

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-89-99

# Особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей с онкологическими, онкогематологическими и тяжелыми иммунологическими заболеваниями. Опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Г.Г. Солопова, Е.В. Цыганова, А.В. Кондрашова, Г.Н. Гордеева, Е.В. Розанцева, С.В. Бегунова, К.А. Воронин, А.О. Копосова, Г.А. Новичкова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Учитывая недостаточное количество данных по течению COVID-19 у иммунокомпрометированных детей на территории Российской Федерации, в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Центр) было проведено исследование, посвященное изучению особенностей клиники, факторов риска и исходов новой коронавирусной инфекции у детей с онкогематологическими заболеваниями. В ретроспективно-проспективное, нерандомизированное и неинтервенционное исследование были включены дети до 18 лет с онкологическими, онкогематологическими заболеваниями, а также с первичными иммунодефицитными синдромами (ПИДС), проходившие лечение в Центре с апреля 2020 г. по октябрь 2021 г. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Инфекция COVID-19 была установлена методом полимеразной цепной реакции и классифицирована на бессимптомную, легкую, среднетяжелую, тяжелую и крайне тяжелую формы. В исследование включены 89 пациентов с медианой возраста 9,7 года и практически равным соотношением мальчиков и девочек (1,1:1). Преимущественно инфицирование пациентов происходило в семейном кластере (74%). Основными заболеваниями были гемобластозы (43,8%), солидные опухоли (33,7%), ПИДС (14,6%). Наиболее частыми клиническими проявлениями были лихорадка (29%) и респираторная симптоматика (47%). В 79% случаев новая коронавирусная инфекция протекала бессимптомно или в легкой форме, тогда как в 21% в среднетяжелой (16%) и тяжелой (5%) формах. Факторами, коррелирующими с развитием тяжелых форм заболевания, были лимфопения ( $p < 0,001$ ) и проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) ( $p = 0,002$ ). Излечение от новой коронавирусной инфекции отмечалось у 84% пациентов, 16% больных умерли, однако к смерти непосредственно от COVID-19 было отнесено 5,5% случаев. Высокий уровень смертности отмечался у пациентов со среднетяжелым/тяжелым течением COVID-19 (47% против 7%,  $p < 0,001$ ), прогрессией/рецидивом основного заболевания (36,3% против 6%,  $p = 0,02$ ), у получавших специфическую терапию в течение года до инфицирования SARS-CoV-2 (21% против 0%,  $p = 0,02$ ), у реципиентов ТГСК (31,6% против 12,1%,  $p = 0,02$ ), при сочетанном инфекционном процессе (33% против 9,2%,  $p < 0,01$ ). Преимущественно COVID-19 у иммунокомпрометированных детей протекает в бессимптомной или легкой формах. Факторами, ассоциированными с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом, явились среднетяжелое и тяжелое течение COVID-19, рецидив/прогрессия основного заболевания, проведение специфической терапии, в первую очередь ТГСК, в течение года до инфицирования SARS-CoV-2, сочетанный инфекционный процесс и лимфопения. Полученные в исследовании данные могут быть полезны при принятии решения о тактике ведения пациентов.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, COVID-19, дети, онкология, онкогематология, химиотерапия, иммуносупрессивная терапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Солопова Г.Г. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 89–99. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-89-99

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 15.11.2021  
Принята к печати 06.12.2021

## Контактная информация:

Солопова Галина Геннадьевна, канд. мед. наук, заместитель главного врача по инфекционному контролю ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: galina.solopova@fccho-moscow.ru

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 15.11.2021

Accepted 06.12.2021

## The novel coronavirus disease (COVID-19) in children with cancer, hematologic malignancies, and severe immunodeficiencies. Results of monocenter study

G.G. Solopova, E.V. Tsyganova, A.V. Kondrashova, G.N. Gordeeva, E.V. Rozanceva, S.V. Begunova, K.A. Voronin, A.O. Kuposova, G.A. Novichkova

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

### Correspondence:

Galina G. Solopova,

MD, PhD, head of infection prevention &amp;

control department, Dmitry Rogachev

National Medical Research Center

of Pediatric Hematology, Oncology and

Immunology, Ministry of Healthcare

of the Russian Federation

Address: 1 Samory Mashela St.,

Moscow 117997, Russia

E-mail: galina.solopova@fccho-moscow.ru

Data on clinical manifestations of COVID-19 in immunocompromised patients in Russia is lacking, which prompted us to conduct a study to investigate clinical manifestations, risk factors, and outcomes of SARS-CoV-2 infection in children with oncological and hematological diseases treated at the D. Rogachev NMRCPHOI (Center). In this retrospective-prospective, non-randomized, non-interventional study we enrolled children under 18 years with cancer, hematologic malignancies, and primary immunodeficiencies (PIDs) who underwent treatment at the Center from April 2020 to October 2021. COVID-19 cases were confirmed by polymerase chain reaction testing and classified as asymptomatic, mild, moderate, severe and critical. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Center. The study included 89 patients with a median age of 9.7 years and almost equal gender distribution (the male-to-female ratio was 1.1:1). Most patients (74%) were infected in a family cluster. The main underlying diseases were: hemoblastoses (43.8%), solid tumors (33.7%), PIDs (14.6%). The most common clinical symptoms were fever (29%) and respiratory symptoms (47%). In 79% of cases, patients were asymptomatic or had mild symptoms; 21% of patients had moderate and severe disease (16% and 5%, accordingly). Risk factors associated with severe COVID-19 included lymphopenia ( $p < 0.001$ ) and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) ( $p = 0.002$ ). Full recovery was documented in 84% of the patients, 16% died, however COVID-attributed mortality was 5.5%. The highest mortality was in patients with moderate/severe COVID-19 (47% vs 7%,  $p < 0.001$ ), in those with progression/relapse of the underlying disease (36.3% vs 6%,  $p = 0.02$ ), in children who had received specific therapy within a year before the SARS-CoV-2 diagnosis (21% vs 0%,  $p = 0.02$ ), among HSCT recipients (31.6% vs 12.1%,  $p = 0.02$ ), and patients with concomitant infections (33% vs 9.2%,  $p < 0.01$ ). Factors associated with poor prognosis were moderate or severe COVID-19, relapse/progression of the underlying disease, specific treatment (HSCT in particular) within 1 year before the SARS-CoV-2 diagnosis, concomitant infections, and lymphopenia. Data obtained in this study can help physicians with management decisions at this population of patients.

**Key words:** the novel coronavirus infection, SARS-CoV-2, COVID-19, children, oncology, hematologic malignancy, chemotherapy, immunosuppressive therapy, hematopoietic stem cell transplantation

Solopova G.G., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (4): 89–99.

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-89-99

С конца 2019 г. в мире началась пандемия ранее неизвестной коронавирусной инфекции COVID-19, характеризующейся высоким уровнем контагиозности и смертности [1]. Согласно опубликованным данным, у иммунокомпрометированных больных, получающих химиотерапию (ХТ), иммуносупрессивную терапию (ИСТ), трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), а также у пациентов, имеющих хронические заболевания, риск развития тяжелых форм и неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции выше. Известно, что в сравнении со взрослой популяцией пациенты детского возраста переносили инфекцию SARS-CoV-2 в более легких формах, однако исследований, посвященных особенностям течения заболевания у иммунокомпрометированных детей, крайне мало [2]. По результатам ряда исследований, более высокий риск развития тяжелых форм COVID-19 отмечался у пациентов, получающих ИСТ, с хроническими сердечно-сосудистыми или легочными заболеваниями, а также у детей младше 1 года [3, 4]. Остается неясным, насколько наличие диагноза и статус ремиссии онкологического или онкогематологического заболевания, проводимая специфическая терапия (ХТ и ИСТ, ТГСК), в том числе в анамнезе, может влиять на тяжесть течения и исход новой коронавирусной инфекции.

