



СЛУЧАЙ МАНИФЕСТАЦИИ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА У ПОДРОСТКА НА ФОНЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

А.Ю. Комиссарова, О.Л. Тумаш

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

A case of manifestation of acute myeloid leukemia in a teenager on the background of coronavirus infection COVID-19

A.Yu. Komissarova, O.L. Tumash

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Резюме

Данный клинический случай описывает манифестацию острого миелоидного лейкоза на фоне тяжелого течения коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентки подросткового возраста. Изучены и проанализированы данные обследований пациентки, анамнез жизни и заболевания, произведен анализ имеющейся научной литературы, посвященной взаимосвязи COVID-19 с манифестацией лейкоза. Коронавирусная инфекция COVID-19 на фоне острого миелоидного лейкоза протекала в тяжелой форме, с дыхательной недостаточностью и вовлечением в патологический процесс более 90% лёгких по данным компьютерной томографии. Изменения, наблюдаемые в периферической крови, не имели специфических изменений и лишь косвенно указывали на неблагоприятный преморбидный фон. Клинический случай отражает вероятность существования одновременно коронавирусной инфекции COVID-19 и других острых тяжелых заболеваний.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция COVID-19, острый миелоидный лейкоз.

Abstract

This clinical case describes the manifestation of acute myeloid leukemia (AML) against the backdrop of severe COVID-19 infection in a teenage patient. The patient's examination data, medical history, and available scientific literature on the relationship between COVID-19 and leukemia manifestation were studied and analyzed. COVID-19 infection in the context of AML was severe, with respiratory failure and involvement of more than 90% of the lungs according to computed tomography data. Changes observed in peripheral blood did not have specific alterations and only indirectly indicated an unfavorable premorbid background. This clinical case reflects the likelihood of the simultaneous presence of COVID-19 and other acute severe illnesses.

Key words: Coronavirus infection COVID-19, acute myeloid leukemia.

Введение

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) представляет собой заболевание, при котором происходит клональная экспансия аномальных предшественников миелопоэза в костном мозге, крови, печени, селезенке, реже в некроветворных органах [1,2]. На долю ОМЛ приходится до 90% всех острых лейкозов у взрослых, тогда как в детском возрасте этот показатель составляет около 20% [3].

По данным республиканского канцер-регистра, заболеваемость ОМЛ у детей в Беларуси составляет 0,6–0,8 на 100 тысяч детского населения. Ежегодно в нашей стране насчитывается около 10–12 случаев впервые выявленного ОМЛ среди детей в возрасте от 0 до 18 лет. Чаще всего ОМЛ выявляется в первые 2 года жизни и в подростковом возрасте [4].

Часто при ОМЛ в периферической крови выявляют панцитопенический синдром [5].

В клинике острого периода наиболее часто регистрируются симптомы общей интоксикации, лихорадка, анорексия без значительной потери массы, бледность кожных покровов и видимых слизистых, геморрагический синдром разной степени выраженности [6].

Коронавирусная инфекция COVID-19 оказывает влияние на врожденный и адаптивный иммунитет за счет избыточной продукции провоспалительных цитокинов, что приводит к изменению клинического течения различных заболеваний. [7]. При поиске описанных клинических случаев манифестации острого лейкоза на фоне COVID-19 в поисковой системе PUBMED при использовании ключевых слов «Миелоидный лейкоз», «COVID-19» на январь 2023 г. найдено порядка 6 статей, связанных с ко-презентацией данной патологии у пациентов.

Клинический случай

Пациентка Н. женского пола, европеоидной расы, 14 лет, проживала в благоприятных социально-бытовых условиях. Аллергологический и наследственный анамнез не отягощен. Пациентка родилась от четвертых родов, вторых живорожденных (1 медикаментозный аборт на сроке до 11 недель, 1 мертворождение), имеется соматически здоровый старший брат. В анамнезе у пациентки пароксизмальные состояния с наличием редких билатеральных тонико-клонических приступов с фокальным началом, которые периодически регистрировались на протяжении 5 лет. Девочка неоднократно проходила обследования по поводу данного заболевания, органической патологии со стороны головного мозга выявлено не было. Для контроля и снижения частоты приступов принимала леветирацетам, на фоне приема которого приступы регистрировались с частотой 2–3 раза в год. В анамнезе коллоидные кисты щитовидной железы, сколиоз, миопия слабой степени. Для исключения органической патологии в 2020 г. девочке было выполнено МРТ головного мозга, патологических изменений выявлено не было.

