

СЛУЧАЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ С НЕОБЫЧНЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19

Заклякова Л.В.¹, Закляков В.И.¹, Шамгунова Б.А.¹, Вознюк М.А.¹, Старичкова Д.А.¹

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, e-mail: tayson.91@mail.ru

В статье представлен случай сочетанного течения двух заболеваний – множественной миеломы и COVID-19. Первые признаки заболевания в виде солитарной плазмоцитомы крыла левой подвздошной кости с переходом на крышу вертлужной впадины у больного появились осенью 2019 г.; проведена многокомпонентная терапия. Генерализация процесса произошла через 7 месяцев, что изменило диагноз на множественную миелому. После 4 курсов химиотерапии у больного достигнут как минимум частичный ответ; ожидался вызов на возможную аутотрансплантацию костного мозга в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Во время ожидания аутотрансплантации костного мозга летом 2020 г. больной заболел COVID-19 с подтверждением в носоглоточном мазке наличия вируса SARS-Cov-2. На 12-е сутки заболевания при повторном исследовании вирус не обнаружен; больной был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии, однако на следующий день у него развились выраженные кожные проявления на подошвенных поверхностях стоп. В декабре 2020 г. больному проведена аутотрансплантация периферических гемопоэтических стволовых клеток. Через 5 месяцев больной во второй раз заболел подтвержденным COVID-19. Особенностью случая является легкое течение COVID-19 с доминирующими кожными проявлениями. Каждый новый случай представляет интерес для понимания взаимосвязи патогенеза, особенностей клинической картины и терапии при изложенной в данной статье коморбидности.

Ключевые слова: пациент, множественная миелома, COVID-19, диагностика, клиника, лечение.

MULTIPLE MYELOMA CASE WITH UNUSUAL COVID-19 COURSE

Zaklyakova L.V., Zaklyakov V.I., Shamgunova B.A., Voznyuk M.A., Starichkova D.A.

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, e-mail: tayson.91@mail.ru

The article presents a case of a combined course of two diseases - multiple myeloma and COVID-19. The first signs of the disease in the form of a solitary plasmacytoma of the wing of the left iliac bone with the transition to the roof of the acetabulum appeared in the patient in the fall of 2019; multicomponent therapy was carried out. Generalization of the process occurred after 7 months, which changed the diagnosis to multiple myeloma. The patient achieved at least a partial response after 4 courses of chemotherapy; a call was expected for a possible bone marrow autotransplantation at the V.A. Almazov National Medical Research Center of the Russian Ministry of Health. While waiting for bone marrow autotransplantation in the summer of 2020, the patient fell ill with COVID-19 with confirmation of the presence of the SARS-Cov-2 virus in the nasopharyngeal swab. The virus was not detected during a second examination on the 12th day of the disease; the patient was discharged from the hospital in a satisfactory condition, but the next day he developed severe skin manifestations on the plantar surfaces of the feet. The patient underwent autotransplantation of peripheral hematopoietic stem cells in December 2020. The patient fell ill with confirmed COVID-19 for the second time after 5 months. A feature of the case is the mild course of COVID-19 with dominant skin manifestations. Each new case is of interest for understanding the relationship between pathogenesis, clinical features, and therapy in the comorbidity described in this article.

Keywords: patient, multiple myeloma, COVID-19, diagnosis, clinic, treatment.

Представленный случай солитарной плазмоцитомы крыла левой подвздошной кости с переходом на крышу вертлужной впадины и патологическим ее переломом от ноября 2019 г. с проведенной внутриочаговой резекцией левой половины таза, криодеструкцией, костной аллопластикой и лучевой терапией, с последующей генерализацией процесса в июне 2020 г., несомненно, демонстрирует тяжесть данного основного заболевания. Результативность программной химиотерапии из 4 курсов бортезомиба, циклофосфана, дексаметазона (VCD)

подтверждена достижением как минимум частичного ответа на терапию. Сразу после выписки из гематологического отделения у больного появились сухой кашель и повышение температуры тела до 38,5°C; с 27.08.2020 г. по 07.09.2020 г. последовала госпитализация в инфекционный госпиталь с выявлением положительного теста на вирус SARS-Cov-2. За 12 дней стационарного лечения у больного исчезли клинические признаки активного легочного процесса, получен отрицательный ответ на вирус SARS-Cov-2. После выписки из госпиталя у больного на следующий день развились выраженные кожные проявления (как выяснилось позже, возможные при COVID-19). После удачной аутологичной трансплантации костного мозга в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России у больного второй раз развилась подтвержденная лабораторно клиника COVID-19.

Цель исследования: проанализировать особенности течения COVID-19 при множественной миеломе (ММ), включая кожные проявления.

