

Клинический случай длительного персистирования SARS-CoV-2 у младенца с врожденным острым миелоидным лейкозом

Д.О. Иванов¹, Г.В. Кондратьев¹, М.Е. Мельников¹, С.Л. Баннова¹, С.А. Кулева^{1,2}, Ю.В. Петренко¹, В.Н. Тимченко¹, В.А. Резник¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Минздрава России; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контактные данные: Глеб Валентинович Кондратьев spbgvk@mail.ru

По имеющимся данным, дети менее подвержены развитию тяжелого течения новой коронавирусной инфекции и чаще переносят данную инфекцию в бессимптомной и легкой форме. Сообщается о повышенном риске развития тяжелых состояний у детей первого года жизни, в то же время, согласно литературным данным, течение инфекции у детей, получающих противоопухолевую и иммуносупрессивную терапию, протекает легче по сравнению с детьми с другими сопутствующими патологиями. В данной работе представлен уникальный клинический случай и литературный обзор сочетанной патологии COVID-19-пневмонии с крайне редкой формой врожденного острого миелоидного лейкоза у младенца, в котором представлено описание длительного персистирования инфекции, динамики изменения клинических показателей и состояния ребенка на фоне лейкоза, результаты исследования костного мозга, а также опыт применения донорской плазмы с антителами к SARS-CoV-2.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, новая коронавирусная инфекция, пневмония, острый миелоидный лейкоз, врожденный лейкоз, реконвалесцентная плазма

Для цитирования: Иванов Д.О., Кондратьев Г.В., Мельников М.Е., Баннова С.Л., Кулева С.А., Петренко Ю.В., Тимченко В.Н., Резник В.А. Клинический случай длительного персистирования SARS-CoV-2 у младенца с врожденным острым миелоидным лейкозом. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(3):99–106.

Информация об авторах

Д.О. Иванов: д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный внештатный специалист-неонатолог Минздрава России, ректор СПбГПМУ, e-mail: doivanov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0060-4168>, SPIN-код: 4437-9626

Г.В. Кондратьев: ассистент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ, врач-детский онколог, e-mail: spbgvk@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1462-6907>, SPIN-код: 9092-3185

М.Е. Мельников: студент 5-го курса педиатрического факультета, лаборант кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ, e-mail: melmakse@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4744-0882>

С.Л. Баннова: к.м.н., доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича СПбГПМУ, e-mail: detinfection@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1351-1910>, SPIN-код: 9654-9386

С.А. Кулева: д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ, заведующая детским онкологическим отделением, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-код: 3441-4380

Ю.В. Петренко: к.м.н., проректор по национальным проектам и лечебной работе СПбГПМУ, e-mail: alez1964@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8623-4574>, SPIN-код: 1644-1394

В.Н. Тимченко: д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича СПбГПМУ, e-mail: timchenko220853@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4068-1731>, SPIN-код: 8594-0751

В.А. Резник: к.м.н., главный врач клиники СПбГПМУ, e-mail: klinika.spb@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2776-6239>, SPIN-код: 9761-6624

Вклад авторов

Д.О. Иванов, Г.В. Кондратьев, М.Е. Мельников: разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

С.Л. Баннова: сбор данных, анализ научного материала и полученных данных

С.А. Кулева, В.Н. Тимченко: анализ научного материала и полученных данных, научное редактирование статьи

Ю.В. Петренко, В.А. Резник: сбор и анализ полученных данных

Clinical case of long-term persistence of SARS-CoV-2 in infant with congenital acute myeloid leukemia

D.O. Ivanov¹, G.V. Kondratiev¹, M.E. Melnikov¹, S.L. Bannova¹, S.A. Kuleva^{1,2}, Yu.V. Petrenko¹, V.N. Timchenko¹, V.A. Reznik¹

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., S.-Petersburg, 194100, Russia;

²N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, S.-Petersburg, 197758, Russia

According to the available data, children are less susceptible for developing a severe course of COVID-19 and commonly have mild or asymptomatic course of infection. It is reported about an increased risk of having more severe course in infants, at the same time, according to the literature data, the course in children receiving antineoplastic and immunosuppressive therapy is milder in comparison with other concomitant pathologies. This article presents the unique clinical case and the literature review of combined COVID-19-pneumonia and

extremely rare congenital myeloid leukemia in the infant with the description of long-term infection persistence, changes in clinical data in dynamics, bone marrow test results and the experience of using donor plasma with antibodies to SARS-CoV-2.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, novel coronavirus infection, pneumonia, acute myeloid leukemia, congenital leukemia, convalescent plasma

For citation: Ivanov D.O., Kondratiev G.V., Melnikov M.E., Bannova S.L., Kuleva S.A., Petrenko Yu.V., Timchenko V.N., Reznik V.A. Clinical case of long-term persistence of SARS-CoV-2 in infant with congenital acute myeloid leukemia. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(3):99–106.

