



ЗАТЯЖНОЕ ТЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ С ФОРМИРОВАНИЕМ ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОЙ БОЛЬНОЙ

М.А. Савченко¹, В.Б. Мусатов^{1,2}, Д.А. Гусев^{1,3}, В.А. Цинзерлинг^{1,3}

¹ Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

³ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Prolonged course of novel coronavirus infection COVID-19 with the formation of pulmonary fibrosis in an HIV-infected patient

M.A. Savchenko¹, V.B. Musatov^{1,2}, D.A. Gusev^{1,3}, V.A. Cinzerling^{1,3}

¹ Clinical Infectious Disease Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

³ National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Представлено описание клинического случая тяжелого затяжного течения новой коронавирусной инфекции у пациентки с диагнозом «ВИЧ-инфекция 4В стадии», характеризующегося длительным выделением SARS-CoV-2 вируса и формированием легочного фиброза на фоне активно текущего вирусного поражения легких. Новая коронавирусная инфекция развилась у пациентки, имеющей выраженную иммуносупрессию в отсутствие антиретровирусной терапии. В периоде стационарного лечения проводилось комплексное обследование и были исключены ВИЧ-ассоциированные поражения легких вирусной, грибковой, микобактериальной природы. Несмотря на проведение 2 курсов противовирусной терапии, применение антиковидной плазмы и комплексной патогенетической терапии, отмечалось неуклонное прогрессирование заболевания, формирование пневмофиброза, что в сочетании с длительным сохранением репликации SARS-CoV-2 определило наступление неблагоприятного исхода.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, пневмофиброз, легочный фиброз, ВИЧ-инфекция, морфологическая картина.

Abstract

A description of a clinical case of a severe, protracted course of coronavirus infection (COVID-19) in a patient with advanced stage HIV infection, characterized by prolonged release of the SARS-CoV-2 virus and the formation of pulmonary fibrosis against the background of an active viral infection, is presented. COVID-19 infection occurred in an immunosuppressed patient without ART. During the period of inpatient treatment, a comprehensive examination was carried out to exclude HIV-associated lung lesions; no evidence of viral, fungal, or bacterial pathology was obtained; mycobacterial infections were also excluded. Despite two courses of antiviral therapy, the use of anti-Covid plasma and complex pathogenetic therapy, persistence of SARS-CoV-2 replication was observed for eight months, with a steady progression of the disease, ending in death.

Key words: Coronavirus infection COVID-19, pneumofibrosis, pulmonary fibrosis, HIV, morphological picture.

Введение

С декабря 2019 г. новая коронавирусная инфекция COVID-19 (НКВИ), ассоциированная с вирусом SARS-CoV-2, быстро распространилась по всему миру и приобрела статус пандемии. Особое внимание врачей-инфекционистов с момента выявления первых случаев вирусной пневмонии было обращено на когорту людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ) [1]. Более высокая и видоизмененная экспрессия рецепторов ангиотензинпревращающего фермента-2 в кишечнике ЛЖВ обосновывала предположение об их большей восприимчивости

к заражению НКВИ [2]. Однако уже в 2021 г. были получены данные, свидетельствующие о том, что ВИЧ-инфекция сама по себе не является фактором риска заражения НКВИ [3]. Одновременно в течение первых лет развития пандемии публиковались противоречивые сведения о риске более тяжелого течения и исходов НКВИ у ЛЖВ [4, 5]. Было показано негативное прогностическое влияние на течение НКВИ низкого уровня CD4 клеток, неподавленной вирусной нагрузки ВИЧ (ВН ВИЧ), а также сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции [6]. Отмечено, что риск развития тяжелой фор-

мы НКВИ коррелирует с ранее перенесенными СПИД-маркерными заболеваниями легких различной этиологии. Следует отметить, что ранее сходные данные были получены у ЛЖВ при других вирусных заболеваниях (грипп), указанный феномен может быть обусловлен более хрупкими легкими у этой категории больных [7]. Напротив, у пациентов, достигших вирусологической супрессии на фоне антиретровирусной терапии (АРВТ), регистрировалось более благоприятное течение НКВИ с формированием адекватного Т-клеточного иммунного ответа на SARS-CoV-2 [8].

В ряде работ описана более высокая частота развития «long-COVID»-синдрома у ЛЖВ по сравнению с общей популяцией [9,10]. В качестве возможной причины рассматривается низкий уровень CD4-лимфоцитов, который ассоциирован с более длительной репликацией SARS-CoV-2 в слизистой оболочке носоглотки, что определяет более высокий потенциал формирования мутаций и «ускользание» вируса от действия иммунной системы [11].