Клинический случай

Больной С., 1969 г.р., осенью 2019 г. стал отмечать на фоне полного здоровья боли в левой подвздошной области, а затем и в левой нижней конечности, которые связывал с тяжелой физической работой на даче. Боли в интенсивности нарастали постепенно, не купировались анальгетикам. С целью верификации диагноза больной госпитализирован для обследования в ортопедическое отделение ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» г. Астрахани (ГБУЗ АО АМОКБ г. Астрахани). Результаты первичного обследования: в общем анализе крови и биохимических анализах – без патологии. Выполнена 24.10.2019 компьютерная томография (КТ) поясничного отдела позвоночника (признаки деформирующего спондилоартроза). Дегенеративно-дистрофические изменения межпозвонковых дисков на исследованных уровнях L1-S1 в виде неравномерной протрузии дисков, остеохондроз поясничного отдела позвоночника. КТ костей таза: признаки литического образования в крыле левой подвздошной кости с переходом на крышу вертлужной впадины, с патологическим переломом последней, двусторонний деформирующий коксартроз II ст. Дополнительно 07.11.2019 проведена остеосцинтиграфия в 2 проекциях: левая подвздошная кость – метастаз, первичная опухоль?

С целью гистологической верификации генеза выявленного образования 11.11.2019 г. выполнены внутриочаговая резекция левой половины таза, криодеструкция, костная аллопластика. Результат гистологического и иммуногистохимического исследования образования – костные балки с признаками очаговой резорбции. Костномозговые полости широкие, выражена гипоклеточность костного мозга, с участками аплазии. Гранулоцитарный росток очагово в умеренном количестве представлен клеточными элементами на всех стадиях

дифференцировки, преобладает зрелый пул. Эритроидный росток в умеренном количестве, представлен островками эритрокариоцитов нормобластического ряда. Мегакариоциты единичные, представлены полиморфными клетками по размеру и морфологии. Интерстициально рассеяны мелкие лимфоидные клетки, плазматические клетки единичные, располагаются периваскулярно. Фрагменты опухоли, представленные плазматическими клетками, со зрелой морфологией. Клетки опухолевого инфильтрата экспрессируют CD138+, IgG kappa вариант. Остальные маркеры в опухолевых клетках негативны.

Морфологическое исследование костного мозга от 22.11.2019 г. – пунктат достаточной клеточности. Эритроидный росток сохранен, кроветворение нормобластическое. Гранулоцитарный росток представлен всеми формами морфологической дифференцировки, задержка вызревания на уровне палочкоядерных нейтрофилов. Плазматических клеток 4%, присутствуют широкоплазменные формы. Обнаружено 2 мегакариоцита без отшнуровки пластинок. Биохимические анализы: общий белок крови 81 г/л, альбумин 44,9 г/л.

На основании полученных данных установлен диагноз: Солитарная плазмоцитома крыла левой подвздошной кости с переходом на крышу вертлужной впадины, с патологическим переломом костей таза вертлужной впадины от ноября 2019.

27.11.2019 г. проведен курс конформной дистанционной лучевой терапии (3D-CRT) на ложе опухоли на линейном ускорителе «Elekta Synergy» в режиме классического фракционирования дозы: разовая очаговая доза 2,0 Гр. MLC. РИП = 90,5 см: до суммарной очаговой дозы 40 Гр.

КТ-исследование костей таза от 15.01.2020 г. – признаки гонартроза II ст. На исследуемом уровне костно-травматических и костно-деструктивных изменений не выявлено. Позитронно-эмиссионная томография/КТ (ПЭТ/КТ) от уровня костей свода черепа до уровня пальцев стоп с захватом верхних конечностей от 10.03.2020 г.: признаков витальной опухолевой ткани в структуре левой подвздошной кости не выявлено. Отсутствуют признаки поражения костного мозга остальных структур, параоссального опухолевого компонента, экстрамедуллярных проявлений заболевания. Полный метаболический ответ на проведенное лечение.

С июня 2020 г. больной наблюдается и лечится у гематологов ГБУЗ АО АМОКБ г. Астрахани в связи с ухудшением состояния: после физической нагрузки появился болевой синдром в позвоночнике. Данные проведенного обследования: в общем анализе крови без патологии; в биохимическом анализе крови – гиперпротеинемия (общий белок 102 г/л), альбумин 42 г/л; в остальных анализах без отклонений от нормы. Морфологическое исследование костного мозга от 05.06.2020 г.: пунктат достаточной клеточности, с плазматической инфильтрацией до 17,6%. Плазматический ряд представлен

проплазмоцитами, широкоцитоплазменными плазмоцитами макро-мезогенераций, 2-ядерными формами. Эритроидный росток сохранен, кроветворение нормобластическое. Гранулоцитарный росток сохранен, задержка вызревания на уровне палочкоядерных нейтрофилов.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) 09.06.2020 г.: выявлены множественные четко очерченные литические участки костной деструкции (симптом пробойника) в Th I – L5. Мягкотканного компонента экстраоссальной локализации не выявлено. В костях таза также определяются мелкие литические участки костной деструкции, в левой подвздошной кости метастазы размером до 45x59x63 мм. Заключение: признаки множественной миеломы.