Information about the authors

D.O. Ivanov: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief Freelance Specialist Neonatologist of the Ministry of Health of Russia, Rector of St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: doivanov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0060-4168>, SPIN-code: 4437-9626

G.V. Kondratiev: Assistant Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy, Pediatric Oncologist at St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russia, e-mail: spbgvk@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1462-6907>, SPIN-code: 9092-3185

M.E. Melnikov: 5th year Student of Pediatrics Faculty, Laboratory Assistant Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy at St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russia, e-mail: melmakse@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4744-0882>

S.L. Bannova: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor Department of Infectious Diseases in Children named after professor M.G. Danilevich at St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russia, e-mail: detinfection@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1351-1910>, SPIN-code: 9654-9386

S.A. Kuleva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy at St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russia, Head of Pediatric Oncology Department, Leading Researcher of the Research Department of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods, Professor of the Training and Methodology Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-code: 3441-4820

Yu.V. Petrenko: Cand. of Sci. (Med.), Vice-Rector for National Projects and Clinical Work at St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russia, e-mail: alez1964@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-86234574>, SPIN-code: 1644-1394

V.N. Timchenko: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases in Children named after professor M.G. Danilevich at St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russia, e-mail: timchenko220853@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4068-1731>, SPIN-code: 8594-0751

V.A. Reznik: Cand. of Sci. (Med.), Chief Physician of the Clinic at St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russia, e-mail: klinika.spb@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2776-6239>, SPIN-code: 9761-6624

Authors' contributions

D.O. Ivanov, G.V. Kondratiev, M.E. Melnikov: article design development, data collection, analysis of scientific material, analysis of the received data, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparation of a list of references, composing a resume

S.L. Bannova: data collection, analysis of scientific material, analysis of the received data

S.A. Kuleva, V.N. Timchenko: analysis of scientific material, analysis of the received data, scientific edition of the article

Yu.V. Petrenko, V.A. Reznik: data collection, analysis of the received data

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.

Введение

Новая коронавирусная инфекция, вызванная β -коронавирусом SARS-CoV-2, у взрослого населения характеризуется тяжелым течением и высоким риском развития неспецифического острого респираторного дистресс-синдрома с поражением различных органов и систем организма. У детей частота развития значительно отличается от взрослых. Течение COVID-19 у детей может значительно ухудшаться при наличии тяжелой фоновой патологии и характеризоваться вариативностью клинических проявлений [1–3].

Клинический случай

Девочка А., от 2-й беременности, вторых родов. Обе беременности и роды протекали без особенностей. Первый ребенок (сиблинг) здоров. На 4-й день жизни у девочки в клиническом анализе крови выявлен лейкоцитоз $105 \times 10^9/\text{л}$. Динамически наблюдалась по месту жительства. На 9-й день жизни выполнены аспирационная биопсия костного мозга (КМ): количество бластов в миелограмме составляло 43 %, в клиническом анализе крови – 70 %, гемоглобин – 134 г/л, лейкоциты – $256 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $138 \times 10^9/\text{л}$. При первичном осмотре отмечены геморрагический диатез и спленомегалия. Сведения о признаках поражения центральной нервной системы и состоянии периферических лим-

фатических узлов отсутствовали. По совокупности данных миелограммы, иммунофенотипирования (ИФТ), цитогенетического и молекулярно-генетического исследований установлен диагноз врожденного острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), FAB М4-вариант, 46,XX с t(2;11) и реаранжировкой гена MLL, высокая группа риска. Ребенку начата индукционная химиотерапия (ХТ) митоксантроном и этопозидом в течение 2 дней (в связи с гиперлейкоцитозом инициально терапия проводилась без цитарабина). На 18-й день жизни начата полихимиотерапия (ПХТ) по протоколу AML-MRD 2018, ребенок получал цитарабин, митоксантрон и этопозид.

Далее пациентка переведена в клинику НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. При поступлении в области вакцинации БЦЖ отмечалась синюшность кожи, а в области левого локтевого сустава – гиперемированное пятно; изменения расценены как течение БЦЖита на фоне вторичного иммунодефицита. Девочка получала комбинированную антибактериальную терапию меропенемом, линезолидом и изониазидом. Клеточность в миелограмме составила $22 \times 10^9/\text{л}$, уровень бластов – 16 %, при ИФТ 5,5 % бластов имели aberrantный иммунофенотип; отмечалась тенденция к восстановлению гематологических показателей.

По данным миелограммы на 42-й день жизни количество бластов составляло 12,2 %, при ИФТ 0,045 % клеток имели aberrантный фенотип. Цитогенетическое исследование выявило нормальный женский кариотип, MLL-реаранжировки не обнаружено. Учитывая развитие БЦЖита, дальнейшее проведение ХТ было сопряжено с высокими рисками генерализации инфекционного процесса, продолжена антибактериальная терапия. По данным миелограммы на 72-й день жизни КМ богат клеточным материалом, бласты составили 6,6 %. Проведена люмбальная пункция: в ликворе цитоз составил 3/3, белок — 660 мг/л. В связи с разрешением БЦЖита проведена ХТ по схеме haM (цитарабин и митоксантрон в высоких дозах), которую девочка перенесла без значимой токсичности, при этом отмечалась тенденция к восстановлению гемопоэза. Больной выполнены костномозговая и люмбальная пункции с интратекальным введением цитарабина, которые перенесены удовлетворительно. В возрасте 3 месяцев девочка повторно госпитализирована, начат блок AI (цитарабин, идарубицин) по протоколу AML-MRD 2018. Лечение ребенок перенесло удовлетворительно.

