

УДК 303.447.3+616.155.392-036.11-08+578.834.1+616.24-002+616-092.19

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ COVID-19 ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНОГО В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

© Ольга Леонардовна Афончикова¹, Валентина Николаевна Белозерцева¹,
Александр Зиновьевич Печиборщ¹, Любовь Михайловна Починяева²,
Ольга Викторовна Суковатова¹, Маргарита Ивановна Шишкина¹

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

² Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова. 192289, Санкт-Петербург, Бухарестская ул., 134

Контактная информация:

Ольга Леонардовна Афончикова — к.м.н., доцент кафедры педиатрии.

E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru ORCID 0000-0003-1668-0285

Поступила: 02.04.2022

Одобрена: 19.05.2022

Принята к печати: 17.06.2022

Резюме. По данным многочисленных исследований, заболеваемость детей новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (COroNaVirusDisease 2019) существенно ниже по сравнению с взрослыми и протекает преимущественно в легкой и бессимптомной форме; тяжелое течение болезни отмечается менее чем у 1% больных детей. У взрослых и детей механизмы инфицирования вирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2) через рецепторы ангиотензин-превращающего фермента-2 (АПФ-2) (angiotensin-converting enzyme 2 — ACE-2) достаточно хорошо изучены, в то время как знаний о патогенезе ответных реакций врожденной и адаптивной иммунной системы явно недостаточно для понимания особенностей течения этой инфекции у каждого отдельно взятого пациента. Описан клинический случай течения двусторонней пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, у больного 14 лет острым лимфобластным лейкозом L2 BII иммунологический вариант, I активная фаза; дебют заболевания до начала специфического лечения. На примере клинического случая и на основании литературных источников подтверждается гипотеза о том, что у многих пациентов с глубокими нарушениями иммунных механизмов заболевание COVID-19 может протекать относительно благоприятно и с меньшим риском развития отсроченных патологических иммуновоспалительных осложнений в виде мультисистемного воспалительного синдрома (MCBS).

Ключевые слова: острый лейкоз; коронавирусная инфекция; пневмония; COVID-19; иммунная система; вирус SARS-CoV-2.

A CLINICAL CASE OF COVID-19 PNEUMONIA IN A PATIENT WITH INITIAL STATE OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

© Olga L. Afonchicova¹, Valentina N. Belozertseva¹, Alexander Z. Pechiborshch¹,
Lyubov' M. Pochinyaeva², Olga V. Sucovatova¹, Margarita I. Shishkina¹

¹ First Saint-Petersburg State Medical University. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

² Children's City Clinical Hospital No. 5 named after N.F. Filatov. 192289, Saint-Petersburg, Bukharestskaya st., 134

Contact information:

Olga L. Afonchicova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatrics.

E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru ORCID 0000-0003-1668-0285

Received: 02.04.2022

Revised: 19.05.2022

Accepted: 17.06.2022

Summary. According to numerous studies, the incidence of children with new COVID-19 coronavirus infection (CoronaVirus Disease 2019) is significantly lower compared to adults and occurs mainly in mild and asymptomatic form; less than 1% of sick children have a severe disease course. In adults and children, the mechanisms of infection with the SARS-CoV-2 virus (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) through receptors of the angiotensin-converting enzyme-2 (APF-2) are quite well studied, while knowledge of the pathogenesis of responses of the innate and adaptive immune clearly not enough to understand the peculiarities of the course of this infection in each individual patient. A clinical case of bilateral SARS-CoV-2 pneumonia in a patient aged 14 years with acute lymphoblastic leukemia is presented (L2 BII immunological variant, I active phase, the onset

of the disease prior specific treatment). On the example of a clinical case and based on literary sources, the hypothesis is confirmed that in many patients with deep disorders of immune mechanisms, COVID-19 disease can proceed relatively favorably and with less risk of developing delayed pathological immune-inflammatory complications in the form of multisystem inflammatory syndrome (MSVS).

Key words: COVID-19; leukemia; coronavirus infection; pneumonia; immune system; children; favorable course; virus SARS-CoV-2.

ВВЕДЕНИЕ

По данным многочисленных наблюдений, заболеваемость детей новой коронавирусной инфекцией COVID-19 существенно ниже по сравнению с взрослыми и составляет в Российской Федерации (РФ), по последним данным, 7,6% [1]. В структуре населения, инфицированного вирусом SARS-CoV-2, дети составляют около 10%, из которых у 25% детей COVID-19 протекает без клинических проявлений и только 10% больных нуждаются в госпитализации, при этом тяжелое течение заболевания отмечается у 1% больных с осложненным течением и/или обострениями тяжелых коморбидных заболеваний [1–4].

В зарубежных публикациях легкое и средне-тяжелое течение COVID-19 отмечают у 82%, тяжелое — у 2% и летальные исходы — у 0,08% пациентов детского возраста [5, 6].

В начале пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 многими экспертами прогнозировалось ее самое тяжелое течение у больных с иммунодефицитными заболеваниями различного генеза, однако в процессе наблюдения и накопления клинического опыта стали появляться сообщения о случаях бессимптомного или легкого течения инфекции у этой категории больных. Наряду с этим публикуются клинические наблюдения благоприятного течения и исхода инфекции COVID-19 у детей, имеющих факторы повышенного риска развития тяжелых форм заболевания, — больных со злокачественными новообразованиями, получающих иммуносупрессорную терапию [2, 6–8].

Впервые новая коронавирусная инфекция COVID-19 у ребенка с лимфобластным лейкозом диагностирована в марте 2020 года в г. Ухане (КНР); инфекция протекала на фоне миелотоксического агранулоцитоза в пост-химиотерапевтическом периоде и осложнилась тяжелой пневмонией, потребовавшей респираторной поддержки и продолжительного лечения [9].

Как известно, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — самое частое онкологическое заболевание детского возраста и составляет около 25% от всех злокачественных опухолей у пациентов в возрасте до 18 лет. ОЛЛ характеризуется неконтролируемой пролиферацией опухолевых клеток из кроветворных предшественников лимфоидной линии дифференцировки и при естественном течении без лечения неизбежно приводит к летальному исходу [10, 11].

Преобладание у детей, в сравнении с взрослыми, бессимптомных и легких форм COVID-19, в том числе при тяжелых сопутствующих заболеваниях и, наряду с этим, развитие у отдельных больных тяжелого течения заболевания с осложнениями в виде мульти-системного воспалительного синдрома (МСВС) или обострения коморбидных заболеваний, вызывает большой научный интерес и необходимость дальнейших исследований [12, 13]. Представляем описание клинического случая новой коронавирусной инфекции COVID-19, осложненной двусторонней пневмонией с благоприятным течением у больного в дебюте прогрессирующего острого лимфобластного лейкоза.

