

Дифференциальная диагностика пневмонии у детей с онкогематологическими заболеваниями в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19

Т.Т. Валиев, Е.В. Захарова, О.А. Игнатенко, Н.А. Батманова,
Е.В. Михайлова, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Пневмонии у больных гемобластомами, возникающие в процессе лечения на фоне миелотоксического агранулоцитоза, являются жизнеугрожающими осложнениями, требующими комплексного подхода к диагностике и лечению. В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 дифференциальная диагностика пневмоний, сопровождающихся изменениями легочной ткани по типу «матового стекла», является крайне актуальной. В настоящей работе представлены мировые данные по клинико-лабораторной и рентгенологической диагностике пневмонии у детей, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2). Отдельное внимание уделено особенностям рентгенологической картины в зависимости от возраста ребенка. Приведены 2 клинических примера, наглядно иллюстрирующие необходимость проведения комплексной микробиологической, иммунологической, молекулярной и рентгенологической диагностики для определения генеза изменений в легких у онкогематологических больных.

Ключевые слова: пневмония, COVID-19, SARS-CoV-2, лимфома Ходжкина, острый миелоидный лейкоз, диагностика, лечение, дети

Для цитирования: Валиев Т.Т., Захарова Е.В., Игнатенко О.А., Батманова Н.А., Михайлова Е.В., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Дифференциальная диагностика пневмонии у детей с онкогематологическими заболеваниями в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(3):104–11.

Differential diagnosis of pneumonia in pediatric patients with oncohematological disease in condition of new coronavirus infection COVID-19

T.T. Valiev, E.V. Zakharova, O.A. Ignatenko, N.A. Batmanova, E.V. Mikhailova, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva

N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

Pneumonias in patients with hemoblastoses, arising during treatment in setting of myelotoxic agranulocytosis, are life-threatening complications, which press complex approach for diagnosis and treatment. In condition of new coronavirus infection COVID-19 pandemic, differential diagnosis of pneumonia with “ground glass” lung changes is a hot issue. In the current paper we present world data on clinical, laboratory and X-ray diagnosis of SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) pneumonia in children. Special attention is paid to X-ray features depending of child age. It is provided two clinical examples, demonstrating a necessity of complex microbiological, immunological, molecular and X-ray diagnosis for detection of lung change genesis in oncohematologic patients.

Key words: pneumonia, COVID-19, SARS-CoV-2, Hodgkin lymphoma, acute myeloid leukemia, diagnosis, treatment, children

For citation: Valiev T.T., Zakharova E.V., Ignatenko O.A., Batmanova N.A., Mikhailova E.V., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Differential diagnosis of pneumonia in pediatric patients with oncohematological disease in condition of new coronavirus infection COVID-19. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(3):104–11.

Информация об авторах

Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий детским отделением химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Е.В. Захарова: к.м.н., старший научный сотрудник рентгенодиагностического отделения отдела лучевых методов диагностики и лечения опухолей НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: elena_zakharova_61@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2790-6673>

О.А. Игнатенко: к.м.н., врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения отдела лучевых методов диагностики и лечения опухолей НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: kirillovaova@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-6572-6561>

Н.А. Батманова: к.м.н., врач-детский онколог детского отделения химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: batmanova_nataly@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

Е.В. Михайлова: к.м.н., заведующая рентгенодиагностическим отделением отдела лучевых методов диагностики и лечения опухолей НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: elena_1357@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7630-7496>, SPIN-код: 2880-1263

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе — директор НИИ детской онкологии и гематологии аппарата управления НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Information about the authors

T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Children's Department of Hemoblastosis Chemotherapy of the Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

E.V. Zakharova: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher Department of Radiology of the Department of Radiation Methods for the Diagnosis and Treatment of Tumors of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: elena_zakharova_61@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2790-6673>

O.A. Ignatenko: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist Department of Radiology of the Department of Radiation Methods for the Diagnosis and Treatment of Tumors of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kirillovaoo@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-6572-6561>

N.A. Batmanova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist of the Children's Department of Hemoblastosis Chemotherapy of the Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: batmanova_nataly@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

E.V. Mikhailova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Radiology of the Department of Radiation Methods for the Diagnosis and Treatment of Tumors of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: elena_1357@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7630-7496>, SPIN-code: 2880-1263

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Educational Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research and Clinical Work – Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Вклад авторов

T.T. Валиев, К.И. Киргизов: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, научное редактирование статьи

Е.В. Захарова, О.А. Игнатенко, Е.В. Михайлова: анализ научного материала, описание клинических случаев, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, научное редактирование статьи

Н.А. Батманова: описание клинических случаев

С.Р. Варфоломеева: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

T.T. Valiev, K.I. Kirgizov: article design development, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the article, scientific edition of the article

E.V. Zakharova, O.A. Ignatenko, E.V. Mikhailova: analysis of scientific material, description of clinical cases, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the article, scientific edition of the article

N.A. Batmanova: description of clinical cases

S.R. Varfolomeeva: article design development, scientific edition of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Актуальность

В настоящее время мировое сообщество столкнулось с самой крупной пандемией коронавирусной инфекции (КВИ), связанной с COVID-19, наряду с тяжелым острым респираторным синдромом (severe acute respiratory syndrome, SARS) и ближневосточным респираторным синдромом (middle east respiratory syndrome, MERS). Заражение SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) происходит воздушно-капельным или контактным путем, часто при внутрисемейном контакте. Инкубационный период составляет от 2 до 14 дней, хотя описаны случаи максимальной инкубации до 27 дней. Типичной клинической картиной при заболевании COVID-19 являются лихорадка, сухой кашель, недомогание, миалгии, головная боль, ринорея, диарея. Однако у ряда пациентов развивается пневмония и крайне тяжелый острый респираторный дистресс-синдром, который ведет к выраженной дыхательной недостаточности. В связи с отсутствием специфической противовирусной терапии COVID-19, крайне важными становятся дифференциальная диагностика, эффективное сопроводительное лечение и купирование осложнений [1–5].