Независимо от статуса по ВИЧ-инфекции у части пациентов (от 20 до 40%) после перенесенной НКВИ отмечается перестройка легочной ткани с исходом в пневмофиброз. Фиброзирование легких формируется в результате совокупности факторов, таких как дисрегуляция иммунной системы, прямое цитопатическое действие SARS-CoV-2, явления гипоксии при прогрессировании вирусной пневмонии, а также гипероксическое повреждение легких в случае коррекции дыхательной недостаточности методом искусственной вентиляции легких [12]. У подавляющего большинства пациентов пневмофиброз формируется после стихания активного инфекционного процесса, при этом описаны единичные случаи фульминантного замещения легочной ткани с необходимостью выполнения трансплантации легких [13].

Затяжное течение НКВИ, сопровождающееся длительным сохранением репликации SARS-CoV-2, у больной с ВИЧ-инфекцией с выраженной иммуносупрессией характеризовалось одновременным развитием двух патологических процессов: специфическое вирусное повреждение легких и формирование пневмофиброза, что и явилось основанием для представления данного клинического случая.

Клинический случай

Пациентка 39 лет госпитализирована в экстренном порядке 19.01.2023 г. с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, слабость, кашель со скудной мокротой.

Больна 4 месяца, в дебюте заболевания появилась одышка при непродолжительной ходьбе, кашель с отхождением мокроты. Диагноз НКВИ был

установлен на основании клинических данных и выделения SARS-CoV-2 методом ПЦР. Рентгенологически (14.09.2022 г.) отмечены участки снижения пневматизации в средне-нижних отделах с двух сторон, усиление легочного рисунка. Амбулаторно получала антибактериальную и противовирусную терапию (названия препаратов не знает) без улучшения: одышка и кашель сохранялись.

В декабре 2022 г. консультирована врачом-фтизиатром. Выполнены микроскопия мокроты на кислотоустойчивые микобактерии и Диаскин-тест с отрицательными результатами. От предложенной госпитализации пациентка отказалась.

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки, выполненной непосредственно перед госпитализацией, отмечены признаки интерстициального поражения легких с вовлечением 80% паренхимы (КТ-4), увеличение нижних паратрахеальных, аксиллярных и подключичных лимфатических узлов, минимальный левосторонний гидроторакс, гидроперикард.

Из анамнеза известно, что ВИЧ-инфекция выявлена в 2005 г., путь передачи — половой. В 2005 — 2019 гг. принимала эффективные схемы АРВТ (последняя — ЗТС, TDF, ATV/r), лечение прервала самостоятельно. Сопутствующие заболевания: хронический пиелонефрит, хронический тонзиллит, гастрит. Пенитенциарный анамнез отсутствует, туберкулезных контактов не было, без вредных привычек.

При лабораторном обследовании в декабре 2022 г.: ВН ВИЧ $1,9 \times 10^6$ коп/мл, CD4 < 100 кл/мл. На фоне сохраняющейся клинической картины НКВИ амбулаторно 06.01.2023 г. была возобновлена АРВТ в режиме ЗТС + TDF + DTG. Химиопрофилактику не получала.

Объективно при поступлении: состояние среднетяжелое, кожные покровы бледные, без явлений цианоза, аускультативно в легких дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются, частота дыхательных движений 18 — 20 в минуту, сатурация от 90 до 93% (на атмосферном воздухе).

Данные лабораторного обследования при поступлении: общий анализ крови — лейкоциты $4,14 \times 10^9$ /л, лимфоциты 31,1%/ $1,29 \times 10^9$ /л, гемоглобин 109 г/л, тромбоциты 224×10^9 /л. В биохимическом анализе — АЛТ 67,2 Ед/л, АСТ 71,9 Ед/л, креатинин 51 мкмоль/л, ЛДГ 581 Ед/л, С-реактивный белок 5,59 мг/л, ферритин 459 мкг/л, по данным коагулограммы — фибриноген 5,04 г/л, МНО 1,06, D-димер 193 нг/мл. Уровень CD4-лимфоцитов: 1,7% — 23 кл/мл; вирусная нагрузка ВИЧ — $7,2 \times 10^3$ коп/мл. Маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, HCV Ab) — отрицательные. ПЦР РНК вируса SARS-CoV-2 — результат положительный.