За 48 дней до начала заболевания пациентка проходила профилактический осмотр и обследования по программе диспансеризации — отклонений в соматическом состоянии пациентки не выявлено. В общем анализе крови отмечалось повышение СОЭ до 21 мм и уровня лимфоцитов крови до 45%.

Пациентка заболела остро 27.09.2022 г. с повышения температуры тела до 39,0°C, появления слабости и миалгии. В последующие сутки сохранялись симптомы интоксикации и лихорадки, к которым присоединился частый и непродуктивный кашель. 02.10.2022 г. у девочки появилась одышка, и она была экстренно госпитализирована в Гомельскую областную детскую клиническую больницу.

На момент поступления состояние пациентки оценивалось как стабильно тяжелое за счет выраженной дыхательной недостаточности (ЧД 27–30 в минуту, SpO₂ при дыхании атмосферным воздухом 88%) и наличием симптомов интоксикации (температура тела 38,3°C, ЧСС 100–120 ударов в минуту, АД 90/60 мм рт. ст.). На момент поступления в стационар в общем анализе крови выявлены такие изменения, как лейкопения, лимфоцитоз, тромбоцитопения и анемия. Динамика изменения показателей общего анализа крови на протяжении заболевания представлена в таблице 1.

В биохимическом анализе крови выявлены следующие патологические изменения: повышение С-реактивного белка до 125,4 мг/мл, снижение содержания общего белка до 61,1 г/л и альбумина до 27,8 г/л. Динамика изменения основных биохимических показателей представлена в таблице 2.

В коагулограмме выявлено патологическое увеличение уровня Д-димеров до 7300 мкг/мл (норма до 450 нг/мл), снижение уровня фибриногена до 0,9 г/л, снижение уровня ПТИ до 0,52%. Динамика

Таблица 1

Динамика изменений в общем анализе крови

День заболевания	RBC, ×10 ¹² /л	Hb, г/л	PLT, ×10 ⁹ /л	WBC, ×10 ⁹ /л	Э, %	П, %	С, %	Л, %	М, %	СОЭ, мм/ч
7	3,6	108	112	3	2	1	40	51	6	36
8	3,44	101	114	2,5	2	2	44	46	6	29
9	3,53	102	148	3,7	1	3	54	35	7	45
11	3,68	107	161	3,84	1	5	55	34	5	31
12	3,87	116	141	3,8		47,7		44,6	7,7	50
14	3,27	97	116	3,17	0	1	38	54	7	33
16	3,4	101	156	3,79	0	1	23	61	5	29
17	3,26	96	141	3,31	0	1	37	53	9	44
18	3,48	102	92	2,18	0	4	86	9	1	—
19	3,38	101	109	2,5	0	2	26	70	2	37
20	3,11	90	146	1,4		42		54,9	3,1	—
21	2,95	88	134	1,81	0	1	57	28	14	34
23	3,21	93	148	3,2		—		73,4	2	—

изменения показателей коагулограммы представлена в таблице 3.

Таблица 2

Динамика изменений основных показателей в биохимическом анализе крови

Биохимический показатель	День заболевания					
	7	9	11	14	16	21
Белок, г/л	61,1	55,4	61,2	64,6	67,8	57,3
Альбумин, г/л	27,8	32,6	35,8	37,6	38,2	29,1
СРБ, мг/л	125,4	105	23,4	11	13	41

При исследовании органов грудной клетки методом компьютерной томографии выявлено гомогенное уплотнение лёгочной паренхимы по типу «матового стекла» с незначительным симметричным поражением периферических отделов, утолщением междолькового интерстиция (по типу *spazy raving* паттерн), который был наиболее выражен в базальных отделах обоих лёгких. В патологический процесс вовлечено более 90% лёгочной ткани. Также исследование выявило увеличение множественных внутригрудных лимфатических узлов до 16 мм, которые имели тенденцию к слипанию в конгломераты. При ультразвуковом исследовании эхопризнаков патологии сердца, почек, мочевого пузыря выявлено не было. В плевральных полостях выявлено незначительное количество плевральной жидкости полоской до 11 мм. Исследование крови методом иммуноферментного анализа на антитела к SARS-CoV-2 выявило наличие IgG и IgM в периферической крови, исследование мазка со слизистой из носоглотки методом ПЦР выявило наличие РНК SARS-CoV-2. Учитывая совокупность клинико-лабораторных и инструментальных данных, решением врачебного консилиума был выставлен диагноз: «Коронавирусная инфекция COVID-19: двусторонняя интерстициальная пневмония, тяжелое течение. ДН 2 степени». Девочке было назначено лечение согласно приказу МЗ РБ: антибактериальная те-

рапия, а также терапия низкомолекулярными гепаринами в лечебной дозе и глюкокортикостероиды. В связи с выставленным диагнозом на 11-й день заболевания пациентку перевели для дальнейшего лечения в Гомельскую областную инфекционную клиническую больницу, которая на тот момент была перепрофилирована под ковидный госпиталь.