Заболеванию подвержено все население Земли, однако наибольшую угрозу COVID-19 представляет для пациентов с хроническими заболеваниями и иммунодефицитными состояниями различного генеза, а также со злокачественными новообразованиями (ЗНО). В ряде работ показано, что инфекция COVID-19 характеризуется более тяжелым течением у пациентов со ЗНО, особенно получающих или недавно получивших химио- (ХТ), иммуно- или лучевую (ЛТ) терапию [6]. У таких больных повышен риск развития тяжелых форм с необходимостью искусственной вентиляции легких и, соответственно, более высокой летальностью по сравнению с пациентами без ЗНО [7]. Кроме того, факторами, отягощающими течение инфекции COVID-19, являются терапия чекпойнт-ингибиторами, адоптивная иммунотерапия генетически модифицированными CAR-T-клетками и предшествующая трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [8, 9].

Особенностью патогенеза COVID-19 является участие иммунной системы, однако чрезмерный иммунный ответ может привести к выраженной системной воспалительной реакции (вследствие повышения уровня циркулирующих медиаторов воспаления),

органной и полиорганной недостаточности. Этому процессу отводится особая роль в прогрессировании дыхательной недостаточности [10].

Несомненно, пандемии COVID-19 подвержены и дети со ЗНО, у которых на фоне иммунодефицитных состояний, возникающих при проведении противоопухолевого лечения, повышается риск неблагоприятного исхода КВИ. Однако зачастую случаи COVID-19 у детей, получающих противоопухолевое лечение, протекают бессимптомно или в легкой форме [11]. Также имеются сведения о том, что пациенты на фоне иммуносупрессии имеют несколько более благоприятный исход при лечении инфекции COVID-19 по сравнению с больными с другими сопутствующими заболеваниями, что может быть объяснено отсутствием чрезмерной воспалительной реакции на фоне снижения активности иммунной системы [12].

Несмотря на редкое сочетание ЗНО и инфицирования COVID-19 у детей, внимание на себя обращают 2 группы пациентов: дети первого года жизни и больные острым лимфобластным лейкозом, которым проводится поддерживающая терапия. Ограниченный опыт наблюдения показал, что в обеих группах были зарегистрированы летальные исходы. Вероятно, в этих случаях причины неблагоприятного течения заключаются в тяжелой иммунной дисфункции, обусловленной, с одной стороны, возрастной незрелостью иммунной системы, а с другой — несостоятельностью лимфоцитарного звена. В целом дети со ЗНО представляют собой особую группу пациентов с COVID-19, требующую контроля и дифференциальной диагностики развивающихся в процессе терапии состояний [12].

Важное место в лечении детей со ЗНО и после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с течением КВИ занимает опыт Италии. Так, A.A. Balduzzi et al. описали относительно легкое течение инфекции COVID-19 у детей с острым лимфобластным лейкозом, остеосаркомой, рабдоидной опухолью. Включенные в исследование пациенты имели стандартный риск заболевания, в связи с чем авторы сделали вывод о нетяжелом течении инфекции COVID-19 у данной группы больных [13]. В исследовании W. Liang et al. проанализированы 18 пациентов с COVID-19, имеющих ЗНО в анамнезе. Было продемонстрировано более тяжелое течение COVID-19 у больных со ЗНО, и, как следствие, худший исход заболевания [14].

В научной литературе описаны общие меры профилактики и лечения COVID-19 у детей со ЗНО, которые соответствуют таковым при лечении инфекции в общей популяции. В свою очередь, авторы рекомендуют, с одной стороны, по возможности не прерывать терапию, назначать колониестимулирующие факторы через 24 ч от окончания ХТ, воздержаться от интенсивной ХТ и в особенности иммунотерапии у детей со ЗНО при достижении ремиссии [12, 15].

Среди лабораторных параметров при COVID-19 обращают на себя внимание повышение числа нейтрофилов, рост лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ферритина, С-реактивного белка и D-димера, но наибольшее прогностическое значение имеет лимфопения, отражающая степень прогрессирования заболевания, которая наблюдалась у 85 % критических пациентов с COVID-19, главным образом за счет уменьшения количества CD4⁺ Т-хелперов [16, 17]. Пульсоксиметрия и рентгеновская компьютерная томография (РКТ) позволяют выявить снижение сатурации и изменения в легких по типу «матового стекла». Однако ключевым методом диагностики является идентификация возбудителя в средах организма [17].

Тем не менее, несмотря на крайне сложную эпидемическую обстановку в мире, не следует забывать и о других причинах инфекционно-воспалительных заболеваний легких у детей, получающих лечение по поводу гемобластозов.

Целью данной работы является демонстрация сложности дифференциальной диагностики изменений в легких по типу «матового стекла» на примере 2 клинических случаев.

