

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 13.04.2022
Принята к печати 11.05.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-112-117

Использование адоптивной клеточной терапии для лечения SARS-CoV-2 у пациента после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

М.Е. Леонтьева, Э.Р. Султанова, С.А. Радыгина, Ю.В. Скворцова, Я.О. Музалевский, Е.Е. Курникова, Д.Е. Першин, М.А. Масчан, Д.Н. Балашов

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

Контактная информация:

Леонтьева Марина Евгеньевна,
врач-ординатор ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: me-15.leontjeva@yandex.ru

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванная SARS-CoV-2, по-прежнему является серьезной угрозой общественному здоровью во всем мире. Течение данного заболевания у иммунокомпрометированных пациентов значительно отличается, что связано с невозможностью элиминации вируса посредством собственного адаптивного иммунного ответа. Отсроченная на месяцы после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток иммунная реконституция увеличивает риск жизнеугрожающего течения COVID-19. Данный факт требует поиска и применения новых методов лечения. Важнейшим инструментом контроля вирусных инфекций являются Т-лимфоциты, которые нужны как для непосредственной элиминации вируса, так и для инициации каскада последовательных клеточных взаимодействий, необходимых для формирования специфического адаптивного ответа. В данной работе представлен клинический случай проведения клеточной терапии COVID-19 с использованием вирусспецифических Т-лимфоцитов к SARS-CoV-2. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, коронавирусная инфекция, COVID-19, вирусспецифические Т-лимфоциты, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, пневмония, первичный иммунодефицит

Леонтьева М.Е. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (2): 112–117. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-112-117

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 13.04.2022
Accepted 11.05.2022

The use of adoptive cell therapy for the treatment of SARS-CoV-2 in a patient after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

M.E. Leontyeva, E.R. Sultanova, S.A. Radygina, Yu.V. Skvortsova, Ya.O. Muzalevskiy, E.E. Kurnikova, D.E. Pershin, M.A. Maschan, D.N. Balashov

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

Correspondence:
Marina E. Leontyeva,
a resident at the Dmitry Rogachev National
Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology
of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: me-15.leontjeva@yandex.ru

The COVID-19 pandemic continues to be a major public health threat worldwide. The course of this disease in immunocompromised patients is significantly different from that in healthy subjects, which is associated with the impossibility of virus elimination through their own adaptive immune response. Delayed immune reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation (which may take months after the procedure) increases the risk of life-threatening COVID-19 infection necessitating a search for and application of new methods of treatment. T lymphocytes are critically important for viral infection control, and are necessary both for the direct elimination of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: SARS-CoV-2, coronavirus infection, COVID-19, virus-specific T lymphocytes, hematopoietic stem cell transplantation, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, pneumonia, primary immunodeficiency

Leontyeva M.E., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (2): 112–117.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-112-117

Лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной SARS-CoV-2, по-прежнему остается глобальной проблемой. Понимание отдельных звеньев патогенеза данного заболевания привело к возникновению новых эффективных терапевтических подходов, однако вопросы терапии узких категорий пациентов, особенно с дефектом работы иммунной системы, остаются актуальными и являются предметом серьезных дискуссий.

SARS-CoV-2 – это оболочечный вирус, содержащий одноцепочечную РНК позитивной полярности. К основным структурным белкам относятся: белок спайка (S) – является сайтом связывания рецептора на вирусной поверхности, белок мембраны (M) – формирует вирионы и отвечает за транспорт питательных веществ через клеточные мембраны, белок оболочки (E) – играет роль в сборке и высвобождении вируса и белок нуклеокапсид (N) – может связы-

ваться с геномом вирусной РНК и поддерживать его стабильность [1]. Наиболее привлекательной противовирусной мишенью является спайковый гликопротеин (S), так как он имеет решающее значение для проникновения коронавируса в клетки за счет связывания с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 [2].

Попадая в дыхательные пути, SARS-CoV-2 инициирует последовательную цепочку взаимодействий клеток врожденного и адаптивного иммунных ответов, в результате чего формируется пул Т-лимфоцитов, необходимых для контроля репликации и распространения вируса. Главными вируснейтрализующими клетками являются цитотоксические CD8⁺-Т-клетки, хелперную функцию выполняют CD4⁺-Т-лимфоциты, которые также стимулируют В-клетки для производства вирусспецифичных антител [3, 4].

