онкогематологическими заболеваниями, получающими лучевую, химиотерапию, трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток [9–12].

Особого внимания требуют дети, больные острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). ОЛЛ — злокачественное заболевание системы кроветворения, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией опухолевого клона из клеток — кроветворных предшественников линий лимфоидной дифференцировки (составляют не менее 25%

от ядерных клеточных элементов костного мозга) с возможным вовлечением в процесс различных органов и систем (лимфоидная ткань любой локализации) и неблагоприятным исходом [13–16]. ОЛЛ составляет около 25% среди всех злокачественных опухолей у больных в возрасте до 18 лет и является самым частым онкологическим заболеванием детского возраста (4 случая на 100 тыс. детского населения) [13, 14]. Современное лечение ОЛЛ состоит из нескольких основных фаз: индукция ремиссии с помощью 4 и более противоопухолевых препаратов, вводимых в течение 4–6 недель, мультиагентная консолидация («закрепление») ремиссии и поддерживающая терапия, как правило, антиметаболитами в течение 2–3 лет [15, 17]. Длительная терапия больных ОЛЛ неизбежно ведет к развитию серьезных нежелательных лекарственных реакций, в том числе способствует формированию вторичного иммунодефицитного состояния [18].

Новая коронавирусная инфекция на фоне ОЛЛ может способствовать ухудшению течения лейкоза и неблагоприятному исходу [12]. Большие трудности представляет оказание специализированной медицинской помощи детям с COVID-19 на фоне ОЛЛ, учитывая необходимость мультидисциплинарного подхода к тактике ведения таких пациентов [2, 3, 12].

Представлено собственное клиническое наблюдение течения критической формы новой коронавирусной инфекции у ребенка с ОЛЛ.

Результаты и их обсуждение. Мальчик Х. в возрасте 12 лет 7 мес госпитализирован в отделение по лечению пациентов с COVID-19 клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Минздрава

России с диагнозом направления: U07.1 Новая коронавирусная инфекция, COVID-19, вирус идентифицирован. C91.0 Острый лимфобластный лейкоз, В-II иммунологический вариант, состояние после трансплантации костного мозга.

Из анамнеза известно, что у ребенка в возрасте 6 лет (2013 г.) при обследовании на фоне повышения температуры тела в клиническом анализе крови выявлены бластные клетки (69%), диагностирован острый лимфобластный лейкоз, В-II иммунологический вариант, промежуточная группа риска. В 2014 г. начата терапия по протоколу ALL-MB-2008 с положительным результатом: в течение месяца процент бластных клеток снизился с 30,0 до 0,7. Ребенок рандомизирован в группу промежуточного риска протоколов консолидации с низкими дозами метотрексата и облучением головного мозга для профилактики нейрорлейкемии. В период с марта по июль 2014 г. проведено три консолидационных курса, затем — лучевая терапия, далее — поддерживающая терапия. С марта 2017 г. в миелограмме отмечается увеличение содержания бластных клеток до 6%, показатель минимальной остаточной болезни (МОБ) колебался от 0,274 до 0,375%, В-линейная регенерация — от 2,933 до 6,378%. В мае 2019 г. диагностирован поздний костномозговой рецидив (в костном мозге тотальная бластная инфильтрация), ребенку начато лечение по протоколу BFM-REZ-2002, с 15.01.2020 г. — поддерживающая химиотерапия (6-меркаптопурин+метотрексат). 05.03.2020 г. в миелограмме обнаружено 0,8% бластных клеток, при иммунофенотипировании — МОБ — 0,03%. 15.04.2020 г. госпитализирован для проведения трансплантации костного мозга.

30.04.2020 г. выполнена аллогенная трансплантация костного мозга от гаплоидентичного донора — отца. Трансфузию трансплантата ребенок перенес удовлетворительно, со 02.05.2020 г. отмечалась фебрильная нейтропения высокого риска, начата антибактериальная терапия. 04.05.2020 г. наблюдалось дальнейшее ухудшение состояния: нарастала лихорадка, появилась одышка, снижение сатурации (SpO_2). Проведена коррекция антибактериальной терапии с положительным эффектом (нормализация температуры тела, купирование дыхательной недостаточности). С 13.05.2020 г. — вторая волна фебрильной нейтропении высокого риска, потребовавшая повторной коррекции антибиотикотерапии. Проведена стимуляция колониестимулирующим фактором гранулоцитов (Г-КСФ) — лейкоцитом, на фоне которой количество нейтрофилов увеличи-

лось (к 20.05.2020 г. — более 1000/мкл). С 25.05.2020 г. у ребенка появились симптомы цистита без верификации возбудителя.

В отделении трансплантации костного мозга получал комплексную терапию: препараты режима кондиционирования (флюдарабин, мелфалан), профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) (циклофосфан, такролимус, сиролимус), сопроводительную терапию (антибактериальная, противогрибковая, противовирусная, гепатопротекторная), гемотрансфузии концентратов тромбоцитов, трансфузии эритроцитарной массы и внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ).

У ребенка при плановом обследовании на наличие SARS-CoV-2 в специализированном отделении трансплантации костного мозга 28.05.2020 г. получен положительный результат. 30.05.2020 г. у пациента появились катаральные явления (скудное отделяемое из носа, сухой кашель), переведен в СПбГПМУ.