В отделении получала комплексную терапию, включая продолжение АРВТ, курс молнупиравира

(1600 мг/сут 5 дней), патогенетическую терапию: низкомолекулярные гепарины парентерально, кислородотерапию. В связи с явлениями дыхательной недостаточности 1 – 2 ст. применялся дексаметазон в максимальной дозировке 12 мг/сут.

С учетом глубокого иммунодефицита, у больной с диффузным интерстициальным поражением легочной ткани диагностическое обследование было расширено для исключения ВИЧ-ассоциированных поражений легочной ткани. Несмотря на отрицательные результаты анализа ПЦР мокроты и бронхиальных смывов на нуклеиновые кислоты (НК) *P.jirovecii* и НК ЦМВ, сохранение одышки и снижение уровня насыщения кислородом крови при минимальной физической нагрузке не позволяли отказаться от оппортунистических инфекций (ОИ) легких. Последовательно проведены курсы лечения пневмоцистной пневмонии (триметоприм/сульфаметоксазол, 1440 мг 4 раза в день, 5 недель) и цитомегаловирусной инфекции (ганцикловир 500 мг/сутки, 3 недели) без значимого клинического и рентгенологического эффекта. С помощью бактериоскопических, молекулярно-генетических и культуральных методов обследования исключены туберкулез легких и микобактериоз, вызванный нетуберкулезными микобактериями. По результатам анализа бронхиальных смывов на грибы (микроскопия и посев) данных за инвазивный микоз легких не получено.

При повторных исследованиях ПЦР SARS-CoV-2 (10.02, 20.03, 02.04) результат положительный. ИФА-определение титра специфических IgG к SARS-CoV-2 (22.03.2023 г.) – результат отрицательный (0 BAU/ml). ИФА IgM и IgG к *Chl. pneumoniae* – результат отрицательный. Анализ крови от 09.03.2023 г. уровень CD4-лимфоцитов 0,6%/4,3 кл/мкл; ВН ВИЧ – $1,1 \times 10^3$ коп/мл.

В связи с появлением гнойной мокроты и полученными посевами патогенных микроорганизмов получала целенаправленные курсы антибактериальных препаратов (выделены *K. pneumoniae* 10^5 , чувствительная к амоксицилину/клавулановой кислоте, меропенему и амикацину; и *Burkholderia lata* 10^4 чувствительная к цефтазидиму, меропенему и триметоприму-сульфаметоксазолу).

По данным контрольной КТ органов грудной клетки (16.03.2023 г.) отмечен разнонаправленный процесс, который включал активно-текущее вирусное интерстициальное поражение (КТ-4) и наличие паттернов пневмофиброза. Клиническая картина расценена как проявления затяжного течения НКВИ с сохраняющейся репликацией вируса. В связи с ранним пороговым числом цикла детекции НК SARS-CoV-2 в ПЦР мазка из носоглотки (Ct = 19,0) на шестой месяц от начала заболевания решением медицинской комиссии после получения информированного согласия от пациентки в режиме «off-

label» (вне инструкции) проведен повторный курс противовирусной терапии препаратом ремдесивир в течение 10 дней в сочетании с переливанием антиковидной плазмы. Проводимая многокомпонентная терапия не обеспечила клинический эффект. В связи с прогрессирующей дыхательной недостаточностью и отсутствием эффекта от оксигенотерапии больная 04.04.2023 г. подключена к аппарату ИВЛ. 05.04.2023 г. (на 77-й день пребывания в стационаре) зафиксирован летальный исход.

При патоморфологическом исследовании выявлен значительный пневмофиброз (рис. 1).

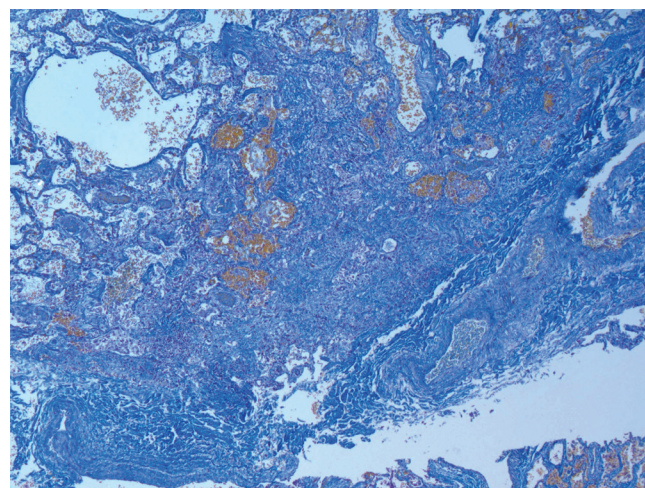


Рис. 1. Резко выраженный фиброз легкого. Окраска по Маллори. Ув. $\times 50$

В ткани легких значительное количество вакуолизированных макрофагов, содержащих PAS-положительные включения (рис. 2), природа которых была установлена при иммуногистохимическом исследовании, давшем положительную реакцию с сывороткой к *Chl. trachomatis*. Этот же антиген был выявлен и в ткани головного мозга (рис. 3).

