

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-151-157
УДК 616.155.392+616.9]-08

Для цитирования: Александрова Т.Н., Мулина И.И., Ядрихинская В.Н., Прядезникова А.М., Санникова А.Н., Парфенова С.Н., Соловьева И.Е., Терехова Л.Д., Григорьев Г.И. Клинический случай успешного лечения инфекции COVID-19 в дебюте В-клеточного острого лимфобластного лейкоза. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(6): 151–157. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-151-157

For citation: Aleksandrova T.N., Mulina I.I., Yadrkhinskaya V.N., Pryadeznikova A.M., Sannikova A.N., Parfenova S.N., Solovieva I.E., Terekhova L.D., Grigoriev G.I. Clinical case of successful treatment of COVID-19 infection manifested with B-cell acute lymphoblastic leukemia. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(6): 151–157. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-151-157

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ COVID-19 В ДЕБЮТЕ В-КЛЕТОЧНОГО ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА

Т.Н. Александрова¹, И.И. Мулина¹, В.Н. Ядрихинская², А.М. Прядезникова¹,
А.Н. Санникова¹, С.Н. Парфенова¹, И.Е. Соловьева¹, Л.Д. Терехова¹,
Г.И. Григорьев¹

ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины»,
г. Якутск, Россия¹

Россия, 677000, г. Якутск, Сергеляхское шоссе, 4 км. E-mail: alexandrova_tuyara@mail.ru¹

ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»,
г. Якутск, Россия²

Россия, 677000, г. Якутск, ул. Ойунского, 27²

Аннотация

Актуальность. Новая коронавирусная инфекция в настоящий момент представляет глобальную угрозу. Больные онкологическими заболеваниями представляют группу риска инфицирования новой коронавирусной инфекцией, а также тяжелого течения и высокой летальности. **Описание клинического случая.** Представлен опыт лечения больного молодого возраста, у которого одновременно диагностированы новая коронавирусная инфекция и В-клеточный острый лимфобластный лейкоз. После верификации морфологического и иммунофенотипического варианта лейкоза была начата программная терапия по протоколу «ОЛЛ-2009» на фоне противовирусных, антибактериальных препаратов и заместительной терапии иммуноглобулинами. Развившаяся на фоне цитостатического лечения нейтропения привела к резкому ухудшению состояния с прогрессированием поражения легких и дыхательной недостаточности, что потребовало отмены введения цитостатических препаратов и перевода в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии. Далее в условиях реанимационного отделения продолжена терапия дексаметазоном, а также массивная антибактериальная, противогрибковая терапия. В связи с увеличением поражения легких до 75 % и нарастанием дыхательной недостаточности начата неинвазивная вентиляция легких. На фоне проведенных мероприятий достигнута клинко-гематологическая ремиссия с восстановлением показателей гемограммы и последующим регрессом пневмонии. Однако наблюдалась длительная персистенция вируса в организме, в связи с чем тактика лечения острого лимфобластного лейкоза была пересмотрена. По рекомендации федерального центра пациент был переведен на поддерживающую терапию меркаптопурином и метотрексатом. После элиминации вируса на 56-й день от инициального положительного теста программная терапия продолжена согласно протоколу «ОЛЛ-2009». **Заключение.** Тактика лечения больных онкологическими заболеваниями, в том числе гемобластомами, в период пандемии должна подбираться индивидуально с оценкой потенциальной пользы и риска развития жизнеугрожающих осложнений.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, COVID-19, инфекционные осложнения.

CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF COVID-19 INFECTION MANIFESTED WITH B-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

T.N. Aleksandrova¹, I.I. Mulina¹, V.N. Yadrikhinskaya², A.M. Pryadeznikova¹,
A.N. Sannikova¹, S.N. Parfenova¹, I.E. Solovieva¹, L.D. Terekhova¹,
G.I. Grigoriev¹

Republic Hospital № 1 – National Center of Medicine, Yakutsk, Russia¹
4 km, Sergelyakhskoye shosse, Yakutsk, 677000, Russia¹
E-mail: alexandrova_tuyara@mail.ru¹
M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia²
27, Oyunskogo str., Yakutsk, 677000, Russia²