При поступлении в Педиатрический университет, отделение для лечения пациентов с COVID-19, 01.06.2020 г. по совокупности данных состояние ребенка расценено как тяжелое, обусловленное в первую очередь течением ОЛЛ. На фоне нормальной температуры тела выявлены признаки интоксикации (вялость, снижение аппетита), умеренные катаральные явления (носовое дыхание затруднено за счет скудного слизистого отделяемого, редкий, малопродуктивный кашель, жесткое дыхание), гепатолиенальный синдром (печень выступает на 1 см, селезенка — на 0,5 см из-под края реберной дуги). При инструментальном обследовании констатированы незначительные (менее 10%) билатеральные изменения легких (УЗИ), и ЭхоКГ-признаки гипертрофии миокарда левого желудочка. Больному продолжена иммуносупрессивная (такролимус, сиролимус), антибактериальная (ципрофлоксацин, сульфаметоксазол/триметоприм), противогрибковая (позаконазол), противовирусная (ацикловир, интерферон-альфа интраназально), сопроводительная (гепарин, омепразол, урсодезоксихолиевая кислота, фолиевая кислота), инфузионная терапия с коррективкой электролитных изменений.

В течение первой недели болезни у пациента сохранялись умеренные катаральные явления, температура тела нормальная, на коже ног появились геморрагические элементы. При лабораторном обследовании выявлены: выраженные анемия (эритроциты — $2,85 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 86 г/л), лейкопения ($1,4 \times 10^9/л$), нейтропения ($0,7 \times 10^9/л$),

лимфоцитопения (4,0%), тромбоцитопения до $21 \times 10^9/\text{л}$. Отмечены изменения в коагулограмме — увеличение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) до 76,7 с (норма 25,1–36,5 с), увеличение протромбинового времени до 12,9 с (норма 9,4–12,5 с), тромбинового времени до 49,6 с (норма 14,0–21,0 с), а также значительное повышение ферритина (до 3091,1 при норме 15,0–120,0 мкг/л) и активности печеночных ферментов (АЛТ — 104 МЕ/л при норме 0–42 МЕ/л, АСТ — 87 МЕ/л при норме 0–38 МЕ/л) на фоне гипопроотеинемии (общий белок 52 г/л при норме 60–80 г/л). Исследование крови методом ПЦР выявило наличие сопутствующей герпесвирусной инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6); Эпштейна–Барр (ВЭБ) и цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекции исключены. В моче в значительном количестве обнаружены *Klebsiella pneumoniae*, устойчивая к пенициллинам, в том числе защищенным (пиперациллин/тазобактам), цефалоспорином, карбапенемам и *Aspergillus spp.* Компьютерная томография (КТ) легких выявила небольшие участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» с двух сторон (до 5%). В связи с глубокой аплазией кроветворения, вызванной лейкозным процессом, проведена гемотрансфузия тромбоконцентрата, в терапию добавлен Г-КСФ (лейкостим), в соответствии с чувствительностью к антибиотикам *Klebsiella pneumoniae* назначен цефоперазон/сульбактам.

В течение последующих 10 дней наблюдения (8–17-й день болезни) у пациента состояние стабильное, не лихорадит, беспокоит редкий малопродуктивный кашель, SpO_2 — 97–99%, но на КТ легких объем поражения легочной ткани увеличился до 25%. Появились беспокойство, тревожный сон, а также жидкий стул 3–5 раз в сутки. Диарея рассматривалась как возможный симптом COVID-19 или энтеропатической формы острой РТПХ. В связи с сохраняющейся нейтропенией, снижением уровня иммуноглобулинов А, М, G (показатели 0,04; 0,07 и 3,57 г/л при нижней границе нормы 0,6; 0,4 и 6,0 г/л соответственно), высоким риском отторжения трансплантата и септических осложнений на фоне раннего посттрансплантационного периода проведена инфузия ВВИГ, переливание свежезамороженной плазмы (СЗП).

В период с 16.06.2020 г. по 24.06.2020 г. (18–26-й день болезни) состояние ребенка ухудшилось вследствие прогрессирования симптомов поражения дыхательной системы, вызванного COVID-19

(ПНК SARS-CoV-2 обнаружена в материале из ротоглотки/носа на 6, 12, 16, 26-й дни болезни), интоксикации, признаков системного воспаления, нарастающего геморрагического синдрома (вследствие изменений свертывающей системы крови при ОЛЛ и, возможно, формирования диссеминированного внутрисосудистого свертывания — ДВС). Отмечалось ежедневное повышение температуры тела максимально до $38,7^\circ\text{C}$, усиление вялости, снижение двигательной активности, тошнота, однократная рвота. Появилась одышка при нагрузке (ЧД до 26–28 в 1 мин), выросла частота кашля с появлением продуктивного компонента, SpO_2 в покое — 97–99%, при нагрузке — 94–95% без кислородной поддержки, периодически — повышение АД до 140/100 мм рт.ст. Наблюдалось однократное необильное носовое кровотечение, на коже голеней — появление новых геморрагических элементов. Стул жидкий 2–4 раза в сутки. У ребенка на фоне сохраняющейся анемии, тромбоцитопении отмечено увеличение международного нормализованного отношения (МНО) до 1,5 (норма 0,9–1,0), значительное увеличение АПТВ (271,9 с), уровня фибриногена (4,8 г/л при норме 2–4 г/л) на фоне снижения протромбинового индекса до 58% (норма 70–120%). Наросла гиперпродукция воспалительных маркеров (СРБ — 27 мг/л, ферритин — 3840,7 мкг/л), уровня ЛДГ (до 589 ед/л). Кроме того, усилились признаки органной дисфункции: АСТ — до 140 МЕ/л, мочевины — до 12,9 ммоль/л.

