

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-107-120



Химиотерапевтическое лечение злокачественных заболеваний системы крови у пациентов с COVID-19

Т.С. Чуднова, Е.А. Барях, М.С. Литвиненко, Т.Н. Толстых, О.Л. Кочнева, Е.Ю. Гришина, Е.Н. Мисюрина, К.В. Яцков, Е.И. Желнова, Ю.Ю. Поляков, К.В. Калужская

ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы»;
Россия, 123182 Москва, Пехотная ул., 3

Контакты: Татьяна Сергеевна Чуднова chudnova.t.s@gmail.com

В эпоху COVID-19 химиотерапевтическое лечение пациентов со злокачественными заболеваниями системы крови стало краеугольным камнем в гематологии. Вторичный иммунодефицит, развивающийся на фоне гемобластозов, предрасполагает к более тяжелому течению коронавирусной инфекции, а специфическое противоопухолевое лечение лишь усугубляет иммунодефицитный статус пациентов. Таким образом, встает вопрос о рисках проведения курсов химиотерапии во время пандемии COVID-19. На данный момент не разработаны унифицированные рекомендации для оценки риска и выбора тактики лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями и сопутствующей коронавирусной инфекцией. В настоящей статье мы представляем серию клинических случаев пациентов с гемобластозами, у которых была диагностирована коронавирусная инфекция в дебюте гематологического заболевания или после проведенного химиотерапевтического лечения. В отдельную группу были выделены пациенты с длительно персистирующей коронавирусной инфекцией, нуждающиеся в проведении специфического противоопухолевого лечения. Мы надеемся, что данная статья поможет задать вектор для дальнейших исследований, а также послужит наглядным примером клинических ситуаций, с которыми может столкнуться гематолог в период пандемии COVID-19.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, химиотерапия, острый лейкоз, лимфома Ходжкина, анапластическая лимфома, синдром Рихтера

Для цитирования: Чуднова Т.С., Барях Е.А., Литвиненко М.С. и др. Химиотерапевтическое лечение злокачественных заболеваний системы крови у пациентов с COVID-19. Онкогематология 2022;17(2):107–20. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-107-120.

Chemotherapy of hematological malignancies in patients with COVID-19

T.S. Chudnova, E.A. Baryakh, M.S. Litvinenko, T.N. Tolstykh, O.L. Kochneva, E. Yu. Grishina, E.N. Misyurina, K.V. Yatskov, E.I. Zhelnova, Yu. Yu. Polyakov, K.V. Kaluzhskaya

City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department; 3 Pekhotnaya St., Moscow 123182, Russia

Contacts: Tatiana Sergeevna Chudnova chudnova.t.s@gmail.com

In the era of COVID-19, the chemotherapy of patients with hematological malignancies has become the cornerstone in hematology. Secondary immunodeficiency as a result of hemoblastosis, predisposes to a more severe course of coronavirus infection, and specific antitumor treatment only exacerbates patients immunodeficiency. Thus, there is a problem of conducting chemotherapy during the COVID-19 pandemic. At the moment, there are no unified recommendations for risk assessment and choice of treatment for patients with oncohematological diseases and concomitant coronavirus infection. In this article, we present a series of clinical cases of patients with hematological malignancies diagnosed with coronavirus infection at the onset of a hematological disease or after chemotherapy. Patients with long-term persistent coronavirus infection requiring specific anticancer treatment were allocated to a separate group. We hope that this article will help to set a vector for further research, as well as serve as a clear example of the clinical situations that a hematologist may face during the COVID-19 pandemic.

Key words: COVID-19, chemotherapy, acute leukemia, Hodgkin lymphoma, anaplastic large cell lymphoma, Richter's syndrome

For citation: Chudnova T.S., Baryakh E.A., Litvinenko M.S. et al. Chemotherapy of hematological malignancies in patients with COVID-19. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(2):107–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-107-120.

Введение

Лечение пациентов с онкогематологическими заболеваниями представляет собой особую проблему в условиях пандемии COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019). Вторичный иммунодефицит, возникающий на фоне течения злокачественных заболеваний системы крови, а также вследствие специфического противоопухолевого лечения, повышает риск развития вирусных, бактериальных и грибковых инфекционных осложнений в данной группе пациентов [1, 2]. В связи с этим пациенты с сопутствующей онкогематологической патологией имеют более высокий риск заражения вирусом SARS-CoV-2, а также предрасположенность к тяжелому течению коронавирусной инфекции. По данным литературы, тяжелое и крайне тяжелое течение COVID-19 у пациентов со злокачественными заболеваниями системы крови развивается в 3–4 раза чаще, чем у пациентов без сопутствующей онкогематологической патологии (62 % против 15 %) [3]. Риск смерти от COVID-19 в когорте пациентов с онкогематологическими заболеваниями также значительно превышает общепопуляционный риск. По данным различных источников, смертность в этой группе пациентов составляет 28–39 %, тогда как в общей популяции смертность среди госпитализированных пациентов с COVID-19 не превышает 10 % [3–6].

Активное химиотерапевтическое лечение, определяемое, по данным различных источников, как химиотерапия (ХТ), проведенная за 1–3 мес до диагностики новой коронавирусной инфекции, является независимым фактором риска неблагоприятного прогноза у пациентов с онкогематологическими заболеваниями [3, 5, 7, 8]. При этом, по данным метаанализа, включившего 29 исследований ($n = 5121$), химиотерапевтическое лечение больных с солидными опухолями не оказало значимого влияния на прогноз у пациентов с COVID-19 [7]. В когорте пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получавших химиотерапевтическое лечение, также были выявлены факторы риска тяжелого течения коронавирусной инфекции. Было показано, что наибольшее влияние на прогноз COVID-19 в данной группе пациентов оказывают коморбидность и возраст больных. По данным литературы, пациенты старше 60 лет, а также пациенты с 2 и более сопутствующими заболеваниями в анамнезе имеют более высокий риск тяжелого течения коронавирусной инфекции и смерти от нее [3–6]. Также значительное влияние на прогноз имеет тип онкогематологического заболевания. Наиболее неблагоприятное течение коронавирусной инфекции наблюдается при остром миелоидном лейкозе, агрессивных неходжкинских лимфомах и плазмноклеточных дискразиях [3, 8].

В то же время ведение пациентов с гемобластозами зачастую требует незамедлительного начала специфической противоопухолевой терапии. На данный момент не разработаны унифицированные рекомендации

для оценки риска и выбора тактики лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями и сопутствующей коронавирусной инфекцией. В связи с этим оценка рисков и принятие клинических решений при лечении данной группы пациентов полностью ложатся на плечи лечащего врача.

В настоящей статье мы представляем серию клинических случаев пациентов с COVID-19, которым проводилось химиотерапевтическое лечение по витальным показаниям в Городской клинической больнице (ГКБ) № 52 ДЗМ в период с 2020 по 2021 г. С учетом результатов немногочисленных исследований при выборе тактики лечения мы принимали во внимание возраст, наличие сопутствующих заболеваний, степень тяжести коронавирусной инфекции, которая оценивалась по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) и клинической картине заболевания. Обнаружение РНК вируса SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) не являлось критерием отказа от проведения ХТ.

Дебют гематологического заболевания на фоне COVID-19

Клинический случай 1

Пациентка, 19 лет, 10.12.2020 поступила в отделение гематологии и химиотерапии ГКБ № 52. Из анамнеза известно, что в конце ноября 2020 г. стал нарастать кожно-геморрагический синдром в виде появления спонтанных гематом на коже туловища и конечностей. В гемограмме была выявлена трехростковая цитопения. В связи с выраженным геморрагическим синдромом пациентке проведено обследование в условиях гематологического стационара ГКБ № 31 г. Санкт-Петербурга. Было выполнено морфологическое исследование костного мозга (заключение: по морфологической картине и клеточному составу костного мозга у пациентки острый миелобластный лейкоз, нельзя исключить наличие варианта М3 по классификации FAB (French-American-British), атипичские промиелоциты составляют 70 %). На основании клинической картины заболевания и данных проведенного морфологического исследования пациентке был установлен диагноз острого промиелоцитарного лейкоза. В связи с положительным результатом ПЦР-исследования мазка из носоглотки на обнаружение вируса SARS-CoV-2 (далее — ПЦР SARS-CoV-2) госпитализирована в ГКБ № 52 г. Москвы для дальнейшей диагностики и лечения в условиях гематологического стационара, оказывающего медицинскую помощь пациентам с коронавирусной инфекцией.

При поступлении в ГКБ № 52 пациентка обследована в отношении наличия COVID-19. Выявлен положительный результат ПЦР SARS-CoV-2, по данным мультиспиральной КТ (МСКТ) ОГК вирусная пневмония не обнаружена. Уровни антител к вирусу SARS-CoV-2 (от 11.12.2020): иммуноглобулина (Ig) класса M 0,3 Ед/мл (норма <2 Ед/мл), IgG 0,35 Ед/мл (норма <10 Ед/мл).

При осмотре наблюдался выраженный кожно-геморрагический синдром в виде обширных гематом на коже лица, туловища, конечностей; температура тела в пределах нормальных значений; признаков дыхательной недостаточности не выявлено, сатурация (уровень насыщения крови кислородом, SpO_2) при дыхании атмосферным воздухом 99 %.

Данные лабораторных исследований: уровни гемоглобина 76,0 г/л, тромбоцитов $48,0 \times 10^9$ /л, лейкоцитов $3,3 \times 10^9$ /л, С-реактивного белка (СРБ) 13,19 мг/л, фибриногена 0,71 г/л; активированное частичное тромбопластиновое время 36,2 с; международное нормализованное отношение 1,97. При цитологическом исследовании костного мозга выявлены бластные клетки, составляющие 72 % от общего числа лимфоцитов. При иммунофенотипировании клеток костного мозга обнаружена популяция клеток с фенотипом $MPO^+CD13^+CD33^+CD34^+CD117^+HLA-DR^+CD38^+CD45^+$, что соответствует острому миелоидному лейкозу. При молекулярно-цитогенетическом исследовании в 58 % клеток выявлена перестройка (15;17) со слитым сигналом PML/RARA; обнаружен химерный онкоген PML-RARa, тип bcr 3 – t(15;17)(q24;q21); относительная экспрессия химерного онкогена 110,96 %.