Abstract

Background. The novel Corona virus disease 2019 (COVID-19) is currently a global threat. Cancer patients constitute a group that is at high risk of COVID-19 infection with a more severe disease course and higher mortality rate. **Case description.** We report a case of COVID-19 occurring concurrently with B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL) in a young male patient. After verification of the morphological and immunophenotypic profiles of leukemia, the patient received ALL treatment (ALL-2009 protocol) with concurrent administration of antiviral and antibacterial drugs, as well as immunoglobulin replacement therapy. Neutropenia caused by cytostatic treatment led to the progression of lung damage and respiratory failure, which required the withdrawal of cytostatic drugs. The patient was transferred to the Intensive Care Department, where dexamethasone therapy as well as antibacterial and antifungal therapy was continued. Since the lung damage reached 75 % and respiratory failure began to increase, non-invasive ventilation of the lungs was started. Clinical and hematological remission with hematologic recovery and subsequent pneumonia regression was achieved. However, long-term persistence of the virus was observed, and therefore the strategy for treating acute lymphoblastic leukemia was revised. Maintenance therapy with mercaptopurine and methotrexate was administered. After elimination of the virus on the 56th day from the initial positive test, therapy according to the ALL-2009 protocol was continued. **Conclusion.** The tactics of treating cancer patients with hemoblastosis during a pandemic should be selected individually with an assessment of the potential benefits and risk of life-threatening complications.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, COVID-19, infections.

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), представляющая в настоящий момент глобальную угрозу, впервые зарегистрирована в конце декабря 2019 г. в провинции Ухань, Китай. Первые случаи «пневмонии неизвестной этиологии» характеризовались лихорадкой $\geq 38^\circ\text{C}$, рентгенологическими признаками пневмонии, низким/нормальным количеством лейкоцитов, лимфопенией и отсутствием ответа на стандартную антибактериальную терапию [1]. Секвенирование генома вируса, выделенного из бронхоальвеолярного лаважа больных с атипичной пневмонией, позволило идентифицировать новую коронавирусную инфекцию, названную 2019-nCoV [2]. Впоследствии Международный комитет по таксономии вирусов классифицировал новую коронавирусную инфекцию как SARS-CoV-2 [3]. С марта 2020 г. инфекция носит характер пандемии, затронувшей более 200 стран. По официальным данным, в настоящее время количество инфицированных лиц по всему миру превышает 120 млн, летальных исходов – 2 млн [4]. Больные онколо-

гическими заболеваниями представляют группу риска инфицирования COVID-19 вследствие иммуносупрессивного состояния, вызванного как основным заболеванием, так и противоопухолевым лечением [5]. Кроме того, доказано, что среди больных онкологическими заболеваниями выше риск тяжелого течения заболевания и летальных исходов [6].

Представляем **клинический случай** успешного одновременного лечения COVID-19 и впервые выявленного В-клеточного острого лимфобластного лейкоза.

Мужчина, 29 лет, считает себя больным с 15 сентября 2020 г., когда впервые во время командировки за пределы России стали беспокоить общая слабость и головокружение. 22.09.20 во время обследования у терапевта выявлены бледность периферической крови (лейкоциты – $13 \times 10^9/\text{л}$, бласты – 79 %), анемия тяжелой степени (эритроциты – $0,71 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 26 г/л) и тромбоцитопения (тромбоциты – $42 \times 10^9/\text{л}$). Экстренно госпитализирован в терапевтическое отделение, где была проведена гемотрансфузион-

ная симптоматическая терапия. Далее пациент направлен на обследование и лечение по месту жительства.

На первичном приеме у гематолога по месту жительства (5.10.20) сохраняются жалобы на выраженную слабость, головокружение, появились одышка при малейшей физической нагрузке и снижение остроты зрения. В гемограмме выявлены лейкопения – $2,6 \times 10^9/\text{л}$ (бласты – 43 %, палочкоядерные нейтрофилы – 3 %, сегментоядерные нейтрофилы – 5 %, лимфоциты – 48 %, моноциты – 1 %), анемия тяжелой степени (эритроциты – $1,01 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 25 г/л, гематокрит – 6,8 %), нарастание тромбоцитопении до $8 \times 10^9/\text{л}$. Пациент в экстренном порядке госпитализирован в обсервационное отделение, с предварительным забором мазков из рото- и носоглотки на исследование РНК SARS-CoV-2 методом обратной транскриптазно-полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР). При поступлении состояние тяжелое (по шкале ECOG – 3), отмечались тяжелый анемический, геморрагический синдромы и лихорадка без видимых очагов инфекции. При осмотре: желтушность кожных покровов, петехиальные геморрагические высыпания на нижних конечностях, повышение температуры тела до $37,5^\circ\text{C}$, тахипноэ до 22 в мин и тахикардия до 110 в мин. В первые сутки госпитализации на основании данных морфологического, иммунофенотипического анализов костного мозга верифицирован диагноз В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (В-ОЛЛ), ранний пре-В вариант с подчелюстной, подмышечной, паховой лимфаденопатией и гепатоспленомегалией. По данным миелограммы на фоне гипоклеточного пунктата отмечается увеличение числа бластных клеток до 21,5 % с редукцией нормальных ростков кроветворения. В биохимическом анализе крови выявлено повышение уровня ЛДГ до 776,8 Ед/л (норма – 0–250), ферри-

