

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-101-108>

Персистенция новой коронавирусной инфекции у пациентки с первичной крупноклеточной В-клеточной лимфомой центральной нервной системы с оценкой гуморального иммунного ответа против SARS-CoV-2

Ю.Ю. Поляков^{1,2}, Е.А. Барях^{1,2,3}, Е.Н. Мисюрина^{1,2}, Е.И. Желнова^{1,2}, М.А. Мингалимов^{1,2}, С.А. Кардовская¹, М.Я. Смолярчук⁴, Т.Н. Толстых^{1,2}, Т.С. Чуднова^{1,2}, Д.Д. Иванова¹, О.Л. Кочнева¹, Д.В. Лебедев^{1,5}, А.У. Абуева^{1,6}, А.М. Чистов⁷, Е.Н. Зотина^{1,2}, И.В. Самсонова^{1,7}, М.А. Лысенко^{1,7}

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 123182 Москва, ул. Пехотная, 3;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁴ООО «Медицина и ядерные технологии»; Россия, 123098 Москва, пл. Академика Курчатова, 1, стр. 322;

⁵Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 123098 Москва, ул. Живописная, 46;

⁶ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

⁷ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Юрий Юрьевич Поляков yurij.polyakov86@yandex.ru

Терапия иммунокомпроментированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) представляет значительные трудности. В настоящее время не разработано унифицированных подходов к лечению COVID-19 персистирующего течения при онкогематологических заболеваниях. Возникает необходимость в разработке рекомендаций по ведению таких пациентов, протоколов химиотерапевтического воздействия, а также терапии COVID-19 при персистенции вируса SARS-CoV-2. Врачи различных специальностей сталкиваются со случаями персистенции вируса, его клиническими проявлениями при длительном течении инфекционного процесса и не обеспечены методическими рекомендациями по курации пациентов. По мере накопления научных данных о персистирующем течении COVID-19 у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями планируется создать рекомендации по терапии COVID-19 для пациентов данной группы.

В настоящей статье описан клинический случай персистирующего течения COVID-19 у коморбидной пациентки с первичной крупноклеточной В-клеточной лимфомой центральной нервной системы на этапе химиотерапевтического воздействия.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, первичная крупноклеточная В-клеточная лимфома центральной нервной системы, химиотерапия, персистенция вируса

Для цитирования: Поляков Ю.Ю., Барях Е.А., Мисюрина Е.Н. и др. Персистенция новой коронавирусной инфекции у пациентки с первичной крупноклеточной В-клеточной лимфомой центральной нервной системы с оценкой гуморального иммунного ответа против SARS-CoV-2. Онкогематология 2024;19(2):101–8. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-101-108>

Persistence of a new coronavirus infection in a patient with primary central nervous system large B-cell lymphoma with assessment of the humoral immune response against SARS-CoV-2

Yu. Yu. Polyakov^{1,2}, E. A. Baryakh^{1,2,3}, E. N. Misyurina^{1,2}, E. I. Zhelnova^{1,2}, M. A. Mingalimov^{1,2}, S. A. Kardovskaya¹, M. Ya. Smolyarchuk⁴, T. N. Tolstykh^{1,2}, T. S. Chudnova^{1,2}, D. D. Ivanova¹, O. L. Kochneva¹, D. V. Lebedev^{1,5}, A. U. Abueva^{1,6}, A. M. Chistov⁷, E. N. Zotina^{1,2}, I. V. Samsonova^{1,7}, M. A. Lysenko^{1,7}

¹City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department; 3 Pekhotnaya St., Moscow 123182, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁴Medicine and Nuclear Technologies LLC; Build. 322, 1 Akademika Kurchatova Ploshchad', Moscow 123098, Russia;

⁵Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education, State Scientific Center of the Russian Federation – A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical and Biological Agency; 46 Zhivopisnaya St., Moscow 123098, Russia;

⁶Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

⁷N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Yuriy Yur'evich Polyakov yurij.polyakov86@yandex.ru