**Целью настоящего исследования** являлась оценка особенностей клинических проявлений инфекции COVID-19 у иммунокомпрометированных

детей, определение факторов, ассоциированных с тяжестью течения, сроков персистенции, результатов лечения и исходов заболевания, а также изучение возможности формирования постинфекционного иммунитета у данной группы пациентов в сравнении с группой здорового контроля.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное клиническое исследование являлось ретроспективно-проспективным, нерандомизированным, неинтервенционным. В исследование были включены дети до 18 лет с онкологическими, онкогематологическими заболеваниями, а также первичными иммунодефицитными синдромами (ПИДС). Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (Центр). Пациенты, поступившие в Центр, находились как на этапе первичной диагностики, так и на различных сроках специфической терапии (ХТ, ИСТ, ТГСК), в том числе после ее окончания. Диагноз новой коронавирусной инфекции устанавливали при обнаружении РНК вируса SARS-CoV-2 в ротоглотке, носоглотке или трахеобронхиальном аспирате. Исследования проводились методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме «реального времени» при помощи реагентов АмплиСенс Cov-Bat-FL (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспо-

требнадзора). Выявление РНК вируса SARS-CoV-2 включало в себя 3 этапа: экстракцию РНК из биологического материала, реакцию обратной транскрипции в целях образования комплиментарной ДНК (кДНК) на матрице РНК и амплификацию участка кДНК (гена *PoI*) вируса SARS-CoV-2 с гибридизационно-флуоресцентной детекцией. Результаты интерпретировались с помощью программного обеспечения прибора Rotor-Gene Q. Исследование ПЦР проводили пациентам и сопровождающим лицам при госпитализации в Центр (двукратный забор материала в дни 0 и 3 от поступления), перед проведением ТГСК, при развитии респираторной симптоматики и/или лихорадки, а также при доказанном или возможном контакте с COVID-19.

У пациентов с установленным диагнозом новой коронавирусной инфекции в целях исследования гуморального ответа проводилось динамическое определение уровня антител: количественное измерение антител IgG к рецептор-связывающему домену шипа (спайк) методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах CMIA (тест-система SARS-CoV-2 IgG II Quant Reagent Kit, Abbott) на анализаторе ARCHITECT i1000SR, SARS-CoV-2. Для интерпретации результатов единицы измерения, установленные производителем, переводились в международные единицы (BAU/мл) в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения. Определение уровня антител IgG к нуклеокапсидному белку SARS-CoV-2 у переболевших пациентов проводили с помощью качественной тест-системы SARS-CoV-2 IgG Quant Reagent Kit (Abbott). Для интерпретации результатов использовалось пороговое значение 1,4 Index (S/C). Алгоритм проведения указанных лабораторных исследований отображен на *рисунке 1*.

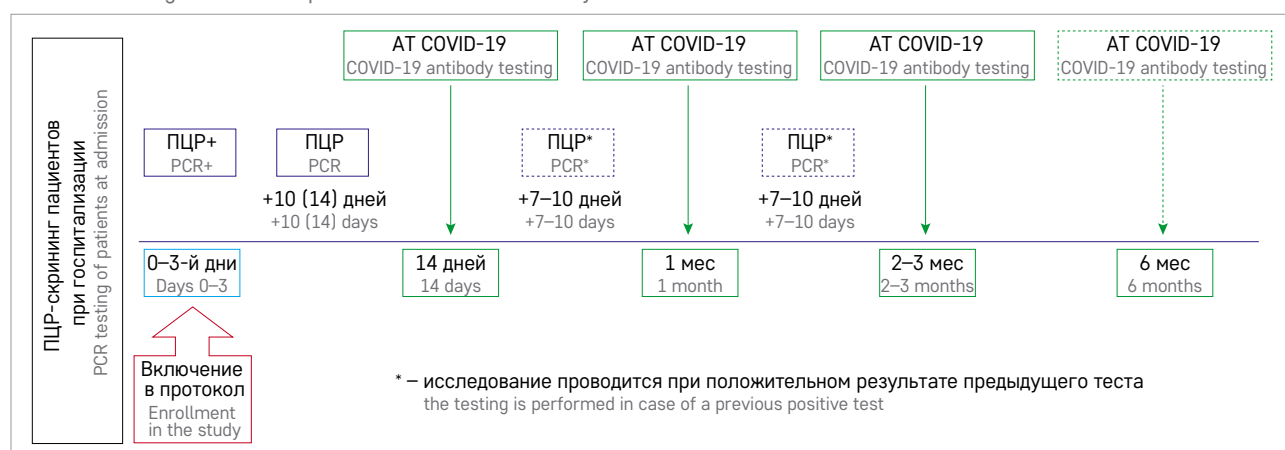
Основные параметры включенных в исследование пациентов заносились в базу данных, разработанную в системе REDCap: эпидемиологические

данные (пол, возраст, диагноз основного заболевания), клинические симптомы, результаты лабораторных исследований, данные о сопутствующей инфекции, предшествующая специфическая терапия (ХТ, ИСТ, ТГСК), терапия, назначенная в связи с развитием инфекции COVID-19, исход COVID-19, исход основного заболевания. Тяжесть течения COVID-19 у инфицированных лиц определялась в соответствии с критериями временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции, версия 8 от 03.09.2020 [5]: легкое течение – температура тела  $< 38^{\circ}\text{C}$ , респираторная симптоматика, слабость в отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения; среднетяжелое течение – температура тела  $> 38^{\circ}\text{C}$ , одышка при физической нагрузке,  $\text{SpO}_2 < 95\%$ , изменения на компьютерной томограмме (КТ) органов грудной клетки (объем поражения минимальный или средний; КТ 1–2), С-реактивный белок сыворотки крови  $> 10 \text{ мг/л}$ ; тяжелое течение –  $\text{SpO}_2 \leq 93\%$ ,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ мм рт. ст.}$ , снижение уровня сознания, ажитация, нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление  $< 90 \text{ мм рт. ст.}$  или диастолическое артериальное давление  $< 60 \text{ мм рт. ст.}$ , диурез менее  $20 \text{ мл/ч}$ ), КТ 3–4; крайне тяжелое течение – септический шок, полиорганная недостаточность, КТ 4, острый респираторный дистресс-синдром.