Иммунный процесс при COVID-19 можно разделить на 2 фазы: первая – защитная фаза, ассоциированная с клеточным ответом, вторая – фаза системного воспаления, или «цитокинового шторма» [5]. С одной стороны, иммунная некомпетентность у пациентов с первичным (ПИД) и вторичным иммунодефицитом зачастую исключает или снижает риск цитокин-опосредованных висцеральных нарушений, например характерного поражения легких при COVID-19, но, с другой стороны, отсутствие клеточного и гуморального ответов является причиной тяжелого течения COVID-19 и нередко плохого прогноза развития данной инфекции. Снижение или отсутствие патоген-специфического адаптивного иммунного ответа, необходимого для элиминации SARS-CoV-2, приводит к развитию значительных органных нарушений, непосредственно связанных с деятельностью самого вируса [6, 7].

Наиболее сложной категорией иммунокомпрометированных пациентов являются реципиенты аллогенного трансплантата гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Как правило, восстановление адаптивного иммунного ответа у них наблюдается не ранее чем через 5–6 мес после трансплантации ГСК (ТГСК). Кроме того, такие проблемы, как реакция «трансплантат против хозяина» и иммуносупрессивная терапия еще более отдаляют процесс иммунной реконституции. Таким образом, перспектива контроля инфекционного процесса на фоне глубокого вторичного иммунодефицита в первые месяцы после ТГСК сомнительна, учитывая отсутствие и специфического вирусостатика, и иммуноадаптивного клеточного потенциала [7].

Одной из возможных опций лечения вирусных осложнений у данной когорты пациентов является клеточная терапия вирусориентированными донорскими Т-лимфоцитами [8]. Суть метода заключается в восстановлении патоген-специфического противо-

вирусного иммунного ответа с помощью ранее заготовленных Т-лимфоцитов от донора ГСК. В начале клетки изготавливались путем антигенной стимуляции и культивирования их *ex vivo*, сегодня чаще используется иммуномагнитный метод прямого отбора Т-лимфоцитов, экспрессирующих интерферон- γ (IFN- γ) в ответ на стимуляцию вирусными пептидами [9, 10].

Существует ряд публикаций об эффективности описанной технологии для лечения инфекций, вызванных вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), цитомегаловирусом (ЦМВ), аденовирусом (АДВ), ВК-вирусом и вирусом герпеса 6-го типа (HHV6) у пациентов после аллогенной ТГСК [11–13].

В данной работе представлен опыт лечения COVID-19 у пациента после аллогенной ТГСК с использованием патоген-специфических Т-лимфоцитов к SARS-CoV-2. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка в возрасте 3 месяцев впервые госпитализирована в стационар с инфекцией COVID-19, осложненной развитием двусторонней полисегментарной пневмонии. По месту жительства проводилась терапия антибактериальными, противогрибковыми препаратами, а также заместительная терапия препаратами внутривенных иммуноглобулинов, двукратное введение антиковидной плазмы от реconvalescentных доноров. На фоне лечения достигнута нормализация температуры тела, состояние пациентки улучшилось, но сохранялось выделение вируса COVID-19 со слизистой зева, при этом результаты компьютерной томографии (КТ) были без динамики через 2 мес после дебюта заболевания.

По результатам дополнительного обследования заподозрен ПИД, который и был подтвержден в возрасте 6 месяцев в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева после верификации глубокого дефекта Т-клеточного и В-клеточного звеньев иммунитета (CD3⁺ – 0, CD19⁺ – 0, NK – 0,06 тыс/мкл). В целях поиска патогенной мутации выполнено генетическое обследование – обнаружена протяженная делеция экзонов 1, 2 и 3 в гене *DCLRE1C* в гомозиготном состоянии, а также области 5'UTR (включая расположенные выше псевдоген *DCLRE1CP1* и ген *MEIG1*). Таким образом, у ребенка была верифицирована тяжелая комбинированная иммунная недостаточность с иммунофенотипом Т[–], В[–], NK⁺: синдром дефицита Artemis. Так как ТГСК является единственным доступным методом терапии данной патологии, медицинским консилиумом принято решение о проведении

трансплантации от гаплоидентичного донора (отца), несмотря на течение COVID-19, в связи с отсутствием альтернативных перспектив на формирование патоген-специфического иммунного ответа, а соответственно, и на контроль вирусной инфекции.