тина до 542,87 мкг/л (норма – 20–250). Уровень С-реактивного белка (СРБ) в пределах референсных значений. Стандартное цитогенетическое исследование костного мозга выявило моносомию по хромосоме 8 и 20 в размере трех метафазных пластинок, а также моносомию по хромосомам Y, 7, 11, 16 в единичном варианте. Транслокация (9; 22) методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) не обнаружена. Цитоз в ликворе – 1 кл/мкл. При осмотре глазного дна выявлено преретинальное кровоизлияние слева. В тот же период получен положительный результат ПЦР на COVID-19 со значением порогового цикла (Ct) 20,81, свидетельствующим о высокой вирусной нагрузке. По данным КТ от 5.10.20 на момент госпитализации свежих очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено.

С 07.10.20, согласно рекомендациям гематологии Минздрава России, больному начата предфаза по протоколу ОЛЛ-2009 с дексаметазоном в дозе 10 мг/м². При этом введение химиопрепаратов (даунорубицин, винкристин) рекомендовано начать с 15-го дня протокола. Одновременно, согласно актуальной версии временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 8.1 от 01.10.20), инициирована терапия COVID-19 препаратом фавипиравир, эмпирическая антибактериальная терапия (цефоперазон/сульбактам) [7]. Проводились внутривенное введение иммуноглобулина, трансфузии компонентов крови и профилактика тромботических осложнений. На фоне проведенных мероприятий достигнута стойкая нормализация температуры тела.

На 5-й день предфазы наблюдалось развитие лейкопении до $0,9 \times 10^9/\text{л}$ с абсолютным числом нейтрофилов $0,4 \times 10^9/\text{л}$ (рис. 1). На 8-й день протокола по результатам контрольной миелограм-

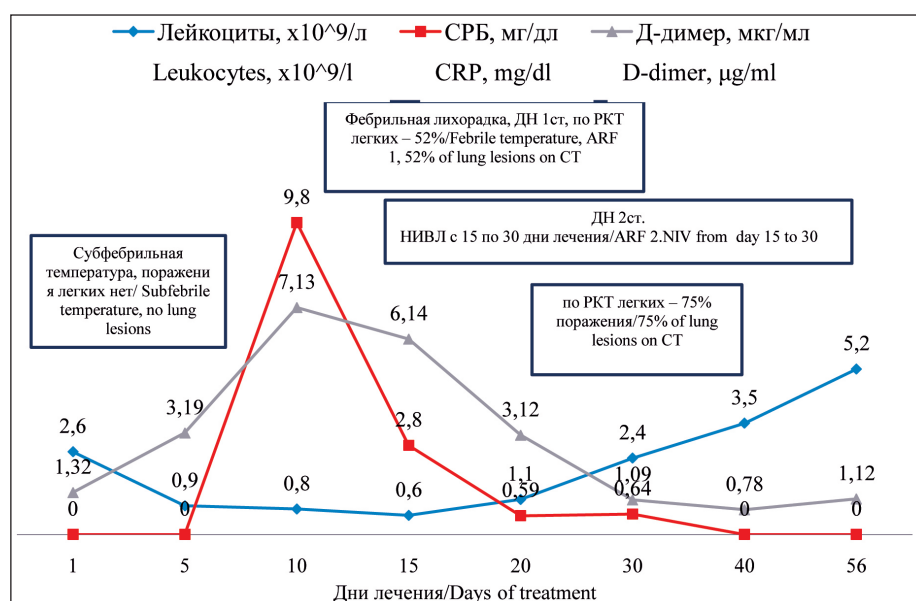


Рис. 1. Динамика клинико-лабораторных показателей на фоне лечения. Примечания: СРБ – С-реактивный белок; РКТ – рентгеновская компьютерная томография; ДН – дыхательная недостаточность; НИВЛ – неинвазивная искусственная вентиляция легких

