

## Особенности поражения легких при коинфекции ВИЧ/SARS-CoV-2 у пациентов с разной степенью иммунодефицита

Н.В. Мозгалева<sup>1</sup>, Ю.Г. Пархоменко<sup>1,5</sup>, А.Л. Черняев<sup>2,3,5</sup>, М.В. Самсонова<sup>3,4</sup>, П.А. Ведяпин<sup>1</sup>,  
Н.В. Глухоедова<sup>6</sup>, А.С. Жиленкова<sup>6</sup>, Е.В. Цыганова<sup>6</sup>, О.А. Тишкевич<sup>1</sup>, А.И. Мазус<sup>6</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России, Москва, Россия

<sup>4</sup> ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

<sup>5</sup> Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

<sup>6</sup> Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

**Резюме.** *Введение.* Развитие глобального пандемического процесса COVID-19 в условиях продолжающейся пандемии ВИЧ-инфекции поставило перед исследователями вопрос особенностей коинфекции SARS-CoV-2 и ВИЧ. В настоящем исследовании представлены морфологические изменения легочной ткани при коинфекции ВИЧ/SARS-CoV-2 у пациентов с разной степенью сохранности иммунного статуса. *Материалы и методы.* В исследование включены шесть умерших ВИЧ-инфицированных пациентов с клиническим диагнозом «COVID-19», подтвержденным посмертно выявлением РНК SARS-CoV-2 в аутопсийных образцах легких методом полимеразной цепной реакции. Среди умерших три пациента с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией и три пациента с контролируемой ВИЧ-инфекцией, получавших эффективную антиретровирусную терапию, и относительно сохранным иммунным статусом (CD4+ более 200 кл/мкл), без оппортунистических инфекционных заболеваний. При гистологическом исследовании было использовано гистохимическое окрашивание по ван Гизону, Грокотту, Циллю–Нильсену. ШИК-реакцию, иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводили с использованием антител против нуклеокапсида SARS-CoV-2 и цитомегаловируса.

*Результаты.* Макроскопическая картина во всех случаях характеризовалась снижением воздушности и уплотнением легочной ткани. Микроскопически поражение легких у пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией было представлено картиной диффузного альвеолярного повреждения (ДАП) в сочетании с пневмоцистной пневмонией и цитомегаловирусной инфекцией. При ИГХ исследовании в легочной ткани этих умерших выявлена экспрессия нуклеокапсида SARS-CoV-2 в гиалиновых мембранах и альвеолоцитах. У пациентов с контролируемой ВИЧ-инфекцией зафиксированы проявления различных фаз ДАП и/или синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) с преимущественным распределением SARS-CoV-2 при ИГХ исследовании в макрофагах и внутри сосудов.

*Заключение.* Поражение легких при глубоком ВИЧ-ассоциированном иммунодефиците определялось совокупностью прямого цитопатического действия коронавируса и патогенов-оппортунистов. При контролируемой ВИЧ-инфекции и относительно сохранном иммунном статусе сохраняются помимо прямого возможности иммуноопосредованного действия SARS-CoV-2 на легочную ткань с исходом в диффузное альвеолярное повреждение, что по морфологической картине сопоставимо с ВИЧ-негативными наблюдениями.

**Ключевые слова:** COVID-19, ВИЧ-инфекция, цитомегаловирус, пневмоциста, диффузное альвеолярное повреждение, сочетанное поражение легких

**Для корреспонденции:** Наталья Владимировна Мозгалева. E-mail: mozgalevanv@yandex.ru

**Для цитирования:** Мозгалева Н.В., Пархоменко Ю.Г., Черняев А.Л., Самсонова М.В., Ведяпин П.А., Глухоедова Н.В., Жиленкова А.С., Цыганова Е.В., Тишкевич О.А., Мазус А.И. Особенности поражения легких при коинфекции ВИЧ/SARS-CoV-2 у пациентов с разной степенью иммунодефицита. Клини. эксп. морфология. 2024;13(1):5–13. DOI: 10.31088/CEM2024.13.1.5-13.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

**Статья поступила 07.04.2023. Получена после рецензирования 05.06.2023. Принята в печать 20.06.2023.**

## Features of lung lesions in HIV/SARS-CoV-2 coinfection in patients with varying degrees of immunodeficiency

N.V. Mozgaleva<sup>1</sup>, Yu.G. Parkhomenko<sup>1,5</sup>, A.L. Chernyaev<sup>2,3,5</sup>, M.V. Samsonova<sup>3,4</sup>, P.A. Vedyapin<sup>1</sup>, N.V. Glukhoedova<sup>6</sup>, A.S. Zhilenkova<sup>6</sup>, E.V. Tsyganova<sup>6</sup>, O.A. Tishkevich<sup>1</sup>, A.I. Mazus<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Infectious Diseases Hospital No. 2, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>4</sup> The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

<sup>5</sup> Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI "Petrovsky National Research Centre of Surgery", Moscow, Russia

<sup>6</sup> Moscow Centre for HIV/AIDS Prevention and Treatment, Moscow, Russia

**Abstract. Introduction.** The development of the COVID-19 pandemic along with the ongoing pandemic of HIV infection has raised the question of how these two diseases interact. This study examines morphological changes that occur in lung tissue during HIV/SARS-CoV-2 coinfection in patients with varying levels of immune status.

**Materials and methods.** The study included 6 deceased HIV-infected patients who had a clinical diagnosis of COVID-19, which was confirmed postmortem by the detection of SARS-CoV-2 RNA in lung samples obtained during biopsy using polymerase chain reaction. Three patients were with newly diagnosed HIV infection; three patients had a relatively intact immune status (CD4+ more than 200 cells/μl) and no opportunistic infection and received effective antiretroviral therapy. To perform histologic examination, we used histochemical stains by Van Gieson, Grocott, Ziehl-Neelsen, PAS reaction as well as immunohistochemistry (IHC) with antibodies against SARS-CoV-2 nucleocapsid and cytomegalovirus.