В процессе предтрансплантационной подготовки сохранялась персистенция SARS-CoV-2 в мазках из зева на фоне комплексной терапии с использованием ремдесивира, внутривенных иммуноглобулинов, реконвалесцентной плазмы 1 раз в неделю (№5). По данным мультиспиральной КТ (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) признаки интерстициальной пневмонии с формированием участка пневмосклероза оставались без динамики (рисунки 1). При вирусологическом обследовании субстрата, полученного при выполнении бронхоальвеолярного лаважа, выявлены АДВ, ВЭБ, ЦМВ и HHV6, однако SARS-CoV-2 не обнаружен. Тем не менее отсутствие вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в бронхиальном содержимом не могло быть основанием для констатации выздоровления пациента с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью от COVID-19, а являлось, вероятно, либо транзиторным ответом на интенсивную терапию с использованием реконвалесцентной плазмы, либо однократным ложноотрицательным результатом.

Для укорочения сроков специфической COVID-19-ориентированной иммунной реконституции пациента была рассмотрена возможность применения дополнительного клеточного продукта от донора ГСК (отца) с содержанием патоген-специфических Т-лимфоцитов. Перенесенная отцом инфекция COVID-19, и, соответственно, высокая вероятность наличия у него специфичной к SARS-CoV-2 Т-клеточной популяции являлись обоснованием для использования данного метода. К сожалению, по данным исследования IFN- γ ELISPOT (Elispot reader, ImmunoSpot Series 5 UV Analyzer; C.T.L, Кливленд, США) количество специфичных к SARS-CoV-2 Т-лимфоцитов оказалось недостаточным для заготовки качественного клеточного продукта, в связи с чем был проведен полный курс вакцинации донора с помощью комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России) с положительным эффектом (таблица 1).

Аллогенная ТГСК от гаплоидентичного донора (отца) с процессингом трансплантата (периферические стволовые клетки крови) в формате CD34⁺-селекции была выполнена в возрасте 7 месяцев. Приживление гранулоцитарного ростка отмечалось на +10-й день, мегакариоцитарного – на +12-й день.

В процессе ТГСК у пациентки сохранялись признаки COVID-19 в виде неоднократной верификации вируса на слизистых зева с помощью полимеразной цепной реакции. По данным МСКТ также

Рисунок 1
МСКТ ОГК: течение интерстициальной пневмонии (предтрансплантационный период)
КТ-срез в аксиальной плоскости: отмечаются участки уплотнения, расположенные в задних отделах верхней (S1, S2) и нижней (S6) долей; воспалительные изменения с тенденцией к формированию пневмофиброза

Figure 1
Multislice computed tomography (MSCT) of the chest: findings consistent with interstitial pneumonia (pre transplant)
Axial computed tomography (CT): areas of thickening in the posterior sections of the upper (S1, S2) and lower (S6) lobes; inflammation with a tendency to pleural fibrosis

