



## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ LONG-COVID ИНФЕКЦИИ, ОСЛОЖНЕННОЙ РАЗВИТИЕМ ПНЕВМОЦИСТНОЙ ПНЕВМОНИИ, У ПАЦИЕНТКИ С ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ

А.А. Демина, Д.А. Куцакина, Н.А. Николаева, О.О. Воронкова, Д.А. Буданова, Е.Ф. Рогова, М.В. Кожевникова, Ю.Н. Беленков

*Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия*

**Clinical case of Long-COVID complicated by the development of pneumocystis pneumonia in patient with follicular lymphoma**

A.A. Demina, D.A. Kutsakina, N.A. Nikolaeva, O.O. Voronkova, D.A. Budanova, E.F. Rogova, M.V. Kozhevnikova, Yu.N. Belenkov

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia

### Резюме

Пандемия COVID-19 привела к глобальным последствиям, включая Long-COVID. Этот термин используется для обозначения симптомов новой коронавирусной инфекции, которые длятся более 4 недель, но менее 12 недель с начала заболевания. Самыми частыми проявлениями являются одышка, кашель, общая слабость. В группу риска длительного течения COVID-19 входят пациенты с иммунодефицитом. Одной из причин длительного сохранения симптомов является персистенция вируса в организме. Однако в 30–40 % случаев результаты ПЦР-теста на SARS-CoV-2 оказываются отрицательными, что затрудняет постановку диагноза. Кроме того, у пациентов с иммунодефицитом на фоне Long-COVID могут возникать оппортунистические инфекции, вызванные реактивированной условно-патогенной микрофлорой на фоне лимфопении. Представленный клинический пример демонстрирует случай Long-COVID инфекции, осложненной развитием пневмоцистной пневмонии, у пациентки с фолликулярной лимфомой. Своевременная постановка диагноза и начало специфического лечения позволили стабилизировать состояние пациентки и не допустить fulminantного течения пневмоцистной инфекции.

**Ключевые слова:** COVID-19, Long-COVID, фолликулярная лимфома, пневмоцистная пневмония, ко-тримоксазол.

### Введение

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, стала настоящим вызовом для современной медицины. По данным Всемирной организации здравоохранения, на данный момент в мире зафиксировано более 700 млн случаев заболевания [1], из которых в России — 20 млн [2]. Число умерших от новой коронавирусной инфекции (НКИ) за время пандемии составило почти 7 млн человек. Кроме высокой смертности, особенностью НКИ

### Abstract

The COVID-19 pandemic has led to global consequences, including Long-COVID. This term is used to refer to the symptoms of a new coronavirus infection that last more than 4 weeks, but less than 12 weeks from the onset of the disease. The most common symptoms are shortness of breath, cough, and general weakness. The risk group for the long-term course of COVID-19 includes patients with immunodeficiency. One of the reasons for the long-term persistence of symptoms is the persistence of the virus in the body. However, in 30–40 % of cases, the results of the SARS-CoV-2 test turn out to be negative, which makes it difficult to make a diagnosis. In addition, patients with immunodeficiency against Long-COVID may develop opportunistic infections caused by reactivated opportunistic microflora against the background of lymphopenia. The presented clinical example demonstrates a case of Long-COVID infection complicated by the development of pneumocystis pneumonia in a patient with follicular lymphoma. Timely diagnosis and initiation of specific treatment made it possible to stabilize the patient's condition and prevent the fulminant course of pneumocystis infection.

**Key words:** COVID-19, Long-COVID, follicular lymphoma, pneumocystis pneumonia, co-trimoxazole.

является длительное сохранение симптомов заболевания после острого эпизода. В группу риска длительного течения COVID-19 входят пациенты с сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение) и факторами риска (пожилой возраст, длительное пребывание на аппарате искусственной вентиляции легких (ИВЛ), иммунодефицитные состояния [3].

Для обозначения этого состояния был предложен термин Long-COVID, под которым подразу-

меваются симптомы, длящиеся более 4 недель, но менее 12 недель с начала заболевания и которые не могут быть объяснены альтернативными диагнозами [4].