При плановом обследовании в возрасте 4 месяцев у девочки получен положительный результат на SARS-CoV-2, диагностирована новая коронавирусная инфекция. Ребенок госпитализирован в специализированное отделение для лечения детей с новой коронавирусной инфекцией ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. День поступления в инфекционное отделение являлся днем 8 получения ПХТ. При осмотре больной: кожа бледно-серого цвета, геморрагические элементы

отсутствуют, область рубца от БЦЖ не гиперемизована, видимые слизистые оболочки розовые, увеличенные лимфатические узлы не пальпируются. Сатурация кислорода (SpO_2) в крови ребенка составляла 100 % без поддержки кислородом, пульс 142 удара в минуту, частота дыхательных движений — 28 в минуту. При пальпации живот мягкий, безболезненный, печень выступает из-под края правой реберной дуги на 1,5 см, селезенка — на 0,5 см. По эпидемиологическим причинам ребенок поступил в клинику без сопровождения матери, в связи с чем был переведен на искусственное вскармливание, при котором с течением времени отмечалась потеря в весе. Дизурия отсутствовала, стул без изменений. Состояние девочки расценено как тяжелое. Ребенок получал антибактериальную и сопроводительную терапию. Отмечалась депрессия костномозгового кроветворения, высокий риск развития фебрильной нейтропении. По данным клинического анализа крови лейкоциты составляли $2,01 \times 10^9$ /л, эритроциты — $3,2 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 93 г/л, гематокрит — 0,29, тромбоциты — 109×10^9 /л. По данным биохимического анализа крови С-реактивный белок (СРБ) — 0,5 мг/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — 450 Ед/л, ферритин — 1148,20 мкг/л. Данные коагулограммы, клинического анализа крови и других биохимических показателей в динамике представлены в табл. 1–4.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) легких идентифицирована двусторонняя пневмония (отек в базальных отделах и мелкие конусы консолидации) общей площадью до 25 %; патологии органов брюшной полости и мочевыделительной системы не выявлено.

Таблица 1. Некоторые показатели клинического анализа крови в динамике

Table 1. Some clinical blood test counts in dynamics

Показатель Indicator		Значения в дни нахождения в клинике СПбГПМУ Indicator value on the day of clinic stay								
		1-й день Day 1	7-й день Day 7	13-й день Day 13	25-й день Day 25	27-й день Day 27	32-й день Day 32	36-й день Day 36	41-й день Day 41	43-й день Day 43
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л Leukocytes, × 10 ⁹ /l		1,8	0,5	4,1	1,8	10,2	8,6	8,4	11,3	9,0
Эритроциты, × 10 ¹² /л Erythrocytes, × 10 ¹² /l		3,31	3,21	2,46	4,67	4,52	4,03	3,10	3,45	2,38
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l		96	93	71	126	122	108	91	94	71
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л Platelets, × 10 ⁹ /l		73	127	50	225	80	295	417	703	493
Нейтрофилы Neutrophils	%	54,9	24,3	39,5	59,1	57,2	47,4	61,8	59,5	62,6
	× 10 ⁹ /л	1,0	0,1	1,6	1,1	5,8	4,1	5,2	6,7	6,2
Лимфоциты Lymphocytes	%	37,4	68,4	22,7	38,4	26,8	21,2	18,6	29,8	19,1
	× 10 ⁹ /л	0,7	0,3	0,9	0,7	2,7	1,8	1,6	3,4	1,9
Моноциты Monocytes	%	4,7	2,6	37,4	2,5	16,0	29,1	13,1	10,7	11,9
	× 10 ⁹ /л	0,1	0,0	1,5	0,0	1,6	2,5	1,1	1,2	1,20
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ), мм/ч Erythrocyte sedimentation rate, mm/h		2	2	2	—	—	19	20	—	18

Таблица 2. Некоторые показатели коагулограммы в динамике

Table 2. Some coagulogram counts in dynamics

Показатель Indicator	Референсные значения Reference values	Значения в дни нахождения в клинике СПбГПМУ Indicator value on the day of clinic stay							
		5-й день Day 5	10-й день Day 10	18-й день Day 18	22-й день Day 22	32-й день Day 32	35-й день Day 35	39-й день Day 39	43-й день Day 43
D-димер, нг/мл D-dimer, ng/ml	266–668	146	217	138	289	714	331	372	654
Активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АПТВ), с Activated partial thromboplastin time, sec	25,1–36,5	46,2	142,9	42,5	—	34,3	34,0	35,2	50,6
Фибриноген (по Клауссу), г/л Fibrinogen, g/l	1,80–3,00	1,51	2,49	1,51	2,49	4,49	3,91	4,40	5,39
Протромбиновое время, с Prothrombin time, sec	9,4–12,5	11,9	12,6	12,4	10,4	10,5	12,2	13,5	22,7
Международное нормализованное отношение (МНО) International normalized ratio	0,90–1,10	1,0	1,1	1,1	0,9	0,9	1,1	1,1	2,0

Таблица 3. Некоторые показатели биохимического анализа крови в динамике

Table 3. Some blood chemistry counts in dynamics

Показатель Indicator	Референсные значения Reference values	Значения в дни нахождения в клинике СПбГПМУ Indicator value on the day of clinic stay							
		2-й день Day 2	8-й день Day 8	13-й день Day 13	22-й день Day 22	32-й день Day 32	36-й день Day 36	39-й день Day 39	43-й день Day 43
ЛДГ, Ед/л Lactate dehydrogenase, u/l	125–220	450	315	259	371	392	332	274	278
Ферритин, мкг/л Ferritin, mcg/l	50,0–200,0	1148,2	990,9	749,5	911,6	1046,1	1061,9	909,3	1968,9
СРБ, мг/л C-reactive protein, mg/l	0,00–5,80	0,5	9,1	2,6	8,3	24,0	18,5	18,0	43,4

Таблица 4. Показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и креатинина в динамике

Table 4. Alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, creatinine values in dynamics