**Results.** The macroscopic picture in all cases was characterized by a decreased airiness and compaction of the lung tissue. Microscopically, patients with newly diagnosed HIV demonstrated diffuse alveolar damage (DAD) with pneumocystis pneumonia and cytomegalovirus infection. Nucleocapsid of SARS-CoV-2 was revealed in hyaline membranes and alveolar cells. In patients with controlled HIV, we detected manifestations of various phases of DAD and/or disseminated intravascular coagulation (DIC) syndrome with a predominant distribution of SARS-CoV-2 in macrophages and blood vessels.

**Conclusion.** Lung damage in severe HIV-associated immunodeficiency was determined by the combination of direct cytopathic effect of coronavirus and opportunistic pathogens. In controlled HIV and relatively intact immune status, immune mediated action of SARS-CoV-2 could take place manifesting in diffuse alveolar damage and making the morphological picture comparable to that in HIV-negative patients.

**Keywords:** COVID-19, HIV, cytomegalovirus, pneumocystis, diffuse alveolar damage, combined lung damage

**Corresponding author:** Natalia N. Mozgaleva. E-mail: mozgalevanv@yandex.ru

**For citation:** Mozgaleva N.V., Parkhomenko Yu.G., Chernyaev A.L., Samsonova M.V., Vedyapin P.A., Glukhoedova N.V., Zhilenkova A.S., Tsyganova E.V., Tishkevich O.A., Mazus A.I. Features of lung lesions in HIV/SARS-CoV-2 coinfection in patients with varying degrees of immunodeficiency. Clin. exp. morphology. 2024;13(1):5–13 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2024.13.1.5-13.

**Funding.** The study was carried out within the framework of state budget funding.

**Received** 07.04.2023. **Received in revised form** 05.06.2023. **Accepted** 20.06.2023.

### Введение

Новая коронавирусная инфекция – это первый глобальный пандемический процесс настоящего времени, который наслонился на фактически продолжающуюся с 1980-х годов пандемию ВИЧ-инфекции. Закономерно перед исследователями и медицинским сообществом возник вопрос особенностей коинфекции SARS-CoV-2 и ВИЧ, тяжести течения и рисков летальных исходов у коинфицированных пациентов.

Наш авторский коллектив в опубликованных ранее работах [1, 2] предпринял попытку проанализировать данные группы умерших пациентов с коинфекцией ВИЧ/SARS-CoV-2 с учетом иммунологического статуса. Отметим, что похожих публикаций, сопостави-

мых по объему и характеру выборки, среди доступных источников литературы нами не обнаружено. Общая группа ВИЧ-инфицированных пациентов в условиях реальной клинической практики отличается значительной неоднородностью. Также не всегда очевидны структура заключительного диагноза и степень вклада каждой нозологии в непосредственную причину летального исхода при коинфекции ВИЧ/SARS-CoV-2. Нам удалось продемонстрировать ряд иммунологических особенностей таких пациентов. На фоне COVID-19 у ВИЧ-инфицированных пациентов происходит дальнейшее усугубление иммунодефицита вследствие снижения уровней CD4+ и CD8+ субпопуляций лимфоцитов. Пациенты с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией, которые

составляли около 1/3 среди всех ВИЧ-инфицированных пациентов, подобного феномена не демонстрировали, вероятно, в связи с имеющимся к моменту заражения SARS-CoV-2 истощением иммунной системы [1]. На примере группы пациентов с контролируемой ВИЧ-инфекцией, то есть получающих эффективную антиретровирусную терапию (АРТ), удалось показать, что и сама COVID-19 непосредственно способна приводить к утяжелению иммунодефицита за счет достоверного снижения уровней CD4+ и CD8+ лимфоцитов. Подобные наблюдения отмечались исследователями ранее, но для ВИЧ-негативных пациентов [3–8]. Цель данной работы – изучить морфологические изменения ткани легких при коинфекции ВИЧ/SARS-CoV-2 у пациентов с разной степенью сохранности иммунного статуса.

### Материалы и методы

Материалом для исследования послужили легкие от шести пациентов с установленной ВИЧ-инфекцией, умерших в мае 2020 – феврале 2022 года. Во всех шести наблюдениях диагноз «COVID-19» подтвержден посмертно обнаружением РНК SARS-CoV-2 в аутопсийных образцах легких методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Двое мужчин и одна женщина – умершие пациенты с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией и трое (две женщины, один мужчина) – умершие пациен-

ты с контролируемой ВИЧ-инфекцией, получавшие эффективную АРТ, без диагностированных ранее оппортунистических заболеваний и с относительно сохранным иммунным статусом (CD4+ более 200 кл/мкл) на момент госпитализации в стационар. Выбор именно этих двух групп для анализа – впервые выявленная ВИЧ-инфекция и контролируемое заболевание – был обусловлен ранее описанными иммунологическими особенностями [1] и пониманием важности роли иммунной системы в процессе взаимодействия патогена и макроорганизма.

Краткая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Были проанализированы срезы легких, окрашенные гематоксилином и эозином по ван Гизону, Грокотту, Цилю–Нильсену, реактивом Шиффа. Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием мышиных моноклональных антител против нуклеокапсида SARS-CoV-2 (клон X155, ООО «ХЕМА», Россия) и мышиных моноклональных антител против цитомегаловируса (NCL-CMV-IE/EA, Novocastra, Великобритания).