С 12-го по 14-й день от начала заболевания состояние девочки оценивалось как стабильно тяжелое (ЧД 20–22 вдоха в минуту, АД 100/70 мм рт. ст., SpO₂ при донации увлажненного кислорода потоком 3 л/мин составляла 97%, температура тела 36,6–36,8 °С). С целью проведения диагностического поиска пациентке были проведены дополнительные исследования: на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С, ПЦР на ЦМВ, ВЭБ, герпес-вирусы 6-го типа, на респираторные вирусы, посев мазка со слизистой из ротоглотки на флору. Проведенный скрининг возбудителей не выявил. При проведении УЗИ органов брюшной полости найдена внутрибрюшная лимфаденопатия и гепатоспленомегалия.

С 15-го дня заболевания состояние пациентки имело положительную динамику и оценивалось как среднетяжелое (SpO₂ атмосферным воздухом 96%, ЧД 18 в минуту, ЧСС 100–120 в минуту, АД 110/70 мм рт. ст., температура тела 36,4 °С). Динамика изменения температуры тела пациентки на протяжении заболевания представлена на рисунке 1.

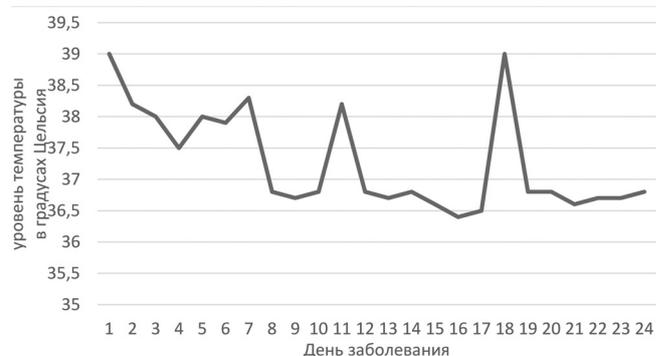


Рис. 1. График температурной кривой

Таблица 3

Динамика изменения основных показателей в коагулограмме

День заболевания	АЧТВ, с	ПВ, с	МНО, с	ПТИ, %	Фибриноген, г/л	Д-димеры, Нг/мл
7	31,4	—	1,62	0,64	2,1	7300
9	30,4	—	1,68	0,62	2,14	5975
10	30,8	—	1,67	0,62	1,84	5100
12	36	26	2,07	0,52	1,1	1664
14	39,6	22,8	1,79	0,7	0,9	1467
16	31,7	18,7	1,49	0,85	1,1	477
21	36,7	19,4	1,5	0,8	1,7	1585

На 18-й день заболевания, учитывая положительную клинико-лабораторную динамику, гормональная и антибактериальная терапия были отменены. На фоне полного благополучия в течение суток после отмены лечения у пациентки выявлены признаки геморрагического синдрома в виде энантемы на твердом небе, положительного симптома «жгута, щипка». Однократно повысилась температура тела до 39,0°C. При пальпации передней брюшной стенки стала доступна глубокой пальпации увеличенная селезенка. В общем анализе крови выявлено снижение уровня лейкоцитов до $2,18 \times 10^9/\text{л}$. Пациентка консультирована детским гематологом с выполнением биопсии костного мозга. Была продолжена антибактериальная и гормональная терапия, с целью иммунокоррекции однократно введен октагам в дозе 12,5 г.

С 19-го по 24-й день состояние пациентки оценивалось как среднетяжелое (ЧСС 100 – 120 ударов в минуту, ЧД 18 в минуту, АД 110/70 мм рт.ст, температура тела 36,5 – 36,8°C). Общесоматическое состояние пациентки было удовлетворительным. Активных жалоб девочка не предъявляла. При этом сохранялся геморрагический синдром в виде энантемы на твердом небе, геморрагий на коже левого предплечья, в месте наложения жгута.

На 23-й день заболевания проведено КТ- и МРТ-исследование пациентки, по данным которых выявлены инфильтративные изменения костного мозга на уровне костей черепа и лицевого скелета, ребер, позвонков, костей таза. Выявлена генерализованная лимфаденопатия, спленомегалия.