Больной Т., 14 лет, житель г. Санкт-Петербурга, переведен 24.04.2020 года из отделения онкогематологии Детского городского многопрофильного клинического специализированного центра высоких медицинских технологий (ДГМ КСЦ ВМТ) в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова (ДГКБ № 5), оказывающей помощь пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Диагноз при переводе: «острый лимфобластный лейкоз, LII, BII, иммунологический вариант I, активная фаза; контакт с больным COVID-19».

Анамнез жизни. Ранний анамнез без особенностей. Ребенок рос и развивался удовлетворительно. Редко болел ОРВИ. Привит по вакцинальному графику РФ. Аллергоанамнез и наследственность по онкозаболеваниям не отягощены. **Анамнез заболевания.** Ребенок заболел в середине марта 2020 года, когда стала беспокоить слабость, быстрая утомляемость (снижение толерантности к нагрузкам). В это время на теле появилась мелкоточечная геморрагическая сыпь в виде петехий. 16.04.2020 года обратился с острой зубной болью к стоматологу, который диагностировал «глубокий кариес 2-го премоляра нижней челюсти слева, осложненный пульпитом» и произвел экстракцию зуба, во время которой трижды возникали синкопальные состояния, обильное кровотечение с аспирацией крови и рвота с примесью крови. 18.04.2020 года обратился к участковому педиатру с жалобами на повышение температуры тела до 38 °С, боли и отек левой щеки. Больной был направлен в ДГБ № 19 на отделение челюстно-лицевой хирургии с диагнозом «остеомиелит нижней челюсти?». В приемном отделении

больницы в анализе крови выявлена анемия тяжелой степени, тромбоцитопения, бласты 95%. Ребенок был переведен в ДГБ № 1 с диагнозом «острый лейкоз?». Пациент госпитализирован в отделение онкогематологии ДГМ КСЦ ВМТ в тяжелом состоянии: фебрильная лихорадка, болезненность, отек и гиперемия левой щеки. На коже необильная петехиальная сыпь. При пальпации живот умеренно болезненный; нижние края печени и селезенки выступают на 3,0 см из-под края реберной дуги. При объективном осмотре других отклонений не выявлено.

В анализе крови: эритроциты — $1,77 \times 10^9/\text{л}$; гемоглобин — 53 г/л; тромбоциты — $7,0 \times 10^9/\text{л}$; лейкоциты $43,93 \times 10^9/\text{л}$; бласты — 94%; IgG — 8,0 г/л (норма 8,5–14,6 г/л). Группа крови А (II). Показатели биохимического анализа крови и коагулограммы в норме. По данным УЗИ выявлена гепатоспленомегалия. Миелограмма от 20.04.2020 года: бласты 95%; все ростки кроветворения угнетены. Цитохимические реакции на судан и пероксидазу отрицательные. Выполнена люмбальная пункция: цитоз 1/3, бластов нет, введен триплет. По совокупности клинико-лабораторных, цитогенетических и молекулярно-генетических исследований (НИЦ им. Д. Рогачева; СПб НИИ ДГОИ им. Р.М. Горбачевой) был диагностирован «острый лимфобластный лейкоз L2, B-II иммунологический вариант, I активная фаза». В связи с острым одонтогенным периоститом больной получал антибиотикотерапию внутривенно (цефтазидим, амикацин) и инфузионную терапию в режиме гипергидратации со стимуляцией диуреза лазиксом. Ежедневно проводились трансфузии аферезного тромбоконцентрата (АТК) и 1 раз в 3 дня вводилась эритроцитарная масса (ЭМ). В результате проводимого лечения через сутки температура тела нормализовалась, улучшилось самочувствие и соматический статус. 19.04.2020 года больной оказался в контакте с отцом, осуществлявшим уход и заболевшим новой коронавирусной инфекцией COVID-19, после чего спустя двое суток у ребенка повысилась температура тела до $37,5^\circ\text{C}$, появился редкий кашель, жалобы на тошноту, 5-кратную рвоту и боли за грудиной.

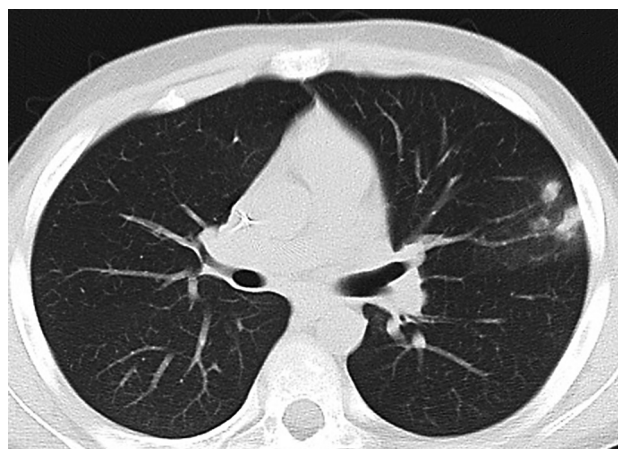
24.04.2020 года консилиумом с участием онкогематологов было сделано заключение, что проведение полихимиотерапии пациенту не показано до получения двух отрицательных анализов на SARS-CoV-2. Для дальнейшего лечения ребенок переведен в ДГКБ № 5, оказывающей помощь пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. При поступлении 24.04.2020 года в ОРИТ ДГКБ № 5 больной жаловался на насморк, кашель, слабость, утомляемость, боли в грудной клетке. Объективно: температура тела — $37,5^\circ\text{C}$; рост — 146 см; масса тела — 42,0 кг; физическое развитие микросома-