### Результаты

Макроскопическая картина во всех наблюдениях характеризовалась снижением воздушности и уплотнением ткани легких, которые в наблюдениях с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией носили диффузный характер,

Таблица 1 | Table 1

Основные клинические характеристики пациентов | The main clinical features of the patients

№   No.	Пол пациента   Patient's sex	Возраст, лет   Age, years	Длительность COVID-19 по ПЦР, дней   COVID-19 duration by PCR, days	CD4+ кл/мкл, %   CD4+ cells/ $\mu$ l, %	Дополнительно   Comments
Пациенты с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией   Patients with newly diagnosed HIV					
1	Мужской   Male	37	17	6,1	КТ: COVID-19, 70% поражения легких. D-димер 2,4N*   CT: COVID-19, 70% lung involvement. D-dimer 2.4N*
2	Женский   Female	62	11	Нет данных   No data available	Двухсторонняя пневмония (рентгенография)**. D-димер 2N*   Bilateral pneumonia (X-ray) **. D-dimer 2N*
3	Мужской   Male	76	12	23,3	КТ: пневмоцистная пневмония. D-димер 3,4N*   CT: pneumocystis pneumonia. D-dimer 3.4N*
Пациенты с контролируемой ВИЧ-инфекцией   Patients with controlled HIV					
4	Женский   Female	83	7	373, 25	КТ: отсутствие COVID-19. D-димер – норма*. Сахарный диабет. Артериальная гипертензия   CT: no COVID-19. D-dimer within normal range*. Diabetes mellitus. Arterial hypertension
5	Мужской   Male	49	10	301,35	КТ: COVID-19, 40–50% поражения легких. D-димер >54 000 нг/мл (220N)*   CT: COVID-19, 40–50% lung involvement. D-dimer >54.000 ng/ml (220N)*
6	Женский   Female	65	5	250,38	КТ: COVID-19, 60–70% поражения легких. Сахарный диабет, ожирение. D-димер >29 000 нг/мл (118N)*   CT: COVID-19, 60–70% lung involvement. Diabetes mellitus, obesity. D-dimer >29.000 ng/ml (118N)*

КТ – компьютерная томография; \* Референсные значения для D-димера (N): 0–250 нг/мл; \*\* – КТ не проводилась  
CT – computed tomography; \* Reference values for D-dimer (N): 0–250 ng/ml; \*\* – CT was not performed

вплоть до тотального, а в трех других наблюдениях были представлены очагами диаметром от 0,7 см до 2 см. В наблюдениях с контролируемой ВИЧ-инфекцией легкие на разрезе темно-серо-красные с относительно равномерным кровенаполнением, а в первой группе (наблюдения 1–3) ткань легких на разрезе розово-красного цвета с фиолетовым оттенком и неравномерным полнокровием.

При гистологическом исследовании легких умерших с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией наблюдали интерстициальную пневмонию в виде лимфоцитарной инфильтрации межальвеолярных перегородок разной степени выраженности и проявлениями ДАП. Для наблюдений 1 и 3 было характерно сочетание признаков экссудативной и пролиферативной фаз ДАП: наряду с обнаружением гиалиновых мембран по контурам альвеол и альвеолярных ходов, а также десквамацией альвеолярного и бронхиолярного эпителия были вы-

явлены очаговый фиброз межальвеолярных перегородок, полиповидные разрастания фибробластической (грануляционной) ткани в части альвеол, полиповидная фибробластическая ткань, очаговая плоскоклеточная метаплазия альвеолярного эпителия. В наблюдении 2 зафиксированы умеренно выраженная пролиферация и десквамация альвеолярного эпителия. При этом во всех трех наблюдениях данной группы (1–3) было выявлено сочетание пневмоцистной пневмонии (в просветах альвеол пеннистый экссудат с наличием пузырьковидных телец, положительно окрашиваемых при ШИК-реакции в ярко-малиновый цвет, с микробными клетками, окрашенными по Грокотту в черный цвет) и цитомегаловирусной инфекции (в виде множественных клеток с цитомегаловирусной трансформацией «совиный глаз», преимущественно в межальвеолярных перегородках) (рис. 1 А, В). При ИГХ исследовании