25.06.2020 г. — 26.06.2020 г. (27–28-й день болезни) состояние больного тяжелое, с отрицательной динамикой: нарастают симптомы поражения легких, геморрагический синдром, явления сердечно-сосудистой недостаточности, признаки несостоятельности трансплантата. Ребенок фебрильно лихорадит, вялый, беспокоит головная боль, частый, продуктивный кашель. Геморрагическая сыпь выросла на ногах и появилась на груди и животе. Отмечается тахикардия, стойкое повышение АД, нарастает одышка, снижение SpO_2 (92–94% с поддержкой увлажненным кислородом). Объем поражения легочной ткани на КТ увеличился до 50%. Диурез снижен. В связи с дальнейшим прогрессированием НКИ, ОЛЛ и активацией бактериальной флоры (*Klebsiella pneumoniae* обнаружена в кале в умеренном количестве, прокальцитонин-тест (ПКТ) >2 нг/мл) по решению консилиума специалистов ребенок переведен в палату интенсивной терапии, введена антиковидная плазма в объеме 300 мл, ВВИГ (повторно), проведена коррекция антибактериальной терапии.

В течение последующих 2 суток (29–30-й день болезни) констатируется дальнейшее ухудшение состояния больного вследствие развития септического шока, сепсиса бактериально-грибковой природы. Отмечено нарастание дыхательной недостаточности, синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) — сердечно-сосудистой, печеночной, почечной, гемостаза. Ребенок переведен на ИВЛ, кислородозависим. Появились признаки острой церебральной недостаточности: сознание на уровне поверхностного периодического оглушения, эпизоды бреда и галлюцинаций. На осмотр реагирует негативно, вялый, быстро истощается. Отмечается стойкая фебрильная лихорадка, артериальная гипотензия до 80/40 мм рт.ст., гемодинамика нестабильная, поддерживается внутривенным микроструйным введением норадреналина 0,12 мкг/кг/мин. ЧСС на этом фоне 140–160 в 1 мин. Одышка до 45 в 1 мин, показатель SpO_2 95–97% на фоне инсуффляции увлажненным кислородом через аппарат Airvo в потоке 24 л/мин, 60% — через назальные канюли. Наблюдаются пастозность лица, отечность голеней, кистей, резкое снижение диуреза. Стул жидкий с примесью «вишневой» крови (90%), признаки пареза кишечника (по данным УЗИ). Несмотря на проводимую терапию, нарастают лабораторные признаки мультисистемного воспаления. В крови отмечалось дальнейшее снижение количества тромбоцитов до критического уровня (14×10^9 /л), относительная лимфоцитопения (2,0%), нейтрофилез (97%), гипоальбуминемия (28 г/л), а также нарастание уровня воспалительных маркеров сыворотки крови — ферритина до 8947,1 мкг/л, СРБ до 45,1 мг/л, ЛДГ до 1062 ед/л, фибриногена до 5,6 г/л, D-димера до 387 нг/мл (норма 0–250 нг/мл), ПКТ >2 нг/мл. Выявлено повышение уровня глюкозы — 15,02 ммоль/л (норма 3,3–5,5 ммоль/л), триглицеридов — 4,9 ммоль/л (норма 0,4–1,29 ммоль/л). Среди причин появления крови в кале у ребенка предполагались: псевдомембранозный колит на фоне длительной антибиотикотерапии (в дальнейшем токсин *A. C. difficile* не выявлен); энтеропатия как проявление РТПХ; последствие гепаринотерапии, направленной на профилактику тромбоза при COVID-инфекции. Продолжено введение антиковидной плазмы, эритроцитной взвеси, гепарин отменен.

В течение последующей недели (31–37-й день болезни) состояние больного крайне тяжелое, на ИВЛ, кислородозависим, SpO_2 88–96%. Достигнута нормализация гемодинамических показателей, отмечены признаки слабой перистальтики

кишечника, однако увеличилась степень угнетения сознания (сопор, 9 баллов по шкале Глазго (ШКГ), плавающие движения глаз, периодический горизонтальный нистагм), отмечено нарастание геморрагического синдрома (на руках крупные геморрагические элементы, макрогематурия). В крови на фоне лейкоцитопении, тромбоцитопении — дальнейшее резкое повышение АСТ до 138 МЕ/л, ЛДГ до 1634 ед/л, СРБ до 298 мг/л, нейтрофилы сегментоядерные — 63%, нейтрофилы палочкоядерные — 28%, увеличение СОЭ до 52 мм/ч, ПКТ >2 нг/мл. Бактериологическое исследование выявило микроорганизмы с множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам в значительном количестве: в материале из ротоглотки — *Staphylococcus haemolyticus* и *Klebsiella pneumoniae*, в кале — *Klebsiella pneumoniae*. Антибиотикотерапия продолжена с использованием ванкомицина, линезолида, фосфомицина. Учитывая дальнейшее прогрессирование COVID-19, наличие бактериально-грибкового сепсиса с полиорганной недостаточностью на фоне вторичного иммунодефицита, ребенку проведен обменный плазмаферез с введением антиковидной плазмы (трехкратно), трансфузия тромбоцитарного концентрата облученного.