Среди критериев Long-COVID выделяют [5]:

1. Клинические: рецидив температуры выше 37,5°C на амбулаторном этапе; рецидив выраженной гипоксии ( $SpO_2 < 94\%$ ); быстрое нарастание одышки (ЧДД > 22 в минуту); появление болей в грудной клетке.

2. Лабораторные: D-димер (>1000 нг/мл); СРБ (>10 мг/л); ЛДГ (>245 Ед/л); ферритин (>500 мкг/л)

3. КТ-признаки: паттерны интерстициальной пневмонии, утолщение междольковых перегородок, признаки фиброза, «сотовая перестройка» легкого.

Выделяют несколько механизмов Long-COVID: иммунная дисрегуляция, синдром системного воспалительного ответа, формирование нейтрофильных ловушек, нарушение гемостаза и васкулопатия, а также прямое цитотоксическое действие вируса на клетки [6].

Кроме того, к настоящему моменту в ряде исследований [7, 8] показана возможность длительной персистенции вируса SARS-CoV-2 в организме человека, что, несомненно, вносит вклад в развитие Long-COVID. Среди факторов, предрасполагающих к персистенции вируса, относят тяжелое течение COVID-19 [9] и иммунодефицитные состояния с развитием лимфопении [10].

Согласно данным ретроспективного исследования OnCovid [11], из 1557 пациентов онкологического и гематологического профиля, включенных в анализ, у 15% было, по крайней мере, одно последствие COVID-19. Самыми частыми длительными симптомами, которые отмечались у 49,6% пациентов, были респираторные проявления (одышка, кашель), у 41,0% – общая слабость, у 7,3% – когнитивные нарушения, у 5,5% – потеря веса.

Среди методов, подтверждающих персистенцию вируса, применяются ПЦР-тест мазка из носо- и ротоглотки на SARS-CoV-2, исследование бронхоальвеолярного лаважа на SARS-CoV-2 методом ПЦР и определение титра антител к белкам SARS-CoV-2. Однако в 30–40% случаев результаты оказываются ложноотрицательными, поэтому лабораторное подтверждение диагноза не является обязательным условием для его постановки. Стоит также отметить, что у иммунодефицитных пациентов под маской COVID-19 могут протекать оппортунистические инфекции [12]. А снижение иммунитета на фоне Long-COVID создает условия для активации условно-патогенной микрофлоры.

### Клинический случай

Пациентка Н., 71 год, в мае 2024 г. поступила в гематологическое отделение с жалобами на об-

щую слабость, одышку при минимальной физической нагрузке (ходьба по ровной местности на 50 м), кашель с трудноотделяемой мокротой.

Из анамнеза жизни известно, что профессиональные вредности отсутствуют. Курение отрицает. Из сопутствующих заболеваний у пациентки в августе 2021 г. диагностирована фолликулярная лимфома 1–2 цитологического типа с нодулярным ростом с поражением периферических, внутригрудных и внутрибрюшных лимфатических узлов, легких, селезенки и костного мозга, по поводу которой проведено 8 курсов полихимиотерапии (ПХТ) по программе R-СНОР (ритуксимаб, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон). Введение препаратов осложнялось развитием агранулоцитоза с максимальным снижением нейтрофилов до 0,4 тыс., что требовало назначения препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). В марте 2022 г. достигнута ремиссия заболевания, пациентка переведена на поддерживающую терапию ритуксимабом по рекомендованной схеме. На контрольной ПЭТ-КТ от 03.03.2023 обнаружен мягкотканый конгломерат с метаболической активностью в области корня правого легкого. Выполнена бронхоскопия с биопсией внутригрудного лимфатического узла. По данным гистологического и ИГХ-исследований верифицирован ранний рецидив фолликулярной лимфомы. Иницирована ПХТ по программе GB (обинутузумаб, рибомустин). К моменту госпитализации проведено 6 курсов, каждый из которых сопровождался развитием агранулоцитоза с минимальным уровнем нейтрофилов 0,24 тыс. и введением препаратов ГКС-Ф.