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2010 и R 4.0 (R Foundation, Австрия). Описательная статистика количественных признаков представлена медианами и разбросом (min–max), качественных признаков – абсолютными и относительными частотами, отношением шансов с 95% доверительным интервалом. Для оценки корреляции 2 количественных или порядковых признаков применялся индекс ранговой корреляции tau Кендалла. Для

**Рисунок 1**  
План обследования пациентов, включенных в исследование. АТ – антитела

**Figure 1**  
COVID-19 testing schedule for patients included in the study



сравнения 2 несвязанных групп по количественным признакам использовался тест Манна–Уитни. Сравнение несвязанных групп по качественным признакам проводили с использованием точного критерия Фишера и логистической регрессии. При проверке гипотез статистически значимыми считались результаты при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

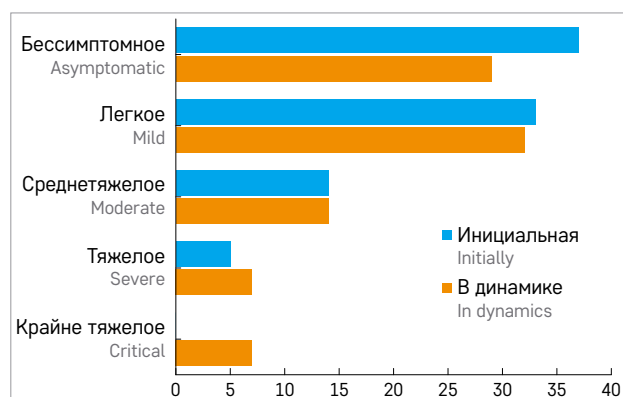
В исследование включены 89 иммунокомпрометированных пациентов из 45 регионов Российской Федерации с диагнозом: новая коронавирусная инфекция, установленным в период с апреля 2020 г. по октябрь 2021 г. Основные характеристики пациентов представлены в таблице 1. Медиана возраста пациентов составила 9,7 года с практически равным соотношением мальчиков и девочек (1,1:1). Корреляции между полом и возрастом, тяжестью течения и исходом заболевания выявлено не было. В половине случаев (50,5%) диагноз COVID-19 был установлен при поступлении пациентов в стационар (< 3 сут от момента госпитализации). У 49,5% положительный результат ПЦР-исследования был выявлен на сроках пребывания в стационаре > 4 сут, при этом в каждом втором случае (48%) заболевание развивалось в связи с инфицированием родителей или сопровождающих лиц. Таким образом, к заражению пациентов от родителей/сопровождающих лиц (вне или в стационаре) можно отнести 74% случаев, тогда как внутрибольничное заражение констатировано у 26% больных.

У 70 (79%) пациентов при идентификации SARS-CoV-2 болезнь протекала бессимптомно или в легкой форме (42% и 37% случаев соответственно), однако у 19 (21%) детей в среднетяжелой (16%) и тяжелой (5%) формах (рисунок 2). При детальном анализе тяжести течения новой коронавирусной

**Рисунок 2**

Распределение форм тяжести течения новой коронавирусной инфекции на момент постановки диагноза и в динамике

**Figure 2**  
The distribution of COVID-19 cases by disease severity at baseline and over time



**Таблица 1**  
Характеристики пациентов

**Table 1**  
Patient characteristics

Параметр Parameter	Значение Value
Число пациентов, n Number of patients, n	89
Медиана возраста, годы Median age, y.o.	9,7 (0,3–18,8)
Мальчики, n (%) Male, n (%)	46 (52)
Девочки, n (%) Female, n (%)	43 (48)
Основное заболевание, n (%) Underlying disease, n (%)	
Гемобластоз: Hemoblastosis:	39 (43,8)
острый лимфобластный лейкоз/лимфома acute lymphoblastic leukemia/lymphoma	30 (33,7)
острый миелоидный лейкоз acute myeloid leukemia	9 (10,1)
Солитарная опухоль: Solid tumour:	30 (33,7)
саркома Юинга Ewing sarcoma	7 (7,9)
остеосаркома osteosarcoma	5 (5,62)
медуллобластома medulloblastoma	5 (5,62)
нейробластома neuroblastoma	5 (5,62)
карцинома carcinoma	4 (4,5)
рабдомиосаркома rhabdomyosarcoma	2 (2,25)
нефробластома nephroblastoma	2 (2,25)
ПИДС PIDs	13 (14,6)
Гематологические заболевания: Hematologic diseases:	7 (7,9)
апластическая анемия, сверхтяжелая форма aplastic anemia, very severe	4 (4,5)
гистиоцитоз X, мультисистемная форма multisystem LCH	1 (1,12)
тромботическая тромбоцитопеническая пурпура thrombotic thrombocytopenic purpura	1 (1,12)
бета-талассемия, большая форма beta-thalassemia major	1 (1,12)
Статус онкогематологического заболевания, n (%) Oncologic/hematologic disease status, n (%)	
Ремиссия Remission	30 (39,5)
Прогрессия/рецидив Progression/relapse	26 (34,2)
Первый острый период First acute phase	20 (26,3)
Предшествующая специфическая терапия, n (%) Prior specific therapy, n (%)	
ХТ + ИСТ Chemotherapy + immunosuppressive therapy	(41,6)
ИСТ Immunosuppressive therapy	16 (18)
ХТ Chemotherapy	14 (15,7)
ТГСК: HSCT:	19 (21,3)
аллогенная allogeneic	17
аутологичная autologous	2
CAR-T-клетки CAR-T cells	3 (3,4)
Лабораторные показатели, медиана (разброс) Laboratory values, median (range)	
Нейтрофилы, 10 <sup>9</sup> /л Neutrophils, 10 <sup>9</sup> /L	1,9 (0–8,8)
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л Lymphocytes, 10 <sup>9</sup> /L	1,4 (0–6,3)
С-реактивный белок, г/л C-reactive protein, g/L	3,05 (0,04–237,26)

Note. PIDs – primary immunodeficiency syndromes; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation.

инфекции было установлено, что развитие бессимптомной и легкой форм сопровождалось благоприятным прогнозом – в 87% случаев болезнь не принимала более тяжелого течения, общая выживаемость пациентов составила 93%. У больных со среднетяжелым и тяжелым течением отмечалось развитие отрицательной динамики и появление крайне тяжелых форм, что сопровождалось более низкой выживаемостью (53% против 93%,  $p < 0,001$ , рисунок 3).

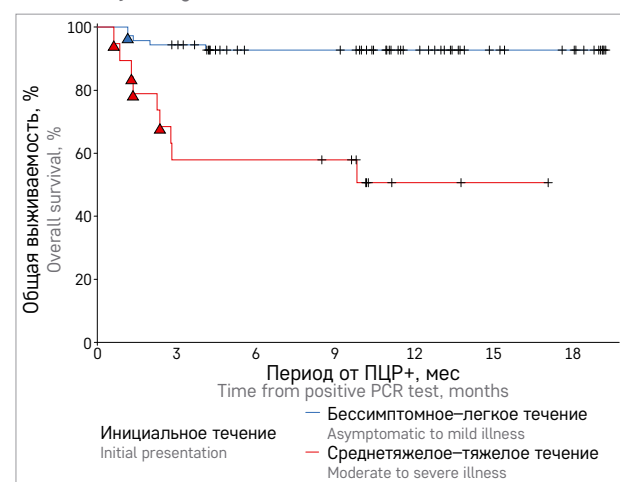
Наиболее частыми клиническими проявлениями были лихорадка и респираторная симптоматика (рисунок 4). Рентгенографическое исследование было проведено у 71 пациента: преимущественным методом была КТ органов грудной клетки (90%), реже – рентген (10%). У подавляющего большинства пациентов с бессимптомным и легким течением (94%) объем поражения легочной ткани соответствовал КТ 0–1,

**Рисунок 3**

Общая выживаемость пациентов с COVID-19 в зависимости от тяжести течения заболевания (93% против 53%,  $p < 0,001$ , случаи смерти от COVID-19 отмечены маркером)