С 06.07.2020 г. по 11.07.2020 г. (38–43-й день болезни) состояние пациента крайне тяжелое, ближе к терминальному, обусловлено сочетанной патологией (COVID-19 + ОЛЛ), осложненной прогрессирующим течением сепсиса, сепсис-ассоциированным острым почечным повреждением, СПОН, острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), ДВС-синдромом, явлениями отека головного мозга. Продолжена комплексная терапия в ОРИТ, в том числе трансфузия антиковидной плазмы, ВВИГ. В связи с нарастающей острой почечной недостаточностью [у больного анурия, в крови — повышение уровня мочевины до 23 ммоль/л (норма 1,7–6,4 ммоль/л), креатинина до 306 мкмоль/л (норма 27–62 мкмоль/л)] и отечным синдромом начато проведение непрерывной ультрагемодиализации. Отменена иммуносупрессивная терапия, проведена интенсификация антибактериальной терапии с применением ингибиторзащищенных цефалоспоринов (цефтазидим/авибактам) и монобактамов (азтреонам).

12.07.2020 г. (44-й день болезни) отмечались эпизоды отека легких (купирован нитроглицерином) и гемодинамической декомпенсации с необходимостью вазопрессорной поддержки норадреналином. В последующие 4 суток наблюдалось дальнейшее

нарастание церебральной недостаточности — угнетение сознания от сопора до комы (3 балла по ШКГ), прогрессирование ДВС-синдрома (геморрагическое отделяемое по желудочному зонду, из трахеобронхального дерева, кровоточивость участка мацерации левой щечной области). Отмечалось периодическое ухудшение вентиляции в виде снижения дыхательных объемов и десатурации, а также выраженное нарастание гемотрансфузионной зависимости. В анализе крови показатели критического уровня ферритина — 10 899,3 мкг/л, СРБ — более 320 мг/л, D-димера — 2292 нг/мл. Наряду с продолжающимся постоянным обнаружением коронавируса SARS-CoV-2 (ПЦР) в материале из ротоглотки и носа (31, 38, 43, 46-й дни болезни) вирус обнаружен и в бронхоальвеолярном лаваже. Инструментальное исследование выявило ЭхоКГ-признаки снижения глобальной сократительной способности левого желудочка, прогрессирование гепатомегалии, гидроторакса с двух сторон (УЗИ), на ЭЭГ — признаки выраженного угнетения диэлектрической активности головного мозга. Продолжена терапия с использованием тромбовзвеси, антиковидной плазмы, эритроцитной взвеси.

17.07.2020 г. (49-й день болезни) состояние ребенка терминальное, несмотря на проведение интенсивной терапии, включая непрерывную ультрагемодиализацию. В 12:00 зафиксированы асинхронные движения гемотораксов, появление подкожной эмфиземы верхней половины грудной клетки и надключичных областей и выпот в правой плевральной полости (УЗИ), в связи с чем проведен торакоцентез с получением 200 мл гемолизированной крови. В 16:00 отмечено появление в интубационной трубке алой пенящейся крови, снижение SpO_2 до 85%, на фоне санации ТБД отмечались нестабильность гемодинамики в виде брадиаритмии с переходом в асистолию. Ребенку проводился весь комплекс лечебных реанимационных мероприятий, которые не дали положительного результата и в 17:20 констатирована биологическая смерть.

В стационаре пациент получал лечение: инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами с коррекцией электролитных, метаболических нарушений; энтеральное и парентеральное питание; иммуносупрессивную (такролимус, сиролимус), противовирусную (ацикловир, интерферон альфа интраназально), антибактериальную (ципрофлоксацин, сульфаметоксазол/триметоприм, линезолид, меронем, фосфомицин, полимиксин В, ванкомицин, пиперацillin/тазобактам,

цефоперазон/сульбактам, цефтазидим/авибактам); противогрибковую (позаконазол, вориконазол); сопроводительную (гепарин, омепразол, урсодезоксихолиевая кислота, фолиевая кислота) терапию; колониестимулирующие факторы (лейкостим); трансфузии донорских компонентов крови (эритроцитная взвесь, тромбоцитарный концентрат, СЗП, антиковидная плазма), ВВИГ.

При патологоанатомическом исследовании макроскопически все доли легкого синюшно-красного цвета, плотной консистенции, значительно увеличены в размере, выполняли полностью плевральные полости. Париеальная и висцеральная плевро тонкая, прозрачная, блестящая. На разрезе ткань тусклая, синюшно-красная (рис. 1).

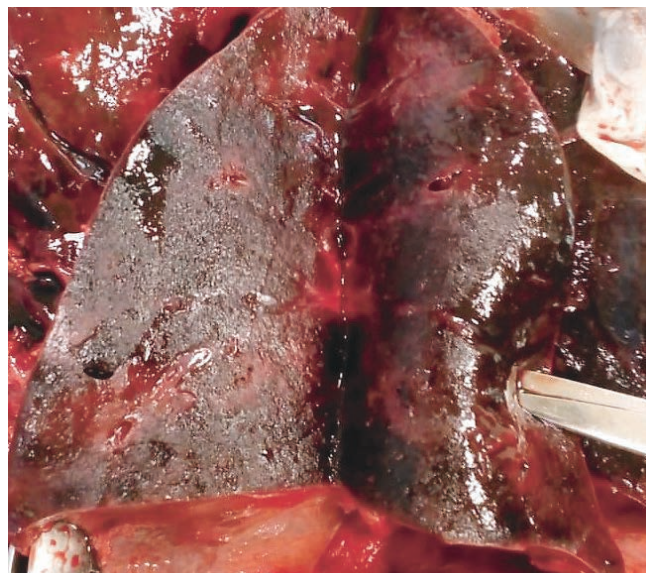


Рис. 1. Макроскопическая картина пораженного легкого
Fig. 1. Macroscopic picture of the affected lung

Микроскопически — воздушность легких totally снижена во всех долях, в альвеолах определялась однородная белковая жидкость с примесью эритроцитов (рис. 2).