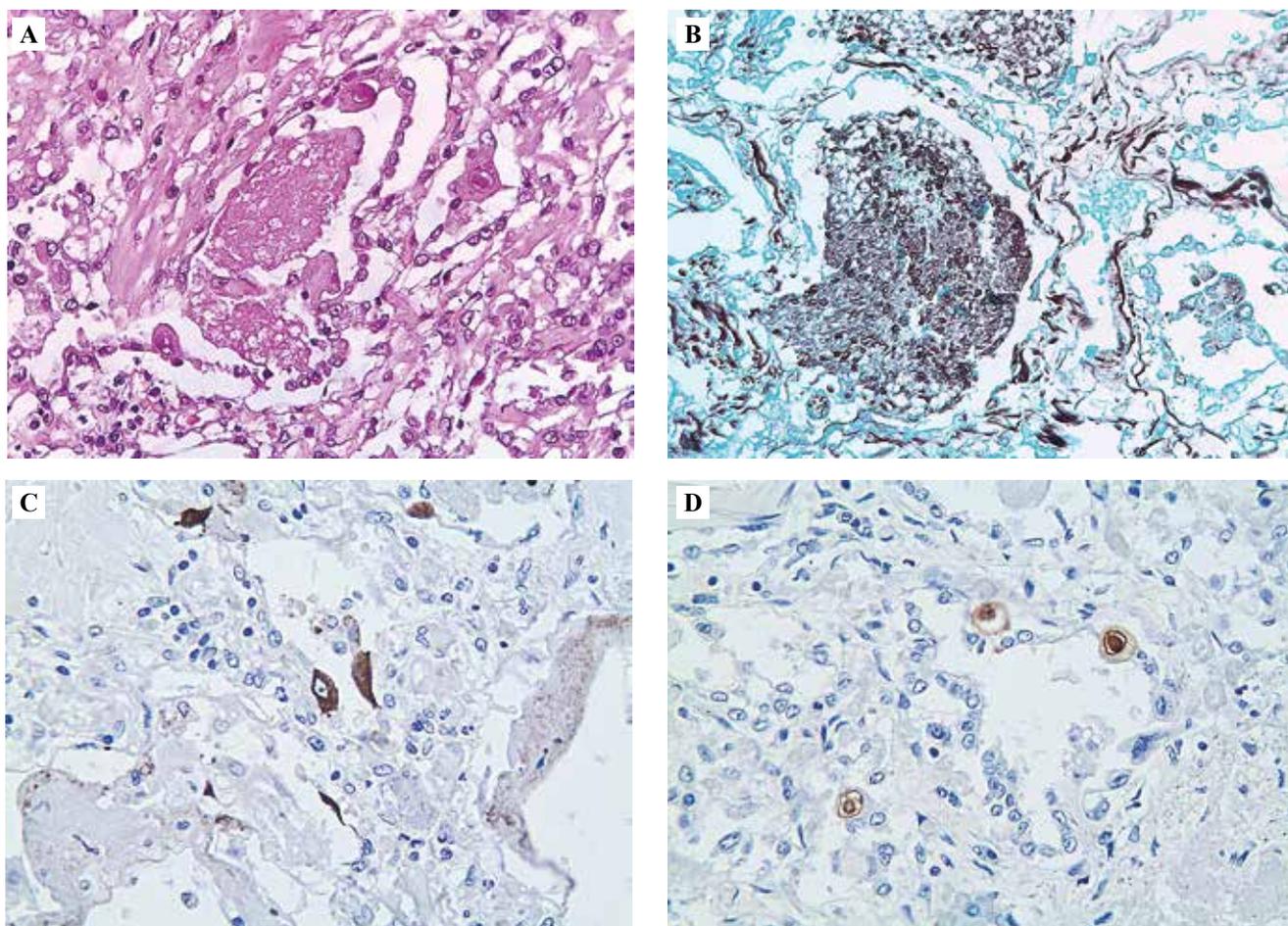


Рис. 1. Морфологические изменения в легких при коинфекции ВИЧ/SARS-CoV-2 при впервые выявленной ВИЧ-инфекции (наблюдение 1).

А – в просветах альвеол пеннистый экссудат, пролиферация и десквамация альвеолоцитов с цитомегаловирусной трансформацией. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ . В – включения *Pneumocystis jirovecii* в альвеолярном экссудате. Окраска по Грокотту,  $\times 400$ . С – вирус SARS-CoV-2 в альвеолоцитах и гиалиновых мембранах. ИГХ, клон X155,  $\times 400$ . D – цитомегаловирус в измененных альвеолоцитах. ИГХ, NCL-CMV-IE/EA,  $\times 400$

Fig. 1. Morphological changes in the lungs during HIV/SARS-CoV-2 coinfection with newly diagnosed HIV (case No. 1).

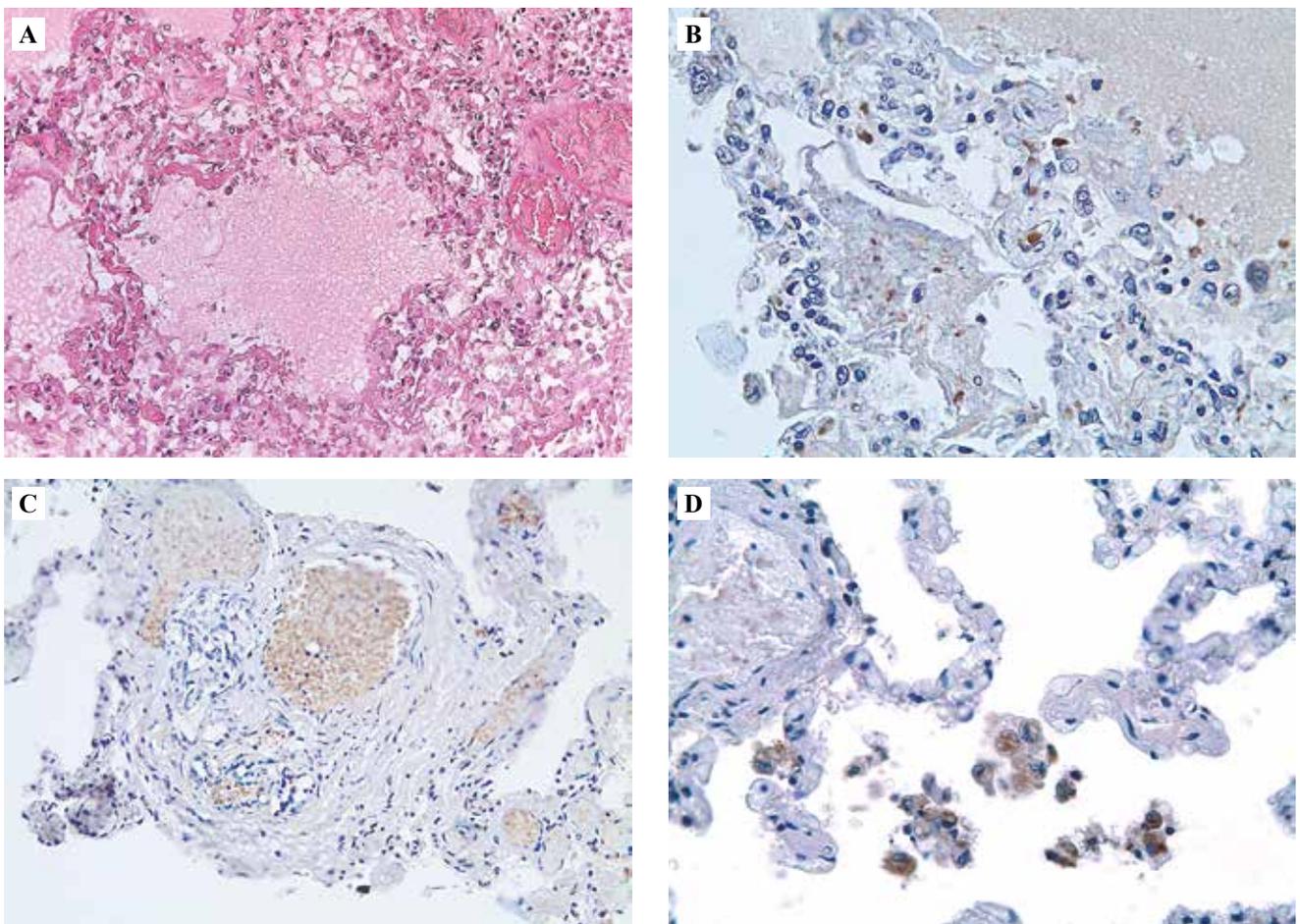
A – foamy exudate in the alveolar lumen, proliferation and desquamation of alveolar cells with cytomegalovirus transformation. H&E stain,  $\times 400$ . B – *Pneumocystis jirovecii* inclusions in alveolar exudate. Grocott stain,  $\times 400$ . C – SARS-CoV-2 virus in alveolar cells and hyaline membranes. IHC, clone X155,  $\times 400$ . D – cytomegalovirus in altered alveolar cells. IHC, NCL-CMV-IE/EA,  $\times 400$