Pic. 1. Dynamic changes of clinical and laboratory findings during treatment. Notes: CRP – C-reactive protein; CT – computed tomography; ARF – acute respiratory failure; NIV – non-invasive ventilation

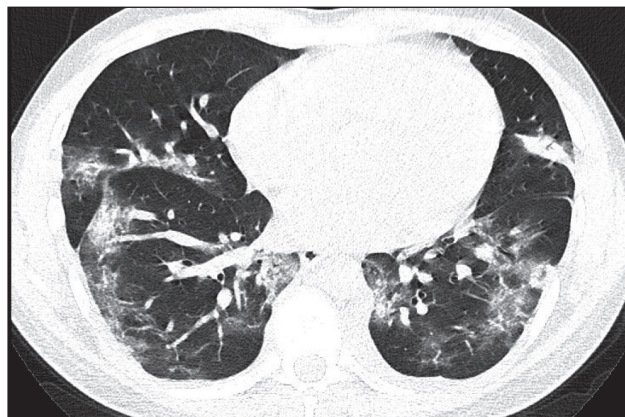


Рис. 2. РКТ легких от 17.10.20
Pic. 2. CT of the chest performed 17.10.20

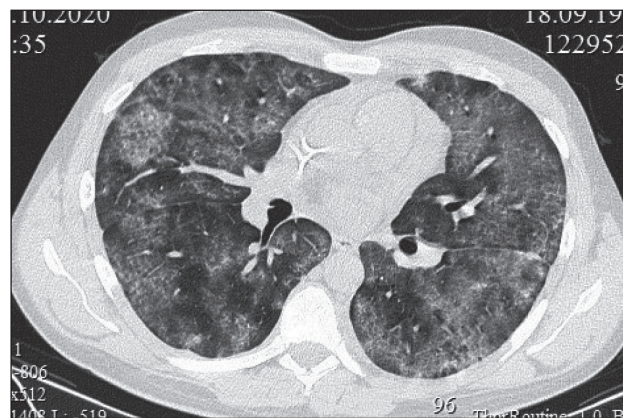


Рис. 3. РКТ легких от 27.10.20
Pic. 3. CT of the chest performed 27.10.20

мы сохраняется бластная инфильтрация костного мозга до 48 %. В дальнейшем на фоне развившейся нейтропении отмечается ухудшение состояния – появление фебрильной лихорадки, сухого кашля и признаков дыхательной недостаточности (ДН) (тахипноэ до 24 в мин, снижение сатурации кислорода (SpO_2) до 93–95 %). ПЦР на SARS-CoV-2 от 16.10.20 – положительный. На 13-й день (18.10.20) от инициального положительного теста по данным КТ легких выявлены обширные сливные зоны уплотнения легочной ткани по типу матового стекла с признаками утолщения внутридолькового интерстиция с объемом поражения – 52 % (рис. 2). В общем анализе крови – трехростковая цитопения (лейкоциты – $0,8 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин – 74 г/л, тромбоциты – $37 \times 10^9/\text{л}$). Наблюдается повышение уровней маркеров воспаления: ферритин – 697,44 мкг/л, СРБ – 9,80 мг/дл (норма – 0–0,5). Коагулограмма: протромбиновый индекс – 78,87 %, фибриноген 18,05, МНО 1,20, протромбиновое время – 13,40, АЧТВ – 27,20 сек, Д-димер – 7,48 мкг/мл, антипротромбин-III – 108 %. Уровень ЛДГ – 582,90 Ед/л. Микробиологические исследования из различных локусов не выявили роста патологической флоры. Учитывая отрицательную динамику, введение химиопрепаратов (даунорубицин, винкристин) на 15-й день отменено, продолжена терапия дексаметазоном и профилактика нейролейкоза. Кроме того, в связи с высокой вероятностью присоединения бактериальной и грибковой инфекции эскалирована противомикробная терапия – меропенем в комбинации с микафунгином. Дополнительно проведена трансфузия 1 дозы антиковидной плазмы и начата кислородная поддержка увлажненным кислородом через биназальные каниюли. Несмотря на проведенные мероприятия, отмечалось прогрессирование ДН, обусловленное острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Появилась одышка в покое с частотой дыхательных движений (ЧДД) до 30 в мин, рвота съеденной пищей, носовое кровотечение. Зафиксированы снижение SpO_2 до 80 %

на фоне инсуффляции увлажненного кислорода, тахикардия до 124 в мин и повышение АД до 150/88 мм рт. ст. В связи с прогрессирующей ДН 20.10.20. пациент переведен в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, где начата неинвазивная искусственная вентиляция легких (НИВЛ).