В стенке бронхов разного калибра рассеянная лимфоцитарная инфильтрация. Целостность эпителиальной выстилки очагово нарушена (рис. 3), на эрозированной поверхности бронха нити фибрина (рис. 4). В просвете альвеол эритроциты, лентовидные массы фибрина, выстилающие альвеолы в виде «гиалиновых мембран», отчетливо визуализируются в окраске трихром по Массону (рис. 5). Межальвеолярные перегородки значительно утолщены, содержат лимфогистиоцитарный клеточный инфильтрат с центрально расположенными капиллярами, в просвете которых ярко-красные фибриновые тромбы (рис. 6).

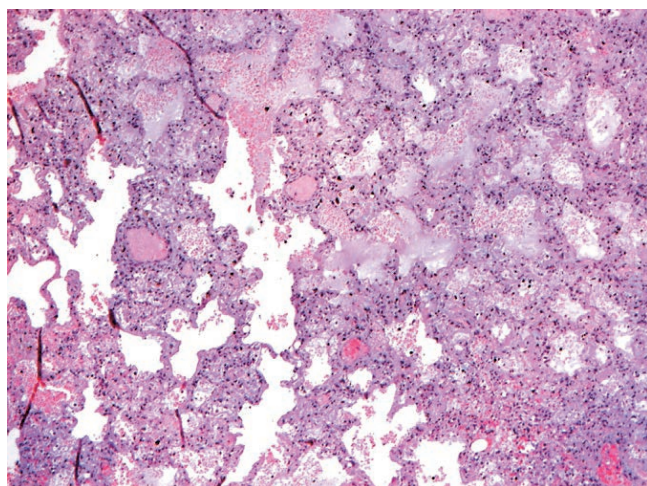


Рис. 2. Серозно-фибринозный экссудат в просвете альвеол
Fig. 2. Serous-fibrinous exudate in the lumen of the alveoli

В белой пульпе селезенки не определялись периваскулярные фолликулы (рис. 7), а в паренхиме бронхопульмональных лимфатических узлов выявлялась тотальная делимфатизация коркового и мозгового слоя с синусовым гистиоцитозом (рис. 8).

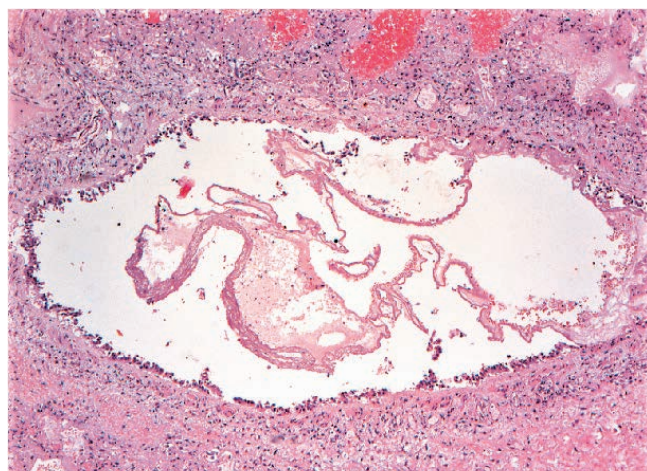


Рис. 3. Эрозивный бронхит с крупозным воспалением
Fig. 3. Erosive bronchitis with croupous inflammation

Патологоанатомическое заключение: у ребенка на фоне вторичного иммунодефицита (делимфатизация паренхимы лимфатических узлов и белой пульпы селезенки) новая коронавирусная инфекция вызвала фатальную двустороннюю тотальную бронхопневмонию с крупозным воспалением верхних дыхательных путей и альвеолярной ткани. ДВС-синдром (тромбоз микроциркуляторного русла, кровоизлияния в жизненно важных органах) с развитием полиорганной недостаточности явились непосредственной причиной смерти больного.

Заключение. Особенностью представленного случая является развитие крайне тяжелой формы COVID-19 у пациента на фоне вторичного

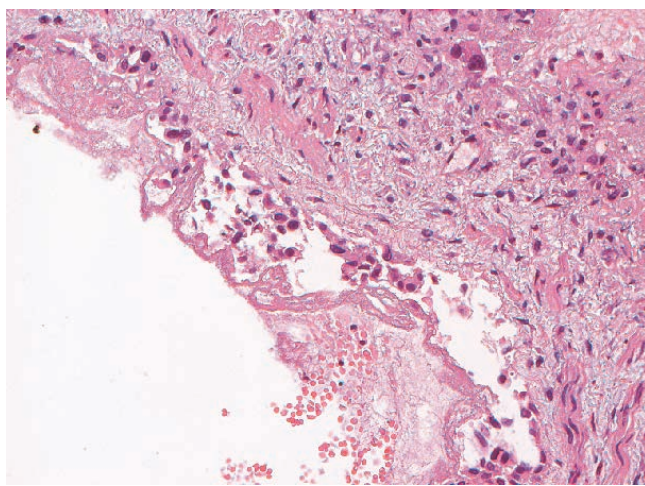


Рис. 4. Фокальная регенерация мерцательного эпителия под отслоившейся фибриновой пленкой
Fig. 4. Focal regeneration of the ciliated epithelium under the exfoliated fibrinous film