Клинический случай № 1

Больной Д., 15 лет, диагноз: лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант с поражением бедренных лимфатических узлов (ЛУ) с обеих сторон. Состояние после полихимиотерапии (июнь 2011 г.). Рецидив I с поражением бедренных ЛУ с обеих сторон (июль 2012 г.). Состояние после полихимиотерапии 2-й линии. Рецидив II с поражением над- и подключичных ЛУ с обеих сторон, средостения, легочной ткани, селезенки (май 2019 г.). Состояние после полихимиотерапии 3-й линии (октябрь 2019 г.), аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ноябрь 2019 г.), ЛТ на над- и подключичные ЛУ с обеих сторон, ЛУ средостения, селезенку (февраль 2020 г.). Полная ремиссия (позитронно-эмиссионная томография — негативный статус) (март 2020 г.).

После проведенной ЛТ на пораженные при II рецидиве зоны (суммарная очаговая доза — 26 Гр) отмечалась тромбоцитопения IV степени, требовавшая заместительной терапии тромбоконцентратом (1–2 дозы в неделю). Лейкоциты в общем анализе крови (ОАК) составляли $3 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин — 89–104 г/л, эритроциты — $2,6\text{--}3,3 \times 10^{12}/\text{л}$. (апрель–май 2020 г.). В профилактических целях больной получал бисептол, флуконазол.

30.05.2020 отмечено тахипноэ до 40/мин. Температура тела 36,5 °С. Кожные покровы и видимые слизистые умеренно бледные, чистые. Периферические ЛУ при пальпации не увеличены. При осмотре грудной клетки — вздутие межреберных промежутков. Аускультативно дыхание ослаблено по всем легочным полям с обеих сторон, хрипов не было. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений — 88/мин, артериальное давление (АД) — 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий,

безболезненный при поверхностной и глубокой пальпации. Печень и селезенка при пальпации и перкуссии не увеличены. Стул 1 р/сут, оформленный. Мочеиспускание регулярное, безболезненное. Отмечалось снижение сатурации до 86 %, в связи с чем начата ингаляция увлажненного кислорода с повышением сатурации до 100 %. При исследовании кислотно-щелочного состояния крови — снижение pCO_2 до 32 мм Hg (норма — 41–51 мм Hg), BE_{efc} — 3,7 ммоль/л (норма — 1,0–2,5 ммоль/л), гидрокарбоната до 20,0 ммоль/л (норма — 26,0–32,0 ммоль/л).

В ОАК от 30.05.2020: лейкоциты — $5,9 \times 10^9$ /л, эритроциты — $3,25 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 104 г/л, тромбоциты — 29×10^9 /л, нейтрофилы — 53,3 %, лимфоциты — 40,8 %, моноциты — 5,9 %. По данным биохимического анализа крови — без отклонений. В коагулограмме обращало на себя внимание повышение D-димера до 4,5 норм.

По данным РКТ органов грудной клетки от 30.05.2020 отмечено диффузное снижение пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла» с локализацией в периферических отделах легких и частично в прикорневых отделах. Уплотненные междольковые перегородки образуют на этом фоне четкие границы с неизменной легочной тканью, создавая вид «булыжной мостовой». В переднем средостении определяются увеличенные ЛУ до 1,4 см в диаметре (рис. 1).

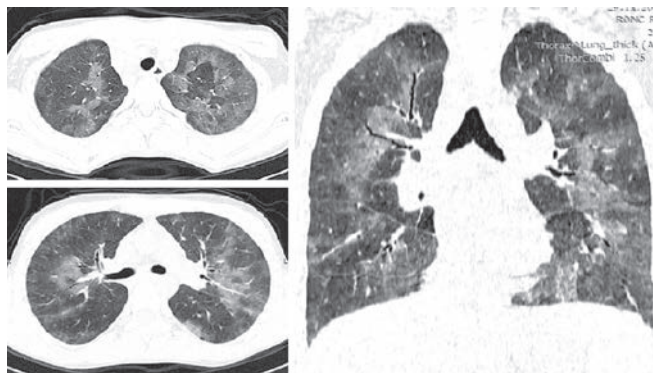


Рис. 1. Пациент Д. РКТ от 30.05.2020. Симптом «матового стекла» в сочетании с ретикулярными изменениями (симптом «булыжной мостовой») — crazy paving. Двусторонние симметричные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» — ground glass opacity (GGO), расположенные симметрично в периферических отделах, частично в прикорневых отделах

Fig. 1. Patient D. X-ray computed tomography from 30.05.2020. Symptom “frosted glass” in combination with reticular changes (symptom “cobblestone”) — crazy paving. Bilateral symmetric areas of lung tissue compaction according to the type of “ground glass” — ground glass opacity (GGO), located symmetrically in the peripheral sections, partly in the basal sections

Больному начата терапия дексаметазоном, назначены антибиотики широкого спектра действия (пиперацillin + тазобактам и амикацин), повышена доза ко-тримоксазола до лечебной — 10 мг/кг/сут (по триметоприму). При дополнительном расспросе больного выяснилось, что проводимый профилактический прием ко-тримоксазола был нерегулярным. 31.05.2020 и 01.06.2020 — состояние больного с незначительной положительной динамикой в виде уменьшения одышки до 35–37/мин.

01.06.2020 проведена бронхоскопия, по результатам которой патологии со стороны трахеобронхиального дерева не отмечено, выполнен бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) верхнедолевого бронха левого легкого. Уровень тромбоцитов в ОАК составлял 35×10^9 /л. При микробиологическом исследовании БАЛ обнаружена *Pneumocystis jirovecii*, дрожжевых и плесневых грибов не было, рост бактериальной флоры не получен.