На фоне проведенных мероприятий отмечается нормализация температуры тела и уровня СРБ, однако сохраняется ДН, требующая проведения НИВЛ. По данным РКТ легких от 27.10.20 отмечено прогрессирование поражения легких до 75 %, появление двустороннего плеврального выпота и выпота в полости перикарда (рис. 3). ПЦР на SARS-CoV-2 от 27.10.20 – положительный. В связи с выявленной отрицательной динамикой к лечению эмпирически добавлен ванкомицин.

С 03.11.20 отмечается постепенное восстановление показателей периферической крови с регрессом ДН и отменой НИВЛ. По результатам контрольной миелограммы (11.11.20) констатируется достижение клинко-гематологической ремиссии (бластные клетки – 1,25 %). 15.11.20 в связи с клиническим улучшением завершен курс антибактериальной, противогрибковой терапии, однако наблюдалась длительная персистенция вируса SARS-CoV-2 в пробах из рото- и носоглотки. В качестве возможной терапевтической тактики обсуждался вопрос повторной трансфузии антиковидной плазмы, однако 25.11.20 у пациента выявлена выработка антител к SARS-CoV2 (IgM – 15,07, IgG – 16,83), в связи с чем принято решение продолжить программную терапию ОЛЛ.

Больной повторно консультирован в НМИЦ гематологии Минздрава России, рекомендовано начало поддерживающей терапии меркаптопурином в дозе $25 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{день}$ внутрь ежедневно, метотрексат – $30 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутривенно 1 раз в нед. Поддерживающая терапия начата 17.11.20, 30.11.20 впервые получен отрицательный результат ПЦР на SARS-CoV-2. На контрольной КТ легких (11.12.20) отмечено уменьшение ранее

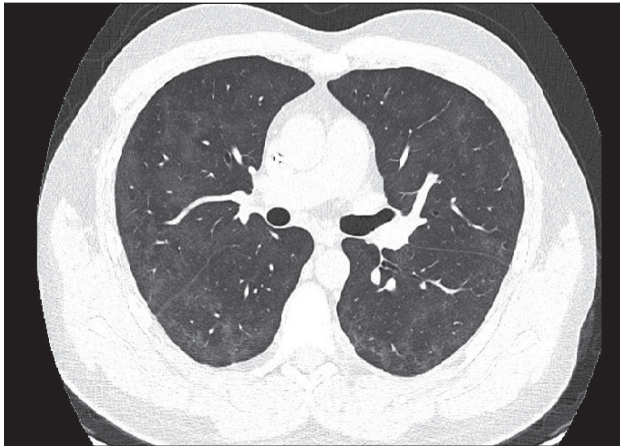


Рис. 4. РКТ легких от 11.12.20
Pic. 4. CT of the chest performed 11.12.20

выявляемых воспалительных изменений (рис. 4), с 16.12.20 пациенту продолжена терапия в соответствии с протоколом ОЛЛ-2009 с I фазы индукции ремиссии.

Обсуждение

Данное клиническое наблюдение описывает случай длительной персистенции вируса SARS-CoV-2 у больного В-клеточным ОЛЛ в течение 56 дней с момента инициального положительного теста. Клинические симптомы, наблюдавшиеся в дебюте (повышение температуры тела, слабость, одышка), были неспецифическими, характерными как для COVID-19, так и для острого лейкоза.

Тактика индукционной терапии ОЛЛ на фоне активной COVID-19 инфекции должна определяться индивидуально. К сожалению, на сегодняшний день единых рекомендаций по выбору режима химиотерапии не существует. В описанном клиническом случае на момент диагностики двух конкурирующих заболеваний инфекция COVID-19 протекала без поражения легких, поэтому принято решение инициировать программную терапию по протоколу ОЛЛ-2009. Однако в дальнейшем наблюдалось прогрессирующее ухудшение состояния с развитием двусторонней полисегментарной пневмонии и ОРДС, что потребовало отмены программной химиотерапии.