На основании полученных дополнительных данных пациенту верифицирован диагноз: С90.0 Множественная миелома: IgG kappa вариант, II A стадия по Durie- Salmon от 05.06.2020 г. В качестве специфической терапии с 10.06.2020 г. по 25.08.2020 г. больному проведены 4 курса программной химиотерапии в режиме VCD (бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон). Переносимость химиотерапии в целом удовлетворительная. Из нежелательных явлений: бортезомиб – ассоциированная полинейропатия, болевая форма.

Оценка статуса основного заболевания после 4 курсов химиотерапии: иммунофиксация крови от 18.08.2020 г. – обнаружен парапротеин Ig G kappa 2,89 г/л; методом иммунофиксация белка Бенс-Джонса и протеинурии не обнаружено; в миелограмме 19.08.2020 г. – костный мозг нормоклеточный, плазматических клеток 4,0%. КТ органов грудной клетки от 13.10.2020 г.: признаки деструкции грудных позвонков, поперечных, остистых отростков, костей грудины, лопаток. Консолидированные переломы ребер 5, 10 справа и 2, 4, 10 слева, консолидированный перелом остистого отростка Th1 позвонка. Оценка достигнутого ответа на химиотерапевтическое лечение затруднительна ввиду отсутствия инициальных данных моноклонального парапротеина. Более вероятно, имеет место достижение как минимум частичного ответа на терапию. Направлены документы на госпитализацию в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России с целью определения возможности аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в качестве консолидации/углубления достигнутого ответа.

На следующий день после выписки из гематологического отделения – 26.08.2020 г. у больного появились сухой кашель, повышение температуры тела до 38,5°C. С 27.08.2020 г. по 07.09.2020 г. лечился в инфекционном госпитале (отделение № 5 ГБУЗ АО АМОКБ г. Астрахани). Диагноз основной: U07.1 Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-Cov-2, вирус идентифицирован. Осложнения: J2.8 Двусторонняя полисегментарная вирусная

пневмония, средней степени тяжести, ОДН 1–2 ст. Сопутствующий: I70.0, I70, S90.0 Атеросклероз коронарных артерий, дисметаболическая кардиомиопатия, множественная миелома (состояние после комбинированного лечения). Обследование 27.08.2020 г. КТ: оба легких прилежат к грудной стенке, обычной пневматизации. С обеих сторон определяются фокусы по типу матового стекла, с признаками консолидации. Стенки бронхов утолщены и местами склерозированы. Сосудистый рисунок выражен обычно. Определяется наличие плевропульмональных и плевродиафрагмальных спаек обоих гемитораксов. Корни не расширены, структурны, лимфоузлы не увеличены. Жидкости в плевральных полостях не выявлено. Деформирующий спондилоартроз. Атеросклероз коронарных артерий. Костно-деструктивных изменений не выявлено. Дегенеративно-дистрофические изменения межпозвоночных дисков на исследованных уровнях Th 5-12. Остеохондроз грудного отдела позвоночника II степени. Деформирующий спондилез II–III ст. Заключение: КТ-признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, вероятнее всего вирусной этиологии (высокая вероятность COVID-19). КТ 2-й тип. Увеличение камер сердца. Атеросклероз аорты и коронарных артерий. Плевро-диафрагмальные спайки.

28.08.2020 г.: Нб 131 г/л, эритроциты $4,32 \cdot 10^{12}/л$, Нет 40%, тромбоциты $110 \cdot 10^9/л$, лейкоциты $2,9 \cdot 10^9/л$ – сегментояд. нейтрофилы 72%, мон. 5%, лимф. 22%, СОЭ 23 мм/час; АЧТВ 42,5 сек, протромбиновое время 14,6 сек, фибриноген 4,65 г/л, этаноловый тест отр., β -нафтоловый тест отр; общий анализ мочи – прозрачность полная, светло-желтая, уд. вес 1,025, рН 6,0, белок 1,0 г/л, глюкоза, билирубин, кетоновые тела не обнаружены, уробилиноген: 3,2 ммоль/л, Л-0 в п/зр, Эр -0 в п/зр.