По данным полимеразной цепной реакции (ПЦР) мазков из носоглотки, выполненной в целях исключения новой КВИ COVID-19, несмотря на карантинные мероприятия, в режиме cito, РНК SARS-CoV-2 не определялась. Иммуноферментный анализ крови не выявил иммуноглобулинов М и G к коронавирусу SARS-CoV-2.

Следовательно, по данным комплексного клинко-лабораторного и инструментального обследования, установлен диагноз двусторонней пневмоцистной пневмонии (*Pneumocystis jirovecii*).

02.06.2020 и 03.06.2020 одышка уменьшилась до 20–25/мин, сатурация повысилась до 95 % на атмосферном воздухе. Больному была продолжена терапия пиперацillin + тазобактам, амикацин, флуконазол и ко-тримоксазол с дальнейшей положительной динамикой клинически и по данным РКТ органов грудной клетки (рис. 2).

Антибиотики были отменены через 2 нед, терапия флуконазолом и ко-тримоксазолом продолжена в профилактической дозе еще в течение 1 мес. В июле 2020 г. в целях контроля генеза процесса при исследовании крови методом иммуноферментного анализа иммуноглобулины G к SARS-CoV-2 не определялись. Полное купирование рентгенологических проявлений пневмоцистной пневмонии отмечено к 22.06.2020 (рис. 3).

Клинический случай № 2

Больная Ж., 11 лет, с начала 2020 г. периодически отмечала катаральные явления. В марте 2020 г. однократный эпизод лихорадки до фебрильных цифр, катаральные явления были выражены умеренно. Периодически в марте–апреле 2020 г. обращали на себя внимание петехиальные высыпания на теле.

25.04.2020 отметила повышение температуры тела до 38,5 °С, кашель, в связи с чем проводилась терапия парацетамолом с положительным эффектом. В течение нескольких дней нарастали слабость, снижение аппетита, кашель усилился, температура достигала 39,5 °С. Больная осмотрена врачом-педиатром, рекомендовано продолжение антипиретической терапии, назначен амоксицилав. Эффекта от проводимого лечения не было. 04.05.2020 состояние ухудшилось, появилось затрудненное дыхание и бригадой скорой помощи пациентка госпитализирована в стационар, где при поступлении состояние расценено как тяжелое, обусловлено дыхательной недостаточностью, частота дыхания 26/мин. Обращало внимание вздутие уступчивых мест грудной клетки, сатурация — 92 % на атмосферном воздухе. В течение нескольких минут произошло снижение сатурации до 83 %, начата ингаляция увлажненного



Рис. 2. Пациент Д. РКТ-картина от 02.06.2020: течение пневмоцистной пневмонии с положительной динамикой на фоне лечения в виде уменьшения площади и плотности инфильтратов, частичного восстановления воздушности легочной ткани в прикорневых и периферических отделах

Fig. 2. Patient D. X-ray computed tomography from 02.06.2020: the course of pneumocystis pneumonia with positive dynamics against the background of treatment in the form of a decrease in the area and density of infiltrates, partial restoration of the airiness of the lung tissue in the root and peripheral regions



Рис. 3. Пациент Д. РКТ от 22.06.2020: картина полного восстановления пневматизации легочной ткани

Fig. 3. Patient D. X-ray computed tomography from 22.06.2020: picture of complete recovery of pneumatization of lung tissue

кислорода, на фоне которой сатурация повысилась до 98–99 %.

При осмотре на коже конечностей, туловища — множественные экхимозы и петехии. Видимые слизистые чистые. Гемодинамика стабильная. Пульс — 110/мин, АД — 110/60 мм рт. ст. Живот симметричен, участвовал в дыхании, мягкий, безболезненный при поверхностной и глубокой пальпации. Физиологические отправления в норме.

Эпидемиологический анамнез отягощен. Родная сестра, с которой вместе проживала больная Ж., с 28.04.2020 находилась на стационарном лечении по поводу новой КВИ COVID-19.

По данным РКТ органов грудной клетки от 04.05.2020 отмечено снижение пневматизации легочной ткани за

счет интерстициальных изменений по типу «матового стекла» в сочетании с безвоздушными участками консолидации, на фоне которых прослеживаются воздушные просветы бронхов («воздушная бронхограмма») с преимущественной локализацией в верхней доле правого легкого и нижней доле левого легкого (рис. 4).

При проведении магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости с контрастным усилением патологии выявлено не было.

В ОАК от 04.05.2020: гемоглобин — 51 г/л, эритроциты — $1,3 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты — 17×10^9 /л, лейкоциты — $11,17 \times 10^9$ /л, базофилы — 0,1 %, лимфоциты — 45,6 %, моноциты — 23,5 %, нейтрофилы — 30,8 %. В биохимическом анализе крови обращало внимание повышение ЛДГ до 1143 Ед/л, ферритина — до 1311 нг/мл, С-реактив-