тическое дисгармоничное; сатурация крови кислородом (SpO_2) — 98%. Кожные покровы бледные, без цианоза, с единичными элементами геморрагической сыпи на туловище и ногах. Зев и слизистые оболочки глаз гиперемированы, выраженная инъектированность сосудов склер обоих глаз, больше справа. Нёбные миндалины II степени, лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание жесткое, справа в нижних отделах ослаблено, там же обилие мелкопузырчатых хрипов. Тоны сердца ритмичные, функциональный систолический шум II степени в 1 и 5 точках. Живот мягкий, чувствительный при пальпации над областью печени. Гепатоспленомегалия. Стул и диурез не нарушены. Состояние расценивалось как стабильно тяжелое, обусловленное острым лимфобластным лейкозом с эндогенной интоксикацией и риском тяжелого течения COVID-19 с осложнением мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией. Результаты лабораторных исследований: гемоглобин — 72 г/л; эритроциты — $2,39 \times 10^{12}/\text{л}$; лейкоциты — $12,7 \times 10^9$; нейтрофилы: палочкоядерные — 0%; сегментоядерные — 1%; эозинофилы — 1%; лимфоциты — 15%; моноциты — 2%; бластные клетки — 81%; тромбоциты — $54 \times 10^9/\text{л}$; гематокрит — 22,4%, АЛТ — 179 ед/л. В биохимическом анализе крови повышен только уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 179 ед/л (норма 5–40 ед/л) с нормализацией спустя 3 недели, что было расценено как нестабильность мембран гепатоцитов вследствие интоксикационного синдрома и специфической инфильтрации печени бластными клетками. Умеренно повышенные на 20–30% от нормы показатели CHOO_3 и BE отражали компенсаторный почечный (метаболический, не дыхательный) вклад в поддержание pH крови в условиях недостаточности гемоглобиновой буферной системы вследствие тяжелой анемии. Показатели коагулограммы, pH крови и кислородного статуса, а также электролитов находились в пределах нормы. В мазках из ротоглотки респираторные вирусы и их серотипы методом ПЦР не были обнаружены. Исследование по выявлению фрагментов РНК SARS-CoV-2 в мазках из верхних дыхательных путей пациента были выполнены в лаборатории особо опасных и вирусных исследований Центра гигиены и эпидемиологии Санкт-Петербурга с использованием метода ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией Вектор-ПУРРВ-2019 nCoV-Rg с выявлением в одной пробе РНК коронавируса SARS-CoV-2 и одновременным исключением ложноотрицательных результатов в двух контрольных реакциях. Выделение вируса SARS-CoV-2 продолжалось на протяжении более двух недель лечения (табл. 1).

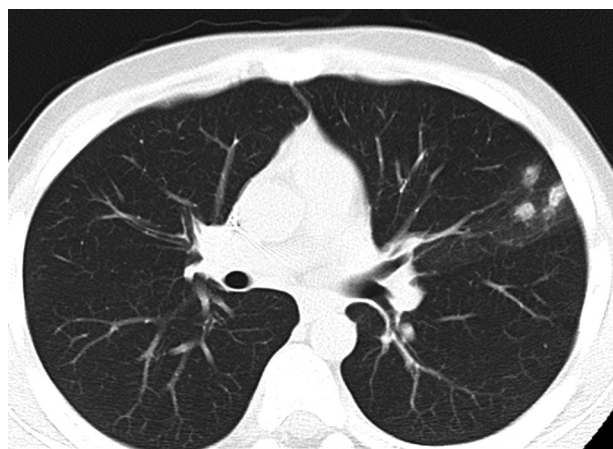
На 3-и сутки госпитализации (27.04.2020 года) выполнена компьютерная томография (КТ) орга-

Таблица 1. Результаты определения SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки методом ПЦР

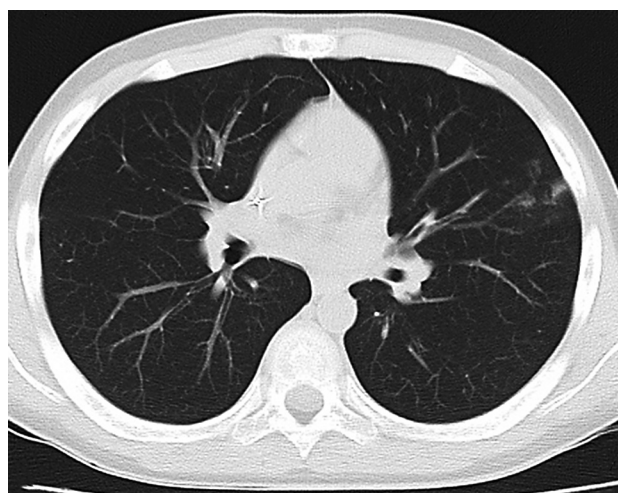
Дата	26.04	30.04	04.05	06.05	09.05	11.05	18.05	20.05
Результат	Положи- тельно	Положи- тельно	Отрица- тельно	Положи- тельно	Отрица- тельно	Положи- тельно	Отрица- тельно	Отрица- тельно



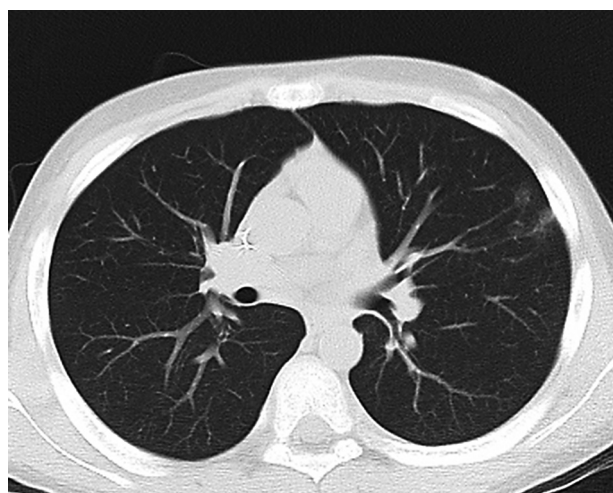
а/а



б/б



в/в



г/г

Рис. 1. Данные компьютерной томографии органов грудной клетки: а – 27.04.2020 года, 3-и сутки лечения; б – 06.05.2020 года, 10-е сутки лечения; в – 15.05.2020 года, 19-е сутки лечения; г – 21.05.2020 года, 25-е сутки лечения
Fig. 1. Computed tomography data of the chest organs: а – 27.04.2020, the 3rd day of treatment; б – 06.05.2020, 10th day of treatment; в – 15.05.2020, 19th day of treatment; г – 21.05.2020, 25th day of treatment

нов грудной клетки (рис. 1, а): выявлены зоны поражения легочной ткани по типу «матового стекла» в верхней доле левого легкого S_2 (до 25% легочной ткани); в нижней доле левого легкого S_{6+10} (до 5% легочной ткани); в средней доле правого легкого S_4 (до 5% легочной ткани). Общий балл поражения легочной ткани — 4 (из максимально возможных 25). Процент поражения легочной ткани — до 16%. Изменения носили характер зон консолидации, расположенных периферически. Лимфатические узлы средостения не увеличены, бронхи не деформированы. Сердце не расширено. Жидкости в полости перикарда и полости плевры нет. Заключение: КТ-

признаки полисегментарной двусторонней пневмонии. Степень вероятности вирусной COVID-19 этиологии — высокая. По данным КТ тяжесть заболевания — средняя; стадия прогрессирования.