**Figure 3**

Overall survival in patients with COVID-19 according to disease severity (93% vs 53%,  $p < 0.001$ , COVID-19 deaths are indicated by triangles)

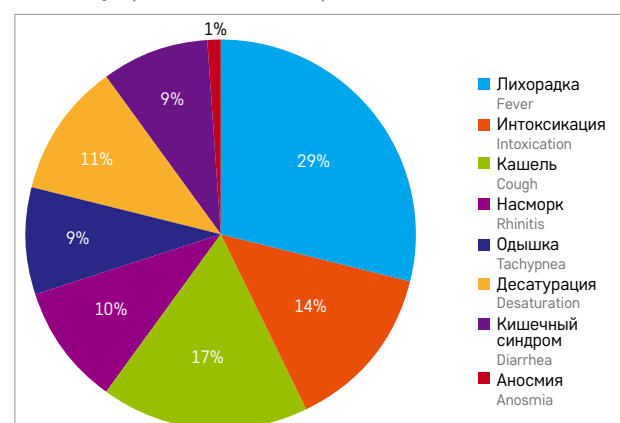


**Рисунок 4**

Клиническая симптоматика у пациентов с COVID-19

**Figure 4**

Clinical symptoms in COVID-19 patients



тогда как у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением – преимущественно КТ 2, 3 и 4 (36%, 27% и 10% соответственно).

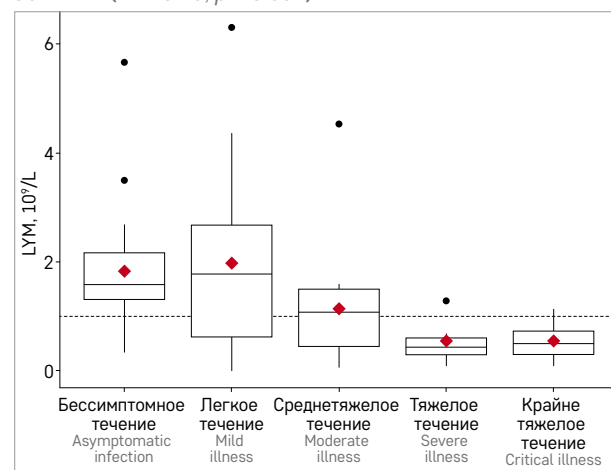
При исследовании лабораторных показателей было установлено, что медиана количества нейтрофилов на момент развития COVID-19 составила  $1,9 (0-8,8) \times 10^9/\text{л}$ , лимфоцитов –  $1,4 (0-6,3) \times 10^9/\text{л}$ . При сопоставлении зависимости тяжести течения COVID-19 от значений нейтрофилов и лимфоцитов выявлена значимая корреляция тяжелых форм заболевания и лимфопении ( $\tau = -0,28$ ;  $p = 0,001$ ), зависимости от нейтропении в нашей выборке пациентов выявлено не было ( $\tau = -0,08$ ;  $p = 0,3$ ) (рисунки 5, 6). Медиана уровня С-реактивного белка при развитии новой коронавирусной инфекции составила  $3,05 (0,04-237,26)$  г/л, при этом более высокие значения были зафиксированы при более тяжелых формах заболевания ( $\tau = 0,21$ ;  $p = 0,015$ ) (рисунок 7).

**Рисунок 5**

Корреляция тяжелых форм COVID-19 и лимфопении ( $\tau = -0,28$ ;  $p = 0,001$ )

**Figure 5**

A correlation between lymphopenia and severe/critical COVID-19 ( $\tau = -0.28$ ;  $p = 0.001$ )

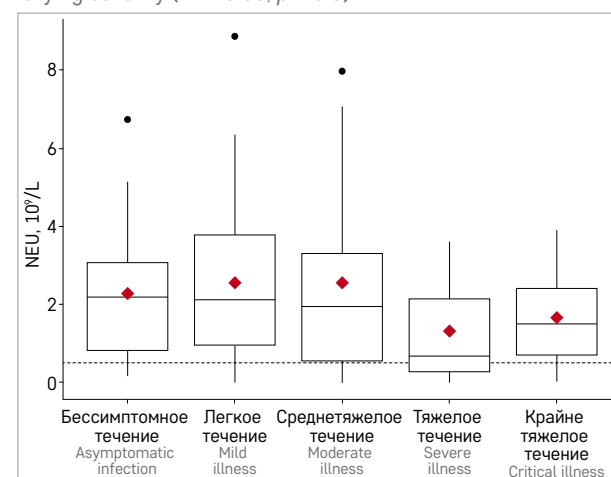


**Рисунок 6**

Уровень нейтрофилов у пациентов с указанной степенью тяжести COVID-19 ( $\tau = -0,08$ ;  $p = 0,3$ )

**Figure 6**

Neutrophil counts in patients with COVID-19 symptoms of varying severity ( $\tau = -0.08$ ;  $p = 0.3$ )





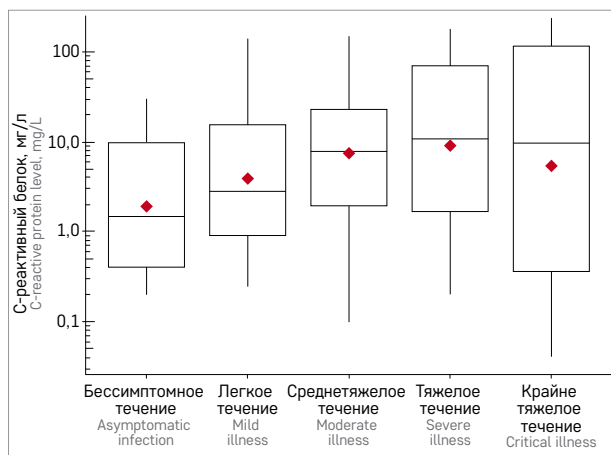
Основными заболеваниями у пациентов были гемобласты (43,8%), преимущественно острые лимфобластные лейкозы, солидные опухоли (33,7%), ПИДС (14,6%) и другие нозологии. На момент развития новой коронавирусной инфекции у пациентов с онкогематологическими заболеваниями был констатирован статус ремиссии (39,5%), рецидив или прогрессия (34,2%) или первый острый период (26,3%). Было выявлено, что при развитии COVID-19 на фоне прогрессии/рецидива основного заболевания выживаемость была достоверно ниже в сравнении с пациентами, находящимися в ремиссии или первом остром периоде: 63,7%, 90%, 100% соответственно ( $p = 0,004$ ) (рисунок 8).