Показатель Indicator	Референсные значения Reference values	Значения в дни нахождения в клинике СПбГПМУ Indicator value on the day of clinic stay							
		5-й день Day 5	7-й день Day 7	19-й день Day 19	22-й день Day 22	32-й день Day 32	35-й день Day 35	39-й день Day 39	43-й день Day 43
АЛТ, Ед/л Alanine aminotransferase, u/l	0–55	34	40	61	43	20	18	13	15
АСТ, Ед/л Aspartate aminotransferase, u/l	5–34	30	43	47	33	40	35	27	29
Креатинин, ммоль/л Creatinine, mmol/l	0,018–0,035	0,036	0,041	0,042	0,042	0,038	0,032	0,032	0,035

В течение последующих дней отмечалась прогрессирующая депрессия костномозгового кроветворения. По данным УЗИ легких в динамике, ухудшения не наблюдалось. Учитывая эти факты и высокий риск развития фебрильной нейтропении, больной введен колониестимулирующий фактор (филграстим). В связи с тромбоцитопенией проведена трансфузия тромбоцитарной массы. В дальнейшем с учетом наличия у матери IgG к SARS-CoV-2 было решено возобновить грудное вскармливание с докармливанием специализированной молочной смесью и последующим переходом на полное грудное вскармливание. В результате достигнута прибавка в весе ребенка. Кроме того, выполнен анализ на 25-гидроксид-витамин D, содержание которого составило 9 нг/мл (референсные значения 25–80 нг/мл). В связи с этим ребенок получал витамин D в дозе 1000 ЕД ежедневно. На 8-й день госпи-

тализации (16-й день ПХТ) проведена телемедицинская консультация со специалистами из ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, согласована схема лечения пациента. В последующем отмечалось постепенное восстановление ростков кроветворения, однако, учитывая снижение уровня гемоглобина до 71 г/л, проведена гемотрансфузия эритроцитарной массы. Длительные эпизоды постцитостатической цитопении, персистирование возбудителя COVID-19 и высокий риск развития септических осложнений явились показанием для заместительной инфузии внутривенных иммуноглобулинов человека. На 19-й день госпитализации (27-й день ПХТ) выполнена аспирационная биопсия КМ; выявлено 12 % бластов. По данным ИФТ-исследования КМ картина представлена лимфоцитами (5,6 %), моноцитами (11,2 %) и гранулоцитами (73,8 %), в популяции

миелобластов $CD34^+/CD13^+/CD33^+/CD117^+$ (1,12 % ядросодержащих клеток) выявлен кластер клеток (36,2 %), иммунофенотипический профиль которых не соответствовал нормальным регенерирующим элементам (0,41 % ядросодержащих клеток). По данным ИФТ-исследования периферической крови относительное содержание лимфоцитов составило 12,3 %, отмечено повышение $CD4^+$ (80,9%), $CD3^+$ (93,7%) клеток, снижение $CD19^+$ (0,1%), $CD8^+$ (12,7%) и $CD56^+/CD16^+$ (6,2%) клеток. Значение минимальной остаточной болезни по данным ИФТ составило 0,4 %. Результаты данных исследований на тот момент интерпретированы как развитие рецидива и химиорезистентности злокачественного процесса. Вечером 26-го дня госпитализации в инфекционный стационар (34-й день ПХТ) у ребенка началась гипертермия до 40 °C с медленным снижением температуры тела при введении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Уровень СРБ составлял 101,4 мг/л. Также выполнен прокальцитонинотест, результат которого отрицательный ($< 0,5$ нг/мл). На следующий день в анализе крови отмечен выраженный лейкоцитоз на фоне тромбоцитопении, что на тот момент указывало на возможность прогрессирования лейкоза и выход бластных клеток в периферическую кровь. Повторный консилиум НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой и ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России рекомендовал проведение терапии плазмой крови с антителами к SARS-CoV-2 в связи с персистенцией вируса (подтверждалось полимеразной цепной реакцией (ПЦР)) и прогрессированием ОМЛ по жизненным показаниям. На 30-й день госпитализации проведена трансфузия свежезамороженной плазмы с антителами к SARS-CoV-2 в расчетной дозе 10 мл/кг массы тела. Гемотрансфузию ребенок перенес удовлетворительно. В дальнейшем неоднократно фиксировались эпизоды фебрильных лихорадок до 38,9 °C на фоне вторичного иммунодефицита, обусловленного предполагаемой рефрактерностью к терапии ОМЛ. На фоне проведения ПХТ, длительного персистирования SARS-CoV-2 и бактериальных высевов *Klebsiella pneumoniae* из крови проведена компьютерная томография (КТ) легких, при которой отмечено появление в S6-сегменте слева единичного очага по типу матового стекла, который в дальнейшем было решено трактовать как участок гиповентиляции, данных за наличие лимфаденопатии не получено. На 35-й день нахождения в клинике СПбГПМУ (43-й день ПХТ) проведена трансфузия свежезамороженной плазмы с антителами к SARS-CoV-2 из расчета 10 мл/кг массы тела. На 40-й и 42-й дни госпитализации проведены повторные трансфузии плазмы крови с антителами к SARS-CoV-2 в прежнем объеме. На 42-й день (50-й день ПХТ) у пациентки вновь выявлен подъем температуры тела до 38,0 °C, купируемый НПВП. В связи с нарастающими изменениями в гемограмме (лейкоцитоз — $11,3 \times 10^9$ /л, тромбоцитоз — 703×10^9 /л) и повышением уровня СРБ до 18 мг/л ребенку выполнены повторная аспирационная биопсия КМ, КТ легких и органов брюшной полости. По данным миелограммы