На основе данных эпидемиологического анамнеза, клинико-лабораторных и КТ-исследований выставлен диагноз: «Двусторонняя сегментарная пневмония вирусной этиологии (SARS-CoV-2), дыхательная недостаточность I степени». В плане лечения проводилась антибактериальная терапия (внутривенно: меронем 1000 мг × 4 раза в сутки + амикацин 800 мг + 0,5% раствор метронидазола 60 мл × каждый препарат по 1 разу в сутки + внутрь

Таблица 2. Содержание гемоглобина (Hb), тромбоцитов (Тр), бластных клеток (БК) и объемы вводимых трансфузионных растворов ЭМ и АТК за период лечения

Показатель	Дата								
	27.04	29.04	02.05	05.05	08.05	10.05	14.05	17.05	19.05
Эр, $10^{12}/л$	2,39	2,38	3,30	2,83	2,80	2,85	2,88	2,70	2,60
Hb, г/л	74	107	105	102	96	82	77	78	72
Лейк., $10^9/л$	12,7	9,7	6,5	10,0	12,0	13,0	14,8	18,0	21,3
Тр., $10^9/л$	39	20	34	23	30	28	24	24	12
БК, %	75	76	67	80	82	85	87	92	93
ЭМ, мл	328 + + 353	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	226
АТК, мл	-----	200	275	226	353	200	200	300	226

Примечание: АТК — афилированный тромбоконцентрат; БК — бластные клетки; Лейк. — лейкоциты; Тр — тромбоциты; ЭМ — эритроцитарная масса; Эр — эритроциты; Hb — гемоглобин.

ванкомицин 400 мг × 2 раза в сутки), противовирусная терапия (калетра 250 мг внутрь и виферон 500 000 МЕ в свечах ректально; каждый препарат 2 раза в сутки); детоксикационная терапия глюкозо-солевыми растворами по 500 мл в сутки; муколитическая терапия (ингаляции 0,9% натрия хлорида). Для профилактики развития острой мочекишечной нефропатии на фоне лейкоза вводился ингибитор ксантин-оксидазы аллопуринол по 400 мг × 1 раз в сутки. Местно применялись антисептические препараты для обработки раневой зубной лунки и носоглотки. Ежедневно осуществлялся контроль показателей эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови; при снижении содержания гемоглобина ниже 75 г/л и тромбоцитов ниже $60 \times 10^9/л$ проводилась их коррекция трансфузионными растворами эритроцитарной массы (ЭМ) и афилированного тромбоконцентрата (АТК) (табл. 2).

За две недели проводимой терапии с 25.04 по 09.05.2020 года состояние больного оставалось стабильно тяжелым с положительной динамикой проявлений COVID-19 и пневмонии: температура тела нормализовалась, улучшилось самочувствие и аппетит, меньше беспокоили жалобы на слабость, кашель стал более продуктивным, в зеве и слизистых оболочках конъюнктивы гиперемия уменьшилась, в легких сохранялось жесткое ослабленное с двух сторон дыхание без хрипов и без перкуторных изменений. Сатурация кислорода постоянно держалась на уровне 98–99% при дыхании атмосферным воздухом. К концу этого периода амикацин был заменен на ципрофлоксацин внутривенно по 400 мг × 2 раза в сутки 7 дней, ципролетом по 400 мг × 2 раза в сутки; вводился флюконазол по 150 мг внутрь через день. После недели приема виферон и калетра были отменены.

06.05.2020 года при контрольном КТ-исследовании органов грудной клетки (рис. 1, б) отме-

чена положительная динамика разрешения пневмонической инфильтрации: в правом легком очаги поражения не определялись, в левом легком в нижней доле частичное разрешение очагов пневмонии, в верхней доле — без динамики. Заключение: КТ-признаки полисегментарной пневмонии в стадии полного разрешения справа и частичного слева.

За этот период в течении острого лимфобластного лейкоза при отсутствии специфического лечения, несмотря на проводимую трансфузионную терапию препаратами крови (табл. 2), отмечалась отрицательная динамика: умеренно увеличивалось количество лейкоцитов и бластных клеток и неизменно низкими оставались показатели эритроцитов и гемоглобина.

09.05.2020 года (14-й день лечения) у пациента появились жалобы на боли в области левого голеностопного сустава; при пальпации определялся резко болезненный инфильтрат размером 4×4×4 см с гиперпигментацией кожи и отеком мягких тканей по периметру, расцененный как лейкозный инфильтрат в области левого голеностопного сустава. При КТ-исследовании голеностопных суставов по спиральной рентгенограмме (до и после контрастирования) определялись участки разрежения костной ткани в области медиальной лодыжки левого голеностопного сустава и отек окружающих мягких тканей. Жидкость в полости сустава не определялась; окружающие мягкие ткани отечные. Для решения вопроса о начале специфического лечения и химиотерапии лимфобластного лейкоза больному с коронавирусной инфекцией 13.05 и 14.05.2021 года были проведены две телемедицинские консультации (ТМК) с онкогематологами ведущих федеральных центров по детской онкогематологии, не принявших однозначного решения. 13.05.2020 года проведена ТМК с РНИМУ им. Пирогова МЗ РФ (к.м.н. Прометой Д.В.). Рекомендовано: «...начать

проведение специфической, в том числе полихимиотерапии, направленной на эрадикацию лейкоза или, при получении двух подряд отрицательных результатов ПЦР на наличие SARS-CoV-2, перевод в онкогематологическое отделение». 14.05.2020 года проведен ТМК-консилиум в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева (руководитель протокола ALL-MB 2015 проф. Карачунский А.И.). Рекомендовано: «...отложить начало специфической терапии острой лимфобластной лейкемии в связи с угрожающим развитием неконтролируемых осложнений и неблагоприятного исхода до получения двух отрицательных тестов на выявление РНК SARS-CoV-2 и перевода ребенка в профильное отделение». За период лечения с 15.05 по 19.05.2020 года (20–24-й день лечения), несмотря на то что стойкой элиминации вируса не было достигнуто (табл. 1) в соматическом статусе клиническая картина новой коронавирусной инфекции COVID-19 и пневмонии уменьшилась, что подтверждалось данными КТ органов грудной клетки от 15.05.2020 года (рис. 1, в): «...участки консолидации легочной ткани в левом легком (S_{1-2} и S_{6-10}) в динамике стали менее интенсивными. В правом легком воспалительные изменения не определяются. Лимфатические узлы средостения и корней легкого не увеличены. Заключение: КТ-признаки полисегментарной пневмонии слева в стадии частичного разрешения». Однако при этом клинические проявления лейкоза сохранялись, а в показателях анализов крови, несмотря на проводимые гемотрансфузии, отмечалась стойкая отрицательная динамика: количество эритроцитов, гемоглобина и тромбоцитов снижалось, а содержание лейкоцитов и бластных клеток — увеличивалось (табл. 2). За период лечения больного содержание IgG в сыворотке крови было в норме.

В связи с прогрессирующим течением лимфобластного лейкоза, по данным лабораторных показателей, онкогематологом в терапию больного были назначены: виферон-3 в свечах по 1 млн МЕ $\times$ 2 раза в сутки, курс IgG (октагам) в дозе 1,0 г/кг массы тела в сутки, профилактика бактериальной инфекции азитромицином по 500 мг $\times$ 1 раз в сутки внутрь.