**Рисунок 7**

Корреляция значений С-реактивного белка и тяжести заболевания COVID-19 ( $\tau = 0,21$ ;  $p = 0,015$ )

**Figure 7**

A correlation between C-reactive protein levels and the severity of COVID-19 ( $\tau = 0,21$ ;  $p = 0,015$ )

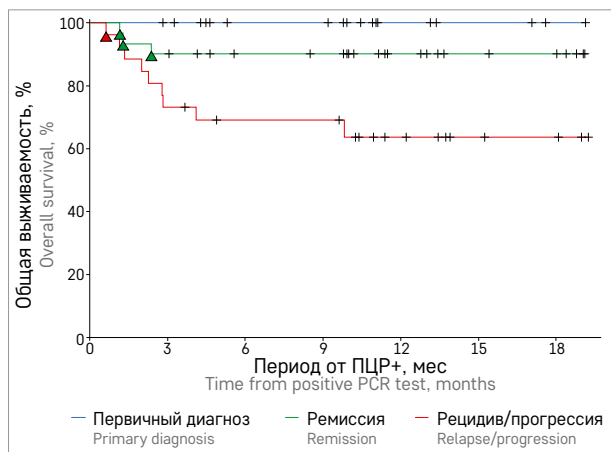


**Рисунок 8**

Общая выживаемость пациентов в зависимости от статуса заболевания: первичный диагноз, ремиссия, рецидив/прогрессия заболевания (100%, 90% и 63,7%,  $p = 0,004$ , случаи смерти от COVID-19 отмечены маркером)

**Figure 8**

Overall survival according to disease status: primary diagnosis, remission or relapse/progression (100%, 90%, 63.7%, accordingly;  $p = 0.004$ , COVID-19 deaths are indicated by triangles)



С целью систематизации разных видов проводимой специфической терапии было решено разделить пациентов на 2 группы: получавших ( $n = 66$ ) и не получавших ( $n = 23$ ) активную терапию в течение года до развития инфекции COVID-19. Медиана времени от окончания специфической терапии до развития новой коронавирусной инфекции у всех пациентов данной группы составила 6 (0–130) дней. В 1-й группе пациентов виды терапии были следующими: 1) комбинированная ХТ и ИСТ ( $n = 36$ ), медиана периода от терапии до COVID-19 – 6,5 (0–107) дней; 2) ИСТ ( $n = 16$ ), медиана – 19 (0–112) дней и ХТ ( $n = 14$ ), медиана – 1,5 (0–130) дня. Во 2-ю группу были включены пациенты, никогда ранее не получавшие специфическую терапию ( $n = 18$ ) или получавшие терапию более 1 года назад ( $n = 5$ ), из которых 3 реципиента аллогенной ТГСК на сроках 1017, 1264 и 1699 дней от проведения трансплантации, 1 пациент – через 719 дней после CAR-T-клеточной терапии и 1 пациент – через 361 день от окончания комбинированной терапии. При изучении исходов коронавирусной инфекции было выявлено, что общая смертность в группе пациентов, получавших активную терапию в течение года до инфицирования SARS-CoV-2, составила 21%, тогда как во 2-й группе больных летальных исходов не было ( $p = 0,02$ ). Развитие новой коронавирусной инфекции после проведения ТГСК зафиксировано у 21% пациентов (аллогенная,  $n = 17$ , аутологичная,  $n = 2$ ) с медианой времени от трансплантации 190 (6–1699) дней. При этом у 7 пациентов сроки проведения ТГСК составили более 1 года, однако в 3 случаях проводилась ИСТ/ХТ, у 4 больных активной терапии не было более 1 года, но отмечалась гипопункция трансплантата и/или отсутствие полной иммунореактивности. У 3 (3,4%) пациентов инфекция COVID-19 развилась после введения CAR-T-клеток (7–719 дней). В исследовании было определено, что у реципиентов ТГСК достоверно чаще развивались среднетяжелая и тяжелая формы новой коронавирусной инфекции ( $p = 0,001–0,002$ ) (таблица 2). Общая выживаемость реципиентов ТГСК с COVID-19 составила 68,4%, что было достоверно ниже в сравнении с остальными пациентами (68,4% против 87,9%,  $p = 0,02$ ) (рисунок 9). У 8 из 17 реципиентов аллогенной ТГСК отмечалось течение реакции «трансплантат против хозяина». Достоверных различий в тяжести заболевания и исходе COVID-19 у реципиентов ТГСК в зависимости от наличия реакции «трансплантат против хозяина» выявлено не было ( $p = 0,6$ ).

У 24 (27%) пациентов на момент диагностики COVID-19 отмечалось течение другого системного инфекционного процесса: в 42% – бактериальной, в 25% – грибковой, в 21% – вирусной и в 12% – смешанной этиологии. Смертность в группе

**Таблица 2**  
Развитие тяжелых форм заболевания COVID-19 у реципиентов ТГСК

**Table 2**  
Severe COVID-19 in HSCT recipients

Тяжесть течения заболевания The severity of disease	Отношение шансов Odds ratio	95% доверительный интервал 95% confidence interval	p
Бессимптомное Asymptomatic	3,15	0,94; 14,5	0,090
Легкое Mild	2,42	0,84; 6,93	0,10
Среднетяжелое Moderate	7,76	2,29; 28,1	0,001
Тяжелое Severe	31,8	4,90; 629	0,002

пациентов с сочетанным инфекционным процессом была достоверно выше и составила 33% против 9,2% ( $p < 0,01$ ).

Медиана молекулярной детекции COVID-19 составила 13 дней с максимальной продолжительностью 97 дней. Период выделения SARS-CoV-2 у пациентов с более тяжелыми формами заболевания был достоверно более длительным (критерий log-rank,  $p = 0,049$ ) (рисунки 10). В связи с развитием COVID-19 у 45 (50,5%) пациентов специфическая терапия основного заболевания была отложена: в 71% случаев на срок 2–4 нед, в 29% – более 4 нед. Части пациентов ( $n = 22$ ), несмотря на развитие COVID-19, терапия была продолжена, при этом достоверного различия в уровне смертности по сравнению с пациентами с отложенным проведением терапии получено не было (4,5% и 6% соответственно).

Терапию новой коронавирусной инфекции не проводили 33 (37%) пациентам, преимущественно в случаях бессимптомного ( $n = 26$ ) и легкого ( $n = 7$ ) течения заболевания. В 73% случаев развития COVID-19 ( $n = 56$ ) с различной частотой назначали антибактериальные препараты широкого спектра действия, плазму от реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции, тоцилизумаб, глюкокортикостероиды и ремдесевир, 8 (9%) пациентов были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для проведения искусственной вентиляции легких. Закономерно, при более тяжелых формах заболевания этиотропная и симптоматическая терапия назначалась чаще (таблица 3).

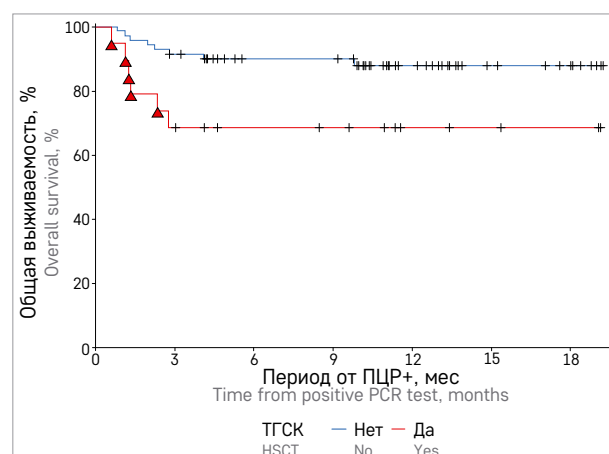
У пациентов, переболевших новой коронавирусной инфекцией проводилось исследование специфических антител IgG: к нуклеокапсидному и шиповидному (спайк) белкам. Достижение положительных значений уровня антител было зарегистрировано у половины исследованных пациентов, несмотря на проведение ИСТ и ХТ. Учитывая недостаточное количество завершённых наблюдений, невозможно достоверно утверждать, однако отмечено, что в сравнении с нуклеокапсидными антителами уровни

положительных значений антител к спайк-белку сохранялись в течение большего периода времени, в том числе через 6 мес от инфицирования SARS-CoV-2 (рисунки 11, 12).