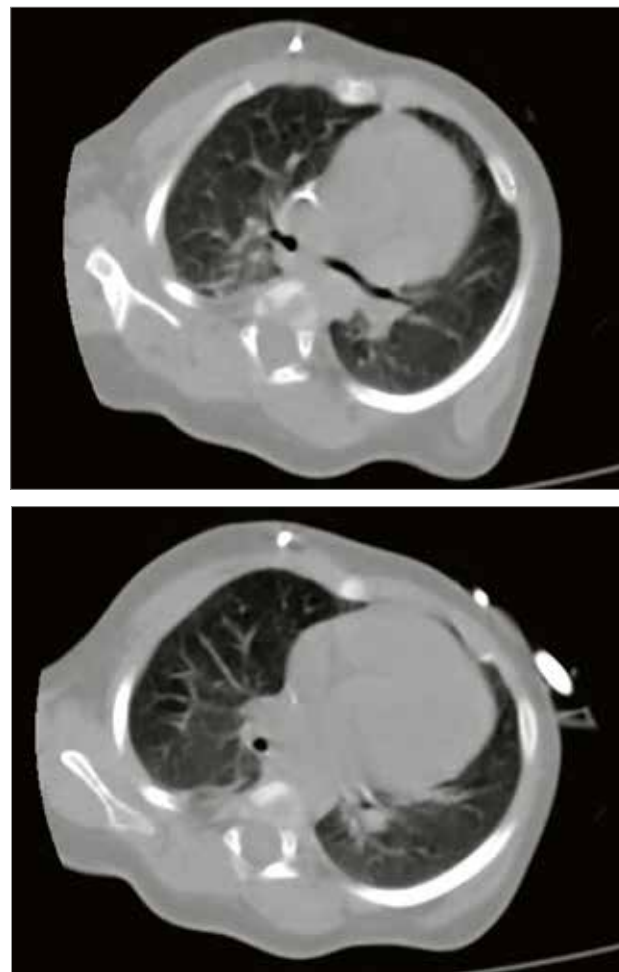


Таблица 1
Вирус-специфический ответ у донора ГСК по данным ELISPOT

Table 1
A virus-specific response in the HSC donor as assessed by ELISPOT

| Специфичность Specificity | Количество пятен на 300 000 мононуклеарных клеток* Number of spots per 300 000 mononuclear cells* | |
|------------------------------|---|---------------------------------------|
| | до вакцинации before vaccination | после вакцинации after vaccination |
| CoV-M | 33 | 73 |
| CoV-N | 5 | 14 |
| CoV-S | 8 | 28 |

Примечание. Здесь и в таблице 2: * – количество пятен означает количество скоплений из 300 тыс. мононуклеарных клеток, продуцирующих IFN- γ в ответ на специфические антигены (M-, N-, S-пептиды) вируса SARS-CoV-2, ЦМВ и АДВ. Положительным результат исследования считается при наличии более 10 пятен.

Notes. In this table and in table 2: * – the number of spots refers to the number of cell clusters among 300,000 mononuclear cells that produce IFN γ in response to specific antigens (M, N, S peptides) of SARS-CoV-2, cytomegalovirus (CMV) and adenovirus (ADV). Test results are considered positive if there are over 10 spots.

сохранялись признаки вирусного поражения легких. Учитывая отсроченную иммунореаконституцию после ТГСК и высокий риск тяжелого течения инфекции на фоне глубокого иммунодефицита, в соответствии с разработанным ранее алгоритмом, на +35-е сутки с помощью технологии IFN- γ CAPTURE (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Германия) были заготовлены патоген-специфические цитотоксические Т-лимфоциты.

Специфичность клеточного продукта была ориентирована на несколько вирусных пептидов, специфичных для SARS-CoV-2, ЦМВ и АДВ, а суммарная доза трансфузированных клеток составила $100 \times 10^3/\text{кг}$. На рисунке 2 представлены результаты исследования клеточного препарата патоген-специфических Т-лимфоцитов с помощью метода проточной цитометрии.

Через 2 дня после использования клеточного препарата цитотоксических лимфоцитов состояние пациентки ухудшилось за счет развития стойкого фебрилитета и дыхательной недостаточности, ассоциированной с респираторным дистресс-синдромом. По данным проведенной МСКТ ОГК выявлены очаги консолидации и интерстициального отека (рисунк 3). Данное ухудшение расценивалось как проявление синдрома выброса цитокинов, ассоциированного с трансфузией патоген-специфических донорских Т-клеток у ребенка с вирусным (SARS-CoV-2) поражением легких. Это стало основанием для проведения терапии глюкокортикостероидами и антицитокиновой терапии тоцилизумабом и канакинумабом. На фоне лечения зарегистрирована положительная динамика в виде нормализации температуры и разрешения

гипоксемии, а также постепенное разрешение легочного повреждения.

При лабораторном вирусологическом мониторинге мазков из зева, начиная с +57-го дня после ТГСК SARS-CoV2 не выявлялся. По данным МСКТ ОГК регистрировалась положительная динамика.

По результатам ELISPOT у ребенка отмечалось стойкое восстановление патоген-специфического Т-клеточного компартмента уже через 15 дней после проведенной терапии, что было зарегистрировано с помощью качественной оценки. Данные количественной оценки ELISPOT доступны с +33-го дня от использования клеточного препарата и представлены в таблице 2.