диагностировано снижение клеточности, при этом превышения числа бластных клеток не выявлено, миелограмма компенсирована, что могло свидетельствовать о том, что предыдущие изменения КМ являлись не рецидивом, а его необычной реакцией на длительно персистирующую новую коронавирусную инфекцию. Следует отметить, что обе миелограммы и ИФТ выполнялись в одной и той же лаборатории. По данным КТ отмечено появление новых участков инфильтративных изменений в верхней доле левого легкого (S1-S2), а в S6-сегменте — увеличение в размерах ранее выявленного очага гиповентиляции. При исследовании биоматериала из зева и носа на определение РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР на 41-й и 43-й дни госпитализации из разных лабораторий получены отрицательные результаты, в связи с чем в возрасте 5 месяцев ребенок переведен в клинику НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой для продолжения специфической противоопухолевой терапии. При выписке в анализе крови лейкоциты составляли $9,0 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 493×10^9 /л, уровень гемоглобина — 71 г/л. Температура тела не превышала 37,8 °C. SpO_2 в крови ребенка составляла 99–100 % без поддержки кислородом. Кормление проводилось грудным молоком с хорошими прибавками в весе. С 1-го по 32-й дни лечения ребенок получал витамин D в количестве 1000 ЕД, после 33-го дня — в дозировке 1500 ЕД ежедневно, на протяжении лечения выполнялись анализы на 25-гидроксид-витамин D, его содержание увеличивалось до 56 нг/мл. Рефлексы соответствовали возрасту. За весь период лечения в клинике СПбГПМУ ребенок получал соответствующую состоянию антибактериальную и сопроводительную терапию. Далее мы представляем результаты клинических и биохимических показателей крови в динамике.

По данным клинических анализов крови в начале лечения ребенок находился в состоянии лейко- и тромбоцитопении, в последующем отмечено повышение показателей. На 25-й день зафиксирован эпизод повторного снижения числа лейкоцитов на фоне нормализации тромбоцитов и через 2 дня — эпизод значительного повышения лейкоцитов с тромбоцитопенией. В дальнейшем отмечалось стабильное повышение числа лейкоцитов и тромбоцитов с максимальным значением на 41-й день госпитализации. На протяжении всего периода госпитализации у девочки наблюдалась анемия с некоторой нормализацией уровня гемоглобина в середине лечения с последующим его снижением. СОЭ была нормальной, однако к концу лечения в клинике СПбГПМУ отмечалось ее повышение до верхней границы нормы (см. табл. 1).

В коагулограмме в динамике отмечалось повышение содержания D-димера выше нормы на 32-й день и повышение его до верхней границы нормы на 43-й день лечения; наблюдалось периодическое повышение АПТВ с 5-го по 18-й дни с пиком на 10-й и 43-й дни. Повышение содержания фибриногена выявлено к концу лечения с 32-го по 43-й день госпитализации. Максимальное протромбиновое время отмечалось на 10-й и 43-й дни лечения. Показатель МНО был увеличен на 43-й день госпитализации (см. табл. 2).

Со стороны биохимических параметров крови в динамике у ребенка отмечалось значительное повышение содержания ЛДГ с пиком на 2-й день и легким снижением к концу лечения и ферритина с пиковым значением на 43-й день госпитализации. Содержание СРБ было выше нормы, начиная с 22-го дня. На 25-й день (в таблице данное значение не указано) уровень СРБ составил 101,4 мг/л, что является максимальным числом за весь период лечения. В последующем к 43-му дню отмечено его повышение (см. табл. 3).

Содержание уровня АЛТ в крови значительно не изменялось, отмечено лишь незначительное превышение нормы на 19-й день; уровень АСТ был выше нормы на 7, 19, 32 и 35-й дни лечения. Отмечалось незначительное увеличение концентрации креатинина в крови с 5-го по 32-й дни лечения в клинике СПбГПМУ (см. табл. 4).

Обсуждение

Дети составляют около 10 % в структуре инфицированных новой коронавирусной инфекцией [1–3]. По данным E. Leidman et al. (2021), в США за период с 1 марта по 12 декабря 2020 г. из числа больных в возрасте от 0 до 17 лет с положительными результатами тестирования дети в возрасте от 0 до 4 лет составили 17,4 %, от 5 до 10 лет – 25,7 %, от 11 до 13 лет – 18,6 %, от 14 до 17 лет – 38,3 % [4]. Имеются определенные отличия в развитии COVID-19 у детей: в 70 % случаев течение заболевания бессимптомное или легкое, реже – среднетяжелое, интерстициальная пневмония развивается редко, из клинических проявлений доминируют лихорадка (у половины детей – до 38 °С, у трети – до 39 °С) и респираторный синдром; лимфопения и воспалительные маркеры в крови менее выражены, чем у взрослых, однако более часто отмечается диарея. Частота тяжелых и крайне тяжелых случаев не превышает 1 %, тяжелое течение регистрируется при отягощении инфекции различными факторами – наличием сопутствующих заболеваний, иммунодефицитов различного генеза и коинфицировании другими респираторными вирусами. Смертельные исходы заболевания у детей крайне редки и обусловлены в основном коморбидными состояниями [1–3, 5].