микропрепаратов легких этих пациентов получено яркое окрашивание с антителами против нуклеокапсида SARS-CoV-2 в гиалиновых мембранах и альвеолоцитах (рис. 1 С). Цитомегаловирусное поражение также подтверждалось положительным окрашиванием при ИГХ во всех трех наблюдениях (рис. 1 D).

Несколько иначе выглядели изменения ткани легких у пациентов с контролируемой ВИЧ-инфекцией. Гистологически в наблюдении 6 имела место экссудативная фаза ДАП с выраженным внутриальвеолярным отеком и наличием гиалиновых мембран. В наблюдении 5 было выявлено мозаичное поражение с чередованием участков интактной легочной ткани и картины экссудативной и пролиферативной фаз ДАП: интерстициальная лимфоцитарная инфильтрация с фиброзом части межальвеолярных перегородок, вирусная трансформация и десквамация альвеолоцитов 2-го типа, организующи-

еся массы фибрина в просветах альвеол в сочетании с внутриальвеолярным отеком и наличием гиалиновых мембран, полнокровием сосудов, явлениями стаза и обтурирующих фибриновых тромбов (рис. 2 А). В наблюдении 4 было обнаружено преобладание картины ДВС-синдрома (резкое полнокровие сосудов, кровоизлияния, микротромбы) без явных проявлений ДАП.

При иммуногистохимическом исследовании в наблюдениях 4 и 5 вирус SARS-CoV-2 был выявлен преимущественно в просвете сосудов, в тромбах, а также в макрофагах (наблюдение 4) и гиалиновых мембранах (наблюдение 5), при этом яркость окрашивания в целом была меньше в сравнении с наблюдениями первой группы (1 и 3) (рис. 2 В–D). В одном из образцов во второй группе (наблюдение 6) SARS-CoV-2 при ИГХ исследовании обнаружен не был, что, по всей вероятности, можно объяснить меньшей продолжительностью



**Рис. 2.** Морфологические изменения в легких при коинфекции ВИЧ/SARS-CoV-2 при контролируемой ВИЧ-инфекции. А – наблюдение 5. Стаз и полнокровие в сосудах, внутриальвеолярный отек с наличием гиалиновых мембран. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ . В – наблюдение 5. Экспрессия SARS-CoV-2 в капиллярах и гиалиновых мембранах. ИГХ, клон X155,  $\times 400$ . С – наблюдение 4. Экспрессия SARS-CoV-2 в сосудах. ИГХ, клон X155,  $\times 400$ . D – наблюдение 4. Экспрессия SARS-CoV-2 в макрофагах. ИГХ, клон X155,  $\times 400$

**Fig. 2.** Morphological changes in the lungs with HIV/SARS-CoV-2 coinfection with controlled HIV. А – case No. 5. Stasis and plethora in the vessels, pulmonary alveolar edema with the presence of hyaline membranes. H&E stain,  $\times 400$ . В – case No. 5. SARS-CoV-2 expression in the capillaries and hyaline membranes. IHC, clone X155,  $\times 400$ . С – case No. 4. SARS-CoV-2 expression in the vessels. IHC, clone X155,  $\times 400$ . D – case No. 4. SARS-CoV-2 expression in the macrophages. IHC, clone X155,  $\times 400$

заболевания (5 дней), которая не привела к достаточному для окрашивания уровню вирусной репликации в отличие от ПЦП. Сводные результаты гистологического и иммуногистохимического исследований представлены в таблице 2.