При сравнительной компьютерной томографии органов грудной клетки отмечалась положительная динамика с сохранением КТ-признаков внутригрудной лимфаденопатии и КТ-признаками инфильтративных изменений костного мозга. По результатам биопсии, представленной на рисунке 2, был выставлен предварительный диагноз: «Неэпителиальная злокачественная опухоль с метастазированием в костный мозг».

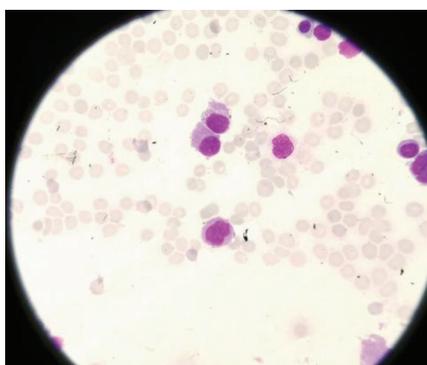


Рис. 2. Фото биоптата из костного мозга из верхней передней подвздошной ости. Окраска азур II – эозином, ув. $\times 400$

На 24-й день заболевания пациентка для дальнейшего дообследования и лечения переведена в Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии, иммунологии для дальнейшего наблюдения и лечения. После проведенного дообследования пациентке был выставлен окончательный диагноз: «Острый миелоидный лейкоз с t (11; 19) (q23; 13.3); MLLT3-KMT2A – Положительный, клиническая группа 2».

Обсуждение

Трудности ранней диагностики ОМЛ обусловлены отсутствием симптомов, патогномичных для данного заболевания. Чаще всего классическая манифестация острого миелоидного лейкоза начинается с повышения температуры тела, выраженного интоксикационного синдрома.

Лихорадка вследствие лейкоза (неопластическая) отличается от инфекционно-воспалительной лихорадки следующими особенностями: температура тела ежедневно выше 38,7°C, продолжительность лихорадки более 2 недель, отсутствие проявлений инфекции, реакции на антибактериальную терапию и терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВС) [8].

Особенностью данной пациентки являлось то, что температура тела была повышена лишь в начальном периоде заболевания, далее регистрировался период апиреksии, после которого повышение температуры тела до высоких цифр было однократным.

Уникальность данного случая определяется ограниченным количеством информации о пациентах педиатрического профиля, с манифестацией ОМЛ на фоне коронавирусной инфекции COVID-19. Динамическое улучшение состояния пациентки на фоне лечения коронавирусной инфекции COVID-19 и постепенное развитие клинических проявлений с улучшением общего состояния пациентки вызвало трудности в определении направления для диагностического поиска.

Заключение

Пациентка с острым миелоидным лейкозом переносила коронавирусную инфекцию COVID-19 в тяжелой форме с развитием пневмонии и тяжелой дыхательной недостаточности. Приведенный клинический пример показывает, что коронавирусная инфекция COVID-19 может протекать тяжело у подростков с ОМЛ, искажая клинические проявления последнего и тем самым затрудняя диагностический поиск.

Литература:

1. L.Fianchi, Del Principe M.I., Cabirta A. COVID-19 in adult acute myeloid leukemia patients: a long-term follow-up study from the European Hematology Association survey (EPI-

COVIDENA) // *Haematologica*. — 2023. №108(1). P. 22-33. [Электронный ресурс]. — URL: <https://www.haematologica.org/article/view/haematol.2022.280847> (дата обращения 20.01.2023)

2. Fagundes E.M., Neto N.N., Caldas L.M. Mortality by COVID-19 in adults with acute myeloid leukemia: a survey with hematologists in Brazil // *Ann Hematol*. — 2022. № 101(4). P.923-925. [Электронный ресурс]. — URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-021-04659-w> (дата обращения: 20.01.2023).

3. Юдицкий, А.Д. Ранняя диагностика острого лимфобластного лейкоза у детей / А.Д. Юдицкий, Л.С. Исакова, Е.В. Елисеева // *БМИК*. — 2015. — № 8. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rannaya-diagnostika-ostrogo-limfoblastnogo-leykoza-u-detey> (дата обращения: 05.02.2023).

4. Информационный портал медработников «Медицинский вестник» [Электронный ресурс]. — URL: <https://medvestnik.by/konspektvracha/ostryj-mieloidnyj-lejkoz-u-detey> (дата обращения 10.02.23)

5. Patel P.A., Lapp S.A., Grubbs G. Immune responses and therapeutic challenges in paediatric patients with new-onset acute myeloid leukaemia and concomitant COVID-19 // *Br J Haematol*. — 2021. №194(3). P.549-553. [Электронный ресурс]. — URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.17517> (дата обращения: 20.01.2023).