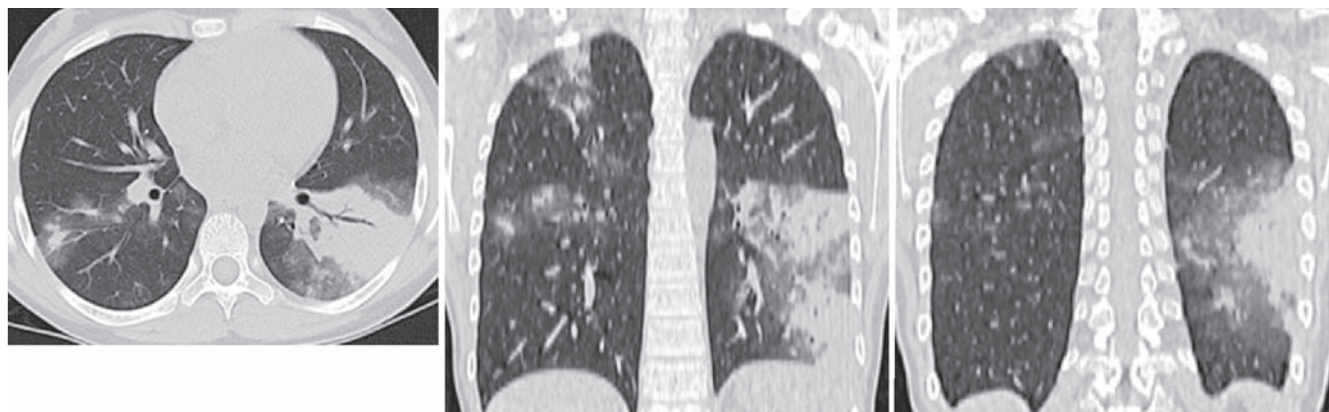


Рис. 4. РКТ от 04.05.2020: участки уплотнения в легких (больше слева) по типу «матового стекла» в сочетании с участками консолидации легочной ткани

Fig. 4. Patient Zh. X-ray computed tomography from 04.05.2020: areas of compaction in the lungs (more on the left) of the “ground glass” type in combination with areas of consolidation of lung tissue

ного белка — до 221 мг/л, гипоальбуминемия — 30,5 г/л. В коагулограмме — рост D-димера до 10 норм.

ПЦР-исследование мазка из носоглотки подтвердило COVID-19 (SARS-CoV-2).

В связи с глубокой анемией, тромбоцитопенией выполнена пункция костного мозга с цитологическим, иммунологическим и цитогенетическим исследованиями, по заключению которых был установлен диагноз острого миелоидного лейкоза.

Таким образом, по данным проведенного клинико-лабораторного и инструментального обследования установлен диагноз: новая КВИ COVID-19, двусторонняя пневмония, тяжелое течение. Острый миелоидный лейкоз.

Больной проводилась инфузионная терапия, заместительная терапия тромбоконцентратом и эритроцитной массой, метипред, антибактериальная терапия меропенемом и кларитромицином, а также внутривенное введение иммуноглобулина человеческого. На фоне проводимого лечения клинический статус пациентки улучшился, уменьшилась одышка, повысились показатели сатурации на атмосферном воздухе.

РКТ-картина от 12.05.2020 с положительной динамикой в виде частичного восстановления пневматизации паренхимы правого легкого за счет уменьшения объема пораженной легочной ткани и уменьшения интенсивности «матового стекла». Примерный объем поражения — 5 %. В левом легком аналогичная положительная динамика, остаточный объем поражения — 20 % (рис. 5).

22.05.2020 и 25.05.2020 по результатам ПЦР-исследования мазков из ротоглотки SARS-CoV-2 гены E, N, SARS-like не выявлены. С учетом разрешения явлений пневмонии с 26.05.2020 больной была начата терапия острого миелоидного лейкоза по протоколу НИИ ДОУГ-ОМЛ 2012 [18].

Обсуждение

В период миелотоксического агранулоцитоза, развивающегося в постхимиотерапевтическом периоде у детей с онкогематологическими заболеваниями, пневмония является жизнеугрожающим состоянием. Для максимально эффективной терапии пневмонии крайне важна идентификация возбудителя, что возможно при проведении БАЛ. Данная процедура рекомендована у детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями при инфильтративно-воспалительных изменениях легочной ткани. Коррекция проводимой антибактериальной терапии с учетом результатов микробиологического исследования БАЛ повышает выживаемость пациентов [20]. Показано, что частота идентификации возбудителя при БАЛ у детей с гемобластозами составляет 54,5–76 % [19, 20]. Инфекционно-воспалительные изменения в легких, вызванные *Pneumocystis jirovecii*, развиваются у 25 % детей с онкологическими заболеваниями, находящихся на иммуносупрессивной терапии [21].

Пневмонии, вызванные *Pneumocystis jirovecii*, рентгенологически проявляются изменениями в легочной ткани по типу «матового стекла» в сочетании с утолщенными междольковыми перегородками,