### Обсуждение

Принципиальным моментом при интерпретации полученных изменений в группах, по нашему мнению, является факт существующего тяжелого иммунодефицита и истощения иммунной системы к моменту заболевания COVID-19. В случае его наличия, как в группе с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией, инфицирование SARS-CoV-2, по всей вероятности, выступает триггером прогрессирования оппортунистических заболеваний (в первую очередь пневмоцистной пневмонии и цитомегаловирусной инфекции с поражением легких) и утяжеления иммунодефицита. Этиология диффузного альвеолярного повреждения в этой ситуации смешанная, индивидуально могут превалировать патогены-оппортунисты, при этом уровень

репликации SARS-CoV-2 достаточно высок и поражение легких обусловлено в большей степени его прямым действием, а не опосредованным (цитокиновый шторм). Важно упомянуть, что доказана возможность длительной (месяцы) персистенции вируса с периодическим или постоянным выделением патогена на поверхность слизистой оболочки верхних дыхательных путей, особенно у пациентов с разными иммунодефицитами [9–12]. За счет каких конкретно механизмов реализуется такая длительная персистенция вируса, остается неясным. Одни исследователи предполагают возможность обратной транскрипции и последующей интеграции провируса в геном клеток с сохранением репликативного потенциала [13], другие не подтверждают данную теорию [14], однако важно подчеркнуть, что эти результаты получены на клеточных культурах, *in vitro*. В наблюдении 3 из нашей выборки, возможно, имела место длительная персистенция SARS-CoV-2, поскольку анамнестически за 4 месяца до госпитализации была диагностирована COVID-19, подтвержденная ПЦП, при этом IgG и IgM к SARS-CoV-2 не обнару-

Таблица 2 | Table 2

#### Морфологические изменения легочной ткани в исследованных образцах | Morphological changes in the lung tissue in the studied samples

№   No.	Длительность COVID-19, дней   COVID-19 duration, days	Гистологически   Histologic	Результаты ИГХ   IHC results
Пациенты с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией   Patients with newly diagnosed HIV			
1	17	Экссудативно-пролиферативная фаза ДАП   Exudative-proliferative phase of DAD ЦМВ + ПЦП   CMV + PCP	+++ SARS-CoV-2 (альвеолоциты, гиалиновые мембраны)*   +++ SARS-CoV-2 (alveolar cells, hyaline membranes)* + ЦМВ   + CMV
2	11	Пролиферативная фаза ДАП   Proliferative phase of DAD ЦМВ + ПЦП   CMV + PCP	+ SARS-CoV-2 (альвеолоциты)*   + SARS-CoV-2 (alveolar cells)* + ЦМВ   + CMV
3	12	Экссудативно-пролиферативная фаза ДАП   Exudative-proliferative phase of DAD ЦМВ + ПЦП   CMV + PCP	+++ SARS-CoV-2 (альвеолоциты, сосуды)*   +++ SARS-CoV-2 (alveolar cells, blood vessels)* + ЦМВ   + CMV
Пациенты с контролируемой ВИЧ-инфекцией   Patients with controlled HIV infection			
4	7	ДВС-синдром   DIC syndrome	+ SARS-CoV-2 (сосуды, макрофаги)*   + SARS-CoV-2 (blood vessels, macrophages)*
5	10	Экссудативно-пролиферативная фаза ДАП   Exudative-proliferative phase of DAD	+ SARS-CoV-2 (сосуды, гиалиновые мембраны)*   + SARS-CoV-2 (blood vessels, hyaline membranes)*
6	5	Экссудативная фаза ДАП   Exudative phase of DAD	SARS-CoV-2 не обнаружен   SARS-CoV-2 not detected

ИГХ – иммуногистохимия, ЦМВ – цитомегаловирус, ПЦП – пневмоцистная пневмония, ДАП – диффузное альвеолярное повреждение, +++ – яркое окрашивание, +- умеренно выраженное окрашивание

\*В скобках отмечена локализация положительного ИГХ окрашивания на SARS-CoV-2 |

IHC – immunohistochemistry, CMV – cytomegalovirus, PCP – pneumocystis pneumonia, DAD – diffuse alveolar damage, DIC – disseminated intravascular coagulation, +++ – bright staining, +- moderate staining

\*In the parentheses, the location of SARS-CoV-2-positive IHC staining is mentioned

живались, однако достоверно дифференцировать эту ситуацию с повторным инфицированием не представляется возможным, так как недоступно генотипирование образцов вируса при первичном амбулаторном и посмертном исследованиях.

В случае относительной сохранности иммунного статуса на фоне АРТ гистологическая картина разнообразна и сопоставима с морфологическими изменениями легких у ВИЧ-негативных пациентов, возможны разные сочетания фаз ДАП и похожее распределение SARS-CoV-2 в ткани легких (в сосудах и единичных альвеолоцитах) и, вероятно, сопоставим уровень репликации вируса, что отражает интенсивность гистохимических реакций и согласуется с ранее опубликованными наблюдениями [15]. Также можно отметить наблюдение 4 без выраженного альвеолярного повреждения, с преобладанием в морфологической картине признаков ДВС-синдрома, что согласуется с ранее опубликованными данными по описанию «фенотипов» патологических изменений легочной ткани на основании стандартного гистологического исследования в сочетании с конфокальной микроскопией у ВИЧ-негативных пациентов [16]. По всей видимости, при относительной сохранности иммунного статуса наряду с прямым действием SARS-CoV-2 более вероятно реализация опосредованных вирусом реакций, таких как вирусассоциированная коагулопатия [17–20].

Безусловно, важно акцентировать внимание на том, что полученные данные относятся к периоду до широкой циркуляции омикрона и его субвариантов, что, как известно, изменило структуру заболеваемости и смертности от COVID-19 в сторону более легкого клинического течения и уменьшения числа осложнений, главным образом в связи с большей тропностью вируса к эпителию верхних дыхательных путей. Вместе с тем наш авторский коллектив считает, что настоящая работа является ярким примером междисциплинарного подхода и анализа с использованием современных диагностических методов, что важно как для практических аспектов медицинской практики, так и для понимания эволюции и адаптации нового представителя семейства коронавирусов в популяции.