21.05.2020 года (26-й день лечения) на контрольном КТ-исследовании органов грудной клетки (рис. 1, г) свежих очаговых и инфильтративных изменений выявлено не было. Заключение: КТ-картина остаточных явлений инфильтрации в S_{1-2} левого легкого. К этому времени были получены два отрицательных результата мазков из ротоглотки на обнаружение вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР, в связи с чем больной на 27-й день лечения был переведен в отделение онкогематологии ДГМ КСЦ ВМТ с диагнозом: «Реконвалесцент новой коронавирусной инфекции COVID-19, осложненной двусторонней полисегментарной пневмонией ($S_{1,2,6,10}$

слева; S_4 справа), острое неосложненное течение, ДН₀₋₁ степени; острый лимфобластный лейкоз, LII, BII, иммунологический вариант I, активная фаза».

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературных источниках встречаются описания единичных клинических случаев заражения новой коронавирусной инфекцией COVID-19 больных с различными вариантами острого лимфобластного лейкоза в различные фазы болезни [14–16]. Для обобщения этого материала и практических выводов данных описаний явно недостаточно, поэтому представители врачебного сообщества призвали всех коллег активнее делиться клиническим опытом [17, 18].

Представленное нами клиническое наблюдение, насколько нам известно из доступной литературы, является первым описанием случая благоприятного течения новой коронавирусной инфекции COVID-19, осложненной двусторонней пневмонией, у подростка в дебюте нелеченного прогрессирующего лимфобластного лейкоза.

В начале болезни по ряду прогностических факторов у пациента был высокий риск крайне тяжелого течения COVID-19, главным из которых был дебют нелеченного и прогрессирующего лимфобластного лейкоза с длительностью заболевания более 1 месяца, а также подростковый возраст [19] и вторая группа крови [20]. Прогноз на крайне тяжелое течение коронавирусной инфекции подтверждался начальными симптомами и течением заболевания: короткий инкубационный период (менее трех суток), гипертермия, выраженный конъюнктивит и склерит [24, 25], дисфункция желудочно-кишечного тракта с кратковременным повышением трансаминаз [23, 24], полисерозит, а также замедленный регресс очагов пневмонической инфильтрации со склонностью их к миграции. Указанные симптомы со стороны респираторной системы, глаз, желудочно-кишечного тракта, серозных оболочек описываются как предикторы начального периода тяжелого течения с высокой вероятностью развития детского мультисистемного воспалительного синдрома (MBC — multisystem inflammatory syndrome).

Известно, что первой линией защиты дыхательных путей от вирусной агрессии являются слизистые оболочки с эпителиальными и лимфоидными клетками и молекулами иммунной системы, образующими мукоассоциированную лимфоидную ткань (mucosa-associated lymphoid tissue — MALT) [25, 26]. В MALT осуществляется распознавание антигенов вирусов, антигензависимая пролиферация, дифференцировка и активация Т- и В-лимфоцитов, продукция и секреция цитокинов и специфических иммуноглобулинов; при этом главными медиаторами

на этой стадии противовирусной иммунной защиты являются интерфероны [27, 28].

Достоверно установлено, что во время инфицирования клетки хозяина SARS-CoV-2 вирусный шиповидный гликопротеин-S (спик-белок) одним участком S1 связывается с ангиотензин-превращающим ферментом-2 (ACE-2) — клеточным рецептором многих органов, а другим участком S2 сливается с клеточной мембраной и транспортируется внутрь клетки, где паттерны вируса распознаются клеточно-мембранными и цитоплазматическими рецепторами, которые стимулируют выработку провоспалительных цитокинов и интерферонов (ИНФ-1 и ИНФ-3), а те по цепочке стимулируют и активируют фагоцитоз, хемотаксис и естественные киллерные клетки (НК), которые в свою очередь инициируют гуморальный адаптивный иммунный ответ [29–31].

Макрофаги, фагоцитируя вирусные белки, представляют их основным комплексам гистосовместимости 1-го и 2-го классов, которые, соответственно, моделируют клеточный адаптивный иммунитет CD-8 T- и CD-4 T-хелперными лимфоцитами, которые в свою очередь передают генетическую вирусную информацию В-лимфоцитам для выработки специфических антител под контролем T-регуляторных супрессорных клеток [35–37].

Как известно, взаимодействие между иммунными клетками осуществляется интерферонами и цитокинами [32, 33], а внутри клеток по Jak (Janus Kinase)/STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) — сигнальным каналам [37–39].

Вероятно, при благоприятном течении у больных COVID-19 обеспечивается адекватное сбалансированное соотношение между продуцирующими Th₁-хелперными лимфоцитами провоспалительных цитокинов (интерферон-γ (ИФН-γ), ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-12 и др.) и продуцирующими Th₂-хелперными клетками противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 и др.). Регуляторные Th_{reg} тремя подклассами выполняют аналогичные балансирующие регулирующие функции — модулирование положительного или отрицательного воспалительного процесса [40–42].

Анализ зарубежных научных публикаций об особенностях течения COVID-19 у детей и взрослых пациентов с выраженными иммунодефицитами, трансплантациями органов и онкологическими заболеваниями показал благоприятное течение данных заболеваний по сравнению с другими сопутствующими заболеваниями. Однако малочисленность описанных наблюдений требует продолжить сбор клинического материала для более углубленного анализа [43–45].

Подобные наблюдения позволяют предполагать, что причинами тяжелого осложненного тече-

ния у больных COVID-19 являются не иммунодефицитные состояния, а дисрегуляторные нарушения на пока не установленном уровне (интерфероны, интерлейкины или JAK/STAT сигнальные каналы) с накоплением в периферической крови и тканях в повышенных количествах провоспалительных Т-клеток (CD14⁺, CD16⁺) и гиперпродукция воспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6) и других биомаркеров воспаления [46].