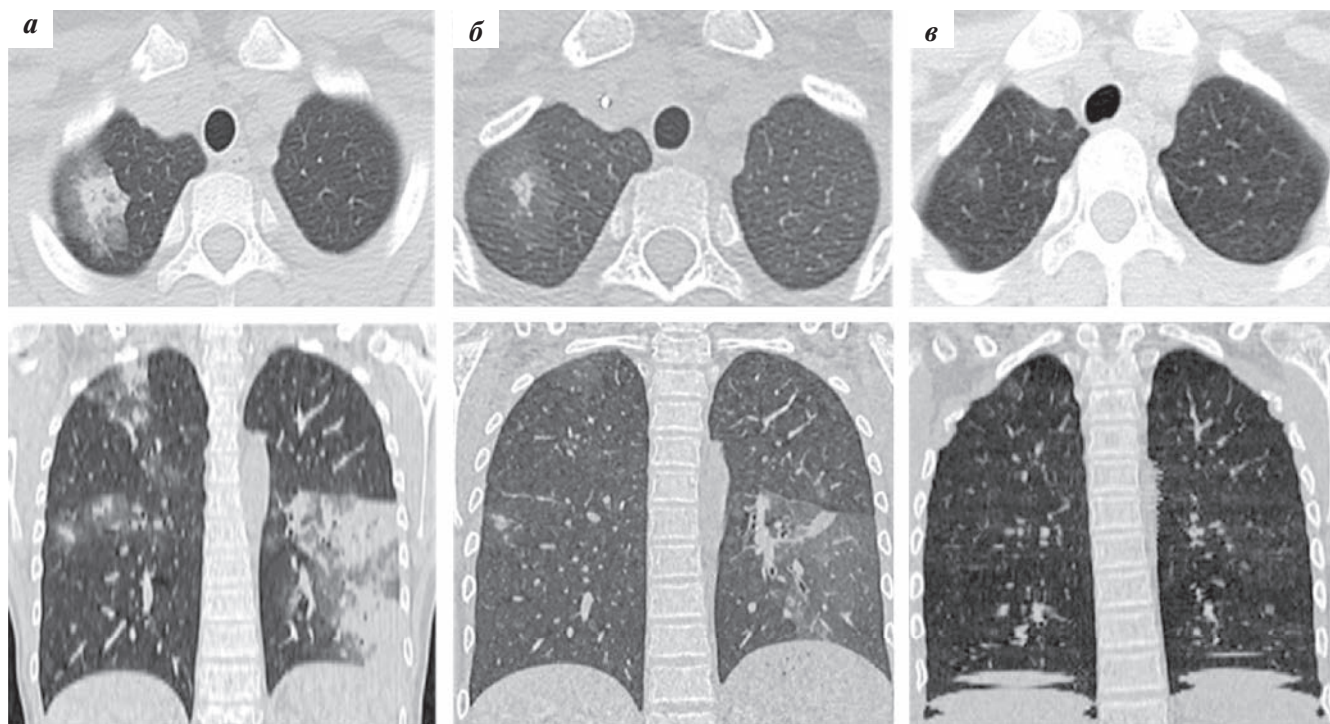


Рис. 5. Больная Ж. Динамика РКТ-картины на фоне лечения: а — первичная РКТ от 04.05.2020; б — через неделю, от 12.05.2020; в — через 2 нед, от 30.06.2020: восстановление пневматизации легочной ткани

Fig. 5. Patient Zh. Dynamics of the X-ray computed tomography during treatment: а — primary X-ray computed tomography from 04.05.2020; б — in a week, from 12.05.2020; в — after 2 weeks, from 30.06.2020: restoration of pneumatization of lung tissue

создающими эффект «лоскутного одеяла/булыжной мостовой», но в условиях пандемии COVID-19 изменения в легких по типу «матового стекла» требуют аналитического подхода к диагностике. Дифференциальная диагностика клиничко-рентгенологической картины пневмонии с РКТ-изменениями по типу «матового стекла» в клиническом примере № 1 проводилась с учетом данных об эпидемиологическом окружении, результатов микробиологического исследования БАЛ, а также ПЦР и иммунологического исследования, исключивших роль SARS-CoV-2 в генезе пневмонии. Тогда как у больной Ж. (клинический пример № 2) тщательно собранный эпидемиологический анамнез и лабораторные методы обследования подтвердили, что клиничко-рентгенологические изменения были обусловлены именно вирусом SARS-CoV-2.

Обобщенный опыт рентгенодиагностики пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, позволяет характеризовать поражение легочной ткани как участки уплотнения по типу «матового стекла» (GGO) с формированием элементов консолидации. При этом эффект «матового стекла» отражает умеренное повышение плотности легочной ткани («полупрозрачное легкое»), обусловленное вытеснением воздуха из альвеол и заполнением их патологическим субстратом. Сохраняется видимость сосудов и стенок бронхов в зоне уплотнения. Консолидация легочной ткани отображает безвоздушный участок уплотнения легочной ткани с визуализацией воздушных просветов бронхов. Стенки бронхов не видны. При оценке появления участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации легочной ткани следует учитывать локализацию патологических изменений (периферические отделы легочной паренхимы), наличие очагов в паренхиме, ретикулярных изменений, состояние органов средостения [24].

Разница в плотности между инфильтрированной легочной паренхимой и наполненными воздухом бронхами больше, чем между неизменной легочной тканью и бронхами, содержащими воздух. Высокая разница в плотности приводит к увеличению видимости бронхов [22]. Изменения анатомических структур легких, размеры которых находятся за пределами разрешающей способности РКТ, таких как утолщенные межальвеолярные перегородки, частично заполненные и уменьшенные в объеме альвеолы, увеличенный капиллярный кровоток, лежат в морфологической основе симптома «матового стекла» [24, 25].

Данные РКТ при пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, неспецифичны и могут присутствовать при различных заболеваниях вирусной и невирусной природы. Так, «матовое стекло» при остром диффузном поражении легочной ткани чаще всего встречается при пневмониях (вирусной и пневмоцистной этиологии), отеке легких (в том числе кардиогенном), диффузном альвеолярном повреждении (остром респираторном дистресс-синдроме, острой интерстициальной пневмонии вирусного генеза), аспирации жидкости [24, 25].

Актуальность текущей эпидемиологической ситуации требует рассматривать наличие РКТ-признаков вирусного поражения легких как вероятную КВИ до момента подтверждения иного диагноза (с учетом данных микробиологической, ПЦР-, иммунологической диагностики). Поражение легочной ткани, вызванное SARS-CoV-2, устанавливается на основании данных эпидемиологического анамнеза, клинического обследования, результатов лабораторных и лучевых методов исследования.