## Заключение

В нашем исследовании предпринята попытка детального описания спектра морфологических изменений легочной ткани у ВИЧ/SARS-CoV-2 коинфицированных пациентов при разном уровне выраженности иммунодефицита с использованием современных методик, включая иммуногистохимическое исследование. Применение ИГХ окрашивания позволило локализовать присутствие SARS-CoV-2 в ткани легких коинфицированных, что, по нашему мнению, важно для понимания особенностей течения этих заболеваний. Клинико-иммунологическая неоднородность общей группы при ВИЧ/SARS-CoV-2 коинфекции, за-

кончившейся летальным исходом, находит отражение в патоморфологических изменениях легких. Так, поражение легких при глубоком ВИЧ-ассоциированном иммунодефиците определяется совокупностью действия коронавируса и патогенов-оппортунистов, а при контролируемой ВИЧ-инфекции и относительно сохранном иммунном статусе (CD4+ более 200 кл/мкл) морфологическая картина сопоставима с изменениями легких у ВИЧ-негативных пациентов.

## Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Н.В. Мозгалева, Н.В. Глухоедова.

Сбор и обработка материала – М.А. Самсонова, Н.В. Мозгалева, Н.В. Глухоедова, П.А. Ведяпин, А.С. Жиленкова, О.А. Тишкевич.

Написание текста – Н.В. Глухоедова, Н.В. Мозгалева.

Редактирование – Ю.Г. Пархоменко, А.Л. Черняев, М.А. Самсонова, Е.В. Цыганова, А.И. Мазус.

## Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – N.V. Mozgaleva, N.V. Glukhoedova.

Collected the data and performed the analysis – M.V. Samsonova, N.V. Mozgaleva, N.V. Glukhoedova, P.A. Vedyapin, A.S. Zhilenkova, O.A. Tishkevich.

Wrote the paper – N.V. Glukhoedova, N.V. Mozgaleva.

Edited the manuscript – Y.G. Parkhomenko, A.L. Chernyaev, M.V. Samsonova, E.V. Tsyganova, A.I. Mazus.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare no conflict of interest.

## Литература/References

1. Мазус А.И., Цыганова Е.В., Жиленкова А.С., Глухоедова Н.В., Гейне М.Д., Аникина Ю.А. и др. Иммунологические аспекты и особенности когорты умерших пациентов с коинфекцией ВИЧ/COVID-19. Журнал инфектологии. 2022;14(5):26–34. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-5-26-34.  
*Mazus AI, Tsyganova EV, Zhilenkova AS, Glukhoedova NV, Geyne MD, Anikina YA et al.* Immunological aspects of the lethal HIV/COVID-19 coinfecting cohort. Journal Infectology. 2022;14(5):26–34 (In Russ.). DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-5-26-34.
2. Пархоменко Ю.Г., Черняев А.Л., Ведяпин П.А., Мозгалева Н.В., Омарова Ж.Р., Тишкевич О.А. и др. Изменения легких при сочетании ВИЧ-инфекции и COVID-19. Клиническая и экспериментальная морфология. 2022;11(2):71–77. DOI: 10.31088/CEM2022.11.2.71-77.  
*Parkhomenko YG, Chernyaev AL, Vedyapin PA, Mozgaleva NV, Omarova ZR, Tishkevich OA et al.* Lung changes in a patient with combination of HIV infection and COVID-19. Clinical and experimental morphology. 2022;11(2):71–77 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2022.11.2.71-77.
3. Paces J, Strizova Z, Smrz D, Cerny J. COVID-19 and the immune system. *Physiol Res.* 2020;69(3):379–88. DOI: 10.33549/physiolres.934492.
4. 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.