29.08.2020 г.: Нб 129 г/л, эритроциты $4,29 \cdot 10^{12}/л$, Нет 40,1%, тромбоциты $134 \cdot 10^9/л$, лейкоциты $2,6 \cdot 10^9/л$ – сегментояд. нейтрофилы 69%, мон. 4%, лимф. 26%, эоз. 1%, СОЭ 33 мм/час. Биохимические анализы крови: креатинин 80,0 мкмоль/л, мочевины 2,4 ммоль/л, глюкоза 4,8 ммоль/л, АЛТ 95,4 ед/л (U/L), АСТ 68,5 ед/л (U/L), общий билирубин 14,8 мкмоль/л, альбумин 42,2 г/л.

01.09.2020 г.: антитела к HCV суммарные не обнаружены, антитела к *Treponema pallidum* не обнаружены, АЧТВ 75,6 сек, протромбиновое время 15,8 сек, фибриноген 4,62 г/л, этаноловый тест отр., β -нафтоловый тест – отр; СРБ – 21,3 мг/мл.

03.09.2020 г. КТ в динамике: с обеих сторон определяются ранее описанные фокусы консолидации воспалительных изменений легочной ткани. КТ-признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, стадия консолидации, положительная КТ-динамика; УЗИ брюшной полости: правая доля печени 129–110 мм, левая 103–84 мм, структура диффузно-неоднородная, эхогенность повышена, край печени ровный, воротная вена 10 мм, нижняя полая вена 21,3 мм, печеночные вены не расширены, внутрипеченочные желчные протоки в

норме. Желчный пузырь отсутствует (удален оперативно). Поджелудочная железа – головка 29,6 мм, тело 23,1 мм, хвост 25,4 мм. Селезенка – 105*63,4 мм, селезеночная вена 8,4 мм.

04.09.2020 г.: Нб 131 г/л, эритроциты $4,41 \cdot 10^{12}$ /л, Гематокрит 41,4%, тромбоциты $220 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты $3,0 \cdot 10^9$ /л – сегментояд. нейтрофилы 61%, мон. 9%, лимф. 26%, эоз. 4%, СОЭ 24 мм/час.

05.09.2020 г.: общий анализ мочи – прозрачность полная, светло-желтая, уд. вес 1,015, рН 6,5, белок 0,3 г/л, глюкоза, билирубин, кетоновые тела не обнаружены, уробилиноген: 3,2 мМоль/л, Л-15 в п/зр., Эр – 0 в п/зр, слизь, бактерии не обнаружены.

Забор биоматериала на идентификацию вируса 26.09.2020 г. SARS-Cov-2 – положительный, 07.09.2020 – отрицательный.

07.09.2021 г. АЧТВ 65,5 сек, протромбиновое время 17,6 сек, фибриноген 5,0 г/л, этаноловый тест отр., β-нафтоловый тест – отр.

Проведено лечение: прон-позиция, кислородотерапия, умифеновир, ванкомицин, гепарин, амброксол, омепразол, цефепим, спиронолактон. На фоне проведенного лечения по инфекционному статусу положительная динамика: кашель редкий, непродуктивный, температура нормальная, улучшились лабораторные показатели (в общем анализе крови тромбоциты повысились с $134 \cdot 10^9$ /л до $220 \cdot 10^9$ /л) и КТ органов грудной полости. 7.09.2020 г. выписан на амбулаторное лечение у врача-терапевта и гематолога.

После выписки из стационара вскоре стал отмечать появление жжения в обеих стопах с подошвенной стороны и их изменение в цвете до ярко-красного с синюшным оттенком. Консультирован сосудистым хирургом (исключены сосудистые заболевания, рожистое воспаление); осмотрен неврологом, назначен габапентин по 300 мг 2–3 раза в день. Применение местно гелей Троксевазин, Лиотон, гормональных мазей – без эффекта. Жжение усилилось до мучительного, не спал по ночам. Самочувствие улучшалось только от обертывания ног холодными полотенцами. Клинические проявления стихли в течение 3 месяцев.

Госпитализация в отделение онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга № 1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России с 28.10.2020 г. по 12.11.2020 г.

Диагноз основной: Солитарная плазмоцитома крыла левой подвздошной кости с переходом на крышу вертлужной впадины, с патологическим переломом костей таза вертлужной впадины от ноября 2019 г. Внутриочаговая резекция левой половины таза, криодеструкция, костная аллопластика от 11.11.2019 г. Конформная дистанционная лучевая терапия с разовой однократной дозой 2 грей и суммарной очаговой дозой 40 грей от 27.11.2019 г. Полный ПЭТ-негативный ответ от марта 2020 г. Множественная миелома. IgG kappa

белка крови, креатинина, АЛТ, АСТ, билирубина, мочевой кислоты, мочевины, калия, натрия, кальция); продолжения вышеуказанной сопроводительной терапии, введения золедроновой кислоты 4 мг 1 раз в 21–28 дней продолжительностью до 2 лет (при хорошей переносимости).