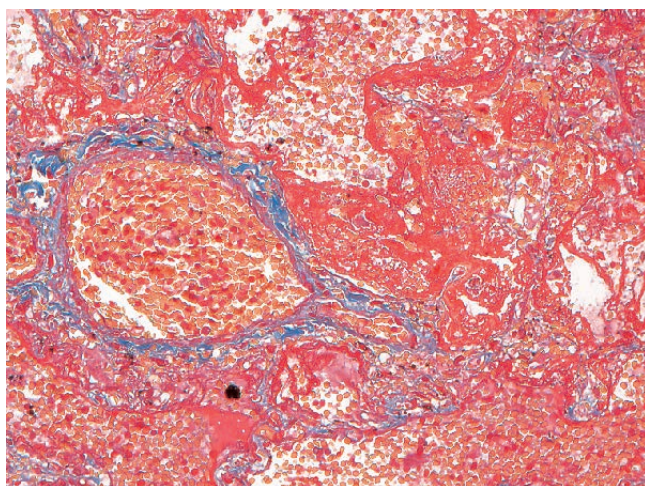


Рис. 5. Лентовидные массы, выстилающие альвеолы с формированием «гиалиновых мембран» (окраска — трихром по Массону)
Fig. 5. Ribbon masses lining the alveoli with the formation of «hyaline membranes» (Masson's trichrome staining)

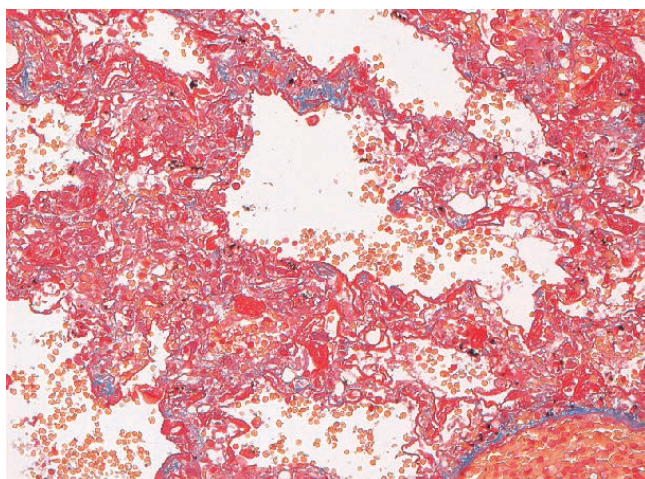


Рис. 6. Легкое с утолщенными межальвеолярными перегородками и фибриновыми тромбами в микроциркуляторном русле (окраска — трихром по Массону)
Fig. 6. Lung with thickened interalveolar septa and fibrin thrombi in the microvasculature (Masson's trichrome staining)

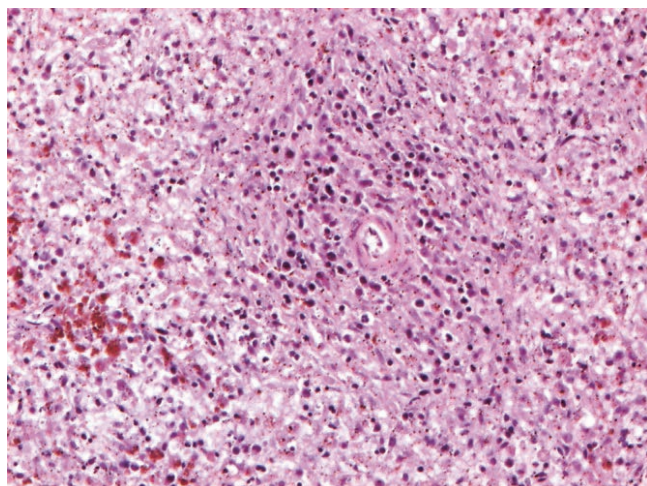


Рис. 7. Белая пульпа селезенки с опустошенным периартериальным фолликулом

Fig. 7. White pulp of the spleen with a devastated periarterial follicle

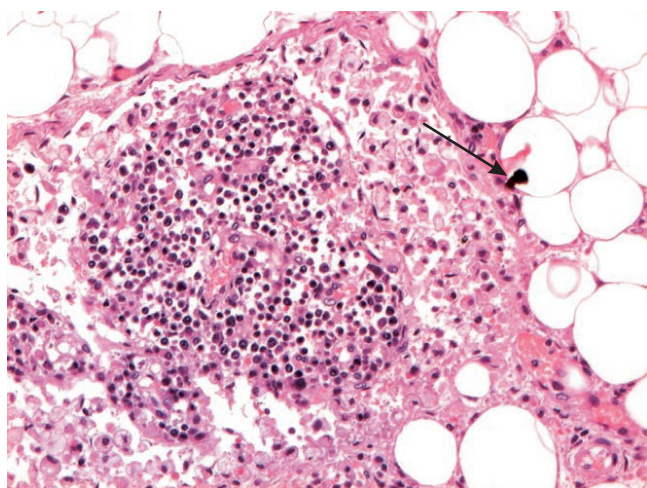


Рис. 8. Тотальная делимфатизация коркового слоя бронхопальмонального лимфатического узла с «пенистыми» гистиоцитами в синусах

Fig. 8. Total delymphatization of the cortical layer of the bronchopulmonary lymph node with «foamy» histiocytes in the sinuses

иммунодефицита, обусловленного длительным течением и терапией злокачественного клонального заболевания крови, в раннем посттрансплантационном периоде. Проведенный нами анализ течения НКИ показал медленное развитие клинических проявлений болезни при длительном сохранении показателей SpO_2 в пределах нормы и незначительных изменениях на КТ, что не соот-

ветствует общепринятым представлениям о течении COVID-19 у детей [2]. По-видимому, это связано с выраженной иммуносупрессией и отсутствием адекватной реакции макроорганизма на наложение НКИ. Прогрессирование тяжести состояния больного обусловлено как COVID-19, так и нарастанием костномозговой недостаточности на фоне выраженной активации полирезистентной госпитальной микрофлоры. Резкое ухудшение клинико-лабораторных показателей больного связано со значительным увеличением объема поражения легких и развитием ОРДС, септическим шоком, ДВС-синдромом и полиорганной недостаточностью, явившихся причиной смерти ребенка.