5. Moon C. Fighting COVID-19 exhausts T cells. *Nat Rev Immunol.* 2020;20 (5):277. DOI: 10.1038/s41577-020-0304-7.
6. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell.* 2021;184(4):861–80. DOI: 10.1016/j.cell.2021.01.007.
7. Ryan FJ, Hope CM, Masavuli MG, Lynn MA, Mekonnen ZA, Yeow AEL et al. Long-term perturbation of the peripheral immune system months after SARS-CoV-2 infection. *BMC Med.* 2022;20(1):26. DOI: 10.1186/s12916-021-02228-6.
8. Сомова Л.М., Коцюрбий Е.А., Дробот Е.И., Ляпунов И.Н., Щелканов М.Ю. Клинико-морфологические проявления дисфункции иммунной системы при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Клиническая и экспериментальная морфология. 2021;10(1):11–20. DOI: 10.31088/CEM2021.10.1.11-20.  
Somova LM, Kotsyurbiy EA, Drobot EI, Lyapun IN, Shchelkanov MYu. Clinical and morphological manifestations of immune system dysfunction in new coronavirus infection (COVID-19). *Clinical and experimental morphology.* 2021;10(1):11–20 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2021.10.1.11-20.
9. Stein SR, Ramelli SC, Grazioli A, Chung JY, Singh M, Yinda CK et al. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy. *Nature.* 2022;612(7941):758–63. DOI: 10.1038/s41586-022-05542-y.
10. Dao TL, Hoang VT, Gautret P. Recurrence of SARS-CoV-2 viral RNA in recovered COVID-19 patients: a narrative review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(1):13–25. DOI: 10.1007/s10096-020-04088-z.
11. Desimmie BA, Raru YY, Awadh HM, He P, Tekas S, Willenburg KS. Insights into SARS-CoV-2 persistence and its relevance. *Viruses.* 2021;13(6):1025. DOI: 10.3390/v13061025.
12. Avanzato VA, Matson MJ, Seifert SN, Pryce R, Williamson BN, Anzick SL et al. Case study: prolonged infectious SARS-CoV-2 shedding from an asymptomatic immunocompromised individual with cancer. *Cell.* 2020;183(7):1901–12.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.10.049.
13. Zhang L, Richards A, Barrasa MI, Hughes SH, Young RA, Jaenisch R. Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021;118(21):e2105968118. DOI: 10.1073/pnas.2105968118.
14. Smits N, Rasmussen J, Bodea GO, Amarilla AA, Gerdes P, Sanchez-Luque FJ et al. No evidence of human genome integration of SARS-CoV-2 found by long-read DNA sequencing. *Cell Rep.* 2021;36(7):109530. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109530.
15. Самсонова М.В., Белоцерковская М.М., Черняев А.Л., Талалаев А.Г., Омарова Ж.Р., Лебедин Ю.С. Цитокиновый шторм при COVID-19: аутопсийное наблюдение. Практическая пульмонология. 2021;3:33–39. DOI: 10.24412/2409-6636-2021-12422.  
Samsonova MV, Belocerkovskaya MM, Chernyaev AL, Talalae AG, Omarova Zhr, Lebedin YS. Cytokine storm associated with COVID-19: the autopsy case. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical pulmonology.* 2021;3:33–39 (In Russ.). DOI: 10.24412/2409-6636-2021-12422.
16. Valdebenito S, Bessis S, Annane D, Lorin de la Grandmaison G, Cramer-Bordé E, Prideaux B et al. COVID-19 lung pathogenesis in SARS-CoV-2 autopsy cases. *Front Immunol.* 2021;12:735922. DOI: 10.3389/fimmu.2021.735922.
17. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
18. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
19. Zanza C, Romenskaya T, Manetti AC, Franceschi F, La Russa R, Bertozzi G et al. Cytokine storm in COVID-19: immunopathogenesis and therapy. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(2):114. DOI: 10.3390/medicina58020144.
20. Тодоров С.С., Казьмин А.С., Дерibas В.Ю., Тодоров С.С. (мл.). Патологическая анатомия поражения сосудов легких при COVID-19. Клиническая и экспериментальная морфология. 2022;11(2):6–12. DOI: 10.31088/CEM2022.11.2.6-12.  
Todorov SS, Kazmin AS, Deribas VYu, Todorov S.S. (Jr.). Pathological anatomy of lung vessels in COVID-19. *Clinical and experimental morphology.* 2022;11(2):6–12 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2022.11.2.6-12.

### Информация об авторах

Наталья Владимировна Мозгалева – кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения инфекционной клинической больницы № 2.

Юрий Георгиевич Пархоменко – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной патологии сердечно-сосудистой системы НИИ морфологии человека им. ак. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, заведующий патологоанатомическим отделением инфекционной клинической больницы № 2.

Андрей Львович Черняев – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии НИИ пульмонологии ФМБА России, профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Мария Викторовна Самсонова – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией патологической анатомии НИИ пульмонологии ФМБА России, старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.

Павел Александрович Ведяпин – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения инфекционной клинической больницы № 2.

Наталья Владимировна Глухоедова – кандидат медицинских наук, врач-инфекционист научно-клинического отдела Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом.

Александра Сергеевна Жиленкова – врач-инфекционист научно-клинического отдела Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом.

Елена Валерьевна Цыганова – кандидат медицинских наук, заведующая научно-клиническим отделом Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом.

Олег Александрович Тишкевич – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения инфекционной клинической больницы № 2.

Алексей Израилевич Мазус – доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции МЗ РФ и ДЗМ, руководитель Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом.

### Author information

Natalia V. Mozgaleva – Cand. Sci. (Med.), Pathologist, Pathology Department, Infectious Diseases Hospital No. 2.  
<https://orcid.org/0000-0002-4416-6884>

Yury G. Parkhomenko – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Cellular and Molecular Pathology of the Cardiovascular System, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; Head of the Pathology Department, Infectious Diseases Hospital No. 2.  
<https://orcid.org/0000-0001-9857-3402>

Andrey L. Chernyaev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Fundamental Pulmonology Department, Pulmonology Scientific Research Institute; Professor, Department of Pathology and Clinical Pathology, Pirogov Russian National Research Medical University; Leading Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.  
<https://orcid.org/0000-0003-0973-9250>

Maria V. Samsonova – Dr. Sci. (Med.), Head of the Pathology Laboratory, Pulmonology Scientific Research Institute; Senior Researcher, Pathomorphology Department, The Loginov Moscow Clinical Scientific Center.  
<http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>

Pavel A. Vedyapin – Pathologist, Pathology Department, Infectious Diseases Hospital No. 2.  
<https://orcid.org/0000-0002-4194-0272>

Natalia V. Glukhoedova – Cand. Sci. (Med.), Infectionist, Scientific and Clinical Department, Moscow Centre for HIV/AIDS Prevention and Treatment.  
<https://orcid.org/0000-0003-2414-6103>

Aleksandra S. Zhilenkova – Infectionist, Scientific and Clinical Department, Moscow Centre for HIV/AIDS Prevention and Treatment.  
<https://orcid.org/0000-0001-8139-4061>

Elena V. Tsyganova – Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific and Clinical Department, Moscow Centre for HIV/AIDS Prevention and Treatment.  
<https://orcid.org/0000-0002-3410-2510>

Oleg A. Tishkevich – Pathologist, Pathology Department, Infectious Diseases Hospital No. 2.  
<https://orcid.org/0000-0002-0789-7709>

Alexey I. Mazus – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Specialist on Diagnosis and Treatment of HIV Infection of the Moscow Healthcare Department, Head of the Moscow Centre for HIV/AIDS Prevention and Treatment.  
<https://orcid.org/0000-0003-2581-1443>