По данным проведенного обследования установлен диагноз: острый промиелоцитарный лейкоз, низкий риск. С 11.12.2020 начата специфическая терапия третионином (ATRA) 80 мг/сут (из расчета на 1,6 м² площади поверхности тела). С учетом высокого риска развития тяжелых инфекционных осложнений на фоне течения COVID-19 и терапии по протоколу AIDA, включающему введение антрациклинов, доказанной высокой эффективности терапии с применением триоксида мышьяка (ATO) в лечении острого промиелоцитарного лейкоза [9] по витальным показаниям 17.12.2020 пациентке начата терапия ATO 8,0 мг/сут (из расчета на 0,15 мг/кг, масса тела пациентки 55 кг).

На 12-й день от момента госпитализации (21.12.2020) в связи с выражением лихорадки до 38,5 °C была выполнена контрольная МСКТ ОГК. Выявлены рентгенологические признаки присоединения вирусной инфекции, в том числе возможной COVID-19, на фоне интерстициальных изменений обоих легких; двусторонняя вирусная пневмония легкой (КТ-1) степени тяжести; выпот в перикарде толщиной до 5 мм; выпот в плевральных полостях до 200 мл. Результат ПЦР SARS-CoV-2 отрицательный. Признаков дыхательной недостаточности не наблюдалось. Проводилась терапия коронавирусной инфекции согласно временным клиническим рекомендациям (версия 9 от 26.10.2020): дексаметазон 6 мг/сут. С учетом легкого течения COVID-19, отсутствия признаков дыхательной недостаточности и цитокинового шторма, а также высокого риска инфекционных осложнений терапия ингибиторами интерлейкина 6 не проводилась. Также с учетом геморрагического синдрома, низкого уровня тромбоцитов, гипокоагуляции по данным лабораторных исследований

было принято решение воздержаться от назначения антикоагулянтной терапии.

На 14-й день лечения по протоколу ATRA + ATO (23.12.2020) у пациентки был диагностирован дифференцировочный синдром на основании клинических проявлений и результатов лабораторно-инструментальных методов исследования: лейкоцитоз ($72,0 \times 10^9$ /л), выраженные отеки лица, туловища и конечностей, выпот в полости перикарда, в плевральных полостях по данным МСКТ ОГК от 21.12.2020. В связи с этим приостановлена терапия ATRA, продолжено введение ATO. В целях профилактики жизнеугрожающих осложнений дифференцировочного синдрома увеличена доза дексаметазона до 20 мг/сут. Несмотря на отмену ATRA, на 20-й день специфической терапии (30.12.2020) отмечалось нарастание лейкоцитоза ($108,3 \times 10^9$ /л), сохранялись отеки лица, туловища, конечностей, в связи с чем отменена терапия ATO. Данные контрольной МСКТ ОГК (06.01.2021): легочная паренхима без очаговых и инфильтративных изменений, полный регресс выявленных в легочной ткани изменений. Результат ПЦР SARS-CoV-2 (04.01.2021) отрицательный. В связи со снижением уровня лейкоцитов до $33,8 \times 10^9$ /л, регрессом отеков синдрома 07.01.2021 пациентке была возобновлена терапия по протоколу ATRA + ATO.

Терапия ATO завершена 23.01.2021 (суммарно 30 дней), терапия ATRA – 26.01.2021 (суммарно 33 дня). Данные контрольного цитологического исследования костного мозга (26.01.2021): бластные клетки составляют 2 %. Констатирована клинико-гематологическая ремиссия заболевания. Лечение острого промиелоцитарного лейкоза выполнялось на фоне сопроводительной трансфузионной, антибактериальной терапии. По показаниям проводились трансфузии свежесзамороженной плазмы (СЗП), криопреципитата, эритроцитарной взвеси. На фоне специфического лечения по протоколу ATRA + ATO наблюдалось снижение потребности в гемотрансфузиях вплоть до полного прекращения переливаний компонентов донорской крови. С 05.01.2021 по 11.01.2021 в связи с выражением лихорадки до 39,0 °C и отсутствием видимых очагов инфекции по данным обследования проводилась эмпирическая антибактериальная терапия широкого спектра: пиперациллин/сульбактам 4,5 мг 3 раза в сутки, с положительным эффектом.

Пациентка выписана в стабильном состоянии 28.01.2021 с рекомендациями продолжить специфическую противоопухолевую терапию. Несмотря на развитие вирусной пневмонии по результатам МСКТ ОГК от 21.12.2020, пациентка не нуждалась в респираторной поддержке, отмечалось легкое течение коронавирусной инфекции с полным регрессом пневмонии по данным контрольного обследования. При количественном определении антител к вирусу SARS-CoV-2 от 25.01.2021 выявлен защитный титр IgG 77,56 Ед/мл, IgM 0,37 Ед/мл.

Заключение. Приведенный клинический случай наглядно демонстрирует необходимость организации отделений гематологического профиля для оказания

помощи пациентам с гемобластозами и новой коронавирусной инфекцией. Это позволит улучшить качество оказываемой медицинской помощи при лечении как коронавирусной инфекции, так и онкогематологических заболеваний.

Клинический случай 2

Пациент, 39 лет, 14.05.2020 госпитализирован в отделение гематологии и химиотерапии ГКБ № 52. Из анамнеза известно, что впервые бластемия выявлена в октябре 2019 г. Тогда же было выполнено цитологическое исследование костного мозга, бластные клетки составляли 3 %. Установлен диагноз: хроническое миелолипролиферативное заболевание. Специфическое лечение не проводилось. В апреле 2020 г. пациента стали беспокоить общая слабость, быстрая утомляемость. При контрольном цитологическом исследовании костного мозга (06.05.2020) обнаружено 43,6 % бластных клеток, по данным иммунофенотипического исследования клеток костного мозга выявлен иммунофенотип острого лейкоза с коэкспрессией CD19. Установлен диагноз: острый миелоидный лейкоз. У пациента 08.05.2020 наблюдалось повышение температуры тела до 38 °С, появился сухой кашель. Был взят мазок из носоглотки, по результатам ПЦР SARS-CoV-2 обнаружена РНК вируса. В связи с положительным результатом ПЦР, клинической картиной COVID-19 пациент был госпитализирован в ГКБ № 52 для дальнейшего лечения.

При поступлении (14.05.2020) проведено обследование в отношении наличия коронавирусной инфекции. По данным МСКТ ОГК выявлены множественные двусторонние зоны уплотнения по типу «матового стекла» различной протяженности, ретикулярные изменения (сгазу-равинг), двусторонняя вирусная пневмония степени тяжести КТ-2–3. Результат ПЦР SARS-CoV-2 положительный. При первичном осмотре признаков дыхательной недостаточности не выявлено, SpO₂ 97 % при дыхании атмосферным воздухом, температура тела 37,2 °С, гемодинамика стабильная, кожного и слизистого геморрагического синдрома не наблюдалось. Данные лабораторных исследований: уровни гемоглобина 97,0 г/л, тромбоцитов 24,0 × 10⁹/л, лейкоцитов 28,4 × 10⁹/л, СРБ 83,52 мг/л, лактатдегидрогеназы 792,6 Ед/л, фибриногена 10,15 г/л; бластные клетки периферической крови составляли 60 %. При морфологическом исследовании пунктата костного мозга обнаружено 24 % бластных клеток. При иммунофенотипировании клеток костного мозга выявлен иммунофенотип бластной популяции CD13⁺CD33⁺CD38⁺CD34⁺CD117⁺HLA-DR⁺CD45dim⁺, что соответствует острому миелоидному лейкозу. По данным молекулярно-цитогенетического исследования в 70 % клеток выявлена перестройка t(8;21)(q22;q22). По результатам проведенного обследования установлен диагноз: острый миелоидный лейкоз с t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1.

В связи с подтвержденной коронавирусной инфекцией проводилась комплексная терапия согласно временным

клиническим рекомендациям (версия 6 от 28.04.2020): патогенетическая (плаквенил 200 мг 2 раза в сутки с 15.05.2020 по 27.05.2020, сарилумаб 200 мг № 1 (14.05.2020)), антибактериальная (амоксциллин/сульбактам 1,5 г 3 раза в сутки + левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки с 14.05.2020 по 24.05.2020) терапия. В связи с развитием дыхательной недостаточности I степени на фоне течения двусторонней полисегментарной пневмонии проводилась респираторная поддержка в виде инсуффляции увлажненного кислорода через лицевую маску со скоростью 5–10 л/мин. На фоне лечения наблюдались регресс дыхательной недостаточности, стойкая нормализация температуры тела, увеличение титра антител к SARS-CoV-2 (от 28.05.2020) — IgG 25,3 Ед/мл. По данным контрольной МСКТ ОГК от 23.05.2020 отмечалось уменьшение плотности очагов по типу «матового стекла», новых воспалительных очагов не выявлено; констатирована пневмония в стадии разрешения.

После полного регресса симптомов COVID-19, разрешения пневмонии по данным МСКТ ОГК и формирования защитного титра антител IgG по витальным показаниям 01.06.2020 пациенту начат курс ХТ по программе «7 + 3» с даунорубицином в стандартной дозе из расчета на 1,75 м² площади поверхности тела на фоне стандартной сопроводительной терапии. Межкурсовой период осложнился миелотоксической аплазией кроветворения (16 дней миелотоксического агранулоцитоза), фебрильной нейтропенией, инфекционным эндокардитом, Herpes labialis.