Госпитализация в отделение онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга № 1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России для аутотрансплантации ПСКК: 04 – 05.12.2020 г. проведен режим кондиционирования мелфаланом 200 мг/м² (суммарно 400 мг). 08.12.2020 г. в условиях ОАР № 10 выполнена реинфузия ПСКК – 3,04x10⁶ CD34+CD45+ клеток на 1 кг. После инфузии клеток однократно возникла лихорадка с умеренно выраженным ознобом. В рамках поиска очага инфекции выполнена МСКТ грудной клетки: в периферических отделах S1, S3 правого и S3 левого легких дифференцируются единичные слабовыраженные фокусы уплотнения паренхимы по типу «матового стекла», контуры нечеткие, площадь изменений относительно площади легких ≈ 1%. На фоне небольшой гиповентиляции периферических отделов базальных сегментов обоих легких нельзя достоверно исключить наличие единичных фокусов уплотнения паренхимы по типу «матового стекла» в S9 левого легкого.

Выполнен носоглоточный мазок с целью последующего ПЦР-исследования на предмет SARS-Cov-2: вирус не обнаружен. Резюме по МСКТ: учитывая анамнез (COVID-19 летом 2020 г.), указанные изменения носят остаточный/гиповентиляционный характер и не требуют медицинского вмешательства. Проводилась сопроводительная терапия: гастропротекция – омепразол 40 мг/сут, профилактика инфекций – ацикловир 200 мг x 3 р/сут, ко-тримоксазол 480 мг/сут; антиэметическая – ондансетрон, метоклопрамид, оланзапин; профилактика синдрома синусоидальной окклюзии – нефракционированный гепарин 100 Ед/кг/сут; терапия нейропатического болевого синдрома – габапентин 300–900 мг/сут; антибактериальная терапия (пилерациллин + тазобактам). С 15.12.2020 г. по 19.12.2020 г. с целью приживления трансплантата по ACN проводилась стимуляция G-CSF (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) для сокращения периода постцитостатической нейтропении [1]. Зарегистрированная токсичность: *Гематологическая*: постцитостатическая анемия 3-й степени от 18.12.2020 г., разрешение до 2-й степени к 20.12.2020 г. Тромбоцитопения 4-й степени от 15.12.2020 г., разрешение до 2-й степени 21.12.2020 г. (однократно потребовалось выполнение профилактической трансфузии аферезного тромбоцитарного концентрата). Нейтропения 4-й степени 12.12.2020 г., разрешение до 1-й степени к 20.12.2020 г. 17.12.2020 г. *Негематологическая*: бортезомиб-ассоциированная периферическая полинейропатия 2-й степени, продолжается (в зависимости от выраженности болевого синдрома доза габапентина колебалась от 900 мг до 300 мг). *Постцитостатическая энтеропатия* 2-й степени от 11.12.2020 г. до 1-й степени к 20.12.2020. *Токсическая гипербилирубинемия* 1-й степени,

полное разрешение на фоне приема урсодезоксихолевой кислоты 10 мг/кг/сут к 19.12.2020. Эметогенная токсичность мелфалана 1-й степени от 05.12.2020 г., последовательно болюсно вводился ондансетрон, пролонгированное введение метоклопрамида, прием оланзапина. Разрешение токсичности к 15.12.2020 г. *Фебрильная нейтропения* от 16.12.2020 г. без органной дисфункции. Стартовая антибактериальная терапия – пилерациллин + тазобактам 4,5 г. Апирексия достигнута к 18.12.2020 г., прекращение антибактериальной терапии 20.12.2020 г. Выписан из отделения в удовлетворительном состоянии для продолжения терапии на амбулаторном этапе [2].

Госпитализация в отделение химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга № 1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России с 9.02.2021 г. по 10.02.2021 г. для оценки ответа и продолжения химиотерапии.