Согласно литературным данным, среднее время вирусывыделения в общей популяции составляет 18,4 дня [8], однако случаи отсроченной

элиминации вируса не являются редкими [9–11]. Больные онкологическими заболеваниями, в том числе гемобластомами, представляют группу риска тяжелого течения COVID-19. Установлено, что показатели смертности онкогематологических больных превышают аналогичные показатели в общей популяции почти в 4 раза. По результатам многоцентрового ретроспективного когортного исследования (n=536) продемонстрировано, что у онкогематологических больных в 50 % случаев наблюдалось среднее тяжелое течение COVID-19, в 36 % – тяжелое и в 14 % – крайне тяжелое [12]. Кроме того, дисфункция иммунной системы у этой группы больных создает условия для длительной репликации вируса [11]. В крупномасштабном итальянском исследовании продемонстрировано, что длительность выделения вируса прямо коррелирует с уровнем вирусной нагрузки на момент первичного тестирования [13]. К другим факторам, ассоциированным с длительным вирусывыделением, относят тяжелое течение заболевания [8], высокую лихорадку и лечение глюкокортикостероидами [14].

Дексаметазон является важным компонентом лечения ОЛЛ. Европейское общество по трансплантации костного мозга при лечении больных ОЛЛ с конкурирующей COVID-19 инфекцией рекомендует назначение адекватных доз ГКС, особенно на этапах предфазы, индукции и консолидации ремиссии [15]. С одной стороны, применение дексаметазона у данного больного в краткие сроки позволило стабилизировать показатели периферической крови, уменьшить объем трансфузионной поддержки, а в дальнейшем было констатировано становление клинко-гематологической ремиссии. С другой – длительное применение ГКС, вероятно, является одним из факторов риска длительной персистенции вируса [16] и присоединения бактериальной и/или грибковой инфекции. Тем не менее с восстановлением уровня лейкоцитов отмечены четкая тенденция к клиническому улучшению и снижение уровня острофазовых маркеров воспаления.

Заключение

Применение адекватных доз дексаметазона у больных с впервые выявленным ОЛЛ и активной инфекцией COVID-19 тяжелого течения может являться основой для дальнейшей системной химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y., Ren R., Leung K.S.M., Lau E.H.Y., Wong J.Y., Xing X., Xiang N., Wu Y., Li C., Chen Q., Li D., Liu T., Zhao J., Liu M., Tu W., Chen C., Jin L., Yang R., Wang Q., Zhou S., Wang R., Liu H., Luo Y., Liu Y., Shao G., Li H., Tao Z., Yang Y., Deng Z., Liu B., Ma Z., Zhang Y., Shi G., Lam T.T.Y., Wu J.T., Gao G.F., Cowling B.J., Yang B., Leung G.M., Feng Z. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. N Engl J Med. 2020 Mar 26; 382(13): 1199–1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
2. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., Zhao X., Huang B., Shi W., Lu R., Niu P., Zhan F., Ma X., Wang D., Xu W., Wu G.,

Gao G.F., Tan W.; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020 Feb 20; 382(8): 727–33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.

3. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol. 2020 Apr; 5(4): 536–44. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z.

4. Каприн А.Д., Гамеева Е.В., Поляков А.А., Корниецкая А.Л., Рубцова Н.А., Феденко А.А. Влияние пандемии COVID-19 на онкологическую практику. Сибирский онкологический журнал. 2020;

19(3): 5–22. [Kaprin A.D., Gameeva E.V., Polyakov A.A., Kormietskaya A.L., Rubtsova N.A., Feden-ko A.A. Impact of the COVID-19 pandemic on the oncological practice. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(3): 5–22. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-3-5-22.

5. Liang W., Guan W., Chen R., Wang W., Li J., Xu K., Li C., Ai Q., Lu W., Liang H., Li S., He J. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020 Mar; 21(3): 335–7. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.

6. Shimozaki K., Nakayama I., Takahara D. A Practical Approach to the Management of Patients with Gastrointestinal Cancer during the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic-What Can Medical Oncologists Do? *Gan To Kagaku Ryoho.* 2021 Aug; 48(8): 1000–6.

7. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 8.1 (дата обращения: 01.10.2020). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/000/052/219/original/Временные_MP_COVID-19_%28v.8.1_%29.pdf?1601561462. [Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)» Version 8.1 URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/000/052/219/original/Временные_MP_COVID-19_%28v.8.1_%29.pdf?1601561462. (cited 01.10.2020). (in Russian)].