Пока перед клиницистами возникает значительно больше вопросов, чем ответов [18], но на основании имеющихся научных данных можно сделать заключение, что возрастное состояние системы врожденного иммунитета (уровень лимфоцитов с доминированием Th2 и противовоспалительных цитокинов) даже при наличии иммунодефицитного состояния предупреждает от развития каскада цитокинового воспаления (цитокиновый шторм) и обеспечивает защиту от COVID-19 на среднем в популяции уровне.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В процессе пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 накапливаются клинические наблюдения об особенностях течения инфекции в зависимости от возраста пациентов и наличия у них сопутствующих заболеваний. Не вызывает сомнения факт о преимущественно более легком, часто бессимптомном, течении новой коронавирусной инфекции COVID-19 в детском возрасте и более тяжелом, часто осложненном течении инфекции у пациентов старших возрастных категорий с коморбидной патологией [1, 7]. Пока небольшое количество клинических наблюдений, в том числе и наше, свидетельствует о сравнительно легком или среднетяжелом течении новой коронавирусной инфекции COVID-19 у больных онкогематологическими заболеваниями, включая и лимфобластный лейкоз [24]. При этом онкогематологические заболевания остаются крайне неблагоприятным преморбидным фоном при заражении больных вирусом SARS-CoV-2. По нашему мнению, больным с гемобластомами и подозрением на COVID-19 даже при отрицательных результатах ПЦР на РНК SARS-CoV-2 рекомендуется проводить КТ легких для своевременного выявления начальных рентгенологических симптомов пневмонии и своевременного начала адекватной терапии. Вопросы проведения специфической химиотерапии больным лимфобластным лейкозом в дебюте заболевания должны решаться индивидуально с привлечением консилиума онкогематологов, в том числе из ведущих научных центров с помощью средств телемедицинских технологий. Дальнейшее изучение возрастных особенностей клинического течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей и подрост-

ков в целом и с нозокомиальными заболеваниями в частности является актуальным в современной педиатрии и будет способствовать лучшему пониманию этиопатогенеза и клинической картины данного заболевания для разработки эффективных методов лечения и профилактики.

Вклад авторов

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Authors' contributions

All authors equally contributed to the manuscript, reviewed its final version, and agreed to publication.

Финансирование

Все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Financing

All authors declared no financial support for the preparation of this manuscript.

Конфликт интересов

Все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 10. 08.02.2021.
2. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Методические рекомендации. Версия 2. 03.07.2020.
3. Новикова В.П., Хавкин А.И., Горелов А.В., Полунина А.В. Ось «легкие–кишечник» и COVID-инфекция. *Инфекционные болезни*. 2021; 19(1): 91–6.
4. Новикова В.П., Полунина А.В. Состав кишечной микробиоты при COVID-инфекции. *Научный обзор. Профилактическая и клиническая медицина*. 2020; 4(77): 81–6.
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. <https://doi.org/10.1111/apa.15270>.
6. Liguoro I., Pilotto C., Bonanni M. et al. SARS-CoV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur. J. Pediatr*. 2020; 179(7): 1029–46. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03684-7>.
7. Горелов А.В., Николаева С.В., Акимкин В.Г. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: особенности течения у детей в Российской Федерации. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99(66): 57–62. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-57-62>.
8. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Резник В.А. и др. Особенности течения новой коронавирусной инфекции на фоне острого миелобластного лейкоза. *Вопросы практической педиатрии*. 2021; 18(3): 121–9.
9. Chen Z., Xiong H., Li J. X., Li H. et al. COVID-19 with post-chemotherapy agranulocytosis in childhood acute leukemia: a case report. 2020; 41(4): 341–3. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0004>.
10. Карачунский А.И., Мякова Н.В. Острый лимфобластный лейкоз. *Педиатрия: нац. рук-во в 2 т. М.*, 2009; 1: 944–55.
11. Особенности ведения онкогематологических пациентов в условиях пандемии COVID-19. Под ред. И.В. Поддубной М.; 2020.
12. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. COVID-19: что педиатры узнали об особенностях иммунного ответа на новую коронавирусную инфекцию за год борьбы с ней. *Педиатрия. Журн. им. С.Н. Сперанского*. 2020; 99(6): 32–51. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-32-51>.
13. Никитина И.В., Донников А.Е., Крог-Йенсен О.А. и др. Роль ренин-ангиотензиновой системы, иммунологических и генетических факторов в реализации COVID-19 у детей. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*. 2020; 65(4): 16–26. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-4-16-26>.
14. Colaiacovo M.L., Dakhallah N., Jimenez-Cortes C. et al. Comment on: Acute lymphoblastic leukemia onset in a 3-year-old child with COVID-19. *Pediatric Blood & Cancer*. 2021; 68(3): E28727. <https://doi.org/10.1002/pbc.28727>.
15. Baruchel A., Bertrand Y., Boissel N. et al. COVID-19 and acute lymphoblastic leukemias of children and adolescents: first recommendations of the Leukemia committee of the French Society for the fight against Cancers and Leukemias in children and adolescents (SFCE). *Bull Cancer*. 2020; 107(6): 629–32. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.04.003>.
16. Садыкова Д.И., Анохин В.А., Зиатдинов А.И. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей с острым лимфобластным лейкозом. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*. 2020; 65(5): 198–203. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-198-203>.
17. Bouffett E., Challinor J., Sullivan M. et al. Early advice on managing children with cancer during the COVID-19 pandemic and a call for sharing experiences. *Pediatric Blood & Cancer*. 2020; 67(3): E28327. <https://doi.org/10.1002/pbc.28327>.