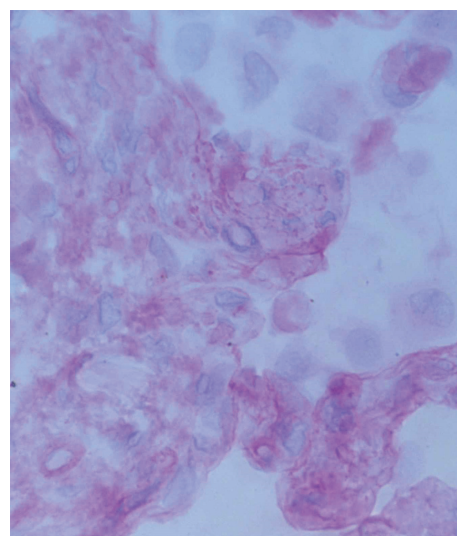


Рис. 2. Многочисленные вне- и внутриклеточные PAS-положительные включения. PAS-реакция. Ув. $\times 600$

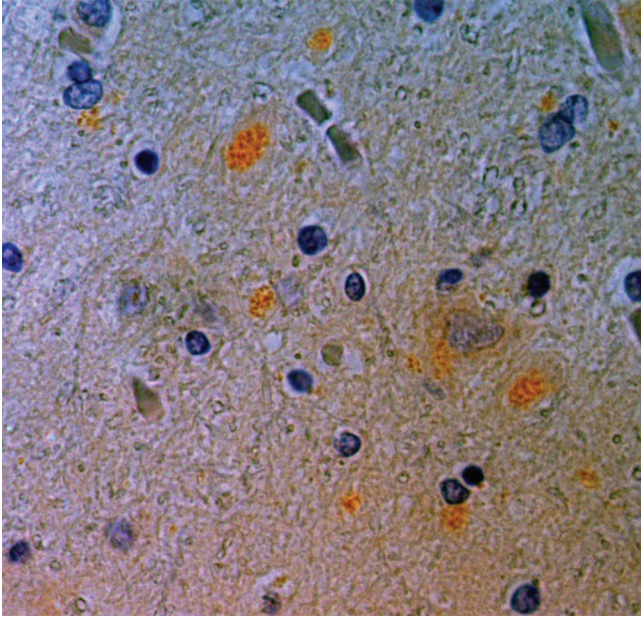


Рис. 3. Антиген *C. trachomatis* в ткани головного мозга. ИГХ. Ув. ×600

Среди слущенных клеток мерцательного эпителия имелись многоядерные, образование которых можно предположительно связать с новой коронавирусной инфекцией (рис. 4).

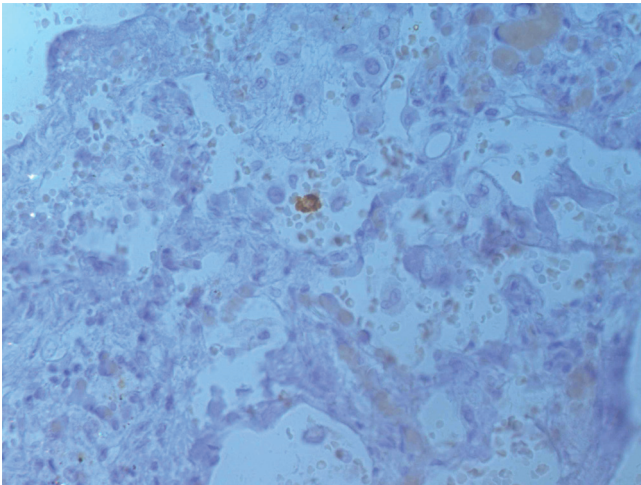


Рис. 4. S-Антиген вируса SARS-CoV-2 в ткани легкого. ИГХ. Ув. ×400

Признаков пневмоцистоза не выявлено. Среди слущенных клеток мерцательного эпителия имелись многоядерные, образование которых можно предположительно связать с новой коронавирусной инфекцией. Признаков пневмоцистоза не выявлено.