8. Fontana L.M., Villamagna A.H., Sikka M.K., McGregor J.C. Understanding viral shedding of severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2): Review of current literature. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2021 Jun; 42(6): 659–68. doi: 10.1017/ice.2020.1273.

9. Wang J., Hang X., Wei B., Li D., Chen F., Liu W., Yang C., Miao X., Han L. Persistent SARS-CoV-2 RNA positivity in a patient for 92 days after disease onset: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2020 Aug 21; 99(34): e21865. doi: 10.1097/MD.00000000000021865.

10. Li N., Wang X., Lv T. Prolonged SARS-CoV-2 RNA shedding: not a rare phenomenon. *J Med Virol.* 2020 Nov; 92: 2286–7. DOI:10.1002/jmv.25952.

11. Avanzato V.A., Matson M.J., Seifert S.N., Pryce R., Williamson B.N., Anzick S.L., Barbican K., Judson S.D., Fischer E.R., Martens C., Bowden T.A., de Wit E., Riedo F.X., Munster V.J. Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer. *Cell.* 2020 Dec 23; 183(7): 1901–12.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.049.

12. Passamonti F., Cattaneo C., Arcaini L., Bruna R., Cavo M., Merli F., Angelucci E., Krampera M., Cairoli R., Della Porta M.G., Frac-

chiolla N., Ladetto M., Gambacorti Passerini C., Salvini M., Marchetti M., Lemoli R., Molteni A., Busca A., Cuneo A., Romano A., Giuliani N., Galimberti S., Corso A., Morotti A., Falini B., Billio A., Gherlinzoni F., Visani G., Tisi M.C., Tafuri A., Tosi P., Lanza F., Massaia M., Turrini M., Ferrara F., Gurrieri C., Vallisa D., Martelli M., Derenzini E., Guarini A., Conconi A., Cuccaro A., Cudillo L., Russo D., Ciambelli F., Scatolin A.M., Luppi M., Selleri C., Ortu La Barbera E., Ferrandina C., Di Renzo N., Olivieri A., Bocchia M., Gentile M., Marchesi F., Musto P., Federici A.B., Candoni A., Venditti A., Fava C., Pinto A., Galieni P., Rigacci L., Armiento D., Pane F., Oberti M., Zappasodi P., Visco C., Franchi M., Grossi P.A., Bertù L., Corrao G., Pagano L., Corradini P.; ITA-HEMA-COV Investigators. 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 Oct; 7(10): e737–e745. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30251-9.

13. Danzetta M.L., Amato L., Cito F., Di Giuseppe A., Morelli D., Savini G., Mercante M.T., Lorusso A., Portanti O., Puglia I., Monaco F., Casaccia C., Di Gennaro A., Testa L., Migliorati G., D'Alterio N., Calistri P. SARS-CoV-2 RNA Persistence in Naso-Pharyngeal Swabs. *Microorganisms.* 2020 Jul 26; 8(8): 1124. doi: 10.3390/microorganisms8081124.

14. Li T.Z., Cao Z.H., Chen Y., Cai M.T., Zhang L.Y., Xu H., Zhang J.Y., Ma C.H., Liu Y., Gao L.J., Duan Z.H., Mou D.L., Liang L.C. Duration of SARS-CoV-2 RNA shedding and factors associated with prolonged viral shedding in patients with COVID-19. *J Med Virol.* 2021 Jan; 93(1): 506–12. doi: 10.1002/jmv.26280.

15. Brissot E., Labopin M., Baron F., Bazarbachi A., Bug G., Ciceri F., Esteve J., Giebel S., Gillece M.H., Gorin N.C., Lanza F., Peric Z., Ruggeri A., Sanz J., Savani B.N., Schmid C., Shouval R., Spyridonidis A., Versluis J., Nagler A., Mohty M. Management of patients with acute leukemia during the COVID-19 outbreak: practical guidelines from the acute leukemia working party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Mar; 56(3): 532–5. doi: 10.1038/s41409-020-0970-x.

16. Phillips L., Pavisic J., Kaur D., Dorrello N.V., Broglie L., Hijiya N. Successful management of SARS-CoV-2 acute respiratory distress syndrome and newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* 2020 Sep 22; 4(18): 4358–61. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002745.