18. Особенности ведения онкогематологических пациентов в условиях пандемии COVID-19. Под ред. И.В. Поддубной. М.; 2020.
19. Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А. и др. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. Клинич. практика. 2020; 11(1): 7–20. <https://doi.org/10.17816/clinpract26339>.
20. Zhao J., Yang Y., Huang H. et al. Relationship Between the ABO Blood Group and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Susceptibility. *Clinical Infectious Diseases*. 2021; 73(2): 328–31. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1150>.
21. Chen L., Liu M., Zhang Z. et al. Ocular manifestations of a hospitalized patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *Br. J. Ophthalmol.* 2020; 104(6): 748–51. <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316304>.
22. Онуфрийчук О.Н., Газизова И.Р., Малюгин Б.Э., Куроедов А.В. Коронавирусная инфекция (COVID-19): офтальмологические проблемы. Обзор литературы. *Офтальмохирургия*. 2020; 3: 70–9. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2020-3-70-79>.
23. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
24. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2020; 30(3): 7–13. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-7>.
25. Otczyk D.C., Cripps A.W. Mucosal immunization. A realistic alternative. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2010; 6(12): 1–29. <https://doi.org/10.4161/hv.6.12.13142>.
26. Zuercher A.W., Coffin S.E., Thurnheer M.C. et al. Nasal-associated lymphoid tissue is a mucosal inductive site for virus-specific humoral and cellular immune responses. *J. Immunol.* 2002; 168(4): 1796–1803. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.4.1796>.
27. Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е. Мукозальный иммунитет верхних дыхательных путей. *Иммунология*. 2018; 39(1): 81–8. <http://dx.doi.org/10.18821/0206-4952-2018-39-1-81-88>.
28. Хаитов Р.М. Иммунология: структура и функции иммунной системы. Учеб. пособие. 2-е изд., перераб. и доп. М.; 2019.
29. Song W., Gui M., Wang X., Xiang Y. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. *PLoS Pathog.* 2018; 14(8): E1007236. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007236>.
30. V'kovski P., Kratzel A., Steiner S. et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat. Rev. Microbiol.* 2021; 19(3): 155–170. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>.
31. Pillay T.S. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARSCoV-2 novel coronavirus spike protein. *J. Clin. Pathol.* 2020; 73(7): 366–9. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206658.
32. Борисов А.Г., Савченко А.А., Кудрявцев И.В. Особенности иммунного реагирования при вирусных инфекциях. *Инфекция и иммунитет*. 2015; 5(2): 148–56.
33. Abbas A., Lichtman A., Pillai S. *Basic Immunology* 6-ed. Elsevier, 2019.
34. Аллергология и иммунология. Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой, А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. Практические рекомендации для педиатров. М.: Педиатр; 2020.
35. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант; 2008.
36. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб.: Фолиант; 2018.
37. Rawlings J.S., Rosler K.M., Harrison D.A. The JAK/STAT signaling pathway. *J Cell Sci.* 2004; 117: 1281–3. <https://doi.org/10.1242/jcs.00963>.
38. Schindler C., Levy D.E., Decker T. JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines. *J. Biol Chem.* 2007; 282(28): E20059–63. <https://doi.org/10.1074/jbc.R700016200>.
39. Villarino A.V., Kanno Y., Ferdinand J.R., O'Shea J.J. Mechanisms of Jak. *J. Immunol.* 2015; 194(1): 21–7. DOI: 10.4049/jimmunol.1401867.
40. Левинсон У. Медицинская микробиология и иммунология. Пер. с англ. под ред. В.Б. Белобородова. М.; 2015.
41. *Clinical Immunology: Principles and Practice*. Elsevier. 2019.
42. Хаитов Р.М. Иммунология. Учебник. М.; 2018.
43. Minotti C., Tirelli F., Barbieri E. et al. How is Immunosuppressive status affecting children and adults in SARS-CoV-2 infection systematic review. *J. Infect.* 2020; 81(1): e61–6. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.026>.
44. Ruggiero A., Romano A., Attinà G. Facing the COVID-19 outbreak in children with cancer. *Drugs in Context*. 2020; 9: 2020–4. <https://doi.org/10.7573/dic.2020-4-12>.
45. Balduzzi A., Brivio E., Rovelli A. et al. Lessons After the Early Management of the COVID-19 Outbreak in a Pediatric Transplant and Hemato-Oncology Center Embedded within a COVID-19 Dedicated Hospital in Lombardia, Italy. *EstoteParati. Bone Marrow Transplantation*. 2020; 55: 1900–5. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0895-4>.
46. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndrome and immunosuppression. *The Lancet*. 2020; 395(10229): 1033–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).

REFERENCES

1. Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). [Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19)]. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii MZ RF. Versiya 10. 08.02.2021. (in Russian)
2. Osobennosti klinicheskikh proyavleniy i lecheniya zabolevaniya, vyzvannogo novoy koronavirusnoy infektsiyey (SOVID-19) u detey. [Features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children]. Metodicheskiye rekomendatsii. Versiya 2. 03.07.2020. (in Russian)
3. Novikova V.P., Khavkin A.I., Gorelov A.V., Polunina A.V. Os' "legkiye-kishechnik" i COVID-infektsiya. [The lung-gut axis and COVID infection]. Infektsionnyye bolezni. 2021; 19(1): 91–6. (in Russian)
4. Novikova V.P., Polunina A.V. Sostav kishechnoy mikrobioty pri COVID-infektsii. [The composition of the intestinal microbiota in COVID infection]. Nauchnyy obzor. Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. 2020; 4(77): 81–6. (in Russian)
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. <https://doi.org/10.1111/apa.15270>.
6. Liguoro I., Pilotto C., Bonanni M. et al. SARS-CoV-2 infection in children and newborns: a systematic review. Eur. J. Pediatr. 2020; 179(7): 1029–46. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03684-7>.
7. Gorelov A.V., Nikolayeva S.V., Akimkin V.G. Novaya koronavirusnaya infektsiya COVID-19: osobennosti techeniya u detey v Rossiyskoy Federatsii. [New coronavirus infection COVID-19: features of the course in children in the Russian Federation]. Pediatriya. Zhurn. im. G.N. Speranskogo. 2020; 99(66): 57–62. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-57-62>. (in Russian)
8. Ivanov D.O., Petrenko Yu.V., Reznik V.A. i dr. Osobennosti techeniya novoy koronavirusnoy infektsii na fone ostrogo miyeloblastnogo leykoza. [Peculiarities of the course of a new coronavirus infection against the background of acute myeloid leukemia]. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2021; 18(3): 121–9. (in Russian)
9. Chen Z., Xiong H., Li J. X., Li H. et al. COVID-19 with post-chemotherapy agranulocytosis in childhood acute leukemia: a case report. 2020; 41(4): 341–3. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0004>.
10. Karachunskiy A.I., Myakova N.V. Ostryy limfoblastnyy leykoz. [Acute lymphoblastic leukemia]. Pediatriya: nats. ruk-vo v 2 t. Moskva, 2009; 1: 944–55. (in Russian)
11. Osobennosti vedeniya onkogematologicheskikh patsiyentov v usloviyakh pandemii COVID-19. [Features of the management of oncohematological patients in the context of the COVID-19 pandemic]. Pod red. I.V. Poddubnoy. Moskva; 2020. (in Russian)
12. Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A. COVID-19: chto pediatriya uznali ob osobennostyakh immunogo otveta na novuyu koronavirusnuyu infektsiyu za god bor'by s ney. [COVID-19: what pediatricians have learned about the features of the immune response to a new coronavirus infection in a year of fighting it]. Pediatriya. Zhurn. im. S.N. Speranskogo. 2020; 99(6): 32–51. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-32-51>. (in Russian)
13. Nikitina I.V., Donnikov A.Ye., Krog-Yyensen O.A. i dr. Rol' renin-angiotenzinovoy sistemy, immunologicheskikh i geneticheskikh faktorov v realizatsii COVID-19 u detey. [The role of the renin-angiotensin system, immunological and genetic factors in the implementation of COVID-19 in children]. Ros. vestn. perinatol. i pediatrii. 2020; 65(4): 16–26. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-4-16-26>. (in Russian)
14. Colaiacovo M.L., Dakhallah N., Jimenez-Cortes C. et al. Comment on: Acute lymphoblastic leukemia onset in a 3-year-old child with COVID-19. Pediatric Blood & Cancer. 2021; 68(3): E28727. <https://doi.org/10.1002/pbc.28727>.
15. Baruchel A., Bertrand Y., Boissel N. et al. COVID-19 and acute lymphoblastic leukemias of children and adolescents: first recommendations of the Leukemia committee of the French Society for the fight against Cancers and Leukemias in children and adolescents (SFCE). Bull Cancer. 2020; 107(6): 629–32. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.04.003>.
16. Садыкова Д.И., Анохин В.А., Зиатдинов А.И. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей с острым лимфобластным лейкозом. Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. 2020; 65(5): 198–203. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-198-203>. (in Russian)
17. Bouffet E., Challinor J., Sullivan M. et al. Early advice on managing children with cancer during the COVID-19 pandemic and a call for sharing experiences. Pediatric Blood & Cancer. 2020; 67(3): E28327. <https://doi.org/10.1002/pbc.28327>.
18. Osobennosti vedeniya onkogematologicheskikh patsiyentov v usloviyakh pandemii COVID-19. [Features of the management of oncohematological patients in the context of the COVID-19 pandemic]. Pod red. I.V. Poddubnoy. Moskva; 2020. (in Russian)
19. Baklaushev V.P., Kulemzin S.V., Gorchakov A.A. i dr. COVID-19. Etiologiya, patogenez, diagnostika i lecheniye. [COVID-19. Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment]. Klinich. praktika. 2020; 11(1): 7–20. <https://doi.org/10.17816/clinpract26339>. (in Russian)
20. Zhao J., Yang Y., Huang H. et al. Relationship Between the ABO Blood Group and the Coronavirus