Treatment of immunocompromised patients with novel coronavirus infection (COVID-19) presents significant challenges. Currently, there are no unified approaches to the treatment of persistent COVID-19 in hematological malignancies. There is a need to develop recommendations for the management of such patients, chemotherapy protocols, as well as therapy for COVID-19 in case of SARS-CoV-2 virus persistence. Doctors are faced with cases of virus persistence, clinical manifestations during a long course of the infectious process and are not provided with methodological recommendations for patient supervision. As scientific data on the persistent COVID-19 course in patients with lymphoproliferative diseases accumulates, it is planned to create recommendations for the treatment of COVID-19 for patients in this group. This article describes a clinical case of persistent COVID-19 course in a comorbid patient with primary central nervous system large B-cell lymphoma during chemotherapy.

Keywords: new coronavirus infection, primary central nervous system large B-cell lymphoma, chemotherapy, virus persistence

For citation: Polyakov Yu. Yu., Baryakh E. A., Misyurina E. N. et al. Persistence of a new coronavirus infection in a patient with primary central nervous system large B-cell lymphoma with assessment of the humoral immune response against SARS-CoV-2. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(2):101–8. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-101-108>

Введение

С момента вспышки в Ухане (Китай) новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, заболевание быстро распространилось по всему миру и было классифицировано Всемирной организацией здравоохранения как пандемия 11 марта 2020 г. Клиническая картина COVID-19 варьирует от бессимптомного течения до жизнеугрожающих состояний [1]. Потенциально ожидаемо, что пациенты с ослабленным иммунитетом будут подвержены высокому риску осложнений от COVID-19, однако есть сообщения о вариабельных клинической картине и течении у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) [2]. В настоящее время накоплено незначительное количество данных о риске и исходах инфицирования SARS-CoV-2 у пациентов с ЛПЗ. Пациенты с лимфомами представляют повышенный интерес в отношении изучения особенностей течения новой коронавирусной инфекции ввиду обязательного использования иммуносупрессивных и/или таргетных препаратов для лечения онкогематологического заболевания.

В литературе недостаточно сведений о персистирующем течении COVID-19 у пациентов с ЛПЗ, в частности с первичной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой, а также о том, может ли противоопухолевая терапия вызывать ухудшение состояния пациентов во время инфекции COVID-19 при активном химиотерапевтическом воздействии.

Первичная крупноклеточная В-клеточная лимфома центральной нервной системы (ЦНС) представляет собой высокоагрессивный вариант неходжкинских лимфом и согласно 5-му пересмотру классификации Всемирной организации здравоохранения опухолей кроветворной и лимфоидной тканей 2022 г. относится к категории первичных крупноклеточных В-клеточных лимфом иммунопривилегированных зон/органов [3]. Под термином «иммунологическая привилегированность органов» подразумевалось наличие гематооргано-барьера, ограничивающего влияние иммуноопосредованных процессов на ткани, не обладающие свойством регенерации. Однако с течением изучения данного процесса феномен иммунной привилегированности стал рассматриваться как одна из разновидностей иммунологической толерантности [4].

Таким образом, возникновение первичной крупноклеточной В-клеточной лимфомы ЦНС представляется с точки зрения иммунной дисрегуляции как сложный процесс. Инфицирование SARS-CoV-2 пациентов данной категории значительно затрудняет определение терапевтической тактики ввиду ряда факторов: исходного иммунокомпromетированного состояния пациентов, обусловленного патогенетическими особенностями онкогематологического заболевания, а также необходимости использования моноклональных антител (анти-CD20), являющихся одним из ключевых компонентов противоопухолевой терапии, но при этом усугубляющих естественный гуморальный ответ иммунитета.

Представляем собственное клиническое наблюдение персистирующего течения COVID-19 у коморбидной пациентки с первичной крупноклеточной В-клеточной лимфомой ЦНС на этапе химиотерапевтического воздействия.