Обсуждение

Длительное выделение вируса SARS-CoV-2 у пациента с иммунодефицитом значительно за-

трудняет диагностику активности течения патологического процесса. Лабораторные показатели, рутинно используемые в стационарах для определения признаков развития цитокинового шторма и острого респираторного дистресс-синдрома, не релевантны для затяжного течения заболевания. Помимо этого, ВИЧ-инфекция *per se* характеризуется синдромом хронического воспалительного ответа [14], что создает дополнительные сложности адекватной оценки уровня острофазных показателей крови.

Дифференциальная диагностика поражений легких у ВИЧ-инфицированных больных представляет собой сложную клиническую задачу. При этом интерстициальный характер поражения легких, по данным КТ-исследования, является опорным симптомом постановки диагноза как ОИ (пневмоцистная пневмония, цитомегаловирусная пневмония, микобактериозы), так и характерным проявлением НКВИ [15, 16]. Определенное сходство патологического процесса в легких при этих состояниях крайне снижает диагностическую ценность рутинных лабораторных тестов, включая определение уровней острофазовых белков, лактатдегидрогеназы, цитокинов и др. Возможность коморбидной патологии легких у данной больной, отсутствие тестов, имеющих 100% чувствительность, косвенно объясняют причину проведения эмпирической этиотропной терапии пневмоцистоза. Более того, возобновление АРВТ, выполненной на фоне текущего инфекционного процесса и низкого уровня CD4-лимфоцитов в отсутствие химиопрофилактики, сформировало предположение о возможности развития синдрома иммунной реконституции с формированием иммунопатологического процесса в легких. В дальнейшем этот диагноз был исключен, в том числе на основании сохранения низкого уровня CD4-лимфоцитов, которое сопровождалось снижением уровня ВН ВИЧ и отсутствием подтверждения ОИ.

В исследовании Alrubayyi et al. было показано, что недостаточное восстановление иммунитета на фоне вирусологически эффективной АРВТ препятствует развитию эффективного Т-клеточного ответа на инфекцию SARS-CoV-2 [17], что, в свою очередь, может являться фактором развития длительного (затяжного) течения НКВИ. Феномен лейкоцитарной цитопении у ЛЖВИ, переносящих НКВИ, требует отдельного анализа. Еще в допандемический период было показано, что одним из факторов низкого темпа прироста CD4-лимфоцитов у ЛЖВ на АРВТ является текущая недиагностированная и нелеченная ОИ. С другой стороны, лейкопения и абсолютная лимфопения, наблюдавшаяся у больной, являются факторами тяжелого течения НКВИ [18]. Можно предполагать, что рост CD4-лимфоцитов на фоне текущей

НКВИ является предиктором благоприятного течения, включая случаи затяжного варианта инфекции.

Абсолютное большинство исследований, посвященных характеристикам КТ-картины легких при НКВИ, описывают критерии острого инфекционного процесса или признаки пневмофиброза вследствие перенесенной вирусной пневмонии [19]. Отсутствие опорных КТ-данных определяло значительную сложность в принятии решения о проведении третьего цикла противовирусной терапии пациентке. Значимым фактором назначения ремдесивира являлся положительный результат ПЦР в раннем цикле репликации, свидетельствующий о высокой концентрации в биологическом материале SARS-CoV-2.

В работе, опубликованной в 2021 г., описывается клинически бессимптомная детекция SARS-CoV-2, выявляемая в ранних циклах репликации (Ct от 16 до 27) у пациентов с иммунодефицитом и затяжным течением НКВИ [20]. Напротив, в представленном случае сохраняющаяся репликация SARS-CoV-2 сопровождалась неуклонно прогрессирующей клинической картиной дыхательной недостаточности при одновременном развитии двух процессов — сохраняющемся специфическом поражении легких и формировании фибротических изменений легких. Морфологическим субстратом пневмофиброза, связанного с НКВИ, является разрастание волокон коллагена, прежде всего 1 и 3 типов, точные механизмы этих изменений неизвестны [21].

Сходные данные, свидетельствующие о возможности прямого воздействия вируса на фиброзирование легких в когорте из 23 ВИЧ-негативных пациентов с затяжным течением НКВИ, были опубликованы Juothula et al. [23], что полностью укладывается в патофизиологический процесс у ВИЧ-положительной больной, у которой пневмофиброз развивался на фоне активного течения вирусной инфекции.