- Disease 2019 (COVID-19) Susceptibility. *Clinical Infectious Diseases*. 2021; 73(2): 328–31. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1150>.
21. Chen L., Liu M., Zhang Z. et al. Ocular manifestations of a hospitalized patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *Br. J. Ophthalmol.* 2020; 104(6): 748–51. <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316304>.
 22. Onufriyichuk O.N., Gazizova I.R., Malyugin B.E., Kuroyedov A.V. Koronavirusnaya infektsiya (COVID-19): oftal'mologicheskiye problemy. [Coronavirus infection (COVID-19): eye problems]. *Obzor literatury. Oftal'mokhirurgiya*. 2020; 3: 70–9. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2020-3-70-79>. (in Russian)
 23. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
 24. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Zol'nikova O.Yu. i dr. Novaya koronavirusnaya infektsiya (COVID-19) i sistema organov pishchevarenia. [Novel coronavirus infection (COVID-19) and the digestive system]. *Ros. zhurn. Gastroenterol., gepatol., koloproktol.* 2020; 30(3): 7–13. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-7>. (in Russian)
 25. Otczyk D.C., Cripps A.W. Mucosal immunization. A realistic alternative. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2010; 6(12): 1–29. <https://doi.org/10.4161/hv.6.12.13142>.
 26. Zuercher A.W., Coffin S.E., Thurnheer M.C. et al. Nasal-associated lymphoid tissue is a mucosal inductive site for virus-specific humoral and cellular immune responses. *J. Immunol.* 2002; 168(4): 1796–1803. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.4.1796>.
 27. Shchubelko R.V., Zuykova I.N., Shul'zhenko A.Ye. Mukozal'nyy immunitet verkhnikh dykhatel'nykh putey. *Immunologiya*. 2018; 39(1): 81–8. <http://dx.doi.org/10.18821/0206-4952-2018-39-1-81-88>. (in Russian)
 28. Khaitov R.M. Immunologiya: struktura i funktsii immunnogo sistema. [Immunology: structure and functions of the immune system]. *Ucheb. posobiye. 2-ye izd., pererab. i dop.* Moskva; 2019. (in Russian)
 29. Song W., Gui M., Wang X., Xiang Y. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. *PLoS Pathog.* 2018; 14(8): E1007236. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007236>. (in Russian)
 30. V'kovski P., Kratzel A., Steiner S. et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat. Rev. Microbiol.* 2021; 19(3): 155–170. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>. (in Russian)
 31. Pillay T.S. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. *J. Clin. Pathol.* 2020; 73(7): 366–9. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206658. (in Russian)
 32. Borisov A.G., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V. Oso-bennosti immunnogo reagirovaniya pri virusnykh infektsiyakh. [Features of the immune response in viral infections]. *Infektsiya i immunitet*. 2015; 5(2): 148–56. (in Russian)
 33. Abbas A., Lichtman A., Pillai S. *Basic Immunology* 6-ed. Elsevier, 2019.
 34. Allergologiya i immunologiya. [Allergology and Immunology]. *Pod red. L.S. Namazovoy-Baranovoy, A.A. Baranova, R.M. Khaitova. Prakticheskiye rekomendatsii dlya pediatrov.* Moskva: Pediatr Publ.; 2020. (in Russian)
 35. Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. Tsitokiny. [Cytokines]. Sankt-Peterburg: Foliant Publ.; 2008. (in Russian)
 36. Simbirtsev A.S. Tsitokiny v patogeneze i lechenii zabolevaniy cheloveka. [Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases]. Sankt-Peterburg: Foliant Publ.; 2018. (in Russian)
 37. Rawlings J.S., Rosler K.M., Harrison D.A. The JAK/STAT signaling pathway. *J Cell Sci.* 2004; 117: 1281–3. <https://doi.org/10.1242/jcs.00963>.
 38. Schindler C., Levy D.E., Decker T. JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines. *J. Biol Chem.* 2007; 282(28): E20059–63. <https://doi.org/10.1074/jbc.R700016200>.
 39. Villarino A.V., Kanno Y., Ferdinand J.R., O'Shea J.J. Mechanisms of Jak. *J. Immunol.* 2015; 194(1): 21–7. DOI: 10.4049/jimmunol.1401867.
 40. Levinson U. Meditsinskaya mikrobiologiya i immunologiya. [Medical microbiology and immunology]. *Per. s angl. pod red. V.B. Beloborodova.* Moskva; 2015. (in Russian)
 41. *Clinical Immunology: Principles and Practice.* Elsevier. 2019.
 42. Khaitov R.M. Immunologiya. [Immunology]. *Ucheb-nik.* Moskva; 2018. (in Russian)
 43. Minotti C., Tirelli F., Barbieri E. et al. How is Immunosuppressive status affecting children and adults in SARS-CoV-2 infection systematic review. *J. Infect.* 2020; 81(1): e61–6. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.026>
 44. Ruggiero A., Romano A., Attinà G. Facing the COVID-19 outbreak in children with cancer. *Drugs in Context.* 2020; 9: 2020–4. <https://doi.org/10.7573/dic.2020-4-12>.
 45. Balduzzi A., Brivio E., Rovelli A. et al. Lessons After the Early Management of the COVID-19 Outbreak in a Pediatric Transplant and Hemato-Oncology Center Embedded within a COVID-19 Dedicated Hospital in Lombardia, Italy. *EstoteParati. Bone Marrow Transplantation.* 2020; 55: 1900–5. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0895-4>.
 46. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndrome and immunosuppression. *The Lancet.* 2020; 395(10229): 1033–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).