Такая разница в возникновении и течении COVID-19 у детей и взрослых обусловлена многими факторами, однако наиболее значимыми являются особенности иммунного ответа в детском возрасте, лучшее состояние сосудистой стенки у детей и меньшее число хронических заболеваний и хронических интоксикаций, оказывающих деструктивное действие на эндотелий, а также недостаточная зрелость и меньшая распространенность ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [5–7]. На данный момент известно, что АПФ2 является главным рецептором для вируса SARS-CoV-2, при помощи которого последний проникает в клетку. Данный рецептор представлен во множестве клеток, включая эпителий носоглотки, легких, сердца, почек, желудочно-кишечного тракта, а также в нейронах и эндотелии. Воздействие вируса на эндотелий способствует возникновению васкули-

та и микротромбообразования. Экспрессия АПФ2 в эпителии полости носа и легких в детском возрасте снижена и увеличивается с возрастом. Более того, аффинность вируса SARS-CoV-2 к АПФ2 у детей ниже, что затрудняет его проникновение в клетки [6, 7].

Сообщается и о влиянии уровня витамина D на течение COVID-19. Он является важным регулятором фосфорно-кальциевого обмена и особенно необходим детям, он также обладает антиоксидантным и противовоспалительным эффектом. Дефицит витамина D связан с повышенным риском развития инфекций дыхательных путей вследствие того, что способен снижать степень повреждения легочной ткани через изменение активности работы ренин-ангиотензиновой системы, являющейся важным элементом патогенеза COVID-19. Кроме того, витамин D обладает относительным противовирусным эффектом и уменьшает синтез провоспалительных цитокинов, а также предотвращает развитие инфильтративных изменений в легких путем обеспечения целостности плотных контактов между клетками [6, 8].

Принимая во внимание изменение гематологических показателей, следует учитывать, что у инфицированных детей первого года жизни наиболее часто наблюдается лимфоцитоз, а у пациентов более старшего возраста – лимфопения [6]. В работе A. Raba et al. (2020), где были оценены клинические характеристики COVID-19 у новорожденных и детей первого года жизни, в 61 % случаев отмечался лимфоцитоз и в 16 % – лимфопения. В 47 % наблюдений у детей отмечалось повышение СРБ, в 54 % – изменения нормальных значений функциональных проб печени и в 11 % – нарушение функции почек. В этой же работе приведены сведения о смертельных исходах в данной возрастной группе [9].

В исследовании Y. Dong et al. (2020) сообщается о повышенном риске развития тяжелых и критических состояний у детей первого года жизни, однако в данной работе отсутствуют данные о каких-либо сопутствующих заболеваниях [10].

В нашей клинической практике встречался случай COVID-19 у ребенка в возрасте 1 года 7 месяцев с ОМЛ, который, однако, закончился летально на фоне тяжелого сепсиса и активного течения новой коронавирусной инфекции [2].

Отдельно стоит сказать об изменениях при развитии мультисистемного воспалительного синдрома (МВС), проявления которого подобны синдрому Кавасаки. При его развитии в случае прогрессирования инфекции у детей повышаются уровни воспалительных маркеров – интерлейкина-6 и СРБ. Отмечается повышение СОЭ, прокальцитонина, выраженная гиперферритинемия. У большинства детей с МВС развиваются лимфопения, нейтрофилез, анемия, тромбоцитопения, происходит увеличение уровней мозгового натрийуретического пептида и тропонина. В коагулограмме повышаются уровни D-димера, фибриногена, увеличивается значение МНО. Значения ферритина выше 500 мкг/л, лихорадка, изменения

уровней воспалительных маркеров могут свидетельствовать о развитии вторичного гемофагоцитарного синдрома (синдрома активации макрофагов) [2, 6].

Несмотря на увеличение риска неблагоприятного исхода при COVID-19 у детей, имеющих иммунодефицит при проведении противоопухолевой терапии, по данным имеющихся исследований, у подавляющего числа больных данной группы инфекция протекает в бессимптомной или легкой форме и не сопровождается увеличенным риском смертности [6, 11]. К тому же, по некоторым данным, у детей с иммуносупрессией отмечается более благоприятный исход COVID-19 по сравнению с детьми, имеющими другие сопутствующие заболевания [11, 12]. Тем не менее узнать причины этого и достоверно оценить влияние иммуносупрессии на COVID-19 у детей еще предстоит в дальнейших исследованиях.

Врожденные лейкозы (ВЛ) являются крайне редким вариантом острых лейкозов, манифестируют в течение первого месяца жизни ребенка и характеризуются злокачественной трансформацией и пролиферацией незрелых миелоидных, лимфоидных или эритроидных клеток, их диссеминацией и внедрением в другие ткани [13]. ВЛ встречаются у 1–5 из 1 млн новорожденных и составляют менее 1 % всех лейкозов у детей, при этом являясь 3-й по частоте неонатальной опухолью после тератомы и нейробластомы. Значительных различий в возникновении ВЛ в зависимости от пола ребенка и этнической принадлежности не выявлено, однако однояйцевые близнецы имеют высокую конкордантность возникновения ВЛ [13–15].

Этиологические факторы возникновения ВЛ до конца неизвестны, однако предполагается, что большее влияние на развитие ВЛ оказывает внутриутробное воздействие различных токсических веществ, некоторых лекарственных средств (например, ингибиторов топоизомеразы II), а также избыточное потребление матерью продуктов питания, содержащих флаваноиды, ингибирующие активность топоизомеразы II (например, кверцетин, генистеин, катехины) [16, 17]. Большую роль играет появление различных генетических изменений, главным образом наличие реаранжировки гена *MLL* (*KMT2A*), встречающейся в среднем в 40–80 % случаев ВЛ [13, 15–17]. Ген *MLL* локализован на длинном плече 11-й хромосомы и кодирует белок гистонметилтрансферазу, который является важным позитивным регулятором транскрипции генов посредством метилирования лизина в гистоне H3, причем повышение риска развития *MLL*-реаранжировки коррелирует с употреблением матерью пищи с большим количеством ингибиторов топоизомеразы II [17]. Риск развития ВЛ также ассоциирован с синдромом Дауна и синдромом Нунан, однако многие исследователи отделяют этот вариант от других, «истинных» ВЛ [14], и в данном обзоре также рассматриваются ВЛ, не связанные с вышеуказанными синдромами.