Клинический диагноз: основное заболевание С90.0 Множественная миелома, IgG kappa вариант, III ADS, впервые выявленная 06.2020 г. Минимальная остаточная болезнь (МОБ): негативный (полный) ответ от 09.02.2021 г. Плазмоцитома крыла левой подвздошной кости с переходом на крышу вертлужной впадины, с патологическим переломом костей таза от 11.2019 г. Внутриочаговая резекция левой половины таза, криодеструкция, костная аллопластика с последующей конформной дистанционной лучевой терапией с разовой очаговой дозой 2 Гр, суммарной очаговой дозой 40 Гр от 27.11.2019 г. Полный ПЭТ – негативный ответ от 03.12.2020. *Осложнения:* распространенный остеодеструктивный синдром: консолидированные переломы 5-го, 10-го ребер справа и 2-го, 4-го, 10-го ребер слева, консолидированный перелом остистого отростка Th1 позвонка. Бортезомиб – ассоциированная периферическая полинейропатия 2-й степени. *Сопутствующий:* гипертоническая болезнь 1-й ст., 1-й ст., риск ССО 2; поверхностный гастродуоденит.

Обследован: а) клинически – сохраняется боль в грудном отделе позвоночного столба, обусловленная костными деструктивными изменениями; умеренно выраженная нейропатическая боль в нижних конечностях (принимает 100–900 мг габапентина в зависимости от выраженности болевого синдрома); б) лабораторно: клинический анализ крови – без значимых отклонений; биохимический анализ крови – цитолиз 1-й степени, наиболее вероятно, связанный с приемом розувостатина (20 мг), доза его снижена до 10 мг/сут; суточная экскреция белка с мочой нормальная (0,09 г/л); иммунофиксация белков сыворотки крови и мочи: парапротеина не обнаружено. Выполнена аспирационная биопсия костного мозга с его цитологическим исследованием: аспират нормоклеточный, без патологических изменений, плазмциты – 1%. Иммунофенотипирование костного мозга: по экспрессии диагностических

маркеров CD38, CD138, CD19, CD56, CD45, CD27, CD81, CD117 – МОБ при множественной миеломе не обнаружено.

По полученным данным можно судить о полном МОБ-негативном ответе (исследования FLC в НМИЦ недоступно по техническим причинам). Показаны наблюдение и лечение у гематолога по месту жительства: продолжение химиотерапии консолидации в режиме Rd (использование доступного на данный момент ингибитора протеасом бортезомиба лимитировано текущей болевой формы полинейропатии): леналидомид 25 мг/сут 1–28 дни, дексаметазон 40 мг per os 1–8–15–22-й дни каждые 28 недель 2 цикла, после чего начать поддерживающую терапию в режиме Rd с редукцией дозы леналидомида до 15 мг/сут. Оценка ответа (электрофорез белков сыворотки, иммунофиксация крови и мочи) после каждых 2 курсов терапии [3].

Больной выписан в удовлетворительном состоянии с подробными рекомендациями гематологу/терапевту по месту жительства по контролю за заболеванием и назначением симптоматической терапии.

04.05.2021 г. (через 5 месяцев после успешной аутотрансплантации ПСКК) на фоне хорошего самочувствия внезапно повысилась температура до 37,4–37,8°C, появились умеренная потливость и слабость, покраснение и жжение III и IV пальцев стоп с подошвенной стороны. Респираторных проявлений, нарушений обоняния и вкуса не было (доминировали кожные проявления). Проведено ПЦР-исследование носоглоточного мазка: обнаружен вирус SARS-Cov-2. Больной лечился дома: принимал парацетамол 2 табл/сут, ацикловир 200 мг 3 раза/сут, ко-тримоксазол 480 мг/сут. Температура через 2 суток снизилась до нормы, исчезли потливость и слабость. Физическая активность восстановилась в течение 1 недели. Кожные проявления стихли в течение 1 месяца.

Пациент продолжает рекомендованную консолидирующую терапию леналидомидом в дозе 15 мг/сут без дексаметазона и симптоматическую: бисфосфонат – золедроновую кислоту 4 мг 1 раз в 28 дней; гастропротекторы, противовирусные, антимикотические, антибактериальные препараты, дезагреганты, антикоагулянты – аписабан (эликвис), ритмоурежающую, антигипертензивную, гиполипидемическую терапию, терапию полинейропатии.

При анализе истории болезни пациента С. нам представляется необходимым уделить внимание коморбидности: особенности ММ на фоне перенесенного дважды COVID-19 с доминирующими кожными проявлениями.

Среди коморбидной патологии, усугубляющей течение COVID-19, числятся злокачественные заболевания. Представленный случай очень тяжелого течения ММ, потребовавшей хирургического лечения, радиационного воздействия с последующим

проведением 4 курсов VCD в полных дозах в связи с генерализацией процесса, является наглядной демонстрацией легкого течения COVID-19 с доказанной элиминацией вируса SARS-CoV-2 через 12 суток. С учетом пандемии и после выздоровления от COVID-19 через 7 недель с больным продолжена работа по консолидации/углублению достигнутого ответа: проведен забор ПСКК, а через 6 недель выполнена аутотрансплантация ПСКК.