Несмотря на 4 года, прошедшие с начала пандемии НКВИ, до настоящего времени идет активное обсуждение термина, который мог бы объединить все разнообразие клинических симптомов после перенесенной острой фазы заболевания. Российские методические рекомендации, утвержденные национальным конгрессом терапевтов в 2021 г., предлагают использовать термин «Лонг-ковид» при наличии клинических проявлений в течение до 12 недель от момента начала болезни, а «хронический ковид, или постковидный синдром» как период, выходящий за рамки 12 недель с начала заболевания. При этом, по мнению некоторых исследователей, термин «Лонг-ковид» должен относиться именно к случаям хронической персистенции вируса в организме [23]. В предлагаемую клас-

сификацию не включено весьма важное указание на наличие или отсутствие репликации вируса SARS-CoV-2 в каждый из клинических периодов, что не позволяет провести разделение НКВИ на острую, хроническую и выделить последствия после перенесенного заболевания.

Патогенез развития «лонг-COVID»-синдрома недостаточно изучен, проведенные исследования позволили выявить факторы, предрасполагающие к его развитию. К ним относятся тканевая персистенция вирусного антигена, синдром активации тучных клеток, возникновение аутоиммунных реакций, реактивация герпес-вирусов человека, изменения в микробиоме кишечника, проблемы, связанные с дисфункцией свертывающей системы и нарушением газообмена в легких [24].

Неожиданной находкой при морфологическом исследовании явилось выявление хламидийной инфекции легких и головного мозга. Наиболее вероятной представляется активация её латентной формы во время текущей НКВИ. Аналогичные наблюдения ранее описаны в период эпидемии гриппа H1N1 [25]. Возможно, одним из факторов, определившим затяжное течение НКВИ в представляемом наблюдении, является именно наличие смешанной инфекции.

Заключение

Данное клиническое наблюдение свидетельствует о сложности в проведении дифференциальной диагностики интерстициального поражения легких различного генеза и неэффективности этиотропной терапии НКВИ у коморбидных иммуносупрессивных больных. В публикации представлен нетипичный вариант затяжного течения НКВИ с персистирующей респираторной симптоматикой и формированием пневмофиброза у пациентки с ВИЧ-инфекцией без АРВТ.

Литература

1. Varshney K. et al. Risk Factors for COVID-19 Mortality Among People Living with HIV: A Scoping Review // *AIDS behav.* 2022. Vol. 26, №7. P. 2256-2265.
2. Hu S. et al. Altered Expression of ACE2 and Co-receptors of SARS-CoV-2 in the Gut Mucosa of the SIV Model of HIV/AIDS // *Front microbiol.* 2022. Vol. 13.
3. Nomah D. K. et al. HIV and SARS-CoV-2 Co-infection: Epidemiological, Clinical Features, and Future Implications for Clinical Care and Public Health for People Living with HIV (PLWH) and HIV Most-at-Risk Groups // *Curr HIV/AIDS Rep.* 2022. Vol. 19, № 1. P. 17-25.
4. Lee K. W. et al. COVID-19 in People Living with HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Int J Environ Res Public Health.* 2021. Vol. 18, № 7. P. 3554.
5. SeyedAlinaghi S. et al. COVID-19 mortality in patients with immunodeficiency and its predictors: a systematic review // *Eur J Med Res.* 2022. Vol. 27, № 1. P. 195.
6. Spinelli M.A. et al. COVID-19 Outcomes and Risk Factors Among People Living with HIV // *Curr HIV/AIDS Rep.* 2022. Vol. 19, №5. P. 425-432.