Клинический случай

Пациентка А., 64 года, 25 апреля 2022 г. была госпитализирована бригадой скорой медицинской помощи в перепрофилированное отделение гематологии и химиотерапии для лечения COVID-19 у пациентов с гемобластомами Городской клинической больницы № 52 (ГКБ № 52). На момент поступления пациентка предъявляла жалобы на слабость в правой верхней и нижних конечностях, головную боль в затылочной области, головокружение, снижение толерантности к физической нагрузке, «смазанную» речь, шаткость и неуверенность походки. Из анамнеза заболевания известно, что данные жалобы манифестировали в начале декабря 2021 г., а с января 2022 г. пациентка стала отмечать нарастание проявлений перечисленных симптомов.

При дообследовании по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (от января 2022 г.) выявлено объемное образование правой гемисферы мозжечка. В целях верификации диагноза планировалось выполнение биопсии данного образования. В рамках предоперационной подготовки при исследовании носоглоточных смывов на COVID-19 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) получен положительный результат (от 03.02.2022), дополнительно проведена оценка гуморального компонента nCoV IgM 3,33 (норма <2), nCoV IgG 223,22 (норма <10). С диагностической целью выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК), при которой признаков инфильтративных изменений легких не выявлено. Таким образом, на основании результата ПЦР диагностирована новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2. Течение COVID-19 бессимптомное, проведена терапия фавипиравиром. Из эпидемиологического анамнеза известно, что пациентка не вакцинирована от COVID-19.

Для верификации изменений проведена МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием: в правой гемисфере мозжечка определялось объемное солидное образование неправильной формы с нечетким контуром, неоднородной структуры, размером 5,6 × 4,8 × 4,4 см. Выявленные при визуализирующих методах исследования изменения соответствовали признакам угрожающего нарастания окклюзионной гидроцефалии и вклинения структур мозга в большое затылочное отверстие, что потребовало проведения оперативного пособия в объеме вентрикулостомии с последующим удалением новообразования правого полушария посредством микрохирургических технологий (февраль 2022 г.) в целях его морфологической верификации и решения вопроса о дальнейшей терапевтической тактике ведения.

В период проведения морфологических методов исследования биопсийного материала был получен положи-

тельный результат ПЦР на SARS-CoV-2 (17.02.2022). Из клинических проявлений у пациентки отмечались слабость, стойкая нормотермия, дыхательной недостаточности не наблюдалось. Пациентке проведена инфузионная, антикоагулянтная, противовирусная антиковидная (фавипиравир), а также сопроводительная симптоматическая терапия.

По результатам гистологического исследования полученного операционного материала на светоптическом уровне морфологическая картина в большей степени соответствовала неходжкинской крупноклеточной лимфоме с диффузным типом роста. Данные иммуногистохимического исследования подтвердили иммунофенотипическую принадлежность новообразования к В-крупноклеточной лимфоме по n-GCB-типу.

В период выполнения морфологического и иммуногистохимического исследований новообразования пациентке была проведена люмбальная пункция. В спинномозговой жидкости определялся высокий уровень цитоза — 570/3. В-симптомов не было.

Таким образом, с учетом возраста пациентки, наличия доказанной первичной крупноклеточной В-клеточной лимфомы ЦНС, коморбидного соматического статуса, а также персистирующего течения новой коронавирусной инфекции было принято решение об инициации цикла монотерапии метотрексатом в высоких дозах по витальным показаниям на фоне противоотечной, инфузионной, диуретической, антиметаболической и противовирусной терапии. Межкурсовой период осложнился панцитопенией, гипоальбуминемией, гипопротеемией.

После восстановления показателей периферической крови с 19.03.2022 по 21.03.2022 пациентке был проведен 2-й цикл иммунохимиотерапии по программе R + Mtx + HiD-AraC на фоне стандартной сопроводительной терапии, выполнялась вторичная профилактика нейтропении.

Проведение очередного курса химиотерапии было запланировано на 18.04.2022, однако при исследовании носоглоточных смывов вновь был получен положительный результат ПЦР на SARS-CoV-2, что привело к увеличению межкурсового периода. В условиях дневного стационара пациентке были введены вирус-нейтрализующие моноклональные антитела бамланивимаб + этесевимаб.