ВЛ могут быть представлены в виде ОМЛ, острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) либо иметь смешанный фенотип, при этом ОМЛ составляет около 75 % всех случаев [14].

Наиболее часто врожденный ОМЛ представлен FAB M5-вариантом, на долю которого приходится около половины случаев, а также M4 и реже M7-вариантом. Характерны транслокации $t(4;11)(q21;q23)$, $t(11;19)(q23;p13)$, $t(9;11)(p21;q23)$ и наличие реаранжировки гена *MLL* ($11q23$), что описано выше, причем наличие *MLL*-реаранжировки коррелирует с вариантами M4 и M5 [16, 18]. На бластах обычно экспрессируются CD13, CD14, CD15 и CD33 антигены, а в случае M7-варианта – CD36, CD41ab, CD61, в 20 % случаев M7-варианта отмечено наличие транслокации $t(1;22)(p13;q13)/RBM15-MKL1$ [16].

Врожденный ОЛЛ чаще всего представлен в виде про-В-ОЛЛ с экспрессией CD15 и CD19 и характеризуется менее благоприятным прогнозом. Для данного вида ВЛ также характерны перестройки $t(4;11)(q21;q23)$, $t(11;19)(q23;p13)$. Часто сообщается о его бифенотипическом варианте с коэкспрессией CD33 – антигеном, ассоциированным с клетками миелоидного ряда [14, 16, 18]. Случаи ВЛ, не сочетающиеся с *MLL*-реаранжировкой, могут отличаться совершенно различными цитогенетическими перестройками [14, 18].

Общая 2-летняя выживаемость при ВЛ, по данным метаанализа Q. Zhang et al. (2019), составляет около 44 %, при этом наличие реаранжировки гена *MLL* является фактором риска неблагоприятного исхода. По полученным этой группой исследователей данным, использование ХТ при ВЛ, ассоциированном с *MLL*-реаранжировкой, приводило к увеличению средней продолжительности жизни, однако в случаях ВЛ без *MLL*-реаранжировки ХТ достоверно не влияла на отдаленные последствия. В этом обзоре описаны случаи спонтанной регрессии ВЛ в случаях, ассоциированных с транслокацией $t(8;16)/KAT6A-CREBBP$ и отсутствием *MLL*-реаранжировки [15].

Необходима дифференциальная диагностика и с транзиторным миелопролиферативным расстройством (транзиторным лейкозом), которое почти всегда ассоциировано с синдромом Дауна и разрешается самостоятельно. Наиболее часто ВЛ проявляется гепатоспленомегалией и инфильтрацией кожных покровов с образованием лейкоидов – твердых красно-синих узелков (симптом «черничного маффина»), однако данный симптом не является специфичным для ВЛ и может встречаться при нейробластоме, внутриутробном инфицировании или при наличии очагов экстрамедуллярного кроветворения. Поражение центральной нервной системы встречается в 25–50 % случаев и проявляется выбуханием родничков черепа, папиллоэдемой и кровоизлияниями в сетчатку глаза с возможным угнетением сознания ребенка [13–15, 19]. Учитывая то, что развитие злокачественного процесса проходит в утробе матери, проявления ВЛ возможно обнаружить

при УЗИ во время беременности: типичны многоводие, водянка плода и гепатоспленомегалия [19], однако данные признаки могут также свидетельствовать и о наличии внутриутробной инфекции плода.

Наиболее характерным гематологическим изменением ВЛ является выраженный лейкоцитоз (в основном более $50 \times 10^9/\text{л}$). Помимо этого, у младенцев часто наблюдаются анемия различной степени тяжести, тромбоцитопения и появление бластов в крови с тенденцией к быстрому нарастанию их количества в течение нескольких часов или дней после рождения, с чем связано быстрое ухудшению состояния ребенка [13–15]. Возможны изменения со стороны коагулограммы, которые могут являться результатом инфильтративного поражения печени или даже проявлением диссеминированного внутрисосудистого свертывания [14].

Заключение

По данным имеющихся исследований, COVID-19 у детей с онкопатологией и вторичной иммуносуп-