В 1-й день перерыва курса полихимиотерапии (ПХТ) (08.06.2020) отмечались выраженные лихорадки до 38,3 °С, снижение уровня нейтрофилов до 1 × 10⁹/л, повышение уровня СРБ до 72,8 мг/л, результат теста на прокальцитонин отрицательный. В посевах периферической крови, крови из центрального венозного катетера от 08.06.2020 роста микроорганизмов не выявлено. С 08.06.2020 по 13.06.2020 проводилась антибактериальная (цефепим/сульбактам 2 г 2 раза в сутки, амикацин 1 г 1 раз в сутки) и противогрибковая (позаконазол 200 мг 3 раза в сутки) терапия. На фоне терапии сохранялись лихорадка, высокий уровень маркеров воспаления. При контрольной МСКТ ОГК пневмонии не выявлено. По данным микробиологического исследования крови (12.06.2020) роста микроорганизмов не обнаружено. Эмпирически проведена коррекция терапии 13.06.2020: отменен цефепим/сульбактам, начата терапия меропенемом 1 г 3 раза в сутки, продолжена терапия амикацином и позаконазолом. Выполнялось обследование в целях поиска очага инфекции. По данным эхокардиографии (16.06.2020) в полости правого предсердия выявлена вегетация размером 1,9 × 0,3 см. Центральный венозный катетер удален, отправлен на микробиологическое исследование. Выполнен 3-кратный посев периферической крови. Однако по данным микробиологического исследования ни в одном из образцов роста микроорганизмов не выявлено. С 16.06.2020 по 22.06.2020 пациенту проводилась терапия в объеме: ванкомицин 1 г 2 раза в сутки, гентамицин

160 мг 2 раза в сутки, меропенем 1 г 3 раза в сутки, вориконазол 400 мг 2 раза в сутки нагрузочная доза, далее — 200 мг 2 раза в сутки. При контрольной эхокардиографии (22.06.2020) отмечен рост размера вегетации в полости правого предсердия до $2,2 \times 0,4$ см. У пациента сохранялась лихорадка (максимально до $40,4$ °C). Также отмечался рост уровней маркеров воспаления: СРБ 169,6 мг/л, прокальцитонина 2,3 нг/мл. Посевы крови оставались стерильными. Дозы антибактериальной терапии были эскалированы 22.06.2020: меропенем 2 г 3 раза в сутки, гентамицин 200 мг 2 раза в сутки, ванкомицин 1 г 2 раза в сутки. Проведена смена противогрибковой терапии на амфотерицин В 50 мг 3 раза в сутки. На фоне терапии состояние пациента с положительной динамикой в виде стойкой нормализации температуры тела, снижения уровней маркеров воспаления. Антибактериальная и противогрибковая терапия завершена 30.06.2020. Также в течение всего периода госпитализации проводилась заместительная трансфузионная терапия: аферезный тромбоконцентрат № 17, эритроцитная взвесь № 9, СЗП № 2.

По данным контрольных ПЦР-исследований мазков из носоглотки РНК вируса SARS-CoV-2 не выявлялась. К концу госпитализации отмечалось нарастание уровней антител к SARS-CoV-2 — IgG 48,03 Ед/мл. По данным контрольной МСКТ ОГК наблюдался полный регресс воспалительных изменений в легких. При контрольном цитологическом исследовании костного мозга (30.06.2020) обнаружено 3,2 % бластных клеток.

Пациент выписан на межкурсовый период в стабильном состоянии 02.07.2020 с рекомендациями продолжить специфическую противоопухолевую терапию.

Заключение. Несмотря на развитие инфекционных осложнений на фоне миелотоксического агранулоцитоза, у пациента не было выявлено признаков реактивации коронавирусной инфекции после проведения курса ПХТ. Данный клинический случай демонстрирует необходимость разработки шкал оценки риска проведения химиотерапевтического лечения у пациентов с COVID-19, а также определения оптимальных сроков начала ХТ после перенесенной коронавирусной инфекции. Это позволит наиболее рано начать специфическое противоопухолевое лечение у пациентов с острыми лейкозами и другими онкогематологическими заболеваниями с агрессивным течением.

Клинический случай 3

Пациент, 57 лет, 07.11.2020 поступил в ГКБ № 52 с диагнозом COVID-19, тяжелое течение. Из анамнеза известно, что 01.11.2020 пациент отметил появление общей слабости, повышение температуры до $38,0$ °C, умеренную одышку при физической нагрузке; 05.11.2020 — резкое ухудшение состояния в виде выража лихорадки до $39,0$ °C, нарастания одышки в покое, появления чувства нехватки воздуха. По каналу скорой медицинской помощи был госпитализирован в одну из московских клиник, где находился с 05.11.2020 по 07.11.2020. По данным МСКТ ОГК от 07.11.2020 у пациента выявлены призна-

ки вирусной пневмонии COVID-19 тяжелой (КТ-3–4) степени. Результат ПЦР SARS-CoV-2 от 07.11.2020 положительный. При обследовании в гемограмме была выявлена трехростковая цитопения (уровни гемоглобина 98 г/л, тромбоцитов 89×10^9 /л, лейкоцитов 3×10^9 /л). В связи с подозрением на гемобластоз 07.11.2020 пациент был переведен в ГКБ № 52 для дальнейшего обследования и лечения.

При поступлении в ГКБ № 52 состояние тяжелое, обусловлено дыхательной недостаточностью II степени (SpO_2 86 % на фоне респираторной поддержки в виде инсуффляции увлажненного кислорода через лицевую маску со скоростью 10 л/мин), в связи чем был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) № 8. При обследовании, помимо трехростковой цитопении, были выявлены гепатомегалия (правая доля 190 мм, левая доля 86 мм), спленомегалия (214×112 мм), повышение уровня СРБ до 324 мг/л. При пересмотре МСКТ ОГК от 07.11.2020 обнаружены двусторонние сливные зоны уплотнения по типу «матового стекла» различной протяженности, признаки вирусной инфекции, с высокой вероятностью COVID-19, тяжелой (КТ-3–4) степени. Результат ПЦР SARS-CoV-2 положительный. Данные морфологического исследования костного мозга: уровни лимфоцитов 31,6 %, пролимфоцитов 24,4 %; к пролимфоцитам отнесены лимфоидные клетки более крупных размеров, с омоложенной структурой хроматина, остатком нуклеолы, у части клеток обрывчатый край цитоплазмы («волосатые» клетки). При иммунофенотипировании образца костного мозга выявлена атипичная популяция клеток в количестве 40 % от общего числа лейкоцитов с иммунофенотипом $CD19^{++}CD5-CD10-CD20^{++}CD22^{++}CD23-CD79b-CD103^{+}CD11c^{+}CD25^{++}FMC7^{+}Kappa^{++}Lambda^{-}$, что соответствует волосатоклеточному лейкозу. При молекулярно-генетическом исследовании костного мозга обнаружена мутация V600E в гене BRAF. Аллельная нагрузка 15,66 %. Таким образом, на основании результатов проведенных исследований установлен диагноз: волосатоклеточный лейкоз, впервые выявленный.

Проводилось комбинированное лечение коронавирусной инфекции согласно временным российским клиническим рекомендациям (версия 9 от 26.10.2020): антибактериальная (амоксциллин/сульбактам 1,5 г 3 раза в сутки, левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки), противовоспалительная (дексаметазон 6 мг 2 раза в сутки), антикоагулянтная (эноксапарин натрия 0,4 мл 2 раза в сутки подкожно), сопроводительная терапия. Терапия ингибиторами интерлейкина 6 не проводилась с учетом панцитопении и высокого риска септических осложнений. На фоне лечения отмечалась положительная динамика в виде нормализации температуры тела, снижения уровня СРБ (с 328 до 60 мг/л), уменьшения выраженности дыхательной недостаточности (снижены потоки кислорода до 5 л/мин).

Однако 12.11.2020 состояние пациента ухудшилось, вновь стала нарастать дыхательная недостаточность.

В связи с этим в целях исключения тромбоэмболии легочной артерии пациенту была выполнена МСКТ ОГК с внутривенным контрастным усилением. Данных о наличии тромбоэмболии легочной артерии не получено; выявлены рентгенологические признаки вирусной инфекции, с высокой вероятностью COVID-19, крайне тяжелой (КТ-4) степени; признаки развития острого респираторного дистресс-синдрома; отрицательная динамика в сравнении с МСКТ ОГК от 07.11.2020. В связи с прогрессивно нарастающей дыхательной недостаточностью в условиях ОРИТ начата неинвазивная искусственная вентиляция легких. С учетом тяжести состояния, иммунодефицита на фоне течения волосатоклеточного лейкоза, выраженной лейкопении (уровень лейкоцитов $0,3 \times 10^9/\text{л}$) проведена смена антимикробной терапии на цефепим/сульбактам 2 г 3 раза в сутки, амикацин 1 г 1 раз в сутки. В связи с присоединением кандидозного стоматита, доказанного микробиологически, проводилась терапия флуконазолом 400 мг/сут. Продолжена терапия дексаметазоном 8 мг/сут. В целях профилактики тромбоэмболических осложнений на фоне тяжелого течения коронавирусной инфекции начата круглосуточная инфузия гепарина со скоростью 1000 ЕД/ч под контролем коагулограммы.

Состояние пациента стабилизировалось, 17.11.2020 он был переведен в отделение гематологии и химиотерапии ГКБ №52. В условиях отделения продолжена терапия, начатая в ОРИТ №8. В связи с сохраняющейся дыхательной недостаточностью проводилась респираторная поддержка в виде инсуффляции увлажненного кислорода через лицевую маску со скоростью 7 л/мин. При контрольной МСКТ ОГК (21.11.2020) отмечалась положительная рентгенологическая динамика течения пневмонии в сравнении с МСКТ ОГК от 12.11.2020: уменьшились размеры и выраженность очагов по типу «матового стекла». Данные лабораторных исследований: уровни лейкоцитов $1,7 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $20 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина 100 г/л, СРБ 0,42 мг/л, результат теста на прокальцитонин отрицательный.

С учетом стабилизации состояния пациента, стойкой нормализации температуры тела, снижения уровней маркеров воспаления, а также сохраняющейся панцитопении, выраженной спленомегалии 22.11.2020 по витальным показателям пациенту начата терапия ингибитором BRAF-киназы вемурафенибом 240 мг/сут.