В период проведения терапии коронавирусной инфекции у пациентки было отмечено прогрессирование исходной неврологической симптоматики: появилась слабость в правой верхней и нижних конечностях, нарастали головная боль в затылочной области, головокружение. По каналу скорой медицинской помощи больная была маршрутизирована в отделение гематологии и химиотерапии ГКБ № 52 для проведения противовирусной антиковидной терапии и специфической противоопухолевой терапии.

На момент госпитализации в неврологическом статусе отмечались дизартрия легкой степени, горизонтальный нистагм, снижение мышечного тонуса в верхних

и нижних конечностях. Общий соматический статус онкологического пациента соответствовал ECOG3. При госпитализации больной в отделение гематологической службы ГКБ № 52 результат ПЦР на SARS-CoV-19 из носоглотки был отрицательным, уровень IgM к SARS-CoV-2 составил 0,38, IgG к SARS-CoV-2 — 100,39. Пациентке также была выполнена КТ ОГК, по результатам которой признаков поражения легких не выявлено, однако обращало на себя внимание наличие объемного образования верхней доли правого легкого с признаками прорастания субсегментарной ветви бронха В3 и формированием субсегментарного дисковидного ателектаза (рис. 1). При контрольной КТ головного мозга отмечалась положительная динамика в виде уменьшения размера образования, признаков нарушения мозгового кровообращения не выявлено.

Таким образом, с учетом агрессивного характера опухолевого роста, удлинённых сроков межкурсового периода пациентке было показано проведение очередного цикла химиотерапии по программе Mtx-AraC. Однако из-за положительного результата ПЦР на SARS-CoV-2 (22.04.2022) было решено воздержаться от введения ритуксимаба — моноклонального антитела, повышающего риск персистирующего течения COVID-19. Противоопухолевая терапия проведена на фоне стандартной сопроводительной терапии. Межкурсовый период осложнился фебрильной нейтропенической лихорадкой, инфекцией мочевыводящих путей, орофарингеальным кандидозом. Проводились стимуляция гранулоцитопоеза, антибактериальная (пиперацillin/тазобактам 4,5 г 3 раза в день, амикацин 1000 мг/сут) и противогрибковая (флу-



Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки (от 25.04.2022): объемное образование верхней доли правого легкого с признаками прорастания субсегментарной ветви бронха В3 и формированием субсегментарного дисковидного ателектаза (стрелка); компьютерно-томографических признаков COVID-19 не выявлено

Fig. 1. Chest computed tomography (25.04.2022): space-occupying lesion in the upper lobe of the right lung with signs of bronchovascular bundle invasion and the formation of subsegmental discoid atelectasis (arrow); no computed tomographic signs of COVID-19 were detected

коназол 400 мг/сут внутривенно капельно) терапия. На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика в виде купирования инфекционных осложнений, восстановления показателей крови, снижения уровня маркеров воспаления.

При выписке пациентки результат ПЦР на COVID-19 был отрицательным, отмечалось снижение показателей гуморального ответа (nCoV IgM 0,21; nCoV IgG 81,81). По результатам общего анализа ликвора отмечалось значительное снижение уровня цитоза (3/3). Таким образом, 19.05.2022 пациентка была выписана из стационара в стабильном состоянии на межкурсовый период. Были рекомендованы контрольное стадирование опухолевого процесса перед началом очередного курса (МРТ головного мозга) и проведение биопсии образования субсегментарного бронха.

Амбулаторно при контрольном проведении ПЦР на COVID-19 (от 23.05.2022) вновь получен положительный результат, бессимптомное течение новой коронавирусной инфекции. По данным мультиспиральной КТ головного мозга (от 02.06.2022) констатировано прогрессирование роста опухоли с поражением ЦНС.