Посмертное вирусологическое исследование (ПЦР) выявило РНК SARS-CoV-2 в ткани обоих легких, материале трахеи и главных бронхов. При гистологическом исследовании тканей легких обнаружены изменения, соответствующие вирусной пневмонии, характерной для НКИ. Прижизненное обнаружение у больного *Klebsiella pneumoniae*, *Aspergillus spp.*, посмертный высев *Klebsiella pneumoniae* (печень, селезенка, легкие, костный мозг) в сочетании с гистологическими изменениями свидетельствуют о развитии бактериально-грибкового сепсиса.

Ребенку проведен полный комплекс современных высокотехнологичных лечебных мероприятий, включающий противовирусную и антибактериальную терапию, оксигенотерапию, многократное переливание антиковидной плазмы с детоксикацией с помощью CytoSorb, ВВИГ, инфузии тромбовзвеси, эритроцитной взвеси, непрерывную ультрагемодиализацию.

Данное наблюдение свидетельствует, что специфическая терапия больных COVID-19, протекающей на фоне ОЛЛ в посттрансплантационном периоде, должна иметь упреждающий характер (раннее введение антиковидной плазмы). Оценку степени тяжести НКИ у данной категории пациентов следует проводить с обязательным учетом варианта и длительности течения коморбидной патологии, наличия осложнений и высокого риска неблагоприятного исхода.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (Временные методические рекомендации). Версия 11 (07.05.2021). 2021. 224 с. [Ministry of Health of the Russian Federation. Prevention, Diagnosis and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19) (Interim Guidelines). Version 11 (05/07/2021). 2021. 224 p. (In Russ.).]
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей (Методические рекомендации). Версия 2 (03.07.2020). 2020. 74 с. [Ministry of Health of the Russian Federation. Features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by the new coronavirus infection (COVID-19) in children (Methodological recommendations). Version 2 (03/07/2020). 2020. 74 p. (In Russ.).]

- Russian Federation. Features of clinical manifestations and treatment of a disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children (Methodical recommendations). Version 2 (07/03/2020). 2020. 74 p. (In Russ.).
3. Иванов Д.О., Заболотский Д.В., Корячкин В.А. и др. Лечение детей, инфицированных COVID-19, в непрофильном стационаре // *Педиатрия*. 2020. Т. 11, № 2. С. 5–14. [Ivanov D.O., Zabolotskii D.V., Koryachkin V.A. et al. The treatment of children infected with COVID-19 in a non-core hospital. *Pediatrician*, 2020, Vol. 11, No. 2, pp. 5–14 (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED1125–14.
 4. Kelvin A.A., Halperin S. COVID-19 in children: the link in the transmission chain // *The Lancet Infectious Diseases*. 2020. Vol. 20, No. 6. P. 633–634. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30236-X.
 5. Иванов Д.О., Чернова Т.М., Павлова Е.Б., Тимченко В.Н., Баракина Е.В. Коронавирусная инфекция // *Педиатрия*. 2020. Т. 11, № 3. С. 109–117. [Ivanov D.O., Chernova T.M., Pavlova E.B., Timchenko V.N., Barakina E.V. Coronavirus infection. *Pediatrician*, 2020, Vol. 11, No. 3, pp. 109–117 (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED113109-117.
 6. Leidman E., Duca L.M., Omura J.D., Proia K., Stephens J.W., Sauber-Schatz E.K. COVID-19 Trends Among Persons Aged 0–24 Years — United States, March 1–December 12, 2020 // *MMWR Morb Mortal wklly Rep*. 2021. Vol. 70. P. 88–94. doi: 10.15585/mmwr.mm7003e1.
 7. Fernández-Sarmiento J., De Souza D., Jabornisky R. et al. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): a narrative review and the viewpoint of the Latin American Society of Pediatric Intensive Care (SLACIP) Sepsis Committee // *BMJ Paediatrics Open*. 2021. Vol. 5. e000894. doi: 10.1136/bmjpo-2020-000894.
 8. Лобзин Ю.В., Вильниц А.А., Костик М.М. и др. Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией: нерешенные проблемы // *Журнал инфектологии*. 2021. Т. 13, № 1. С. 13–20. [Lobzin Yu.V., Vilnits A.A., Kostik M.M. et al. Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with Novel Coronavirus Infection: Unresolved Issues. *Journal of Infectology*, 2021, Vol. 13, No. 1, pp. 13–20 (In Russ.)]. doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20.
 9. Валиев Т.Т., Захарова Е.В., Игнатенко О.А. и др. Дифференциальная диагностика пневмонии у детей с онкогематологическими заболеваниями в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19 // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2020. Т. 7, № 3. С. 104–111. [Valiev T.T., Zakharova E.V., Ignatenko O.A. et al. Differential diagnosis of pneumonia in children with hematological malignancies in the setting of a new coronavirus infection COVID-19. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*, 2020, Vol. 7, No. 3, pp. 104–111 (In Russ.)]. doi: 10.21682/2311-1267-2020-7-3-104-111.
 10. Hrusak O., Kalina T., Wolf J. et al. Flash survey on severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infections in paediatric patients on anticancer treatment // *Eur. J. Cancer*. 2020. Vol. 132. P. 11–16. doi: 10.1016/j.ejca.2020.03.021.
 11. Liang W., Guan W., Chen R. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China // *Lancet Oncol*. 2020. Vol. 21, No. 3. P. 335–337. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
 12. Agarwal S., Jun C.H. Harnessing CAR T-cell insights to develop treatments for hyperinflammatory responses in COVID-19 patients // *Cancer Discov*. 2020. Vol. 10, No. 6. P. 775–778. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0473.
 13. Elzembely M.M., Abdelrahman Y.S., Fadel S., Hafez H. Providing care for pediatric cancer patients in the COVID-19 era: Rapid response recommendations from a developing country // *Pediatr. Blood Cancer*. 2020. Vol. 67, No. 8. P. e28467. doi: 10.1002/pbc.28467.
 14. Усков А.Н., Лобзин Ю.В., Рычкова С.В. и др. Течение новой коронавирусной инфекции у детей: некоторые аспекты мониторинга заболеваемости и анализа летальности // *Журнал инфектологии*. 2020. Т. 12, № 3. С. 12–20. [Uskov A.N., Lobzin Yu.V., Rychkova S.V. et al. The course of a new coronavirus infection in children: some aspects of morbidity monitoring and mortality analysis. *Journal of Infectology*, 2020, Vol. 12, No. 3, pp. 12–20 (In Russ.)]. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-12-20.
 15. Balduzzi A., Brivio E., Rovelli A. et al. Lessons after the early management of the COVID-19 outbreak in a paediatric transplant and haematology centre embedded within a COVID-19 dedicated hospital in Lombardia, Italy // *Bone Marrow Transplant*. 2020. P. 1–6. doi: 10.1038/s41409-020-0895-4.
 16. Hunger S.P., Mullighan C.G. Acute lymphoblastic leukemia in children // *New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society*. 2015. Vol. 373, No. 16. P. 1541–1552. doi: 10.1056/nejmr1400972.
 17. Rabin K.R., Gramatges M.M., Margolin J.F. Acute lymphoblastic leukemia // *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 7th ed. 2015. P. 463–497.
 18. Cooper S.L., Brown P.A. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia // *Pediatric Clinics of North America*. 2015. Vol. 62, No. 1. P. 61–73. doi: 10.1016/j.pcl.2014.09.006.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 30.00.2021 г.