Поступила/Received 16.03.2021

Принята в печать/Accepted 16.06.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Александрова Туйара Никоновна, врач-гематолог, отделение гематологии Клинического центра ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины» (г. Якутск, Россия). E-mail: alexandrova_tuyara@mail.ru. SPIN-код: 6224-8800. Researcher ID: R-1072-2018. Author ID (РИНЦ): 933523. ORCID: 0000-0002-9940-961X.

Мулина Инна Ивановна, заведующая отделением гематологии Клинического центра ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины» (г. Якутск, Россия).

Ядрихинская Вера Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» (г. Якутск, Россия). SPIN-код: 5257-7199.

Прядезникова Алина Михайловна, врач-гематолог, отделение гематологии Клинического центра ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины» (г. Якутск, Россия).

Санникова Анна Николаевна, врач-гематолог, отделение гематологии Клинического центра ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины» (г. Якутск, Россия).

Парфенова Светлана Николаевна, врач-гематолог, отделение гематологии Клинического центра ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины» (г. Якутск, Россия).

Соловьева Ирина Еремеевна, врач-гематолог, отделение гематологии Клинического центра ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины» (г. Якутск, Россия).

Терехова Лена Дмитриевна, врач-гематолог, отделение гематологии Клинического центра ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины» (г. Якутск, Россия).

Григорьев Геннадий Иванович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Клинического центра ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины» (г. Якутск, Россия).

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Александрова Туйара Никоновна: обзор публикаций по теме статьи, анализ клинического случая, написание текста рукописи.

Мулина Инна Ивановна: разработка дизайна исследования, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Ядрихинская Вера Николаевна: критический пересмотр и утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Прядежникова Алина Михайловна: обзор публикаций по теме статьи.

Санникова Анна Николаевна: обзор публикаций по теме статьи.

Парфенова Светлана Николаевна: анализ клинического случая.

Соловьева Ирина Еремеевна: анализ клинического случая.

Терехова Лена Дмитриевна: анализ клинического случая.

Григорьев Геннадий Иванович: анализ клинического случая.

ABOUT THE AUTHORS

Tuiara N. Aleksandrova, MD, Hematologist, Department of Hematology, Clinical Center, Republic Hospital № 1 – National Center of Medicine (Yakutsk, Russia). E-mail: alexandrova_tuyara@mail.ru. SPIN-код: 6224-8800. Researcher ID: R-1072-2018. Author ID (РИИД): 933523. ORCID: 0000-0002-9940-961X.

Inna I. Mulina, MD, Head of Hematology Department, Clinical Center, Republic Hospital № 1 – National Center of Medicine (Yakutsk, Russia).

Vera N. Yadrikhinskaya, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Occupational Diseases and Clinical Pharmacology, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University (Yakutsk, Russia). SPIN-код: 5257-7199. Author ID: 641483.

Alina M. Pryadeznikova, MD, Hematologist, Department of Hematology, Clinical Center, Republic Hospital № 1 – National Center of Medicine (Yakutsk, Russia).

Anna N. Sannikova, MD, Hematologist, Department of Hematology, Clinical Center, Republic Hospital № 1 – National Center of Medicine (Yakutsk, Russia).

Svetlana N. Parfenova, MD, Hematologist, Department of Hematology, Clinical Center, Republic Hospital № 1 – National Center of Medicine (Yakutsk, Russia).

Irina E. Solovieva, MD, Hematologist, Department of Hematology, Clinical Center, Republic Hospital № 1 – National Center of Medicine (Yakutsk, Russia).

Lena D. Terekhova, MD, Hematologist, Department of Hematology, Clinical Center, Republic Hospital № 1 – National Center of Medicine (Yakutsk, Russia).

Gennady I. Grigoriev, MD, PhD, Head of Department of Anesthesiology and Intensive Care, Clinical Center, Republic Hospital №1 – National Center of Medicine (Yakutsk, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Tuiara N. Aleksandrova: review of literature, data analysis, drafting of the manuscript.

Inna I. Mulina: study conception and design, approval of final version of manuscript for publication.

Vera N. Yadrikhinskaya: critical review, approval of final version of manuscript for publication.

Alina M. Pryadeznikova: review of literature.

Anna N. Sannikova: review of literature.

Svetlana N. Parfenova: data analysis.

Irina E. Solovieva: data analysis.

Lena D. Terekhova: data analysis.

Gennady I. Grigoriev: data analysis.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.