По каналу скорой медицинской помощи 06.06.2022 пациентка повторно была госпитализирована в перепрофилированное отделение гематологии и химиотерапии для лечения COVID-19 у пациентов с гемобластомами ГКБ № 52. Состояние больной средней степени тяжести, обусловлено миелотоксическим угнетением кроветворения, вторичным гуморальным иммунодефицитом, развитием инфекционных осложнений в виде новой коронавирусной инфекции (положительный результат ПЦР от 04.06.2022), мукозитом. При обследовании выполнена КТ ОГК, при которой обнаружены КТ-признаки вирусной инфекции, в том числе возможной COVID-19 легкой (I) степени (рис. 2). Проводилась симптоматическая и противовирусная терапия.

При контрольной КТ ОГК наблюдалась фаза закономерного течения процесса (рис. 3); результат ПЦР на COVID-19 отрицательный; nCoV IgM 0,23, nCoV IgG 84,84. С учетом наличия персистирующего течения COVID-19, 3 циклов иммуносупрессивной терапии с использованием ритуксимаба в одном из циклов химиотерапии по решению врачебной комиссии проводилась патогенетическая терапия в объеме: тиксагевимаб + цилгавимаб (эвушелд) 150 + 150 мг внутривенно капельно; противовирусная терапия ремдесивиром 200 мг/сут в 1-е сутки и далее в течение 4 сут по 100 мг внутривенно капельно. Выполнялась профилактика тромбоэмболических осложнений далтепарином натрия 2500 ЕД 2 раза в сутки подкожно (контроль по антиХа 0,6; доза подобрана корректно).

Несмотря на проводимую терапию, отмечалась отрицательная динамика в виде развития дыхательной недостаточности I степени (частота дыхательных движений 21 в минуту, сатурация кислорода на атмосферном воздухе 90 %), фебрильной нейтропении, орофарингеального кандидоза (*Candida albicans*), мукозита



Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки (от 06.06.2022): компьютерно-томографические признаки вирусной инфекции, в том числе возможной COVID-19 легкой (I) степени

Fig. 2. Chest computed tomography (06.06.2022): CT signs of viral infection, including possible COVID-19 mild (I) degree



Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки (от 15.06.2022): компьютерно-томографические признаки вирусной инфекции, в том числе возможной COVID-19 легкой (II) степени, вероятно, в фазе закономерного течения процесса с увеличением его распространенности. Отмечается появление умеренного количества выпота в обеих плевральных полостях

Fig. 3. Chest computed tomography (15.06.2022): CT signs of a viral infection, including possible COVID-19 mild (II) degree, probably in the phase of a natural process, with increasing process spread. There is a moderate effusion in both pleural cavities

I степени, энтеропатии, инфекции мочевыводящих путей (*Klebsiella pneumoniae* 10^7 КОЕ/мл RR). Пациентке проводилась антимикотическая (амфотерицин В 50 мг/сут), антибактериальная (пиперацillin/тазобактам 4,5 г 3 раза в сутки внутривенно; ванкомицин 250 мг 4 раза в сутки внутрь), инфузионная, заместительная трансфузионная терапия (концентрат тромбоцитов), коррекция водно-электролитных и метаболических нарушений. На фоне многокомпонентной терапии отмечалась положительная клинико-лабораторная и рентгенологическая динамика в отношении COVID-19. По данным КТ



Рис. 4. Компьютерная томография органов грудной клетки (от 01.07.2022): компьютерно-томографические признаки вирусной инфекции, в том числе возможной COVID-19 легкой (II) степени, в фазе формирования фиброза – изменения могут сохраняться длительное время. Отмечается выраженное уменьшение количества плеврального выпота с обеих сторон

Fig. 4. Chest computed tomography (01.07.2022): CT signs of a viral infection, including possible COVID-19 mild (II) degree, in the phase of fibrosis formation – changes can persist for a long time. There is a marked decrease in pleural effusion on both sides

ОГК (от 01.07.2022) наблюдалась фаза формирования фиброза (рис. 4).