Состояние пациента с отрицательной динамикой: 30.11.2020 стала нарастать дыхательная недостаточность, появилась лихорадка, лабораторно отмечалось нарастание уровня СРБ до 138 мг/л. По данным МСКТ ОГК выявлены признаки присоединения бактериальной пневмонии. Проведена смена антибактериальной терапии на имипенем/циластатин 1 г 4 раза в сутки, продолжена терапия амикацином. С учетом высокого риска развития грибковых осложнений на фоне миелотоксического агранулоцитоза (уровень нейтрофилов $0,03 \times 10^9/\text{л}$) начата терапия амфотерицином В 50 мг/сут. Терапия вемурафенибом была продолжена. На фоне проводимой

терапии отмечалась положительная динамика: нормализовалась температура тела, снижались уровни маркеров системной воспалительной реакции. В связи с развитием тяжелой гипокалиемии на фоне терапии амфотерицином В 10.12.2020 проведена смена противогрибковой терапии на позаконазол 200 мг 3 раза в сутки перорально, продолжена антибактериальная терапия в прежнем объеме.

Состояние пациента 20.12.2020 оценивалось ближе к удовлетворительному. Регрессировала дыхательная недостаточность, значительно уменьшилась спленомегалия. Лабораторно отмечалось снижение выраженности цитопении (уровни лейкоцитов $1,3 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $93 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина 88 г/л), нормализовались уровни маркеров воспаления. Антибактериальная терапия завершена 20.12.2020.

Пациент был выписан в стабильном состоянии 25.12.2020 под амбулаторное наблюдение гематолога по месту жительства. На момент выписки дыхательная недостаточность полностью регрессировала, выявлен защитный типр антител к вирусу SARS-CoV-2 – IgG 165,3 Ед/мл. В настоящее время пациент продолжает терапию вемурафенибом, наблюдается гематологом по месту жительства.

Заключение. При выборе тактики специфического противоопухолевого лечения следует учитывать риск реактивации коронавирусной инфекции на фоне миелотоксической аплазии кроветворения. В связи с этим необходимо рассматривать все доступные опции специфического лечения, способные сократить длительность миелотоксического агранулоцитоза или полностью исключить его развитие. В данном случае препарат вемурафениб, применяемый off-label при лечении волосатоклеточного лейкоза, являлся эффективной и менее токсичной альтернативой стандартной терапии аналогами пуринов. М. Grever и соавт. предлагают использовать вемурафениб в качестве bridge-терапии на время пандемии COVID-19 с дальнейшим переходом на препараты, зарегистрированные для лечения волосатоклеточного лейкоза, после стабилизации эпидемиологической обстановки [10].

Клинический случай 4

Пациентка, 24 лет, 01.01.2021 (на 38-й неделе беременности) отметила увеличение левого подмышечного лимфатического узла (ЛУ). С 04.01.2021 ее начали беспокоить стойкая субфебрильная температура тела, увеличение шейных ЛУ. Амбулаторно проводились симптоматическая терапия нестероидными противовоспалительными препаратами, антибактериальная терапия амоксициллином, без эффекта. Пациентка 10.01.2021 была госпитализирована в ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана, где выявлен положительный результат ПЦР SARS-CoV-2. В связи с подозрением на коронавирусную инфекцию пациентка была переведена в инфекционную клиническую больницу № 2 г. Москвы. По результатам клинического анализа крови выявлены лейкоцитоз ($20,5 \times 10^9/\text{л}$),

абсолютный лимфоцитоз ($10,9 \times 10^9/\text{л}$), анемия легкой степени тяжести (уровень гемоглобина 96 г/л), тромбоцитопения ($129 \times 10^9/\text{л}$). По данным КТ ОГК и органов брюшной полости выявлено увеличение шейных, подмышечных ЛУ, ЛУ средостения, максимальным размером до 35 мм, данных о наличии пневмонии не получено. На 40-й неделе беременности (13.01.2021) произошли срочные роды, объем кровопотери составил 200 мл. В связи с нарастанием лейкоцитоза, тромбоцитопении, дальнейшим снижением уровня гемоглобина 16.01.2021 пациентка была переведена в ОРИТ №8 ГКБ №52.

При поступлении состояние пациентки тяжелое, обусловлено лихорадкой, опухолевой интоксикацией, гипоксемическим синдромом. При осмотре обращали на себя внимание одутловатость лица, выраженный периорбитальный отек, периферическая лимфаденопатия (увеличение шейных, поднижнечелюстных, подмышечных, над- и подключичных, паховых ЛУ), кожно-геморрагический синдром в виде гематом периорбитальной области, в локтевых сгибах и местах инъекций, увеличение околоушных слюнных желез, снижение саливации. Данные лабораторных исследований: уровни гемоглобина 63 г/л , тромбоцитов $117 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитов $40,3 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов $16,93 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $12,9 \times 10^9/\text{л}$, СРБ $59,99 \text{ мг/л}$, фибриногена $1,22 \text{ г/л}$, результат теста на прокальцитонин отрицательный. По данным МСКТ ОГК воспалительного процесса в легких не обнаружено. Пациентка была осмотрена гинекологом, исключен эндометрит. Также в связи с жалобами больной на снижение саливации, увеличением околоушных слюнных желез по данным физикального осмотра было выполнено ультразвуковое исследование слюнных желез (заключение: все осмотренные железы умеренно инфильтрованы, околоушные резко увеличены (справа до $78 \times 56 \text{ мм}$, слева до $84 \times 62 \text{ мм}$), ультразвуковая картина двустороннего паротита (вероятнее всего специфического генеза), лимфаденопатии подчелюстных, околоушных, шейных областей с обеих сторон). В целях подавления лактации начата терапия каберголином $0,5 \text{ мг/сут}$. Начата антибактериальная терапия: амоксициллин/сульбактам $1,5 \text{ г}$ 3 раза в сутки, с временным эффектом. В связи с повторным выражением лихорадки, высокими уровнями маркеров воспаления (уровень СРБ $32,77 \text{ мг/л}$) 19.01.2021 проведена смена антибактериальной терапии на цефепим/сульбактам 2 г 3 раза в сутки и амикацин 1 г 1 раз в сутки. В связи с сохраняющейся лихорадкой, нарастанием уровня прокальцитонина до 8 нг/мл 21.01.2021 к терапии добавлен линезолид 600 мг 2 раза в сутки.

В целях верификации гематологического диагноза пациентке проведено комплексное обследование. По данным морфологического исследования костного мозга выявлены 1,2 % бластных клеток. При иммунофенотипировании клеток костного мозга обнаружена атипичная популяция клеток в количестве 33 % от общего числа лейкоцитов с иммунофенотипом $\text{су}1\text{CD}33^+\text{sCD}4^+\text{CD}7^+\text{CD}5^-\text{CD}2^+\text{CD}4^+\text{CD}8^+\text{CD}1\alpha^-\text{CD}16^-\text{CD}56^-\text{CD}45^+$, что соответствует хроническому Т-клеточному лимфопролиферативному за-

болеванию. По данным КТ ЛУ шеи, грудной и брюшной полостей, забрюшинного пространства отмечалось увеличение всех групп ЛУ более чем на 2 см, кроме ЛУ брюшной полости и забрюшинного пространства. Выполнена эксцизионная биопсия левого шейного ЛУ с гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями. Получено заключение: морфологическая картина характеризует крупноклеточную лимфому; клетки опухолевого субстрата мноморфно экспрессируют $\text{CD}30$, $\text{CD}3$, $\text{CD}2$, ALK (ядерно-цитоплазматическая реакция, что свидетельствует в пользу $t(2;5)$), EMA , гранзим B , $\text{CD}45$; индекс пролиферативной активности Ki-67 составляет не менее 80 % положительных опухолевых клеток; среди опухолевого лимфоидного пролиферата расположены рассеянно В-клетки; опухолевые клетки не экспрессируют $\text{CD}10$, TdT , MPO , панцитокератин , $\text{CD}20$, PAX5 ; в ЛУ морфологическая картина и иммунофенотип характеризуют субстрат анапластической крупноклеточной лимфомы, ALK -положительной, с высокой пролиферативной активностью. Таким образом, установлен диагноз: анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK^+ , IV стадия по классификации Ann Arbor.

С учетом большого объема опухолевой массы, лейкоцитоза до получения результатов обследования по витальным показателям проводилась циторедуктивная терапия: дексаметазон 20 мг/сут (19.01.2021–20.01.2021), циклофосфамид 400 мг/сут + дексаметазон 20 мг/сут (21.01.2021–26.01.2021). Также с учетом гипоксемического синдрома, выраженной коагулопатии и геморрагического синдрома выполнялись трансфузии эритроцитарной взвеси, тромбоконцентрата, криопреципитата.

В связи со стабилизацией состояния 21.01.2021 пациентка была переведена в отделение гематологии и химиотерапии ГКБ №52. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде уменьшения выраженности отека лица, размеров слюнных желез, появления активной саливации, постепенного снижения уровня лейкоцитов периферической крови. Однако сохранялись стойкая лихорадка, высокие уровни маркеров воспаления. В связи с этим пациентке с множеством факторов риска развития инфекционных осложнений (иммунодефицит на фоне течения онкогематологического заболевания, терапия высокими дозами глюкокортикостероидов, послеродовой период) 26.01.2021 проведена коррекция антибактериальной терапии на дорипенем 500 мг 4 раза в сутки, амикацин 1 г 1 раз в сутки, к терапии добавлен позаконазол 200 мг 3 раза в сутки.

С учетом агрессивного характера роста опухоли, эффекта от проводимой циторедуктивной терапии, стабилизации состояния пациентки 27.01.2021 начаты индукционный курс ХТ по программе СНОЕР из расчета на $1,78 \text{ м}^2$ площади поверхности тела (преднизолон 40 мг/м^2 с 27.01.2021 по 31.01.2021, циклофосфан 750 мг/м^2 27.01.2021, доксорубицин 50 мг/м^2 27.01.2021, этопозид 100 мг/м^2 с 27.01.2021 по 29.01.2021, винбластин 10 мг 27.01.2021), поддерживающая гастропротективная, противорвотная, инфузионная терапия, профилактика

синдрома лизиса опухоли аллопуринолом. Антикоагулянтная терапия не проводилась в связи с выраженной коагулопатией, геморрагическим синдромом в виде гематом на коже тела, рецидивирующего носового кровотечения. По результатам цитологического исследования ликвора (28.01.2021) диагностирована нейрорлейкемия (цитоз 36/3 за счет лимфоцитов), выполнено интратекальное введение цитостатиков. Также по данным лабораторных исследований диагностирован синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (уровень фибриногена 1,12 г/л, протромбиновое время 15,5 с, уровень D-димера 5318 нг/мл), проводилась терапия гепарином (постоянная инфузия со скоростью 500 ЕД/ч).