прессией характеризуется более благоприятным течением инфекции (с точки зрения выраженности характерных иммунологических реакций организма на SARS-CoV-2), вместе с тем в публикациях нередко сообщается о высоком риске летальных исходов у детей первого года жизни, в том числе из-за морфофункциональных особенностей систем организма. Причины таких разрозненных данных еще предстоит достоверно выяснить, однако важно отметить, что дети первого года жизни с онкопатологией и COVID-19 требуют повышенного внимания и мультидисциплинарного подхода. Представленный нами клинический случай демонстрирует нестандартное и длительное персистирование возбудителя COVID-19 и опыт успешного применения донорской свежесмороженной плазмы крови с антителами к SARS-CoV-2 при сочетанном течении инфекции с ОМЛ у младенца и, вероятно, необычную реакцию КМ на инфекцию, первоначально расцененную как развитие рецидива и резистентности к проводимой ХТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Усков А.Н., Лобзин Ю.В., Рычкова С.В., Бабаченко И.В., Федоров В.В., Улукханова Л.У., Починяева Л.М. Течение новой коронавирусной инфекции у детей: некоторые аспекты мониторинга заболеваемости и анализа летальности. Журнал инфектологии. 2020;12(3):12–20. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-12-20. [Uskov A.N., Lobzin Y.V., Rychkova S.V., Babachenko I.V., Fedorov V.V., Ulukhanova L.U., Pochinyeva L.M. Course of a new coronavirus infection in children: some aspects of monitoring and analysis of mortality. Zhurnal infektologii = Journal of Infectology. 2020;12(3):12–20. (In Russ.)].
2. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Резник В.А., Насыров Р.А., Тимченко В.Н., Субботина М.Д., Чернова Т.М., Баннова С.Л., Кондратьев Г.В., Красногорская О.Л., Панях М.Б., Федотова Е.П., Каплина Т.А., Шахмаева М.А. Особенности течения новой коронавирусной инфекции на фоне острого миелобластного лейкоза. Вопросы практической педиатрии. 2021;16(3):121–9. doi: 10.20953/1817-7646-2021-3-121-129. [Ivanov D.O., Petrenko Yu.V., Reznik V.A., Nasyrov R.A., Timchenko V.N., Subbotina M.D., Chernova T.M., Bannova S.L., Kondratyev G.V., Krasnogorskaya O.L., Paneyakh M.B., Fedotova E.P., Kaplina T.A., Shakmaeva M.A. Characteristics of new coronavirus infection in patients with acute myeloid leukemia. Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics. 2021;16(3):121–9. (In Russ.)].
3. Иванов Д.О., Чернова Т.М., Павлова Е.Б., Тимченко В.Н., Баракина Е.В. Коронавирусная инфекция. Педиатр. 2020;11(3):109–17. doi: 10.17816/PED113109-117. [Ivanov D.O., Chernova T.M., Pavlova E.B., Timchenko V.N., Barakina E.V. Coronavirus infection. Pediatr = Pediatrician. 2020;11(3):109–17. (In Russ.)].
4. Leidman E., Duca L.M., Omura J.D., Proia K., Stephens J.W., Saubers E.K. COVID-19 Trends Among Persons Aged 0–24 Years – United States, March 1–December 12, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70:88–94. doi: 10.15585/mmwr.mm7003e1.
5. Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. Acta Paediatr. 2020;109:1088–95. doi: 10.1111/apa.15270.
6. Zimmermann P., Curtis N. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. Arch Dis Child. 2020;archdischild-2020-320338. doi: 10.1136/archdischild-2020-320338.
7. Kosmeri C., Koumpis E., Tsabouri S., Siomou E., Makis A. Hematological manifestations of SARS-CoV-2 in children. Pediatr Blood Cancer. 2020;67:e28745. doi: 10.1002/pbc.28745.
8. Jain A., Chaurasia R., Sengar N.S., Singh M., Mahor S., Narain S. Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. Sci Rep. 2020;10(1):20191. doi: 10.1038/s41598-020-77093-z.
9. Raba A.A., Abobaker A., Elgenaidi I.S., Daoud A. Novel coronavirus infection (COVID-19) in children younger than one year: A systematic review of symptoms, management and outcomes. Acta Paediatr. 2020;109:1948–55. doi: 10.1111/apa.15422.
10. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z., Tong S. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. Pediatrics. 2020;145(6):e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
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. Journal of Infection. 2020;81(1):61–6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.026.
12. Nicastro E., Verdoni L., Bettini L.R., Zuin G., Balduzzi A., Montini G., Biondi A., D'Antiga L. COVID-19 in Immunosuppressed Children. Front Pediatr. 2021;9:629240. doi: 10.3389/fped.2021.629240.
13. Bresters D., Reus A.C.W., Veerman A.J.P., Van Wering E.R., Van Der Does-van den Berg A., Kaspers G.J.L. Congenital leukaemia: the Dutch experience and review of the literature. Brit J Haematol. 2002;117:513–24. doi: 10.1046/j.1365-2141.2002.03459.x.
14. Roberts I., Fordham N.J., Rao A., Bain B.J. Neonatal leukaemia. Br J Haematol. 2018;182:170–84. doi: 10.1111/bjh.15246.
15. Zhang Q., Ren Z., Yang J., Yin A. Analysis of 59 cases of congenital leukemia reported between 2001 and 2016. J Int Med Res. 2019;47(10):4625–35. doi: 10.1177/0300060519872899.
16. Van der Linden M.H., Creemers S., Pieters R. Diagnosis and management of neonatal leukaemia. Sem Fetal Neonatal Med. 2012;17(4):192–5. doi: 10.1016/j.siny.2012.03.003.
17. Balgobind B., Zwaan C., Pieters R., Van den Heuvel-Eibrink M.M. The heterogeneity of pediatric MLL-rearranged acute myeloid leukemia. Leukemia. 2011;25:1239–48. doi: 10.1038/leu.2011.90.
18. Chessells J., Harrison C., Kempster H., Webb D.K.H., Wheatley K., Hann I.M., Stevens R.F., Harrison G., Gibson B.E., MRC Childhood Leukaemia working party. Clinical features, cytogenetics and outcome in acute lymphoblastic and myeloid leukaemia of infancy: report from the MRC Childhood Leukaemia working party. Leukemia. 2002;16(5):776–84. doi: 10.1038/sj.leu.2402468.
19. Zweidler-McKay P.A., Hilden J.M. The ABCs of infant leukemia. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2008;38(3):78–94. doi: 10.1016/j.cppeds.2007.12.001.