При проведении контрольной КТ головного мозга (от 01.07.2022) была отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размера опухолевого образования, на основании чего констатирована резистентность к 1-й линии противоопухолевой терапии. Длительные межкурсовые периоды, обоснованные длительно персистирующим течением новой коронавирусной инфекции, могли явиться причиной развития первичной резистентности опухоли к проводимой иммунотерапии.

По решению онкологического консилиума 13.07.2022 пациентке было показано паллиативное лечение. Пациентка скончалась 18.08.2022 от прогрессии основного опухолевого новообразования и полиорганной недостаточности.

Таким образом, у пациентки сформулирован диагноз:

- конкурирующие заболевания:
 - новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов), среднетяжелое, персистирующее течение. Осложнения: интерстициальная пневмония легкой степени тяжести (I степени по данным КТ), дыхательная недостаточность I степени;
 - первичная крупноклеточная В-клеточная лимфома ЦНС, pop-GCB-тип, Ki-67 90 %, ECOG3, 5 баллов (высокий риск) по IELSG (International Extranodal Lymphoma Study Group), с поражением правой гемисферы мозжечка. Оперативное лечение: вентрикулостомия в точке Денди, удаление новообразования правого полушария мозжечка с применением микрохирургической техники (08.02.2022).

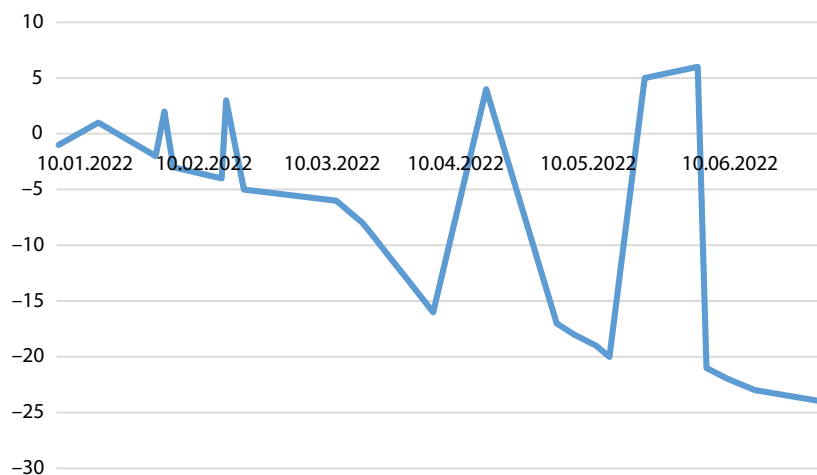


Рис. 5. Динамика результата полимеразной цепной реакции за период наблюдения

Fig. 5. Dynamics of polymerase chain reaction results during the observation period

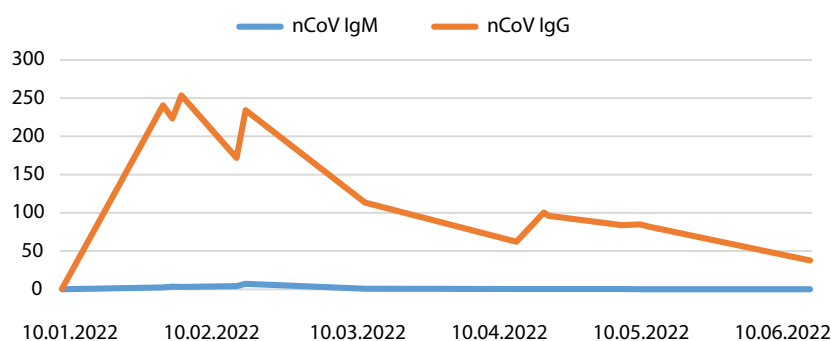


Рис. 6. Ответ гуморального компонента

Fig. 6. Humoral response

Иммунохимиотерапия: 1 цикл по программе Mtx + Dexa (февраль 2022 г.), 1 цикл R + Mtx + HiD-AraC (март 2022 г.), 1 цикл Mtx + HiD-AraC (апрель 2022 г.). Прогрессирование заболевания (июнь — июль 2022 г.);