7. Mazzitelli M. et al. Factors Associated with Severe COVID-19 and Post-Acute COVID-19 Syndrome in a Cohort of People Living with HIV on Antiretroviral
8. Treatment and with Undetectable HIV RNA // *Viruses*. 2022. Vol. 14, № 3. P. 493.
9. Побегалова, О.Е. Т-клеточный иммунный ответ на SARS-CoV-2 у больных ВИЧ-инфекцией / О.Е. Побегалова [и др.] // *Инфекционные болезни*. — 2023. — № 21 (1) — С. 5–9.
10. Perumal R. et al. Long COVID: a review and proposed visualization of the complexity of long COVID // *Front Immunol*. 2023. Vol. 14.
11. Peluso MJ, Antar AAR. Long COVID in people living with HIV // *Curr Opin HIV AIDS*. 2023. Vol. 18, №3. P.126-134.
12. Augello M. et al. Immunologic Interplay Between HIV/AIDS and COVID-19: Adding Fuel to the Flames? // *Curr HIV/AIDS Rep*. 2023. Vol. 20, № 2. P.51-75.
13. Duong-Quy S. et al. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis: Facts-Challenges and Futures: A Narrative Review // *Pulm Ther*. 2023. Vol. 9, № 3. P. 295-307
14. Ankit Bharat et al. Lung transplantation for patients with severe COVID-19 // *Sci. Transl*. 2020. Vol. 12.
15. Cribbs S.K. et al. Pathogenesis of HIV-Related Lung Disease: Immunity, Infection, and Inflammation // *Physiol Rev*. 2020. Vol. 100, № 2. P. 603-632.
16. Илиева, К. Клинические случаи пневмоцистной пневмонии у больных ВИЧ инфекцией на фоне COVID-19 / К. Илиева [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2022. — Т. 14, № 4. — С. 126–131.
17. Razafindrasoa Z.A., Razafimpihanina SM, Rasoafaranirina MO, et al. Diagnostic challenge of dyspnea in the context of the COVID-19 pandemic wave: a case report // *Egypt J Intern Med*. 2023. Vol. 35, № 1. P. 9.
18. Alrubayyi A. et al. Characterization of humoral and SARS-CoV-2 specific T cell responses in people living with HIV // *Nat Commun*. 2021. Vol. 12.
19. Lee J. et al. Lymphopenia as a Biological Predictor of Outcomes in COVID-19 Patients: A Nationwide Cohort Study // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, № 3. P. 471.
20. Mir M. et al. The Role of Computed Tomography in the Management of Hospitalized Patients With COVID-19 // *Cureus*. 2023. Vol.15, № 3.
21. Karim F. et al. Persistent SARS-CoV-2 infection and intra-host evolution in association with advanced HIV infection // *medRxiv*. 2021.
22. Zinserling V.A. et al. SARS-CoV-2-Induced Pathology-Relevance to COVID-19 Pathophysiology // *Pathophysiology*. 2022. Vol.29, № 2, P. 281-297.
23. Jyothula S.S.K. et al. Fulminant lung fibrosis in non-resolvable COVID-19 requiring transplantation // *EBioMedicine*. 2022. Vol. 86.
24. Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия» // *Терапия*. — 2022. — Приложение 1. — С. 1–147.
25. Peluso M.J. et al. Early clues regarding the pathogenesis of long COVID // *Trends Immunol*. 2022. Vol. 43, № 4. P.268-270.
26. Zinserling V.A. *Infectious Pathology of the Respiratory Tract*. 2021. Springer International Publishing. P. 67-78.
3. Nomah D. K. et al. HIV and SARS-CoV-2 Co-infection: Epidemiological, Clinical Features, and Future Implications for Clinical Care and Public Health for People Living with HIV (PLWH) and HIV Most-at-Risk Groups // *Curr HIV/AIDS Rep*. 2022. Vol. 19, № 1. P. 17-25.
4. Lee K. W. et al. COVID-19 in People Living with HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Int J Environ Res Public Health*. 2021. Vol. 18, № 7. P. 3554.
5. SeyedAlinaghi S. et al. COVID-19 mortality in patients with immunodeficiency and its predictors: a systematic review // *Eur J Med Res*. 2022. Vol. 27, № 1. P. 195.
6. Spinelli M.A. et al. COVID-19 Outcomes and Risk Factors Among People Living with HIV // *Curr HIV/AIDS Rep*. 2022. Vol. 19, №5. P. 425-432.
7. Mazzitelli M. et al. Factors Associated with Severe COVID-19 and Post-Acute COVID-19 Syndrome in a Cohort of People Living with HIV on Antiretroviral
8. Treatment and with Undetectable HIV RNA // *Viruses*. 2022. Vol. 14, № 3. P. 493.
9. Pobegalova O.E., Lioznov D.A., Antonova T.V., Shuklina M.A., Shurygina A.-P. T-cell immune response to SARS-CoV-2 in HIV patients // *Infekc. bolezni (Infectious Diseases)*. 2023. Vol. 21, №1. P. 5–9. (In Russian).
10. Perumal R. et al. Long COVID: a review and proposed visualization of the complexity of long COVID // *Front Immunol*. 2023. Vol.14.
11. Peluso MJ, Antar AAR. Long COVID in people living with HIV // *Curr Opin HIV AIDS*. 2023. Vol. 18, №3. P.126-134.
12. Augello M. et al. Immunologic Interplay Between HIV/AIDS and COVID-19: Adding Fuel to the Flames? // *Curr HIV/AIDS Rep*. 2023. Vol. 20, № 2. P.51-75.
13. Duong-Quy S. et al. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis: Facts-Challenges and Futures: A Narrative Review // *Pulm Ther*. 2023. Vol. 9, № 3. P. 295-307
14. Ankit Bharat et al. Lung transplantation for patients with severe COVID-19 // *Sci. Transl*. 2020. Vol. 12.
15. Cribbs S.K. et al. Pathogenesis of HIV-Related Lung Disease: Immunity, Infection, and Inflammation // *Physiol Rev*. 2020. Vol. 100, № 2. P. 603-632.
16. Илиева К., Карнаухова Е.Ю., Побегалова О.Е., Лioznov D.A. Clinical cases of pneumocystis pneumonia in patients with HIV infection and underlying COVID-19 // *Journal Infectology*. 2022. Vol. 14, № 4. P.126-131.
17. Razafindrasoa Z.A., Razafimpihanina SM, Rasoafaranirina MO, et al. Diagnostic challenge of dyspnea in the context of the COVID-19 pandemic wave: a case report // *Egypt J Intern Med*. 2023. Vol. 35, № 1. P. 9.
18. Alrubayyi A. et al. Characterization of humoral and SARS-CoV-2 specific T cell responses in people living with HIV // *Nat Commun*. 2021. Vol. 12.
19. Lee J. et al. Lymphopenia as a Biological Predictor of Outcomes in COVID-19 Patients: A Nationwide Cohort Study // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, № 3. P. 471.
20. Mir M. et al. The Role of Computed Tomography in the Management of Hospitalized Patients With COVID-19 // *Cureus*. 2023. Vol.15, № 3.
21. Karim F. et al. Persistent SARS-CoV-2 infection and intra-host evolution in association with advanced HIV infection // *medRxiv*. 2021.
22. Zinserling V.A. et al. SARS-CoV-2-Induced Pathology-Relevance to COVID-19 Pathophysiology // *Pathophysiology*. 2022. Vol.29, № 2, P. 281-297.
23. Jyothula S.S.K. et al. Fulminant lung fibrosis in non-resolvable COVID-19 requiring transplantation // *EBioMedicine*. 2022. Vol. 86.
24. Metodicheskie rekomendacii «Osobennosti techenija Long-COVID-infekcii. Terapevticheskie i rehabilitacionnye meroprijatija» // *Terapija*. 2022. Prilozhenie 1. — P. 1–147.