Авторство:

Вклад в концепцию и план исследования — Д. О. Иванов, Ю. В. Петренко, В. А. Резник, В. Н. Тимченко. Вклад в сбор данных — С. Л. Баннова, Г. В. Кондратьев, О. Л. Красногорская, М. А. Шамаева, М. Б. Панеях, Е. П. Федотова. Вклад в анализ данных и выводы — В. Н. Тимченко, Е. Б. Павлова, Т. М. Чернова, Р. А. Насыров, С. Л. Баннова, Г. В. Кондратьев, Д. О. Иванов, Ю. В. Петренко, В. А. Резник. Вклад в подготовку рукописи — Е. Б. Павлова, В. Н. Тимченко.

Сведения об авторах:

Иванов Дмитрий Олегович — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный внештатный специалист-неонатолог Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: doivanov@yandex.ru; ORCID 0000-0002-0060-4168;

Петренко Юрий Валентинович — к.м.н., проректор по лечебной работе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: alez1964@yandex.ru; ORCID 0000-0002-8623-4574;

Резник Виталий Анатольевич — к.м.н., главный врач клиники при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: klinika.spb@gmail.com; ORCID 0000-0002-2776-6239;

Тимченко Владимир Николаевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей имени профессора М. Г. Данилевича ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: timchenko220853@yandex.ru; ORCID 0000-0002-4068-1731;

Павлова Елена Борисовна — к.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: infarm@bk.ru; ORCID 0000-0002-7596-1004;

Чернова Татьяна Маратовна — к.м.н., доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей имени профессора М. Г. Данилевича ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: t-chernova@mail.ru; ORCID 0000-0003-4845-3757;

Баннова Светлана Леонидовна — к.м.н., доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей имени профессора М. Г. Данилевича ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: detinfec-tion@mail.ru; ORCID 0000-0003-1351-1910;

Кондратьев Глеб Валентинович — ассистент, и. о. заведующего кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: spbgvk@mail.ru; ORCID 0000-0002-1462-6907;

Красногорская Ольга Леонидовна — к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: krasnogorskaya@yandex.ru; ORCID 0000-0001-6256-0669;

Шакмаева Мария Александровна — очный аспирант кафедры инфекционных заболеваний у детей имени профессора М. Г. Данилевича ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: shakmaeva-inf@mail.ru; ORCID 0000-0003-1402-3556;

Панях Моисей Бениаминович — ассистент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: moisey031190@gmail.com; ORCID 0000-0002-2527-9058;

Федотова Елена Павловна — к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: Kris6060@mail.ru; ORCID 0000-0002-2975-1014;

Насыров Руслан Абдуллаевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: rtm99@mail.ru; ORCID 0000-0001-8120-2816.