- сопутствующие заболевания: обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия с умеренной динамической обструкцией выносящего тракта левого желудочка. Нарушение ритма сердца: наджелудочковая экстрасистолия. Гипертоническая болезнь II степени, III стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий). Недостаточность митрального и трикуспидального клапанов II степени. Пропалс митрального клапанов III степени. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса II функционального класса по NYHA (New York Heart Association, Нью-Йоркская ассоциация сердца). Риск тромбоэмболических осложнений CHADS2-VASC 2 балла, риск кровотечений HAD-BLED 3 балла. Варикозное расширение вен нижних конечностей. Энцефалопатия сложного генеза (посттравматического, сосудистого) с вестибуло-атактическим синдромом. Состояние после трепанации черепа по поводу удаления объемного образования правой гемисферы мозжечка.

Обсуждение

В период пандемии COVID-19 показатели выживаемости пациентов с ЛПЗ значительно ухудшились. На данный момент известно, что иммунохимиотерапевтическое лечение онкогематологического заболевания может привести к усугублению тяжести течения новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и тем самым привести к летальному исходу. В настоящее время в международной литературе крайне мало информации об исходах персистирующего течения COVID-19.

В исследовании N. Li и соавт. проанализировали данные 22 пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19. На фоне проведенной терапии ремдесивиром у пациентов отмечалась положительная клинико-лабораторная и рентгенологическая динамика и отсутствовала необходимость в продолжении лечения. В то же время во всех случаях длительно, в течение более чем 50 дней после выздоровления, обнаруживалась РНК SARS-CoV-2 в исследованиях носоглоточных смывов [3].

D. Salmon-Ceron и соавт. продемонстрировали, что у 11 из 43 пациентов результат ПЦР на COVID-19 был положительным на протяжении 2 мес после начала инфекционного заболевания, а у 3 пациентов — в течение 3 мес [4].

При оценке гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 выявлены серопозитивные результаты после курсов химиотерапии, что говорит о выраженной иммуносупрессии. В представленном клиническом случае положительный результат ПЦР на COVID-19 зарегистрирован 6 раз, в том числе на фоне бессимптомного течения инфекционного заболевания (рис. 5).

Имеются данные о персистенции вируса у иммунокомпрометированных пациентов в течение нескольких недель и даже месяцев после инфицирования. Всем пациентам проводилась противовирусная терапия ремдесивиром [5, 6], что соответствует нашим данным в тактике терапии пациентки.

Таким образом, в продемонстрированном клиническом случае у пациентки с учетом применения в терапии ритуксимаба (март 2022 г.) имели место снижение функ-

циональной активности В-клеточного иммунитета и, как результат, равномерное уменьшение уровня IgG в крови на фоне COVID-19. Особенностью гуморального ответа на инфекцию является планомерное снижение уровня антител классов М и G к SARS-CoV-2 (рис. 6).

Одним из факторов длительной персистенции являлась В-клеточная деплеция на фоне предшествующей иммунохимиотерапии и рефрактерного течения гематологического заболевания.

Заключение

Мы до сих пор извлекаем уроки из пандемии новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Для более точного описания характеристик и исходов персистирующего течения COVID-19 среди пациентов с ЛПЗ требуется дополнительный анализ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. García L.F. Immune response, inflammation, and the clinical spectrum of COVID-19. *Front Immunol* 2020;11:1441. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01441
2. Forrester J.V., Xu H., Lambe T., Cornall R. Immune privilege or privileged immunity? *Mucosal Immunol* 2008;1(5):372–81. DOI: 10.1038/mi.2008.27
3. Li N., Wang X., Lv T. Prolonged SARS-CoV-2 RNA shedding: not a rare phenomenon. *J Med Virol* 2020;92(11):2286–7. DOI: 10.1002/jmv.25952
4. Salmon-Ceron D., Slama D., de Broucker T. et al. Clinical virological and imaging profile in patients with prolonged forms of COVID-19: A cross-sectional study. *J Infect* 2021;82(2):e1–4. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.12.002
5. Helleberg M., Niemann C.U., Moestrup K.S. et al. Persistent COVID-19 in an immunocompromised patient temporarily responsive to two courses of remdesivir therapy. *J Infect Dis* 2020;222(7):1103–7. DOI: 10.1093/infdis/jiaa446
6. Sepulcri C., Dentone C., Mikulska M. et al. The longest persistence of viable SARS-CoV-2 with recurrence of viremia and relapsing symptomatic COVID-19 in an immunocompromised patient – a case study. *Open Forum Infect Dis* 2021;8(11):ofab217. DOI: 10.1093/ofid/ofab217