References

1. Varshney K. et al. Risk Factors for COVID-19 Mortality Among People Living with HIV: A Scoping Review // *AIDS behav*. 2022. Vol. 26, №7. P. 2256-2265.
2. Hu S. et al. Altered Expression of ACE2 and Co-receptors of SARS-CoV-2 in the Gut Mucosa of the SIV Model of HIV/AIDS // *Front microbiol*. 2022. Vol. 13.

23. Jyothula S.S.K. et al. Fulminant lung fibrosis in non-resolvable COVID-19 requiring transplantation // *EBioMedicine*. 2022. Vol. 86.
24. Metodicheskie rekomendacii «Osobennosti techenija Long-COVID-infekcii. Terapevticheskie i rehabilitacionnye meroprijatija» // *Terapija*. 2022. Prilozhenie 1. — P. 1–147.

25. Peluso M.J. et al. Early clues regarding the pathogenesis of long COVID // Trends Immunol. 2022. Vol. 43, № 4. P.268-270.

26. Zinserling V.A. Infectious Pathology of the Respiratory Tract. 2021. Springer International Publishing. P. 67-78.

Авторский коллектив:

Савченко Михаил Андреевич — врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: 8(812)409-85-56, e-mail: inf.ma.savchenko@gmail.com

Мусатов Владимир Борисович — заместитель главного врача Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, к.м.н.; e-mail: doctormusatov@gmail.com

Гусев Денис Александрович — главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; заведующий кафедрой инфекционных болезней Института медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., профессор; e-mail: gusevden-70@mail.ru

Цинзерлинг Всеволод Александрович — руководитель центра инфекционной патологии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; заведующий отделом патоморфологии Института экспериментальной медицины Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., профессор; e-mail: zinserling@yandex.ru