Второй эпизод COVID-19, доказанный лабораторно, развился у больного через 5 месяцев после удачной аутотрансплантации ПСКК на фоне рекомендованного приема леналидомида без дексаметазона (с минимальными проявлениями интоксикации в течение 2 суток и повторными доминирующими кожными проявлениями в виде покраснения и жжения III и IV пальцев стоп с подошвенной стороны в течение 1 месяца).

Глобальным эпицентром вспышки SARS-CoV-2 является Нью-Йорк (США). Нашим выводам не противоречат 2 имеющиеся работы. Проведен анализ течения COVID-19 у 58 больных ММ: в госпитализации нуждались только 36 из них, остальным больным лечение проводилось в амбулаторных условиях. У 96% пациентов антитела к SARS-CoV-2 появились в среднем через 32 дня после первоначального диагноза (в диапазоне 19–68 дней). Не выявлено влияния на смертность лекарственного воздействия лечения ММ на момент заражения COVID-19. С более высокой смертностью связано усиление тяжелого воспалительного ответа на SARS-CoV-2 при тяжелой гипогаммаглобулинемии [4]. Пять крупных академических центров в Нью-Йорке опубликовали объединенные результаты: пациенты с ММ, имеющие скомпрометированную иммунную систему как из-за заболевания, так и вследствие терапии, по показателям риска неблагоприятного исхода и смерти не отличаются от населения в целом [5].

В 2021 г. опубликовано исследование по генетическому прогнозированию течения COVID-19 у больных ММ. Гены NOD2 и COX6C могут быть использованы в качестве прогностических биомаркеров при ММ. Оба гена были снижены у пациентов с легким течением COVID-19 по сравнению с контролем и были повышены у пациентов с тяжелой инфекцией COVID-19 [6].

Сведения по поражению кожи при COVID-19 в России в нормативных документах МЗ РФ «Временные медицинские рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции» (обновлялись и дополнялись в 2020 г. 9 раз) в версиях № 1–7 отсутствовали. Впервые раздел «Кожные сыпи» появился в версии № 8 от 03.09.2020 г. Описано 7 типов поражения кожи: ангииты кожи, папуло-сквамозные сыпи и розовый лишай, кореподобные сыпи и инфекционные эритемы, папуло-везикулезные высыпания, токсидермии, крапивница, искусственные поражения (связанные с длительной пропозицией) [7]. Специфическое вирусное и вызванное цитокиновым штормом (а в более

поздние сроки – возможно, и аутоиммунное) повреждение эндотелия получило название «SARS-CoV-2-ассоциированная эндотелиальная дисфункция» и даже «эндотелиит» [8]. Тяжесть поражения определяется огромным плацдармом общего количества капилляров – до 40 000 000 000 – с их суммарной длиной до 100 000 км и очень малым расстоянием между кровью и клетками ткани (меньше 1 мкм). Кожа описывается как целевой участок тела для прямого вирусного повреждения или вследствие системной воспалительной реакции [9]. Описаны примененные иммуногистохимические исследования кожи на образцах для спайк-белка S1 SARS-CoV-2, и с помощью электронной микроскопии выявлено наличие вирусов в клетках потовых желез и эндотелии мелких кровеносных сосудов [10]. Многие инфекционные заболевания сопровождаются различными кожными проявлениями, в том числе в дебюте заболевания (например, менингококковая инфекция, корь, ВИЧ-инфекция, вторичный сифилис, лепра, брюшной тиф).

В России представлен большой обзор собственных данных с иллюстративным материалом по особенностям поражения кожи при COVID-19. Описан 63-летний пациент с коронавирусной инфекцией, у которого болезненные гиперемизированные очаги сформировались на стопах как своеобразная форма ангиита кожи, являющегося одним из признаков этой инфекции – акродерматита [11]. Именно такое поражение кожи мы описываем у больного С. в настоящем сообщении, речь, безусловно, идет о васкулите кожи.

Заключение. В чем причина легкого течения COVID-19 у нашего больного? Мы объясняем это, в первую очередь, тем, что запускающим патогенетическим механизмом COVID-19 является цитокиновый шторм. Логично предположить, что он не реализован в полной мере по нескольким причинам: 1) ММ является болезнью иммунологической несостоятельности; 2) проводился курс конформной дистанционной лучевой терапии; 3) выполненные 4 курса VCD включают циклофосфан и дексаметазон, которые являются мощными иммунодепрессантами; 4) применение высокодозного циклофосфана (суммарная доза 6000 мг) для мобилизации ПСКК перед их забором; 5) применение перед ауто-ТСКК в режиме кондиционирования высокодозного мелфалана (200 мг*м²); 6) последующая длительная терапия леналидомидом (к настоящему времени 16 месяцев). Особенностью случая является легкое течение COVID-19 с доминирующими кожными проявлениями на фоне тяжелого основного заболевания – ММ. Каждое новое наблюдение представляет интерес для понимания взаимосвязи патогенеза, особенностей клинической картины и терапии при изложенной в данной статье коморбидности.