Вклад авторов

Ю.Ю. Поляков, Е.А. Барях: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, написание статьи;
Е.Н. Мисюрин: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных;
Е.И. Желнова, М.А. Мингалимов: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных;
С.А. Кардовская: анализ и интерпретация данных, написание статьи;
М.Я. Смолярчук: интерпретация и подготовка снимков компьютерной томографии;
Т.Н. Толстых, Т.С. Чуднова, Д.Д. Иванова, О.Л. Кочнева, Д.В. Лебедев, А.У. Абуева, Е.Н. Зотина: сбор и обработка данных;
А.М. Чистов: помощь в переводе англоязычных текстов;
И.В. Самсонова, М.А. Лысенко: административная поддержка, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

Yu.Yu. Polyakov, E.A. Baryakh: concept and design development, data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing;
E.N. Misyurina: concept and design development, data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation;
E.I. Zhelnova, M.A. Mingalimov: data collection and processing, data analysis and interpretation;
S.A. Kardovskaya: data analysis and interpretation, article writing;
M.Ya. Smolyarchuk: interpretation and preparation of computed tomography images;
T.N. Tolstykh, T.S. Chudnova, D.D. Ivanova, O.L. Kochneva, D.V. Lebedev, A.U. Abueva, E.N. Zotina: data collection and processing;
A.M. Chistov: assistance in translating English texts;
I.V. Samsonova, M.A. Lysenko: administrative support, reviewing of publications on the article's topic.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Ю. Поляков / Yu.Yu. Polyakov: <https://orcid.org/0009-0007-8389-6269>
Е.А. Барях / E.A. Baryakh: <https://orcid.org/0000-0001-6880-9269>
Е.Н. Мисюрин / E.N. Misyurina: <https://orcid.org/0000-0003-2419-4850>
Е.И. Желнова / E.I. Zhelnova: <https://orcid.org/0000-0002-0343-9348>

М.А. Мингалимов / M.A. Mingalimov: <https://orcid.org/0000-0002-8491-2140>
С.А. Кардовская / S.A. Kardovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4220-7582>
М.Я. Смолярчук / M.Ya. Smolyarchuk: <https://orcid.org/0000-0001-9819-8657>
Т.Н. Толстых / T.N. Tolstykh: <https://orcid.org/0000-0001-7308-0927>
Т.С. Чуднова / T.S. Chudnova: <https://orcid.org/0000-0002-8012-1640>
Д.Д. Иванова / D.D. Ivanova: <https://orcid.org/0009-0004-3632-9198>
О.Л. Кочнева / O.L. Kochneva: <https://orcid.org/0000-0003-1338-8203>
Д.В. Лебедев / D.V. Lebedev: <https://orcid.org/0009-0001-8480-5505>
А.У. Абуева / A.U. Abueva: <https://orcid.org/0009-0004-6952-4475>
А.М. Чистов / A.M. Chistov: <https://orcid.org/0009-0000-1477-9981>
Е.Н. Зотина / E.N. Zotina: <https://orcid.org/0000-0001-9692-2541>
И.В. Самсонова / I.V. Samsonova: <https://orcid.org/0000-0002-1228-1765>
М.А. Лысенко / M.A. Lysenko: <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы».

Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department.

The patient gave written informed consent to the publication of his data.