Состояние пациентки с отрицательной динамикой в виде выража лихорадки до 40 °С (31.01.2021). Признаков дыхательной недостаточности при осмотре не выявлено, SpO₂ 96 % при дыхании атмосферным воздухом, частота дыхательных движений 17 в минуту. Данные лабораторных исследований: уровень СРБ 2,61 мг/л, результат теста на прокальцитонин отрицательный. Взят мазок из зева, результат ПЦР SARS-CoV-2 положительный. При контрольной МСКТ ОГК выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония, с высокой вероятностью COVID-19, умеренной (КТ-2) степени тяжести. Состояние пациентки расценено как реактивация коронавирусной инфекции. Проведена трансфузия антиковидной патогенредуцированной СЗП, без осложнений. С учетом предшествующей ХТ терапия ингибиторами интерлейкина 6, глюкокортикостероидами не проводилась ввиду высокого риска септических осложнений.

На 2-й день перерыва после курса СНОЕР (02.02.2021) у пациентки было отмечено развитие миелотоксической аплазии кроветворения (уровень нейтрофилов периферической крови 0,51 × 10⁹/л). В связи с нарастающим геморрагическим синдромом в виде увеличения объема выделений из половых путей 03.02.2021 антикоагулянтная терапия гепарином прервана. В связи с развитием мукозита полости рта II степени, диарейным синдромом 04.02.2021 проведена коррекция антигрибковой терапии на амфотерицин В 50 мг 3 раза в сутки, к антибактериальной терапии добавлен метронидазол 500 мг 3 раза в сутки. На фоне проводимой терапии отмечалась некоторая положительная динамика в виде снижения температуры тела до субфебрильных значений, уровни маркеров воспаления не нарастали.

Однако 05.02.2021 состояние пациентки ухудшилось. Стала нарастать дыхательная недостаточность, что потребовало начала респираторной поддержки в виде инсуффляции увлажненного кислорода через лицевую маску со скоростью 5 л/мин. На фоне оксигенотерапии дыхательная недостаточность была компенсирована, при дыхании атмосферным воздухом SpO₂ 92 %, частота дыхательных движений 22 в минуту. Также отмечался вираж лихорадки до 38,1 °С. Данные МСКТ ОГК (05.02.2021): отрицательная динамика течения пневмонии, увеличение размеров очагов по типу «матового стекла», рентгенологическая картина вирусной пневмонии

среднетяжелой (КТ-3) степени. Лабораторно наблюдалось дальнейшее снижение показателей крови: уровни нейтрофилов 0,15 × 10⁹/л, тромбоцитов 11 × 10⁹/л, уровни маркеров воспаления оставались в пределах нормальных значений. Выполнены посевы периферической крови и крови из центрального венозного катетера, материал отправлен на микробиологическое исследование.

В связи с нарастающей дыхательной недостаточностью пациентка была переведена в ОРИТ №8 для дальнейшего лечения. В связи с выраженной отрицательной динамикой в виде нарастания дыхательной недостаточности, угнетения сознания, нарастанием напряженности системно-воспалительного ответа (рост уровня СРБ) 06.02.2021 проведена коррекция противомикробной терапии на меропенем 1 г 3 раза в сутки, полимиксин В 100 мг 2 раза в сутки, амфотерицин В 100 мг 1 раз в сутки, ванкомицин 1 г 2 раза в сутки внутривенно, ванкомицин 250 мг 4 раза в сутки внутрь. В связи с нарастающей дыхательной недостаточностью 06.02.2021 проведена интубация трахеи, начата искусственная вентиляция легких. Данные МСКТ ОГК (06.02.2021): увеличение распространенной пневмонической инфильтрации степени КТ-3 с уплотнением ее структуры в задних отделах по типу острого респираторного дистресс-синдрома. Начата противовирусная терапия ремдесивиром 200 мг/сут. В связи с нарастанием полиорганной недостаточности 07.02.2021 начаты заместительная почечная терапия (гемодиализация), искусственная вентиляция легких с агрессивными параметрами, вазопресорная поддержка с нарастанием доз норадреналина.

В 16:10 07.02.2021 состояние пациентки агональное, проведен полный комплекс реанимационных мероприятий, направленный на восстановление витальных функций в течение 30 мин, без эффекта. В 16:40 констатирована биологическая смерть пациентки. Непосредственной причиной смерти послужила полиорганная недостаточность, развившаяся вследствие инфекционно-токсического шока на фоне течения сепсиса, ассоциированного с *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium* (по результатам посевов периферической крови от 05.02.2021). По результатам ПЦР-исследования аутопсийного материала обнаружена РНК SARS-CoV-2. Таким образом, причиной летального исхода у пациентки с агрессивной анапластической лимфомой стали инфекционные осложнения на фоне миелотоксического агранулоцитоза.

Заключение. Развитие тяжелых форм коронавирусной инфекции на фоне вторичного иммунодефицита, обусловленного течением гематологического заболевания, зачастую требует выбора индивидуальной тактики лечения. Патогенетическая терапия COVID-19 не всегда возможна ввиду высокого риска септических осложнений. В качестве этиотропной терапии в 1-ю неделю заболевания могут быть использованы противовирусный препарат ремдесивир, Ig человека против COVID-19. В рамках лечения пациентов с вторичным иммунодефицитом данные препараты могут стать безопасной альтернативой патогенетическому лечению.

Однако применение этих препаратов ограничено сроком заболевания. Их наибольшая эффективность достигается в первые дни заболевания и снижается по мере колонизации вирусом ткани легких.

Обсуждение. Один из наиболее сложных клинических сценариев – впервые диагностированное онкогематологическое заболевание на фоне активного течения COVID-19. В таких случаях первостепенное значение имеет оценка рисков начала специфической противоопухолевой терапии, так как ХТ может значительно ухудшить прогноз коронавирусной инфекции. В то же время задержка ХТ в ожидании полного исчезновения признаков COVID-19 не всегда возможна, особенно у пациентов с острыми лейкозами и агрессивными неходжкинскими лимфомами. В лечении таких пациентов необходимо по возможности минимизировать длительность периода миелотоксической аплазии кроветворения за счет выбора более щадящих схем ХТ, но только в тех случаях, когда при этом не снижается эффективность противоопухолевой терапии. В случае, когда такие схемы терапии недоступны в силу специфики заболевания, ХТ следует по возможности начинать после регресса острых симптомов COVID-19, снижения уровней лабораторных маркеров воспаления, начального разрешения пневмонии по данным рентгенологической диагностики.

COVID-19 как осложнение химиотерапевтического лечения

Клинический случай 5

Пациентка, 27 лет, в сентябре 2020 г. был установлен диагноз: лимфома Ходжкина, нодулярный склероз, стадия IVB. Диагноз установлен на основании данных гистологического и иммуногистохимического исследований биоптата шейного ЛУ (заключение: иммунофенотип опухолевых клеток CD30⁺, CD20⁺, PAX5⁺, CD3⁻; морфологическая картина и иммунофенотип характеризуют лимфому Ходжкина, вариант нодулярного склероза, grade I). По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ), выявлены увеличенные ЛУ с гиперфиксацией радиофармацевтического препарата: нижние шейные, подключичные слева до 28 мм, стандартизированный уровень захвата (SUV) 30,58; подключичные справа до 18 мм, SUV 15,85; множественные медиастинальные ЛУ, наибольший паратрахеальный до 35 мм, SUV 30,77; множественные внутрибрюшные ЛУ, наибольший у ворот печени до 42 мм, SUV 15,78; множественные забрюшинные ЛУ, наибольший конгломерат подвздошных справа до 29 мм, SUV 23,25; подвздошный справа ЛУ до 13 мм, SUV 5,51; увеличение селезенки (краниокаудальный размер 139 мм); очаги гиперфиксации и гиподенсивных до 40 мм образований в селезенке, SUV 28,06; очаги гиперфиксации радиофармацевтического препарата в костях на фоне очагов уплотнения костной ткани (костях таза, трубчатых костях, единичных позвонках); таргетные очаги в теле позвонка L3, SUV до 9,01 мм; в метафизе правой бедренной кости SUV 4,98,

в боковой массе крестца SUV 6,44. Заключение ПЭТ/КТ: картина очагового поражения селезенки, костей, распространенной лимфаденопатии с патологической метаболической активностью в рамках лимфопролиферативного заболевания. Гистологическое исследование костного мозга не проводилось.

С 02.10.2020 по 28.10.2020 проведено 2 курса ПХТ по схеме BEACOPP-14 (этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, блеомицин, прокарбазин или дакарбазин, преднизолон). С 03.11.2020 начат курс ПХТ по схеме ABVD (доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) на фоне стандартной сопроводительной терапии.

Очередное введение химиопрепаратов было запланировано на 17.11.2020, однако 05.11.2020 пациентка отметила ухудшение самочувствия, появились кашель, общая слабость. По данным рентгенографии ОГК выявлены двусторонняя пневмония, косвенные признаки минимального гидроторакса справа, медиастинальная лимфаденопатия. Начата антибактериальная терапия цефотаксимом 2 г 3 раза в сутки внутривенно капельно. Однако на фоне проводимой терапии состояние пациентки ухудшалось: 07.11.2020 вираж лихорадки до 38,0 °С. Результат ПЦР SARS-CoV-2 от 08.11.2020 положительный. По данным МСКТ ОГК (09.11.2020) выявлены множественные зоны уплотнения по типу «матового стекла» различной протяженности, рентгенологические признаки вирусной инфекции, с высокой вероятностью COVID-19, умеренной (КТ-2) степени тяжести. Пациентка 10.11.2020 была госпитализирована в отделение гематологии и химиотерапии ГKB № 52 для дальнейшего лечения.