В сентябре 2020 г. и мае 2021 г. пациентка перенесла НКИ, подтвержденную ПЦР-тестом на COVID-19 и осложнившуюся развитием двусторонней пневмонии. Амбулаторно проводилась терапия системными глюкокортикостероидами (сГКС) с положительной клинической динамикой, рентгенографического контроля не было.

В январе 2024 г. отметила прогрессирование общей слабости, повышение температуры тела до 39,0°, появление одышки при умеренных физических нагрузках. Была выполнена мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК), на которой обнаружены участки уплотнения паренхимы легких по типу матового стекла. Была госпитализирована в стационар городской клинической больницы с подозрением на двустороннюю пневмонию (возбудитель не идентифицирован). Проводилась эмпирическая антибактериальная терапия (цефтриаксон 2 г/сут и моксифлоксацин 400 мг/сут в течение 10 дней) с эффектом в виде разрешения интоксикационного синдрома, уменьшения выраженности одышки. Контрольная МСКТ ОГК не

выполнялась. Выписана под наблюдение терапевта по месту жительства.

Через 2 недели после выписки из стационара пациентка отметила появление приступообразного малопродуктивного кашля. В феврале 2024 г. была планово госпитализирована в гематологическое отделение Университетской клинической больницы (УКБ) №1 Сеченовского Университета для решения вопроса о продолжении ПХТ по программе GB.

При осмотре обращали на себя внимание нежная крепитация в базальных отделах легких с обеих сторон, температура тела 36,7°, SpO<sub>2</sub> 97%; лабораторно – повышение уровня островоспалительных маркеров: скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 23 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) 23,6 мг/л и фибриноген 5,35 г/л при нормальном уровне лейкоцитов  $6 \times 10^9$ /л.

По данным МСКТ ОГК от 29.02.2024 выявлены множественные уплотнения паренхимы легких по типу матового стекла, сливающиеся между собой в большие инфильтраты в субплевральных и центральных отделах (рис. 1).



Рис. 1. МСКТ ОГК от февраля 2024 г.

Для идентификации возбудителя выполнена бронхоскопия с забором бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). При ПЦР-исследовании БАЛ от 29.02.2024 обнаружена РНК коронавируса SARS-CoV-2. ДНК цитомегаловируса, вируса Эпштейна – Барр, *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) не выявлены.

Таким образом, с учетом клинической картины и данных дополнительных методов диагностики состояние расценено как интерстициальное поражение легких, ассоциированное с SARS-CoV-2. Противоопухолевая терапия была отложена. Назначены сГКС (дексаметазон 12 мг/сут) и пероральные антикоагулянты (апиксабан 10 мг/сут). На фоне проводимого лечения отмечалась положительная клиническая и инструментальная динамика (рис. 2).



Рис. 2. МСКТ ОГК от марта 2024 г.

Была предпринята попытка постепенного снижения дозы сГКС вплоть до полной отмены, на фоне которой отмечались возобновление кашлевого синдрома и появление новых участков инфильтрации по данным МСКТ ОГК. Подобрана минимальная доза сГКС (преднизолон 20 мг/сут), позволяющая контролировать симптомы. Выписана под наблюдение терапевта по месту жительства. Рекомендовано контрольное обследование в условиях пульмонологического отделения УКБ №1 Сеченовского Университета через 3 месяца.

При плановой госпитализации в мае 2024 г. лабораторно обращало на себя внимание повышение островоспалительных маркеров: СОЭ 54 мм/ч, СРБ 28 мг/л, фибриноген 5,57 г/л. На контрольной МСКТ ОГК (рис. 3) отмечалась разнонаправленная динамика: уменьшение очагов инфильтрации в нижних отделах и появление новых в средних отделах.



Рис. 3. МСКТ ОГК от мая 2024 г.

При повторном исследовании БАЛ обнаружена ДНК *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*). Установлен диагноз пневмоцистной пневмонии на фоне диагностированного ранее интерстициально-

го поражения легких, ассоциированного с НКИ (Long-COVID). Начата этиотропная терапия ко-тримоксазолом из расчета 20 мг/кг/сут, доза преднизолона уменьшена до 15 мг/сут.