Излечение от новой коронавирусной инфекции отмечалось у 75 (84%) пациентов, 14 (16%) детей умерли. Общая выживаемость пациентов в нашем исследовании составила 84% на момент 1 год от установления диагноза новой коронавирусной инфекции, медиана наблюдения составила 11 мес (рисунки 13). К смерти непосредственно от COVID-19 отнесено 5 (5,5%) случаев, время от диагноза коронавирусной инфекции до смерти составило 19, 35, 39, 41 и 72 дня. К другим причинам смерти 9 пациентов отнесли прогрессию основного заболевания ( $n = 6$ ) и другие инфекции ( $n = 3$ ) – прогрессия полиорганной недостаточности в сочетании с инвазивным микозом

**Рисунок 9**  
Общая выживаемость реципиентов ТГСК (68,4% против 87,9%,  $p = 0,02$ , случаи смерти от COVID-19 отмечены маркером)

**Figure 9**  
Overall survival among HSCT recipients (68.4% vs 87.9%,  $p = 0.02$ , COVID-19 deaths are indicated by triangles)



**Рисунок 10**  
Длительность определения COVID-19 методом ПЦР в зависимости от тяжести заболевания

**Figure 10**  
Duration of SARS CoV-2 PCR positivity according to disease severity

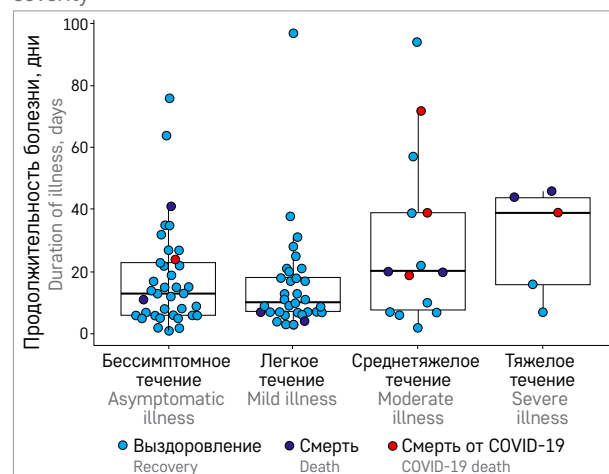


Таблица 3

Терапия COVID-19: сравнение частоты назначения в разных по тяжести группах пациентов

Table 3

Therapy for COVID-19. A comparison of the frequency of interventions in groups of patients with different disease severity

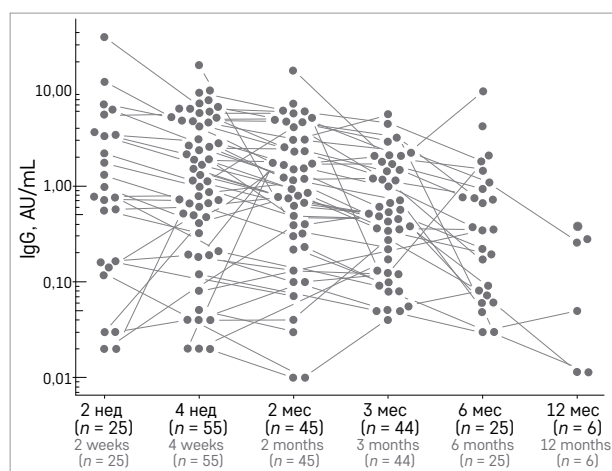
Терапия COVID-19 Therapy for COVID-19	Число пациентов в исследовании, n The number of the patients, n	Сравнение терапии в различных группах тяжести A comparison of treatments between the different severity groups	
		бессимптомное и легкое течение (n = 70) asymptomatic/mild (n = 70)	среднетяжелое и тяжелое (n = 19) moderate/severe (n = 19)
Антибактериальные препараты Antibacterial agents	46	21,4%	100%
Противовирусные препараты: Antiviral agents:			
ремдесевир remdesivir	14	8,5%	42%
гидроксихлорохин hydroxychloroquine	4	4,3%	5,2%
лопинавир/ритонавир lopinavir/ritonavir	1	1,4%	–
Плазма от реконвалесцентов Convalescent plasma	30	21,4%	80%
Тоцилизумаб Tocilizumab	19	8,5%	68%
Глюкокортикостероиды Glucocorticosteroids	19	11,4%	58%
Антикоагулянты Anticoagulants	9	4,3%	31,6%
Внутривенные иммуноглобулины Intravenous immunoglobulins	13	11,4%	26%
Искусственная вентиляция легких Mechanical ventilation	8	2,8%	31,6%

Рисунок 11

Динамика уровней нуклеокапсидных антител (Ед/мл)

Figure 11

SARS-CoV-2 nucleocapsid antibody levels over time (AU/mL)



легких у 2 пациентов, развитие граммотрицательного сепсиса на фоне генерализованной БЦЖ-инфекции и пневмоцистной пневмонии. Время от развития COVID-19 до смерти от других причин составило 26, 35, 41, 61, 69, 85, 86, 125 и 299 дней.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

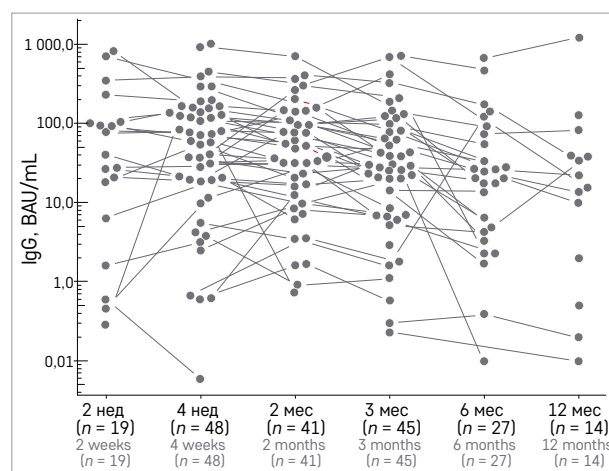
В исследование были включены иммунокомпromетированные пациенты с инфекцией COVID-19, подтвержденной путем молекулярной диагностики ПЦР, являющейся наиболее специфичным и чувствительным методом. В нашей работе показано, что в большинстве случаев инфицирование пациентов

Рисунок 12

Динамика уровня антител к спайк-белку (BAU/мл)

Figure 12

Spike protein antibody levels over time (BAU/mL)



происходило в так называемом семейном кластере – вследствие контакта с родителями или ухаживающими лицами как до, так и во время пребывания в стационаре, что сопоставимо с данными других международных исследований [6–8]. Это можно объяснить несоблюдением родителями мер, необходимых для предотвращения распространения коронавирусной инфекции, в первую очередь вакцинации от COVID-19, в сравнении с персоналом Центра, для которого вакцинация является строго обязательной. Медиана периода выделения вируса составила 13 дней, однако у некоторых пациентов период детекции SARS-CoV-2 был очень длительным, о чем необходимо помнить, в том числе в связи с необходи-

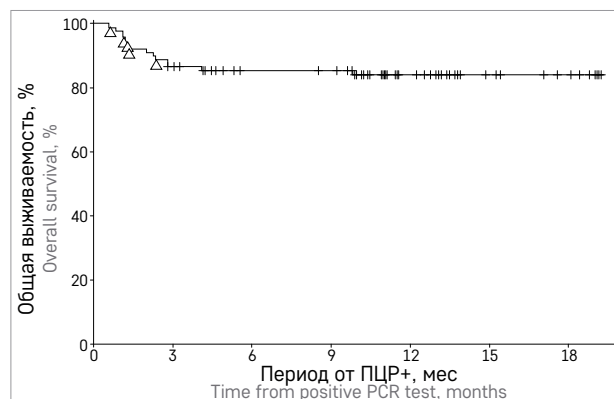


**Рисунок 13**

Общая выживаемость пациентов (умерли,  $n = 14$ : COVID-19 – 5 (отмечены маркером), другие причины – 9)

**Figure 13**

Overall survival (total number of deaths:  $n = 14$ ; COVID-19 deaths:  $n = 5$  (indicated by triangles), deaths from other reasons:  $n = 9$ )



мостью соблюдения ограничительных и изоляционных мер по предотвращению внутрибольничного заражения COVID-19. Как и в других исследованиях, было установлено, что период выделения SARS-CoV-2 был короче у пациентов с бессимптомным и легким течением [8, 9]. Корреляции между полом, возрастом, тяжестью течения заболевания и исходами в нашем исследовании установлено не было.