При поступлении состояние пациентки средней степени тяжести, обусловлено дыхательной недостаточностью I степени (частота дыхательных движений 21 в минуту, SpO₂ 89 %). Температура тела на момент осмотра 37,5 °С. Проведено обследование в отношении наличия коронавирусной инфекции. Результат ПЦР SARS-CoV-2 отрицательный. По данным МСКТ ОГК подтверждена вирусная пневмония степени тяжести КТ-2. Антитела к вирусу SARS-CoV-2: IgG 0,64 Ед/мл, IgM 0,09 Ед/мл. Данные лабораторных исследований: уровни гемоглобина 83 г/л, тромбоцитов 452 × 10⁹/л, лейкоцитов 0,5 × 10⁹/л, лимфоцитов 0,1 × 10⁹/л, нейтрофилов 0,4 × 10⁹/л, СРБ 61,57 мг/л, фибриногена 9,78 г/л, D-димера 283 нг/мл, результат теста на прокальцитонин отрицательный.

Начаты респираторная поддержка в виде инсуффляции увлажненного кислорода через лицевую маску со скоростью 5 л/мин, терапия ингибитором интерлейкина 6 – тоцилизумаб 400 мг (10.11.2020, № 1). Начата антибактериальная (цефотаксим/сульбактам 1,5 г 3 раза в сутки), антикоагулянтная (эноксапарин натрия 0,4 мл 2 раза в сутки подкожно), сопроводительная муколитическая и дезинтоксикационная терапия.

В связи с нарастанием дыхательной недостаточности (SpO₂ 82 % на фоне респираторной поддержки

в виде инсуффляции увлажненного кислорода через лицевую маску со скоростью 15 л/мин) 11.11.2020 пациентка была переведена в ОРИТ. Исключена острая коронарная патология, тромбоэмболия легочной артерии. К терапии добавлен флуконазол 400 мг/сут.

В стабильном состоянии 12.11.2020 пациентка переведена в отделение гематологии и химиотерапии ГKB № 52. На момент перевода температура тела 37,5 °С, дыхательная недостаточность компенсирована респираторной поддержкой в виде инсуффляции увлажненного кислорода через лицевую маску со скоростью 10 л/мин. В связи с сохраняющимся агранулоцитозом проведена смена антибактериальной и противогрибковой терапии на амикацин 1 г 1 раз в сутки внутривенно, цефепим/сульбактам 2 г 3 раза в сутки внутривенно, позаконазол 200 мг 3 раза в сутки внутрь. Перед началом антибактериальной терапии выполнены посевы периферической крови (стерильно), полости рта (нормальная флора верхних дыхательных путей), мочи (рост *Escherichia coli* 10³ КОЕ). На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде нормализации температуры тела, снижения уровня СРБ (с 61,57 до 1,5 мг/л), результат теста на прокальцитонин отрицательный. Однако сохранялась дыхательная недостаточность, требующая кислородной поддержки. У пациентки 16.11.2020 отмечены прирост уровня нейтрофилов (1,1 × 10⁹/л), выход из миелотоксического агранулоцитоза (длительность МТА неизвестна).

Повторный вираж субфебрильной температуры тела до 37,5 °С возник 20.11.2020, выполнена МСКТ ОГК, по результатам которой наблюдались отрицательная рентгенологическая динамика течения вирусной пневмонии, увеличение очагов уплотнения по типу «матового стекла», появление новых аналогичных очагов, вирусная пневмония степени тяжести КТ-3. Данные серологического исследования крови на обнаружение антител к вирусу SARS-CoV-2: IgM 0,06 Ед/мл, IgG 0,38 Ед/мл. Таким образом, у пациентки с вторичным иммунодефицитом на фоне течения онкогематологического заболевания и предшествующего химиотерапевтического лечения наблюдалось нарушение выработки антител к вирусу SARS-CoV-2. В целях пассивной иммунизации проведена трансфузия антиковидной патогенредуцированной СЗП реконвалесцента COVID-19. Пациентка трансфузию перенесла удовлетворительно. Также с учетом высокого риска развития инвазивного аспергиллеза легких к терапии был добавлен амфотерицин В 100 мг 1 раз в сутки внутривенно.

На фоне проведенной терапии состояние пациентки оценивалось как удовлетворительное. Регрессировала дыхательная недостаточность, отмечались стойкая нормализация температуры тела, низкие уровни маркеров воспаления. По данным МСКТ ОГК (27.11.2020) наблюдалась положительная рентгенологическая динамика течения пневмонии в виде уменьшения размеров очагов уплотнения по типу «матового стекла». При контрольном определении антител к SARS-CoV-2 был выявлен защитный титр антител IgG 30,6 Ед/л.

Пациентка выписана 03.12.2020 в стабильном состоянии с рекомендациями продолжить специфическую противоопухолевую терапию.

Обсуждение. У пациентов, находящихся на активном химиотерапевтическом лечении, довольно часто наблюдается нарушение выработки антител к SARS-CoV-2. Пассивная иммунизация антиковидной патогенредуцированной СЗП реконвалесцентов COVID-19 может быть использована в данной группе пациентов. Однако меры профилактики повторного заражения SARS-CoV-2 должны иметь первостепенное значение, поскольку в настоящее время нет достоверных данных о длительности и защитной силе посттрансфузионного иммунитета. Течение коронавирусной инфекции у таких пациентов зачастую осложняется присоединением бактериальных и грибковых инфекций. Миелотоксический агранулоцитоз, тяжелые бактериальные и грибковые инфекционные осложнения резко сужают арсенал препаратов для лечения COVID-19. Ингибиторы интерлейкина 6 (например, тоцилизумаб), глюкокортикостероиды, входящие в стандарт лечения коронавирусной инфекции среднетяжелого и тяжелого течения, у пациентов с нейтропенией после ХТ следует применять в меньших дозах ввиду высокого риска септических осложнений. Лечение иммуносупрессивными препаратами следует проводить под тщательным мониторингом уровня прокальцитонина и других маркеров системной воспалительной реакции.

Положительный результат полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2 у реконвалесцентов COVID-19

Клинический случай 6

Пациент, 38 лет, 08.05.2020 поступил в отделение гематологии и высокодозной химиотерапии ГKB № 52 на 15-й день болезни с диагнозом коронавирусной инфекции COVID-19. Из анамнеза заболевания известно, что 24.04.2020 появились общая слабость, лихорадка с максимальной температурой тела до 38,3 °С, головная боль, малопродуктивный кашель, чувство нехватки воздуха. При МСКТ ОГК (02.05.2020) выявлены очаги уплотнения по типу «матового стекла» в правом легком, вирусная пневмония степени тяжести КТ-1. Пациент амбулаторно получал лечение: гидроксихлорохин, амоксициллин/сульбактам. В клиническом анализе крови (от 05.05.2020) выявлены лейкоцитоз 96 × 10⁹/л, анемия средней степени тяжести (уровень гемоглобина 78 г/л), тромбоцитопения (уровень тромбоцитов 64 × 10⁹/л), бластемия 10 %. В связи с выявленными лабораторными изменениями пациент был госпитализирован в гематологический стационар ГKB № 52 с подозрением на острый лейкоз.

При поступлении взят мазок, результат ПЦР SARS-CoV-2 отрицательный. При МСКТ ОГК признаков COVID-19 не выявлено, рентгенологических данных о наличии острого воспалительного процесса в легких не получено. При осмотре температура тела 37,4 °С, пациент астенизирован, интоксцирован, частота сердечных

сокращений 112 уд/мин, геморрагического синдрома нет, признаков дыхательной недостаточности не выявлено, SpO_2 98 % при дыхании атмосферным воздухом. По результатам проведенного обследования установлен диагноз: острый миеломоноцитарный лейкоз. Данные клинического анализа крови (08.05.2020): уровни лейкоцитов $130,4 \times 10^9$ /л, моноцитов 87,20 %, гемоглобина 87,0 г/л, тромбоцитов $55,0 \times 10^9$ /л, СРБ 14,73 мг/л, лактатдегидрогеназы 693,7 Ед/л, фибриногенов 5,61 г/л. В миелограмме (09.05.2020) выявлены 61,6 % бластных клеток. При иммунофенотипировании клеток костного мозга (13.05.2020) бластный регион составляет 30 %. Иммунофенотип бластной популяции $MPO^+CD13^+CD33^+CD38^+CD34^+CD117^+HLA-DR^+CD45dim^+$ соответствует острому миелоидному лейкозу.

С учетом отсутствия данных об активном течении коронавирусной инфекции по витальным показателям 13.05.2020 начат курс ХТ по программе «7 + 3 Даипо» в стандартных дозах из расчета на $1,93 \text{ м}^2$ площади поверхности тела на фоне стандартной сопроводительной терапии. На 3-й день курса ХТ (15.05.2020) в клиническом анализе крови выявлена нейтропения, расцененная как развитие миелотоксического агранулоцитоза (восстановление уровня лейкоцитов на +18-й день).

У пациента 18.05.2020 развился эпизод лихорадки до $40,3 \text{ }^\circ\text{C}$, признаков дыхательной недостаточности не наблюдалось. Начата эмпирическая антибактериальная терапия: пиперацillin/сульбактам 4,5 мг 3 раза в сутки, амикацин 1 г 1 раз в сутки. Взят мазок, результат ПЦП SARS-CoV-2 положительный. При контрольной МСКТ ОГК выявлены признаки вирусной пневмонии легкой (КТ-1) степени тяжести.

Согласно временным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению коронавирусной инфекции (версия 6 от 28.04.2020) с 19.05.2020 по 24.05.2020 пациенту проводилась терапия руксолитинибом 5 мг 2 раза в сутки, гидроксихлорохином 200 мг 2 раза в сутки. В целях пассивной иммунизации 20.05.2020 больному выполнена трансфузия антиковидной патогенредуцированной СЗП, без осложнений. При контрольной МСКТ ОГК (23.05.2020) наблюдалась отрицательная динамика течения вирусной пневмонии в виде увеличения размеров очагов по типу «матового стекла», а также появления новых очагов, пневмония степени тяжести КТ-2.

Пациенту 24.05.2020 проведена терапия сарилумабом 200 мг №1. На фоне терапии отмечались улучшение общего состояния, нормализация температуры тела. При контрольной МСКТ ОГК (02.06.2020) наблюдались уменьшение размеров очагов по типу «матового стекла», положительная динамика течения вирусной пневмонии.