Через 6 мес после ТГСК у ребенка отмечается хорошая функция трансплантата, по данным иммунофенотипирования лейкоцитов зарегистрированы удовлетворительные темпы иммунореаконституции ($\text{CD}3^+ - 0,51$, $\text{CD}19^+ - 0,285$, $\text{NK}^+ - 0,142$ тыс/мкл). На +100-е сутки химеризм общий и по линии $\text{CD}3^+$ на 99% представлен донорскими клетками. Инфекционный статус удовлетворительный. Пациентка продолжает получать иммуносупрессивную терапию ингибиторами JAK-киназ, инициированную в связи с течением реакции «трансплантат против хозяина» кишечника, кожи в раннем посттрансплантационном периоде. На фоне этого обострения отрицательной динамики в контексте иммунных осложнений не отмечалось.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ТГСК является эффективным методом лечения злокачественных и незлокачественных заболеваний

Рисунок 2

Результаты исследования клеточного препарата цитотоксических Т-лимфоцитов методом проточной цитометрии

А, Б – клеточный препарат до проведения селекции (после стимуляции вирусными пептидами). IFN- γ экспрессируют 1% $\text{CD}3^+$ - и 1,4% $\text{CD}8^+$ -клеток. В, Г – исследование финального клеточного препарата после проведенной селекции. IFN- γ экспрессируют 90,39% $\text{CD}4^+$ - и 97,49% $\text{CD}8^+$ -Т-лимфоцитов, т. е. с высокой степенью вероятности имеют специфичность к SARS-CoV-2, ЦМВ и АДВ

Figure 2

Flow cytometry results of virus-specific T-cells

А, Б – Т cells before selection (after stimulation with viral peptides). IFN- γ is expressed in 1% of $\text{CD}3^+$ and 1.4% of $\text{CD}8^+$ T cells. В, Г – virus-specific T cells after selection (final results). IFN- γ is expressed in 90.39% of $\text{CD}4^+$ and 97.49% of $\text{CD}8^+$ T cells; i.e. these cells are most likely SARS-CoV-2-, CMV- and ADV-specific

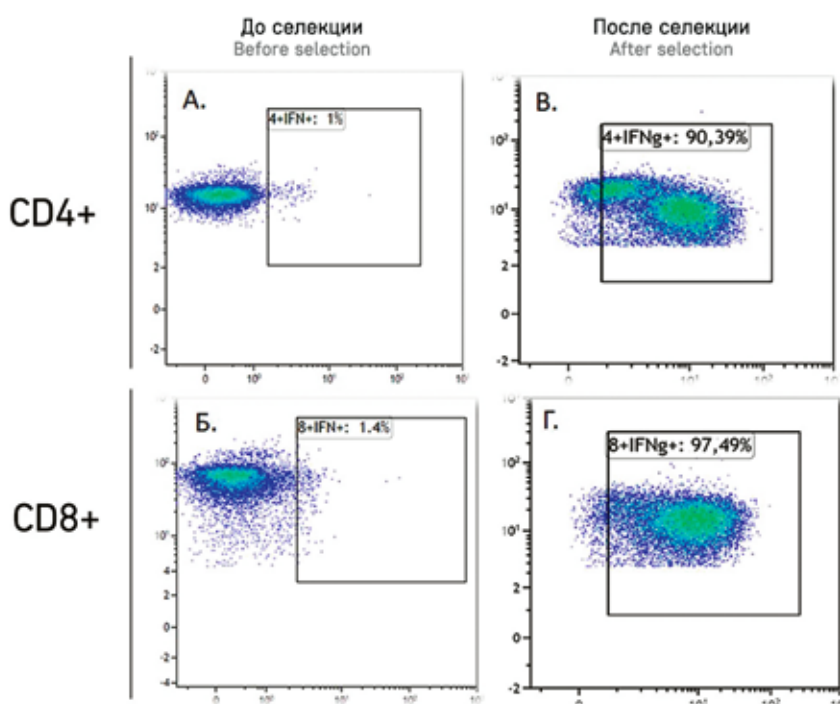


Рисунок 3

МСКТ ОГК: респираторный дистресс-синдром на фоне цитокинового поражения легких после инфузии вирус-специфических лимфоцитов (+5-е сутки от введения клеточного препарата)

А – КТ-срез в аксиальной плоскости; Б – КТ-срез во фронтальной плоскости. Перибронхиально и субплеврально наблюдаются множественные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» с нечеткими неровными контурами, имеющие тенденцию к слиянию. Течение двусторонней полисегментарной пневмонии