Результаты анализа клинических проявлений в исследованной группе пациентов сопоставимы с данными международных исследований, согласно которым у детей чаще отмечалось бессимптомное течение и легкие формы новой коронавирусной инфекции, а основными клиническими проявлениями были лихорадка и респираторные явления [10–14]. Точный механизм, объясняющий легкое течение COVID-19 у детей в сравнении со взрослыми пациентами, остается неясным. Предположительно, у детей имеют значение такие особенности, как высокая активность врожденного иммунитета, способствующая быстрой элиминации вируса, и менее выраженная активность приобретенного иммунитета, за счет чего не происходит массивный гипервоспалительный ответ на новую коронавирусную инфекцию. Также влияние может оказывать формирование иммунологической «памяти» вследствие предшествующих контактов с типичными коронавирусами, широко циркулирующими в детской популяции [15, 16]. Однако, несмотря на преобладание легких форм COVID-19, у 21% пациентов отмечалось развитие среднетяжелого и тяжелого течения, для которых была характерна отрицательная динамика с появлением крайне тяжелых форм заболевания, а также достоверно более высокая смертность. При оценке тяжести COVID-19 в динамике у 16% пациентов отмечалось развитие тяжелой и крайне тяжелой форм

с необходимостью перевода в ОРИТ и проведения искусственной вентиляции легких в 9% случаев. К факторам, ассоциированным с тяжелым течением и неблагоприятным исходом инфекции, были отнесены следующие: прогрессия или развитие рецидива основного заболевания, проведение активной ХТ, ИСТ или ТГСК в течение года до развития новой коронавирусной инфекции, при этом у реципиентов ТГСК отмечалось развитие более тяжелых форм и наблюдался достоверно более высокий уровень смертности в сравнении с остальными пациентами. Также факторами, ассоциированными с тяжелым течением, были: сопутствующая инфекция, уровень лимфоцитов менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  и инициальное развитие среднетяжелой и тяжелой форм новой коронавирусной инфекции. Связь вышеуказанных факторов риска с тяжелым течением, наиболее вероятно, объяснялась непосредственным вирусным поражением органов, в первую очередь легких, вследствие глубокого иммунологического дефицита у пациентов. Общая смертность пациентов в нашем исследовании составила 16%, тогда как смертность непосредственно от COVID-19 зафиксирована в 5,5% случаев. По данным литературы, частота развития тяжелых и крайне тяжелых форм новой коронавирусной инфекции у детей с онкогематологическими заболеваниями была различной и достигала 15% [17–19]. Среди факторов риска неблагоприятного течения и исхода COVID-19, выявленных в международных исследованиях, упоминались такие, как нейтропения, лимфопения, наличие сопутствующих хронических заболеваний и системных инфекций на момент развития новой коронавирусной инфекции [8, 20]. М. Hammad и соавт. установили, что наиболее часто критические состояния развивались у пациентов, получавших ХТ в течение 1 мес до инфицирования SARS-CoV-2 [21]. Исследования, проведенные в группах реципиентов ТГСК, также демонстрировали более частое развитие тяжелых форм COVID-19, перевод в ОРИТ с потребностью поддержания функции легких, а также более высокий уровень смертности, достигающий 25–32% [22]. Согласно данным крупнейших исследований, в том числе международного регистра случаев COVID-19 у онкогематологических педиатрических пациентов, созданного в госпитале St. Jude, инфекционно-опосредованная летальность составила 4% [23, 24]. Возможно, более высокий уровень смертности в нашем исследовании объяснялся особенностью выборки пациентов, поступавших в Центр после предшествующего лечения по месту жительства, с прогрессией или рецидивами заболеваний.

Половине пациентов из нашего исследования в связи с развитием COVID-19 было отсрочено проведение терапии: ХТ, ИСТ, ТГСК либо оперативных

вмешательств, что полностью сопоставимо с имеющимися данными других работ [8, 14, 21–23]. Преимущественно время задержки сроков запланированной терапии, как и в нашем исследовании, составляло 2–3 нед. Однако у части пациентов принималось решение не откладывать проведение специфической терапии (ХТ и/или ТГСК), что не было ассоциировано с увеличением уровня смертности. Таким образом, решение о начале/продолжении специфической терапии зависит от сопоставления потенциальной пользы лечения и рисков смерти от COVID-19. Наиболее вероятно, следует принимать во внимание наличие факторов риска, сопряженных с неблагоприятным прогнозом и исходом COVID-19. Таким образом, с учетом указанных выше особенностей течения новой коронавирусной инфекции у иммунокомпрометированных детей в большей части случаев лечение основного заболевания может быть продолжено [25–28]. Лечение новой коронавирусной инфекции должно проходить в соответствии с имеющимися алгоритмами и рекомендациями – в нашем исследовании применялись виды терапии, рекомендованные и доступные в тот или иной период времени [29, 30]. С учетом очень гетерогенной группы пациентов, как по основному диагнозу, факторам риска развития инфекционных осложнений, ассоциированных с типом проводимой специфической терапии, так и по сопутствующей патологии, сделать выводы об эффективности отдельных видов терапии COVID-19 не представляется возможным. Мы полагаем, что при назначении таких видов этиотропной и патогенетической терапии, как ремдесевир, плазма реконвалесцентов COVID-19, глюкокортикостероиды и тоцилизумаб была получена клиническая эффективность [31]. Для определения четких показаний к назначению и выбора наиболее оптимальной терапии новой коронавирусной инфекции у иммунокомпрометированных детей необходимо проведение дальнейших исследований.

## ВЫВОДЫ

Проведение вакцинации персонала больниц и ухаживающих лиц/родителей иммунокомпрометированных детей, получающих ИСТ, ХТ и/или являющихся реципиентами ТГСК, строго рекомендовано и обязательно.

Необходимо молекулярное тестирование пациентов и ухаживающих лиц/родителей при поступлении в стационар и при наличии клинических показаний (лихорадка и/или респираторная симпто-

матика), а также строгое соблюдение изоляционных мер в целях предотвращения внутрибольничного распространения новой коронавирусной инфекции. Наиболее строгое соблюдение превентивных мер необходимо для пациентов с высоким риском неблагоприятного прогноза, в первую очередь при развитии рецидива/прогрессии основного заболевания и при проведении ТГСК.