На фоне проводимой терапии отмечались уменьшение одышки и кашля, положительная динамика по данным МСКТ ОГК, однако обращали на себя внимание лейкопения до 2,3 тыс. и тромбоцитопения до 43 тыс., расцененные в рамках миелотоксического эффекта ко-тримоксазола. После отмены препарата уровни лейкоцитов и тромбоцитов нормализовались. Однако, с учетом высокого риска прогрессирования пневмоцистной инфекции, пациентке по жизненным показаниям необходимо возобновление терапии ко-тримоксазолом. По согласованию с инфекционистом и гематологом начата терапия ко-тримоксазолом в сниженной дозе 4 таб./сут под динамическим контролем клинического анализа крови. Данная терапия позволила стабилизировать состояние пациентки и добиться контроля над респираторными симптомами.

### Обсуждение

Данный клинический случай демонстрирует трудности диагностики пневмоцистной пневмонии у пациентов с Long-COVID. В первую очередь, это связано с тем, что клинические проявления пневмоцистной инфекции и Long-COVID во многом схожи. Кроме того, не всегда удается обнаружить персистенцию вируса SARS-CoV-2. Инструментальная диагностика (КТ ОГК) для дифференциальной диагностики не является высокоинформативной (в обоих случаях в легких визуализируются зоны инфильтрации по типу «матового стекла»). Лимфопения на фоне НКИ опосредует присоединение вторичной инфекции. В данном клиническом примере лимфопения была обусловлена длительно персистирующей инфекцией COVID-19, фолликулярной лимфомой, а также проведенной терапией анти-CD20 препаратом, поэтому имелась высокая настороженность по поводу присоединения оппортунистических инфекций. Решающую роль сыграла бронхоскопия с забором БАЛ и ПЦР-исследованием на *Pneumocystis jirovecii*, которая позволила окончательно поставить диагноз и начать этиотропную терапию ко-тримоксазолом. Одним из факторов длительной персистенции вируса у данной пациентки является иммунодефицитное состояние.

### Заключение

Актуальность данного клинического случая заключается в том, что у пациентки с фолликулярной лимфомой на фоне длительно протекающего COVID-19 (с марта по август 2024 г.) развилась пневмоцистная инфекция, потребовавшая проведения дифференциального диагноза. В настоящий момент пациентка получает терапию ко-тримоксазолом в суточной до-

зировке 480 мг с целью предупреждения повторного развития пневмоцистной пневмонии и противовирусную терапию (нирматрелвир + ритонавир), которая рекомендована всем пациентам с подтвержденной персистенцией вируса в течение длительного времени [13]. Фолликулярная лимфома находится в стадии ремиссии, продолжается динамическое наблюдение за пациенткой.

### Литература

- <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>
- Здравоохранение в России. 2023: Стат.сб./Росстат. — М., 2023. — 181 с.
- Gao Y.D., Ding M. et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2021;76(2):428–455. <https://doi.org/10.1111/all.14657>.
- Nalbandian A., Sehgal K. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature medicine*. 2021 Apr;27(4):601-15. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>.
- Ведение пациентов с long-COVID и постковидными осложнениями (включая противовирусную/иммуномодулирующую терапию). Алгоритмы диагностики и лечения. *Терапия*. 2023; 9(4S): 34–50. <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.4suppl.34-50>.
- Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия». *Терапия*. 2022; 1 (Приложение): 1-147. <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147>.
- Zhou F., Yu T. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- Carmo A., Pereira-Vaz J. et al. Clearance and persistence of SARS-CoV-2 RNA in COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020; 92(10): 2227–31. <https://doi.org/10.1002/jmv.26103>.
- Liu Y., Yan L.-M. et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(6): 656–57. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2).
- Fung M., Babik J.M. COVID-19 in immunocompromised hosts: What we know so far. *Clin Infect Dis*. 2021; 72(2): 340–50. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa863>.
- Pinato D.J., Taberero J. et al.; OnCovid study group. Prevalence and impact of COVID-19 sequelae on treatment and survival of patients with cancer who recovered from SARS-CoV-2 infection: evidence from the OnCovid retrospective, multicentre registry study. *Lancet Oncol*. 2021. 2212. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00573-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00573-8).
- Аверьянов А.В., Сотникова А.Г., Лесняк В.Н. Пневмоцистная пневмония, мимикрирующая под COVID-19. *Клиническая практика*. 2020;11(2):87–92. <https://doi.org/10.17816/clinpract34995>.
- Choi Y.J., Seo Y.B. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023 Nov 28;12(23):7375. <https://doi.org/10.3390/jcm12237375>.