Figure 3

MSCT of the chest. Respiratory distress syndrome due to cytokine-mediated lung injury after the infusion of virus-specific lymphocytes (Day+5 after the cell treatment)

А – axial CT; Б – coronal CT. In the peribronchial and subpleural areas, there are multiple "ground glass" opacities with blurred irregular contour tending to merge with each other. Findings consistent with bilateral multisegmental pneumonia

**Таблица 2**

Вирус-специфический ответ реципиента ГСК по данным ELISPOT

Table 2

A virus-specific response in the HSC recipient as assessed by ELISPOT

| Специфичность Specificity | Количество пятен на 300 000 моноклеарных клеток Number of spots per 300 000 mononuclear cells | | |
|------------------------------|---|--|--|
| | 0-й день ВСТ Day 0 of VST | +33-й день от ВСТ Day +33 after VST | +62-й день от ВСТ Day +62 after VST |
| CoV-M | 0 | 320 | 818 |
| CoV-N | 0 | 63 | 313 |
| CoV-S | 0 | 513 | 366 |

Примечание. ВСТ – вирус-специфическая терапия.
Notes. VST – virus-specific therapy

крови, а также единственным шансом на жизнь для многих пациентов. Однако данный прогрессивный метод сопряжен с множественными рисками, в частности вирусные инфекции до сих пор остаются основной причиной посттрансплантационной заболеваемости и смертности у реципиентов ГСК [11].

Уязвимость данной когорты пациентов заключается в глубоком вторичном иммунодефицитном состоянии, которое сохраняется не менее 5–6 мес после проведенной ТГСК. Отсутствие возможности к формированию адаптивного иммунного ответа в данный период ставит под угрозу не только здоровье, но и жизнь пациента, особенно в том случае, если против выявленной у него вирусной инфекции не существует специфического препарата.

В описанном нами клиническом случае наличие ПИД у пациента определило невозможность полной элиминации вируса SARS-CoV-2 в дотрансплантационном периоде. Этот аргумент стал поводом для проведения ТГСК на фоне персистирующего вирусного процесса, так как скорейшее излечение основного заболевания давало шанс пациенту на собственную патоген-специфическую защиту.

Реципиенты аллогенной ТГСК нередко требуют специальных решений, альтернативных существующим методам контроля различных инфекционных осложнений. Использование ВСТ от донора ГСК против SARS-CoV-2 по аналогии с существующим опытом [8, 9, 11–14] выглядит логичным терапевтическим подходом к лечению COVID-19, так как вирус-специфические Т-клетки являются естественной иммунной защитой организма.

Заготовка специфических цитотоксических лимфоцитов может быть реализована только при наличии соответствующего адаптивного иммунного потенциала у донора. В нашем случае у отца было обнаружено низкое содержание Т-лимфоцитов, специфичных к SARS-CoV-2, что стало поводом для использования векторной вакцины в целях стимуляции иммунного ответа донора для дальнейшего получения более качественного клеточного продукта.

Трансфузия цитотоксических Т-лимфоцитов проводилась на +35-й день после ТГСК на фоне сохраняющегося по данным МСКТ поражения легких и выявления ДНК SARS-CoV-2 в мазках из зева методом полимеразной цепной реакции. Восстановление адаптивного иммунитета к COVID-19 было зарегистрировано уже через 15 дней после инфузии ВСТ, при этом показатели иммунореактивности основных лимфоидных популяций оставались отрицательными. Данный факт подтверждает ассоциацию между трансфузией патоген-специфических Т-лимфоцитов и их выявлением в крови пациента.

Существующий ранее в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева опыт применения Т-клеточных продуктов,

специфичных к ЦМВ и ВК-вирусам, демонстрировал свою безопасность в отношении синдрома высвобождения цитокинов и ассоциированных висцеральных нарушений. Иммуновоспалительная реакция в представленном клиническом случае после трансфузии цитотоксических лимфоцитов, вероятно, связана с особенностями и биологией SARS-CoV-2, так как в точности повторяла клиническую картину, характерную для иммунокомпетентных пациентов. Учитывая данное клиническое наблюдение, в дальнейшем может обсуждаться вопрос об использовании антицитокиновых препаратов в качестве профилактической меры при терапии SARS-CoV-2-специфичными лимфоцитами.