6. Нагорная, Н.В. Острый лейкоз у детей / Н.В. Нагорная [и др.] // *ЗР*. — 2013. — № 2 (45). — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostryj-leykoz-u-detey-1> (дата обращения: 20.01.2023).

7. Barkhordar M, Rostami FT, Yaghmaie M. Spontaneous Complete Remission of Acute Myeloid Leukemia in the Absence of Disease-Modifying Therapy following Severe Pulmonary Involvement by Coronavirus Infectious Disease-19// *Case Rep Hematol*. 2022 URL: <https://www.hindawi.com/journals/crnhem/2022/2603607/> (дата обращения: 20.01.2023).

8. Владимирова, С.Г. Нарушения свертывания крови у взрослых больных с впервые выявленным острым лейкозом / С.Г. Владимирова [и др.] // Геморрагические диатезы, тромбозы, тромбофилии. — 2014. — № 1. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-svertyvaniya-krovi-u-vzroslyh-bolnyh-s-vpervye-vyyavlennym-ostrym-leykozom> (дата обращения: 20.02.2023).

References

1. L.Fianchi, Del Principe M.I., Cabirta A. COVID-19 in adult acute myeloid leukemia patients: a long-term follow-up

study from the European Hematology Association survey (EPI-COVIDENA) // *Haematologica*. — 2023. №108(1). P. 22-33. [Elektronnyy resurs]. — URL: <https://www.haematologica.org/article/view/haematol.2022.280847> (data obrashcheniya 20.01.2023)

2. Fagundes E.M., Neto N.N., Caldas L.M. Mortality by COVID-19 in adults with acute myeloid leukemia: a survey with hematologists in Brazil // *Ann Hematol*. — 2022. № 101(4). P.923-925. [Elektronnyy resurs]. — URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-021-04659-w> (data obrashcheniya: 20.01.2023).

3. Yuditskiy A.D., Isakova L.S., Yeliseyeva E.V. Rannaya diagnostika ostrogo limfoblastnogo leykoza u detey // *БМИК*. 2015. №8. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rannaya-diagnostika-ostrogo-limfoblastnogo-leykoza-u-detey> (data obrashcheniya: 05.02.2023).

4. Informatsionnyy portal medrabotnikov «Meditsinskiy vestnik» [Elektronnyy resurs]. — URL: <https://medvestnik.by/konspektvracha/ostryj-mieloidnyj-lejkoz-u-detey> (data obrashcheniya 10.02.23)

5. Patel P.A., Lapp S.A., Grubbs G. Immune responses and therapeutic challenges in paediatric patients with new-onset acute myeloid leukaemia and concomitant COVID-19 // *Br J Haematol*. — 2021. №194(3). P.549-553. [Elektronnyy resurs]. — URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.17517> (data obrashcheniya: 20.01.2023).

6. Nagornaya N.V., Vil'chevskaya E.V., Dudchak A.P., Bordyugova E.V., Marchenko E.N. Ostryj leykoz u detey // *ZR*. 2013. №2 (45). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostryj-leykoz-u-detey-1> (data obrashcheniya: 20.01.2023).

7. Barkhordar M, Rostami FT, Yaghmaie M. Spontaneous Complete Remission of Acute Myeloid Leukemia in the Absence of Disease-Modifying Therapy following Severe Pulmonary Involvement by Coronavirus Infectious Disease-19// *Case Rep Hematol*. 2022 URL: <https://www.hindawi.com/journals/crnhem/2022/2603607/> (data obrashcheniya: 20.01.2023).

8. S.G.Vladimirova, L.N.Tarasova, I.A.Dokshina, V.V.Cherepanova, G.N.Mustafina Narusheniya svertyvaniya krovi u vzroslykh bol'nykh s vpervye vyyavlennym ostrym leykozom // *Gemorragicheskiye diatezy, trombozy, trombofilii*. 2014. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-svertyvaniya-krovi-u-vzroslyh-bolnyh-s-vpervye-vyyavlennym-ostrym-leykozom> (data obrashcheniya: 20.02.2023).

Авторский коллектив:

Комиссарова Анна Юрьевна — ассистент кафедры инфекционных болезней Гомельского государственного медицинского университета, магистр наук; тел.: +375(44)771-51-19, e-mail: annakomsi@gmail.com

Тумаш Оксана Леонидовна — доцент кафедры инфекционных болезней Гомельского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +375(29)738-53-05, e-mail: tumash_ox@mail.ru