Список литературы

1. Кострома И.И., Жернякова А.А., Чубукина Ж.В., Семенова Н.Ю., Запорева И.М., Тиранова С.А., Бессмельцев С.С., Четкин А.В., Грицаев С.В. Факторы, связанные с эффективной заготовкой и приживлением аутотрансплантата у пациентов с множественной миеломой // Клиническая онкогематология. 2019. Т. 12. № 1. С. 32–36.
2. Салогуб Г.Н. Осложнения множественной миеломы и методы их коррекции // Вестник гематологии. 2014. Т. 10. № 3. С. 39-51.
3. Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В., Салогуб Г.Н., Мачюлайтене Е.Р., Абдулкадыров К.М., Котова Н.А., Кострома И.И., Медведева Н.В., Крылова Л.И., Илюшкина Е.Ю. Эффективность леналидомида при рефрактерных/ рецидивирующих формах множественной миеломы // Онкогематология. 2012. Т. 7. № 1. С. 6-15.
4. Wang Bo., Van Oekelen O., Mouhieddine T.H., Del Valle D.M., Richter J., Cho H.J., Richard S., Chari A., Gnjatic S., Merad M., Jagannath S., Parekh S., Madduri D. A tertiary center experience of multiple myeloma patients with COVID-19: lessons learned and the path forward. J Hematol Oncol. 2020. vol. 13, no.1 .P. 94. DOI: 10.1186/s13045-020-00934-x.
5. Hultcrantz M., Richter J., Rosenbaum C.A., Patel D., Smith E.L., Korde N., Lu S.X., Mailankody S., Shah U.A., Lesokhin A.M., Hassoun H., Tan C., Maura F., Derkach A., Diamond B., Rossi A., Pearse R.N., Madduri D., Chari A., Kaminetzky D., Braunstein M.J., Gordillo C., Reshef R., Taur Y., Davies F.E., Jagannath S., Niesvizky R., Lentzsch S., Morgan G.J., Landgren O. COVID-19 Infections and Clinical Outcomes in Patients with Multiple Myeloma in New York City: A Cohort Study from Five Academic Centers Blood Cancer Discov. medRxiv.2020. vol. 1, no. 3. P. 234-243. DOI: 10.1158/2643-3230.BCD-20-0102.
6. Wang F., Liu R., Yang J., Chen B. New insights into genetic characteristics between multiple myeloma and COVID-19: An integrative bioinformatics analysis of gene expression omnibus microarray and the cancer genome atlas data. Int J. Lab Hematol. 2021. vol. 43. no. 6. P. 1325-1333. DOI: 10.1111/ijlh.13717.
7. МЗ РФ. Временные медицинские рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции. Версия № 8 от 03.09.2020 г.
8. МЗ РФ. Временные медицинские рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции». Версия № 15 от 22.02.2022 г.
9. Larenas-Linnemann D., Luna-Pech J., Navarrete-Rodríguez E.M., Rodríguez-Pérez N., Arias-Cruz A., Blandón-Vijil M.V., Del Rio-Navarro B.E., Estrada-Cardona A., Onuma-Takane E., Pozo-Beltrán C.F., Valencia-Herrera A.M., Ortiz-Aldana .FI., Toledo-Bahena M.E. Cutaneous Manifestations Related to COVID-19 Immune Dysregulation in the Pediatric Age Group. Curr Allergy Asthma Rep. 2021. vol. 2, no. 13. P. 13. DOI: 10.1007/s11882-020-00986-6.

10. Cazzato G., Mazzia G., Cimmino A., Colagrande A., Sablone S., Lettini T., Rossi R., Santarella N., Elia R., Nacchiero E., Maruccia M., Marzullo A., Maiorano E., Giudice G., Ingravallo G., Resta L. SARS-CoV-2 and Skin: The Pathologist's Point of View. *Biomolecules*. 2021. vol. 11, no. 6. P. 838. DOI: 10.3390/biom11060838.
11. Потекаев Н.Н., Жукова О.В., Проценко Д.Н., Кожевникова Г.М., Демина О.М., Голуб В.П., Рассохина О.И., Хлыстова Е.А. Клиническая характеристика кожных проявлений при новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2 // *Клиническая дерматовенерология*. 2020. Т. 21. № 3. С. 1-42.