Представленный клинический случай, безусловно, является позитивной демонстрацией возможностей использования технологии клеточного инжиниринга для решения проблемы восстановления патоген-специфического иммунного ответа у иммунокомпрометированных пациентов. В настоящий момент данный вид лечения не является стандартом медицинской помощи. Эффективность и безопасность метода еще только предстоит оценить. Для получения достоверных результатов, безусловно, необходим значительный клинический опыт с участием когорты пациентов, достаточной для статистически корректной и достоверной трактовки полученных результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ТГСК сегодня – это эффективная технология, успешно применяемая для лечения пациентов с различными онкологическими, гематологическими и врожденными заболеваниями иммунной системы. Тяжелый инфекционный морбидный фон может ставить под сомнение вероятность излечения пациента, но именно этот аргумент и является важным для разработки и изучения альтернативных технологий контроля инфекции у потенциально курательных пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Leontyeva M.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0799-1025>
Sultanova E.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0319-3699>
Radygina S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7696-1153>
Skvortsova Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0566-053X>
Muzalevskiy Ya.O. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3513-8299>
Kurnikova E.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4767-5382>
Pershin D.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6148-7209>
Maschan M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>
Balashov D.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

Литература

- Campos D.M.O., Fulco U.L., de Oliveira C.B.S., Oliveira J.I.N. SARS-CoV-2 virus infection: Targets and antiviral pharmacological strategies. *J Evid Based Med* 2020; 13 (4): 255–60. DOI: 10.1111/jebm.12414
- Wang M.Y., Zhao R., Gao L.J., Gao X.F., Wang D.P., Cao J.M. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10: 587269. DOI: 10.3389/fcimb.2020.587269
- Anka A.U., Tahir M.I., Abubakar S.D., Alsabbagh M., Zian Z., Hamedifar H., et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand J Immunol* 2021; 93 (4): e12998. DOI: 10.1111/sji.12998
- DiPiazza A.T., Graham B.S., Ruckwardt T.J. T cell immunity to SARS-CoV-2 following natural infection and vaccination. *Biochem Biophys Res Commun* 2021; 538: 211–7. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.10.060
- Shi Y., Wang Y., Shao C., Huang J., Gan J., Huang X., et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ* 2020; 27 (5): 1451–4. DOI: 10.1038/s41418-020-0530-3
- Liang W., Guan W., Chen R., Wang W., Li J., Xu K., et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020; 21 (3): 335–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6
- 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 (1): 102983. DOI: 10.1016/j.transci.2020.102983
- Papadopoulou A., Gerdemann U., Katari U.L., Tzannou I., Liu H., Martinez C., et al. Activity of broad-spectrum T cells as treatment for AdV, EBV, CMV, BKV, and HHV6 infections after HSCT. *Sci Transl Med* 2014; 6 (242): 242ra83. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008825
- Barrett A.J., Prockop S., Bollard C.M. Virus-Specific T Cells: Broadening Applicability. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24 (1): 13–8. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.10.004
- Kállay K., Kassa C., Réti M., Karácsi É., Sinkó J., Goda V., et al. Early Experience With CliniMACS Prodigy CCS (IFN-gamma) System in Selection of Virus-specific T Cells From Third-party Donors for Pediatric Patients With Severe Viral Infections After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Immunother* 2018; 41 (3): 158–63. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000197
- Tzannou I., Papadopoulou A., Naik S., Leung K., Martinez C.A., Ramos C.A., et al. Off-the-Shelf Virus Specific T Cells to Treat BK Virus, Human Herpesvirus 6, Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, and Adenovirus Infections After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 2017; 35 (31): 3547–57. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.0655
- Naik S., Nicholas S.K., Martinez C.A., Leen A.M., Hanley P.J., Gottschalk S.M., et al. Adoptive immunotherapy for primary immunodeficiency disorders with virus-specific T lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137 (5): 1498–505. e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.12.1311
- McLaughlin L.P., Bollard C.M., Keller M.D. Adoptive T Cell Therapy for Epstein-Barr Virus Complications in Patients With Primary Immunodeficiency Disorders. *Front Immunol* 2018; 9: 556. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00556
- Al Hamed R., Bazarbachi A.H., Mohty M. Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease (EBV-PTLD) in the setting of allogeneic stem cell transplantation: a comprehensive review from pathogenesis to forthcoming treatment modalities. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55 (1): 25–39. DOI: 10.1038/s41409-019-0548-7