Проводилась заместительная терапия эритроцитарной взвесью №5 в связи с анемией и гипоксемическим синдромом, концентратом тромбоцитов №17 в связи с глубокой тромбоцитопенией. Результат ПЦП SARS-CoV-2 от 06.06.2020 отрицательный. При контрольном цитологическом исследовании костного мозга (08.06.2020)

обнаружено 0,8 % бластных клеток. Констатирована клинико-гематологическая ремиссия заболевания. Пациент выписан в стабильном состоянии 10.06.2020 на межкурсовой период.

В целях продолжения специфического лечения острого лейкоза 29.06.2020 пациент поступил в ГКБ им. В.В. Вересаева, 03.07.2020 проведено контрольное обследование. По данным цитологического исследования костного мозга бластные клетки составляют 0,4 %. При оценке минимальной остаточной болезни миелоидные предшественники с иммунофенотипом, соответствующим первичному, – 0,028 %. По данным цитогенетического исследования – кариотип нормальный. Также проведено молекулярное исследование костного мозга: $t(16;16)$, FLT3-D835 (F17), FLT/ITD (F11) не обнаружено. Перед началом курса ХТ взят мазок из ротоглотки.

Второй курс ХТ по программе «7 + 3 Ida» начат 03.07.2020. В 1-й день курса ХТ у пациента отмечался вираж лихорадки до $39 \text{ }^\circ\text{C}$, на 3-й день курса ХТ (05.07.2020) получен результат ПЦП SARS-CoV-2 – РНК вируса обнаружена. Положительный результат ПЦП и лихорадка были расценены как реактивация коронавирусной инфекции, в связи с чем курс ХТ был прерван, пациент выписан под амбулаторное наблюдение терапевта по месту жительства. За период госпитализации введены следующие препараты: цитарабин 180 мг 2 раза в день №2, идарубицин 15 мг/сут №2.

Пациент 08.07.2020 поступил в гематологическое отделение ГКБ №52 для дообследования и лечения. При поступлении температура тела $37,0 \text{ }^\circ\text{C}$, признаков дыхательной недостаточности не выявлено. Данные МСКТ ОГК: рентгенологические признаки резидуальных изменений легких в исходе перенесенной COVID-19. По сравнению с КТ от 18.06.2020 отмечена положительная динамика; признаков активности инфекционного процесса не выявлено. Результат ПЦП SARS-CoV-2 от 10.07.2020 положительный. Данные лабораторных исследований: уровни гемоглобина 142,0 г/л, тромбоцитов $188,0 \times 10^9$ /л, лейкоцитов $5,3 \times 10^9$ /л, СРБ 23,09 мг/л, лактатдегидрогеназы 139,6 Ед/л.

С учетом крайне долгого перерыва после индукционного курса ХТ, достигнутой молекулярной ремиссии, молодого возраста пациента, отсутствия данных об активном течении коронавирусной инфекции по витальным показателям было принято решение продолжить ХТ. С учетом прерванного курса в ГКБ им. В.В. Вересаева продолжено введение химиопрепаратов по протоколу «7 + 3 Ida» из расчета на $1,8 \text{ м}^2$ площади поверхности тела.

С 11.07.2020 по 15.07.2020 был проведен курс ХТ (цитарабин 360 мг внутривенно капельно, круглосуточная инфузия в 1–5-й дни, идарубицин 15 мг в 1-й день) на фоне стандартной сопроводительной терапии. У пациента 13.07.2020 было отмечено развитие миелотоксического агранулоцитоза (восстановление уровня лейкоцитов на +16-й день). Период миелотоксической аплазии кроветворения осложнился колитом тяжелого течения сочетанного генеза (*Clostridium difficile* toxin B, *Klebsiella*

pneumonia); сепсисом, ассоциированным с *Staphylococcus haemolyticus*, *Klebsiella pneumoniae*; тромбоцитопенией IV степени, анемией тяжелой степени. Проводилась антибактериальная (цефоперазон/сульбактам внутривенно, ванкомицин внутривенно, ванкомицин внутрь, амикацин внутривенно), противогрибковая (вориконазол внутривенно) терапия с положительным эффектом. Проводилась заместительная терапия эритроцитарной взвесью №1 в связи с анемией, гипоксемическим синдромом и концентратом тромбоцитов №10 в связи с геморрагическим синдромом.

При контрольной КТ ОГК (20.07.2020) наблюдались рентгенологические признаки резидуальных изменений легких в исходе перенесенной COVID-19. По сравнению с КТ от 16.07.2020 без динамики; признаков активности инфекционного процесса не выявлено. Результат ПЦР SARS-CoV-2 от 23.07.2020 отрицательный. Антитела к вирусу SARS-CoV-2 (15.07.2020): IgM 3,32 Ед/мл, IgG 133 Ед/мл. По данным морфологического исследования костного мозга констатирована клиничко-гематологическая ремиссия заболевания. Пациент выписан в стабильном состоянии 06.08.2020 с рекомендациями продолжить специфическое противоопухолевое лечение.

Заключение. Выявление положительного результата ПЦР SARS-CoV-2 у пациентов, находящихся на химиотерапевтическом лечении, не всегда является показанием к прерыванию курса ПХТ. При принятии решения о продолжении курса ХТ необходимо индивидуально оценивать риски развития тяжелых форм коронавирусной инфекции с учетом клинической картины заболевания, активности воспалительного процесса в легких, наличия или отсутствия постинфекционного иммунитета. В данном клиническом случае с учетом перенесенной коронавирусной инфекции, высокого титра антител к SARS-CoV-2 IgG, а также отсутствия данных об активном инфекционном процессе в легких курс ХТ был продолжен. Несмотря на развитие миелотоксического агранулоцитоза и бактериальных осложнений после 2-го курса ХТ, признаков реактивации COVID-19 не наблюдалось.

Клинический случай 7

У пациента, 82 лет, диагноз хронического лимфолейкоза в стадии В по Binnet был установлен в 2013 г. на основании результатов магнитно-резонансной томографии, гистологического исследования биоптата шейного ЛУ, морфологического исследования пунктата костного мозга. С 2013 по 2015 г. проводилась иммунотерапия ритуксимабом, с 2015 г. пациент находился под наблюдением гематолога, специфического лечения не получал.

В феврале 2020 г. пациента стали беспокоить боли в эпигастральной области, отмечалось снижение массы тела на 15 кг за месяц. В июне 2020 г. выполнена диагностическая эзофагогастродуоденоскопия с биопсией краев язвы и последующим иммуногистохимическим исследованием, по результатам которого диагностировано специфическое поражение желудка с морфологической картиной BCL-2-негативной диффузной В-крупнокле-

точной лимфомы типа non-GCB. При гистологическом исследовании пунктата надключичного ЛУ выявлена морфологическая картина мелкоклеточной лимфомы. По результатам проведенного обследования констатирована трансформация хронического лимфолейкоза в диффузную В-крупноклеточную лимфому, установлен диагноз: синдром Рихтера.

В начале июля 2020 г. проведен 1-й курс ПХТ по программе R-CHOP (ритуксимаб, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон). Межкурсовой период осложнился присоединением коронавирусной инфекции, диагностированной на основании клинической картины заболевания (лихорадка, появление сухого кашля), а также данных МСКТ ОГК (выявлена двусторонняя вирусная пневмония, с высокой вероятностью COVID-19, степени тяжести КТ-2). В связи с подтвержденной коронавирусной инфекцией 16.07.2020 пациент госпитализирован в отделение гематологии и химиотерапии ГKB №52 для дальнейшего лечения.

При поступлении состояние пациента средней степени тяжести, обусловлено интоксикационным синдромом, температура тела 38,4 °C, признаков дыхательной недостаточности на момент осмотра не наблюдалось, SpO₂ 96 % при дыхании атмосферным воздухом. Данные лабораторных исследований: уровни гемоглобина 123 г/л, тромбоцитов 165 × 10⁹/л, лейкоцитов 4,8 × 10⁹/л, лимфоцитов 0,8 × 10⁹/л, СРБ 79,20 мг/л, фибриногена 8,61 г/л. По результатам МСКТ ОГК выявлены признаки вирусной инфекции, с высокой вероятностью COVID-19, умеренной (КТ-2) степени тяжести. Результат ПЦР SARS-CoV-2 отрицательный.

Проводилась комплексная терапия новой коронавирусной инфекции согласно временным российским клиническим рекомендациям (версия 7 от 03.06.2020): тоцилизумаб 400 мг №1; антибактериальная терапия (амоксциллин/сульбактам 1,5 г 3 раза в сутки, левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки); ингаляционная терапия подогретой гелиево-кислородной смесью. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика течения коронавирусной инфекции в виде стойкой нормализации температуры тела, снижения уровней маркеров системной воспалительной реакции (уровень СРБ (от 27.07.2020) 0,45 мг/л), регресса очагов пневмонии по данным МСКТ ОГК.

В связи со стабилизацией состояния пациента, отсутствием признаков активной коронавирусной инфекции, а также с учетом агрессивного характера роста опухоли с 04.08.2020 по 08.08.2020 пациенту был проведен курс ПХТ по программе mini-CHOP (преднизолон 40 мг/м² с 04.08.2020 по 08.08.2020, циклофосфамид 400 мг/м² 04.08.2020, доксорубин 25 мг/м² 04.08.2020, винкристин 1 мг 04.08.2020) из расчета на 1,9 м² площади поверхности тела на фоне стандартной сопроводительной терапии, без введения ритуксимаба ввиду высокого риска реактивации коронавирусной инфекции на фоне лечения моноклональными антителами к CD20⁺. Введение химиопрепаратов пациент перенес удовлетворительно.

У пациента 09.08.2020 отмечена отрицательная динамика состояния в виде повышения температуры тела до фебрильных значений. При контрольной МСКТ ОГК обнаружены рентгенологические признаки резидуальных изменений легких в исходе перенесенной коронавирусной инфекции, данных о наличии активного инфекционного процесса не получено. По результатам бактериологического исследования крови роста микроорганизмов не выявлено. С 09.08.2020 по 19.08.2020 пациенту проводилась антибактериальная терапия: цефепим/сульбактам 2 г 2 раза в сутки, амикацин 1 г 1 раз в сутки. С 11.08.2020 в связи с повторным выражением лихорадки до фебрильных значений начата противогрибковая терапия флуконазолом 400 мг/сут. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде стойкой нормализации температуры тела.