Пациенты с бессимптомными и легкими формами COVID-19 имеют наиболее благоприятный прогноз и при отсутствии признаков дыхательной недостаточности не нуждаются в проведении КТ органов грудной клетки. Данные пациенты могут наблюдаться лечащими врачами дистанционно, например посредством телекоммуникаций, в целях тщательного контроля за их соматическим состоянием.

Пациенты со среднетяжелыми/тяжелыми формами, а также рецидивом или прогрессией основного заболевания, наличием сопутствующих инфекционных осложнений, реципиенты ТГСК, проведенной в течение года до инфицирования SARS-CoV-2, должны быть незамедлительно госпитализированы для проведения контроля и при необходимости – поддержания жизненно важных функций, а также терапии новой коронавирусной инфекции.

Решение о проведении специфической терапии у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, должно быть принято при сопоставлении потенциальной пользы и риска смерти от коронавирусной инфекции. В большинстве случаев специфическая терапия может быть проведена в запланированные сроки.

## БЛАГОДАРНОСТЬ

Коллектив авторов выражает благодарность и признательность всем сотрудникам ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России за самоотверженную и профессиональную работу в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при поддержке Гранта Президента Российской Федерации. Софинансирование – фонд «Наука – детям».

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

**Solopova G.G.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1680-7269>  
**Tsyganova E.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4960-3593>  
**Kondrashova A.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9568-8180>  
**Gordeeva G.N.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9698-3659>  
**Rozanceva E.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5269-5508>  
**Begunova S.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9736-1712>  
**Voronin K.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7578-9657>  
**Koposova A.O.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5606-4335>  
**Novichkova G.A.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

## Литература

1. Всемирная организация здравоохранения. Пандемия коронавируса заболевания (COVID-19). [Электронный ресурс] URL: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19>. Дата обращения 08.12.2021.
2. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Zh., Tong S. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics* 2020; 145 (6): 1–10.
3. Rajapakse N., Dixit D. Human and novel coronavirus infections in children: a review. *Paediatr Int Child Health* 2021; 41 (1): 36–55.
4. CDC COVID19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children – United States, February 12 – April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69 (14): 422–6.
5. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8 от 3.09.2020. [Электронный ресурс] URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/051/777/original/030902020\\_COVID-19\\_v8.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf). Дата обращения 08.12.2021.
6. Hoang A., Chorath K., Moreira A., Evans M., Burmeister-Morton F., Burmeister F., et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EClinicalMedicine* 2020; 24: 100433.
7. Chan J.F.-W., Yuan S., Kok K.-H., To K., Chu H., Jang J., et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395: 514–23.
8. Haesler G.M., Amman R.A., Carlesse F., Groll A.H., Averbuch D., Costagnola E., et al. SARS-CoV-2 in children with cancer or following haematopoietic stem cell transplant: an analysis of 131 patients. *Eur J Cancer* 2021; 159: 78–86.
9. Lu Y., Li Y., Deng W., Liu M., He Y., Huang L., et al. Symptomatic infection is associated with prolonged duration of viral shedding in mild coronavirus disease 2019: a retrospective study of 110 children in Wuhan. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39 (7): e95–9.
10. Lu X., Zhang L., Du H., Jiang Zh., Li Y., Qu J., et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020; 382: 1663–5.
11. Kuczborska K., Książek J. Prevalence and Course of SARS-CoV-2 Infection among Immunocompromised Children Hospitalised in the Tertiary Referral Hospital in Poland. *J Clin Med* 2021; 10 (19): 4556.
12. Ji L.-N., Chao S., Wang Y.-J., Li X.-J., Mu X.-D., Lin M.-G., et al. Clinical features of pediatric patients with COVID-19: a report of two family cluster cases. *World J Pediatr* 2020; 16 (3): 267–70.
13. Wei M., Yuan J., Liu Y., Fu T., Yu X., Zhang Z.-J. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *JAMA* 2020; 323: 1313–4.
14. Connelly J.A., Chong H., Esben-shade A.J., Frame D., Failing C., Secord E., Walkovich K. Impact of COVID-19 on Pediatric Immuno-compromised Patients. *Pediatr Clin North Am* 2021; 68 (5): 1029–54.
15. Bailey Ch., Razzaghi H., Burrows E., Bunnell T., Camacho P., Christakis D., et al. Assessment of 135 794 Pediatric Patients Tested for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Across the United States. *JAMA Pediatrics* 2021; 175 (2): 176–84.
16. Zimmermann P., Curtis N. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. *Arch Dis Child* 2021; 106: 429–39.
17. André N., Rouger-Gaudichon J., Brethon B., Phulpin A., Thebault E., Pertuisel S., Gardemer V. COVID-19 in pediatric oncology from French pediatric oncology and hematology centers: High risk of severe forms? *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67: e28392.
18. Hrusak O., Kalina T., Wolf J., Balduzzi A., Provenzi M., Rizzari C., Rizzari C., et al. Flash survey on severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infections in paediatric patients on anticancer treatment. *Eur J Cancer* 2020; 132: 11–6.
19. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl* 2020; 26 (6): 832–4.
20. Parsons S., Tran V.L. The Trilogy of SARS-CoV-2 in Pediatrics (Part 1): Acute COVID-19 in Special Populations. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2021; 26 (3): 220–39. DOI: 10.5863/1551-6776-26.3.220
21. Hammad M., Shalaby L., Sidhom I., Sherief N., Abdo I., Soliman S., et al. Management and Outcome of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Pediatric Cancer Patients: A Single Centre Experience from a Developing Country. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021; 21 (11): e853–64.
22. Ljungman P., de la Camara R., Mikulska M., Tridello G., Aguado B., Zaharani M.A., et al. COVID-19 and stem cell transplantation; results from an EBMT and GETH multicenter prospective survey. *Leukemia* 2021; 35 (10): 2885–94.
23. St. Jude, SIOP Global COVID-19 registry. [Электронный ресурс] URL: <https://global.stjude.org/en-us/global-covid-19-observatory-and-resource-center-for-childhood-cancer/registry.html>. Дата обращения 08.12.2021.
24. Vijenthira A., Gong I., Fox T., Booth S., Cook G., Fattizzo B., et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood* 2020; 136 (25): 2881–92.
25. Hanna T.P., Evans G.A., Booth C.M. Cancer, COVID-19 and the precautionary principle: prioritizing treatment during a global pandemic. *Nat Rev Clin Oncol* 2021; 17 (5): 268–70.
26. Oz-Alcalay L., Elitzur S., Amitai N., Toledano H., Barzilai-Birenboim S., Avrahami G., et al. COVID-19 infection in pediatric patients treated for cancer. *Int J Clin Oncol* 2021; 1–7.
27. Stokes C.L., Patel P.A., Sabnis H.S., Mitchell S.G., Yildirim I.B., Pauly M.G. Severe COVID-19 disease in two pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67: e28432.
28. Hamdy R., El-Mahallawy H., Ebeid E. COVID-19 infection in febrile neutropenic pediatric hematology oncology patients. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68: e28765.
29. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. [Электронный ресурс] URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Дата обращения 08.12.2021.
30. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13.1 от 17.11.2021. [Электронный ресурс] URL: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/058/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0-13.1-from-17-11-2021.pdf>. Дата обращения 08.12.2021.
31. Balashov D., Trakhtman P., Livshits A., Kovalenko I., Tereshenko G., Solopova G., et al. SARS-CoV-2 convalescent plasma therapy in pediatric patient after hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci* 2021; 60: 102983.