Руководствуясь опытом наших коллег из Санкт-Петербурга [23], РКТ-семиотика пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, у детей старше 12 лет не отличается от таковой у взрослых, характеризуется двусторонними субплевральными изменениями, преимущественно в базальных отделах по типу «матового стекла» различной формы, в некоторых случаях по типу «булыжной мостовой», и более редко участками консолидации. У детей младше 12 лет, детей раннего возраста и младенцев прослеживается ряд особенностей поражения легочной ткани:

- участки уплотнения по типу «матового стекла» имеют небольшую протяженность, причудливую форму, не всегда располагаются субплеврально;
- увеличение диаметра сосудов наблюдается как на фоне патологического уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», так и в других «непораженных» участках легких;
- участки консолидации легочной ткани имеют вытянутую форму и могут «имитировать» плевроппульмональные тяжи в легочной паренхиме;
- могут наблюдаться уплотнения стенок бронхов без существенного увеличения их диаметра [23].

Заключение

Таким образом, дифференциально-диагностические аспекты поражения легочной ткани при подозрении на COVID-19 у детей диктуют необходимость интерпретации полученных результатов с учетом возрастных особенностей поражения легких у детей раннего возраста, изменений легочной ткани у детей, перенесших острый респираторный дистресс-синдром и страдающих бронхолегочной дисплазией [23].

Несмотря на относительно небольшой мировой и отечественный опыт диагностики и лечения пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 у детей, больных гемобластозами, становится очевидной роль комплексного диагностического подхода, включающего проведение БАЛ с последующими микробиологическим и вирусологическим исследованиями, ПЦР-диагностику SARS-CoV-2 и иммунодиагностику, направленную на определение иммуноглобулинов классов М и G к SARS-CoV-2.