### References

- <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>
- Healthcare in Russia. 2023: Stat.sat./Rosstat, Moscow, 2023, 181 p.
- Gao Y.D., Ding M. et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2021;76(2):428–455. <https://doi.org/10.1111/all.14657>.
- Nalbandian A., Sehgal K. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature medicine*. 2021 Apr;27(4):601-15. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>.

5. Management of patients with long-term COVID and post-covid complications (including antiviral/immunomodulatory therapy). Algorithms for diagnosis and treatment. *Therapy*. 2023; 9(4S): 34–50. <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.4suppl.34-50>.

6. Methodological recommendations "Features of the course of Long-term COVID infection. Therapeutic and rehabilitation measures". *Therapy*. 2022; 1 (Appendix): 1-147. <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147>.

7. Zhou F., Yu T. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).

8. Carmo A., Pereira-Vaz J. et al. Clearance and persistence of SARS-CoV-2 RNA in COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020; 92(10): 2227–31. <https://doi.org/10.1002/jmv.26103>.

9. Liu Y., Yan L.-M. et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(6): 656–57. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2).

10. Fung M., Babik J.M. COVID-19 in immunocompromised hosts: What we know so far. *Clin Infect Dis*. 2021; 72(2): 340–50. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa863>.

11. Pinato D.J., Tabernero J. et al.; OnCovid study group. Prevalence and impact of COVID-19 sequelae on treatment and survival of patients with cancer who recovered from SARS-CoV-2 infection: evidence from the OnCovid retrospective, multicentre registry study. *Lancet Oncol*. 2021. 2212. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00573-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00573-8).

12. Averyanov A.V., Sotnikova A.G., Lesnyak V.N. Pneumocystis pneumonia mimicking COVID-19. *Clinical practice*. 2020;11(2):87–92. <https://doi.org/10.17816/clinpract34995>.

13. Choi Y.J., Seo Y.B. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023 Nov 28;12(23):7375. <https://doi.org/10.3390/jcm12237375>.

#### Авторский коллектив:

*Демина Алёна Анатольевна* — студентка 5-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); тел.: 8 (499)248-46-43, e-mail: demina\_a\_a@student.sechenov.ru

*Куцакина Дарья Алексеевна* — аспирант кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского «Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); тел.: 8(499)248-46-43, e-mail: daria.kutsakina@gmail.com

*Николаева Надежда Ангреевна* — ассистент кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); тел.: +7-902-044-88-49, e-mail: nikolaeva\_n\_a@staff.sechenov.ru

*Воронкова Ольга Олеговна* — ассистент кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), к.м.н. тел.: 8(499)248-46-43, e-mail: voronkova\_o\_o@staff.sechenov.ru

*Буданова Дарья Александровна* — врач-гематолог отделения гематологии клиники госпитальной терапии Университетской клинической больницы № 1 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), к.м.н.; тел.: 8 (499)248-46-43, e-mail: dbudanova@yandex.ru

*Рогова Елена Филимоновна* — врач-пульмонолог, заведующий отделением пульмонологии клиники госпитальной терапии Университетской клинической больницы № 1 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); тел.: +7 (499) 248-46-43; e-mail: rogovae@yandex.ru

*Кожевникова Мария Владимировна* — профессор кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), к.м.н.; тел.: 8(499)248-46-43, e-mail: kozhevnikova\_m\_v@staff.sechenov.ru

*Беленков Юрий Никитич* — заведующий кафедрой госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(499)248-46-43, e-mail: belenkov\_yu\_n@staff.sechenov.ru