Несмотря на удовлетворительное состояние пациента, низкие уровни маркеров воспаления, отсутствие очагов вирусной пневмонии по данным КТ, 12.08.2020 обнаружена РНК вируса SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки методом ПЦР. Также, несмотря на перенесенную коронавирусную инфекцию, у пациента не отмечалось нарастания уровней антител IgG к вирусу SARS-CoV-2. Результат количественного определения уровней антител к SARS-CoV-2: IgM 1,12 Ед/л, IgG 0,31 Ед/л. Пациенту 14.08.2020 проведена трансфузия антиковидной патогенредуцированной донорской СЗП. При повторном определении титра антител к вирусу SARS-CoV-2 (19.08.2020) уровень IgG составлял 14,12 Ед/л.

Пациент выписан в стабильном состоянии 21.08.2020 с рекомендациями продолжить специфическую противоопухолевую терапию. Однако в связи с необходимостью соблюдения режима самоизоляции в течение 14 дней после выписки пациент не смог продолжить ХТ в условиях «чистого» (неинфекционного) гематологического стационара. В связи с этим 01.09.2020 пациент повторно поступил в отделение гематологии и химиотерапии ГКБ № 52. С 02.09.2020 по 06.09.2020 проведен курс *mini-CHOP* № 2 из расчета на 1,9 м² площади поверхности тела на фоне стандартной сопроводительной терапии. Введение химиопрепаратов пациент перенес удовлетворительно, без осложнений. Признаков реактивации коронавирусной инфекции за период госпитализации не выявлено. Пациент выписан в стабильном состоянии 09.09.2020.

В связи с выражением лихорадки 26.09.2020 больной был вновь госпитализирован в отделение гематологии и химиотерапии ГКБ № 52. При поступлении проведено обследование в отношении наличия коронавирусной инфекции. При МСКТ ОГК данных об активном инфекционном процессе в легких не выявлено. По результатам ПЦР SARS-CoV-2 РНК вируса не обнаружена. По данным лабораторных методов исследования отмечались анемия легкой степени (уровень гемоглобина 118 г/л), повышение уровня СРБ (12,68 мг/л). С учетом отсутствия видимых очагов инфекции начата эмпирическая антибактериальная терапия: левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки,

амоксциллин/сульбактам 1,5 г 3 раза в сутки. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде нормализации температуры тела, снижения уровней маркеров воспаления. В повторно взятом мазке из носоглотки (30.09.2020) обнаружена РНК вируса SARS-CoV-2. Также по результатам серологического исследования на количественное определение антител к вирусу SARS-CoV-2 выявлен повышенный титр антител — IgM 9,92 Ед/л, IgG 9,41 Ед/л. В связи с этим 30.09.2020 пациенту проведена трансфузия антиковидной патогенредуцированной донорской плазмы, без осложнений.

С учетом агрессивного характера опухоли, длительного межкурсового периода, удовлетворительного состояния пациента, а также отсутствия данных об активном инфекционном процессе в легких 01.10.2020 начат 3-й курс ХТ по программе *mini-CHOP* из расчета на 1,9 м² площади поверхности тела на фоне стандартной сопроводительной терапии. Курс ХТ пациент перенес удовлетворительно.

Выполнено контрольное обследование в отношении наличия коронавирусной инфекции, рентгенологических и лабораторных данных о реактивации COVID-19 не получено. Результат ПЦР SARS-CoV-2 от 11.10.2020 отрицательный. Пациент выписан в стабильном состоянии 13.10.2020 под амбулаторное наблюдение гематолога с рекомендациями продолжить специфическую противоопухолевую терапию.

Заключение. Длительное выявление положительного результата ПЦР SARS-CoV-2 у пациентов с гемобластомами зачастую приводит к систематическому отказу от проведения специфической противоопухолевой терапии, что, в свою очередь, значительно ухудшает прогноз онкогематологического заболевания. В связи с этим следует индивидуально оценивать риски проведения ХТ у пациентов с персистирующей коронавирусной инфекцией и при необходимости корректировать тактику химиотерапевтического лечения в сторону выбора менее токсичных курсов ПХТ.

Обсуждение. На фоне вторичного иммунодефицита у пациентов с онкогематологическими заболеваниями может наблюдаться длительное персистирование вируса на слизистых оболочках полости рта и носоглотки. В связи с этим в данной группе пациентов могут выявляться положительные результаты ПЦР SARS-CoV-2 на фоне отсутствия клинических и рентгенологических проявлений COVID-19. Положительный результат ПЦР-исследования в большинстве стационаров является показанием к прекращению химиотерапевтического лечения и соблюдению карантинных мероприятий до получения отрицательного результата ПЦР. Однако в случаях, когда специфическое противоопухолевое лечение не может быть отложено по витальным показаниям, необходимо в первую очередь ориентироваться на «статус» коронавирусной инфекции. У реконвалесцентов COVID-19 в случае

отсутствия данных об активном инфекционном процессе в легких, особенно при наличии защитного титра антител IgG, в условиях отсутствия клинических признаков коронавирусной инфекции (в первую очередь дыхательной недостаточности) химиотерапевтическое лечение может быть продолжено под тщательным клиническим и лабораторно-инструментальным мониторингом.

Заключение

По существующим данным мировой литературы не всегда возможно точно оценить риски проведения

специфической противоопухолевой терапии у пациентов с коронавирусной инфекцией. Вклад отдельных факторов риска в развитие тяжелых форм COVID-19 остается неопределенным. По результатам наших наблюдений молодой возраст и отсутствие коморбидности не всегда являются единственными факторами благоприятного прогноза. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования в целях разработки унифицированных рекомендаций по оценке риска и выбору тактики лечения пациентов с COVID-19 и злокачественными заболеваниями системы крови.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Na I.K., Buckland M., Agostini C. et al. Current clinical practice and challenges in the management of secondary immunodeficiency in hematological malignancies. *Eur J Haematol* 2019;102(6):447–56. DOI: 10.1111/ejh.13223.
2. Ye C., Liu J., Song X. et al. A clinician survey for management of the secondary immunodeficiency caused by hematological malignancies in China. *Medicine* 2021;100(3):e23935. DOI: 10.1097/MD.0000000000023935.
3. Garcia-Suárez J., de la Cruz J., Cedillo Á. et al. Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: lessons from a large population-based registry study. *J Hematol Oncol* 2020;13(1):133. DOI: 10.1186/s13045-020-00970-7.
4. Vijenthira A., Gong I.Y., Fox T.A. et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood* 2020;136(25):2881–92. DOI: 10.1182/blood.2020008824.
5. Cattaneo C., Daffini R., Pagani C. et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality in hematologic patients affected by COVID-19. *Cancer* 2020;126(23):5069–76. DOI: 10.1002/cncr.33160.
6. Fox T.A., Troy-Barnes E., Kirkwood A.A. et al. Clinical outcomes and risk factors for severe COVID-19 in patients with hematological disorders receiving chemo- or immunotherapy. *Br J Haematol* 2020;191(2):194–206. DOI: 10.1111/bjh.17027.
7. Liu H., Yang D., Chen X. et al. The effect of anticancer treatment on cancer patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med* 2021;10(3):1043–56. DOI: 10.1002/cam4.3692.
8. Passamonti F., Cattaneo C., Arcaini L. et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol* 2020;7(10):e737–45. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30251-9.
9. Острый промиелоцитарный лейкоз. Национальные клинические рекомендации 2020. С. 33–34. [Acute promyelocytic leukemia. National guidelines 2020. Pp. 33–34. (In Russ.)].
10. Grever M., Andritsos L., Banerji V. et al. Hairy cell leukemia and COVID-19 adaptation of treatment guidelines. *Leukemia* 2021;35(7):1864–72. DOI: 10.1038/s41375-021-01257-7.

Вклад авторов

Т.С. Чуднова: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
 Е.А. Барях: разработка концепции статьи, отбор клинических случаев, разработка тактики лечения;
 М.С. Литвиненко: написание текста рукописи, разработка тактики лечения;
 Т.Н. Толстых, О.Л. Кочнева, Е.Ю. Гришина, Е.Н. Мисюрина, К.В. Яцков, Е.И. Желнова, Ю.Ю. Поляков, К.В. Калужская: разработка тактики лечения.

Authors' contributions

T.S. Chudnova: article writing, review of publications on the article's topic;
 E.A. Baryakh: concept and design development, selection of clinical cases, development of treatment strategy;
 M.S. Litvinenko: article writing, development of treatment strategy;
 T.N. Tolstykh, O.L. Kochneva, E.Yu. Grishina, E.N. Misyurina, K.V. Yatskov, E.I. Zhelnova, Yu.Yu. Polyakov, K.V. Kaluzhskaya: development of treatment strategy.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.С. Чуднова / T.S. Chudnova: <https://orcid.org/0000-0002-8012-1640>
 Е.А. Барях / E.A. Baryakh: <https://orcid.org/0000-0001-6880-9269>
 Т.Н. Толстых / T.N. Tolstykh: <https://orcid.org/0000-0001-7308-0927>
 О.Л. Кочнева / O.L. Kochneva: <https://orcid.org/0000-0003-1338-8203>
 Е.Ю. Гришина / E.Yu. Grishina: <https://orcid.org/0000-0002-9104-1216>
 Е.Н. Мисюрина / E.N. Misyurina: <https://orcid.org/0000-0003-2419-4850>
 К.В. Яцков / K.V. Yatskov: <https://orcid.org/0000-0003-0125-9068>
 Е.И. Желнова / E.I. Zhelnova: <https://orcid.org/0000-0002-0343-9348>
 Ю.Ю. Поляков / Yu.Yu. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0001-9328-218X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 18.11.2021. **Принята к публикации:** 17.01.2022.

Article submitted: 18.11.2021. **Accepted for publication:** 17.01.2022.