В условиях пандемии COVID-19 еще более актуальными становятся противоэпидемические мероприятия и неукоснительное соблюдение режима медицинским персоналом, пациентами и их родителями.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зверева Н.Н., Сайфуллин М.А., Ртищев А.Ю., Шамшева О.В., Пшеничная Н.Ю. Коронавирусная инфекция у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2020;99(2):270–8. [Zvereva N.N., Sayfullin M.A., Rtishchev A.Yu., Shamsheva O.V., Pshenichnaya N.Yu. Coronavirus infection in children. *Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* = *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky* 2020;99(2):270–8. (In Russ.)].
2. Peiris J.S.M., Chu C.M., Cheng V.C.C., Chan K.S., Hung I.F.N., Poon L.L.M., Law K.I., Tang B.S.F., Hon T.Y.W., Chan C.S., Chan K.H., Ng J.S.C., Zheng B.J., Ng W.L., Lai R.W.M., Guan Y., Yuen K.Y.; HKU/UCH SARS Study Group. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003;361:1767–72. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13412-5.
3. Assiri A., Al-Tawfiq J.A., Al-Rabeeah A.A., Al-Rabiah F.A., Al-Hajjar S., Al-Barrak A., Flemban H., Al-Nassir W.N., Balkhy H.H., Al-Hakeem R.F., Makhdoom H.Q., Zumla A.I., Memish Z.A. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2013;13:752–61. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70204-4.
4. Saad M., Omrani A.S., Baig K., Bahloul A., Elzein F., Matin A.M., Selim M.A., Mutairi M.A., Nakhli D.A., Aidaroos A.Y., Sherbeeni N.A., Al-Khashan H.I., Memish Z.A., Albarraka A.M. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis* 2014;29:301–6. doi: 10.1016/j.ijid.2014.09.003.
5. Hu Y., Sun J., Dai Z., Deng H., Li X., Huang Q., Wu Y., Sun L., Xu Y. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol* 2020;127:104371. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104371.
6. Hrusak O., Kalina T., Wolf J., Balduzzi A., Provenzi M., Rizzari C., Rives S., Del Pozo Carlavilla M., Alonso M.E.V., Dominguez-Pinilla N., Bourquin J.P., Schmiegelow K., Attarbaschi A., Grillner P., Mellgren K., van der Werff Ten Bosch J., Pieters R., Brozou T., Borkhardt A., Escherich G., Lauten M., Stanulla M., Smith O., Yeoh A.E.J., Elitzur S., Vora A., Li C.K., Ariffin H., Kolenova A., Dallapozza L., Farah R., Lazic J., Manabe A., Styczynski J., Kovacs G., Ottoff G., Felice M.S., Buldini B., Conter V., Stary J., Schrappe M. Flash survey on severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infections in paediatric patients on anticancer treatment. *Eur J Cancer* 2020;132:11–6. doi: 10.1016/j.ejca.2020.03.021.
7. Liang W., Guan W., Chen R., Wang W., Li J., Xu K., Li C., Ai Q., Lu W., Liang H., Li S., He J. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21(3):335–7. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
8. Stroud C.R., Hegde A., Cherry C., Naqash A.R., Sharma N., Addepalli S., Cherukuri S., Parent T., Hardin J., Walker P. Tocilizumab for the management of immune mediated adverse events secondary to PD-1 blockade. *J Oncol Pharm Pract* 2019;25(3):551–7. doi: 10.1177/1078155217745144.
9. Agarwal S., Jun C.H. Harnessing CAR T-cell insights to develop treatments for hyperinflammatory responses in COVID-19 patients. *Cancer Discov* 2020;10(6):775–8. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0473.
10. Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y.Y., Qu J., Zhang W., Wang Y., Bao S., Li Y., Wu C., Liu H., Liu D., Shao J., Peng X., Yang Y., Liu Z., Xiang Y., Zhang F., Silva R.M., Pinkerton K.E., Shen K., Xiao H., Xu S., Wong G.W.K.; Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020;382(17):1663–5. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
11. Minotti C., Tirelli F., Barbieri E., Giaquinto C., Donà D. How is immunosuppressive status affecting children and adults in SARS-CoV-2 infection? A systematic review. *J Infect* 2020;81(1):e61–6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.026.
12. 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;67(8):e28467. doi: 10.1002/pbc.28467.
13. Balduzzi A., Brivio E., Rovelli A., Rizzari C., Gasperini S., Melzi M.L., Conter V., Biondi A. Lessons after the early management of the COVID-19 outbreak in a pediatric transplant and hemato-oncology center embedded within a COVID-19 dedicated hospital in Lombardia, Italy. *Estote parati. Bone Marrow Transplant* 2020;1–6. doi: 10.1038/s41409-020-0895-4.
14. Liang W., Guan W., Chen R., Wang W., Li J., Xu K., Li C., Ai Q., Lu W., Liang H., Li S., He J. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21(3):335–7. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
15. Bouffett E., Challinor J., Sullivan M., Biondi A., Rodriguez-Galindo C., Pritchard-Jones K. Early advice on managing children with cancer during the COVID-19 pandemic and a call for sharing experiences. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67(7):e28327. doi: 10.1002/pbc.28327.
16. Cheng Y., Luo R., Wang K., Zhang M., Wang Zh., Dong L., Li J., Yao Y., Ge Sh., Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020;97(5):829–38. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
17. Song S.-H., Chen T.-L., Deng L.-P., Zhang Y.-X., Mo P.-Z., Gao S.-C., Hu W.-J., Xiong Y., Ma Z.-Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-53.
18. Немировченко В.С., Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т., Кондратчик К.Л. Результаты лечения острого миелоидного лейкоза у детей с включением эпигенетических препаратов. *Онкогематология* 2020;15(2):19–28. doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-19-28 [Nemirovchenko V.S., Shervashidze M.A., Valiev T.T., Kondratich K.L. Treatment results of pediatric acute myeloid leukemia with epigenetic drugs addition. *Onkogematologiya* = *Oncohematology* 2020;15(2):19–28. (In Russ.)].
19. Rao U., Piccin A., Malone A., O'Hanlon K., Breatnach F., O'Meara A., McDermott M., Butler K., O'Sullivan N., Russell J., O'Meara A., Smith O.P. Utility of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary infection in children with haematological malignancies. *Ir J Med Sci* 2013;182(2):177–83. doi: 10.1007/s11845-012-0852-3.
20. Marchesi F., Cattaneo Ch., Criscuolo M., Delia M., Dargenio M., Del Principe M.I., Spadea A., Fracchiolla N.S., Melillo L., Perruccio K., Alati C., Russo D., Garzia M., Brociner M., Cefalo M., Armiento D., Cesaro S., Decembrino N., Mengarelli A., Tumbarello M., Busca A., Pagano L.; Sorveglianza Epidemiologica Infezioni nelle Emopatie (SEIFEM) Group. A bronchoalveolar lavage-driven antimicrobial treatment improves survival in hematologic malignancy patients with detected lung infiltrates: A prospective multicenter study of the SEIFEM group. *Am J Hematol* 2019;94(10):1104–12. doi: 10.1002/ajh.25585.
21. Quinn M., Fannin J.T., Sciasci J., Bragg A., Campbell P.K., Carias D., Crews K.R., Gregorink D., Jeha S., Maron G., Pauley J.L., Swanson H.D., Wolf J., Greene W. Pentamidine for Prophylaxis against *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Pediatric Oncology Patients Receiving Immunosuppressive Chemotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62(8):e00173–18. doi: 10.1128/AAC.00173-18.
22. Ланге С., Уолш Д. Лучевая диагностика заболеваний органов грудной клетки. Руководство. Под ред. акад. РАМН С.К. Тернового и А.И. Шехтера. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. С. 340–341. [Lange S., Walsh D. Radiation diagnosis of diseases of the chest organs. Leadership. Edited by acad. RAMS S.K. Ternovy and A.I. Schechter. M.: GEOTAR-Media, 2010. Pp. 340–341. (In Russ.)].
23. Трофимова Т.Н., Лукина О.В., Сперанская А.А., Ильина Н.А., Гаврилов П.В., Панунцева К.К. Лекция: Коронавирусная инфекция COVID-19. Часть 5. Лучевые методы исследования при COVID-19 и вирусных пневмониях. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. [Trofimova T.N., Lukina O.V., Speranskaya A.A., Ilyina N.A., Gavrilov P.V., Panuntseva K.K. Lecture: Coronavirus infection COVID-19. Part 5. Radiation methods of research with COVID-19 and viral pneumonia. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia. (In Russ.)].
24. Тюрин И.Е. Симптом «матового стекла» при интерстициальных заболеваниях легких. Материалы VII международного конгресса и школы для врачей «Кардиоторакальная радиология». Москва, 2020. [Tyurin I.E. Symptom of “ground glass” in interstitial lung diseases. Materials of the VII International Congress and School for Physicians “Cardiothoracic Radiology”. Moscow, 2020. (In Russ.)].
25. Соколина И.А. Коронавирус Covid-19: взгляд рентгенолога. Материалы VII международного конгресса и школы для врачей «Кардиоторакальная радиология». Москва, 2020. [Sokolina I.A. Coronavirus Covid-19: a view of a radiologist. Materials of the VII International Congress and School for Physicians “Cardiothoracic Radiology”. Moscow, 2020. (In Russ.)].