

# ПРОТРАХИРАНА БЕЛОДРОБНА КОВИД-19 ИНФЕКЦИЯ НА ФОНА НА КЪСНО ДИАГНОСТИЦИРАН ПРИДОБИТ ИМУНЕН ДЕФИЦИТ



Н. Българанов<sup>1</sup>,  
Г. Стойкова<sup>1</sup>,  
Ц. Дойчинова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, гр. Плевен

<sup>2</sup>Клиника по инфекциозни болести, УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, гр. Плевен

В световен мащаб към момента има регистрирани над 770 милиона случаи на заразени със SARS-CoV-2 вируса<sup>[1]</sup>. Въпреки че от избухването на Ковид-19 пандемията са проведени многобройни и мащабни проучвания, редица въпроси, свързани с използваните терминология, диагноза, особености на клиничното протичане и профилактика, остават открити. Това се отнася в най-голяма степен за случаите, при които заболяването се развива при пациенти с коморбидни състояния, особено когато те не са предварително известни<sup>[2,3]</sup>. По данни на UNICEF две от всеки пет деца, живеещи с HIV по света, не знаят за своя статус<sup>[4,5]</sup>. В същото време тези пациенти са с повишен риск от прекарване на протрахирана Covid-19 инфекция<sup>[6]</sup>.

## Клиничен случай

Момче на 15-годишна възраст, родено по естествен механизъм от майка, починала когато детето е на около 4-годишна възраст. На същата възраст детето е адоптирано. Липсва медицинска документация от периода до адоптацията (включително и задължителното изслед-

ване за ХИВ), но има данни, че е имунизирано по план.

На 5-годишна възраст по повод хепатомегалия са изследвани чернодробни трансаминази, които се оказват раздвижени. В последствие са проведени изследвания на хепатитни маркери и EBV с отрицателен резултат. Установен висок титър на IgG антитела срещу CMV, при което се приема, че засягането на черния дроб е свързано с клинично изявена инфекция.

Още след адоптирането е забелязано изоставане във физическото развитие, което станало особено подчертано след 10-годишна възраст. Месец преди настоящата хоспитализация е проведена консултация с детски ендокринолог, който установява изоставане във физическото и пубертетното развитие (Танер 1).

Детето е с нормално нервно-психическо развитие. В ранна детска възраст е установен атопичен дерматит.

На 13-годишна възраст е оперирано по повод на остър апендицит с гладко протекъл следоперативен период. Отново установени раздвижени стойности на чернодробните трансаминази по време на хоспитализа-

цията. По повод кръвна еозинофилия – 16%, консултирано с паразитолог, отхвърлена паразитоза (ехинококоза, токсоплазмоза и токсокароза). Изследван е панел атопия скрининг (RAST, включващ 54 инхалаторни и хранителни алергена) – б.о.

По анамнестични данни през м. февруари 2022 г. е прекарало Ковид инфекция (доказана с БАТ), проявяваща се с отпадналоост и гълбока влажна кашлица, която персистира до момента на настоящата хоспитализация.

В средата на м. септември 2022 г. е повишило T-37.8°, Ковид тест (PCR) – отново положителен, лекуван е с Азакс, Панцеф, Авирон. Оттогава фебрилитетът персистира в субфебрилни стойности, флукуиращ, отзвучаващ спонтанно, без антипиретици.

През м. октомври 2022 г. чрез КАТ доказан пансинуит. Извършена ендоскопска терапевтична интервенция на синуси, при което е проведено и микробиологично изследване – без бактериален растеж. Назначено антибиотично лечение. Пет дни след края на антибиотичната терапия отново повишило температура.

Насочено към клиниката за диагностично уточняване в началото на м. ноември 2022 г.

таблица 1

ЛАБОРАТОРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ								
	07.11	08.11	09.11	16.11	21.11	13.12	21.12	14.01
WBC	5.7	3.88			2.6		5.6	5.2
RBC	4.32	3.92			3.67		4.19	3.77
HGB	119.0	104.0			105.0		121.0	103
HCT	0.36	0.322			0.301		0.359	0.297
MCV	83.3	82.2			82.1		85.5	78.7
MCH	27.7	26.6			28.8		28.8	27.3
Lym%	42.5	28.3			31.3		36.0	19.1
Gran%	47.0	55.8			59.4		54.8	73.4
Мо%	10.5	8.8			9.3		9.2	7.5
PLT	398.0	410.0			353.0		267.0	386.0
CRP	0.16				0.06			1.93
СУЕ	24							
ASAT	170.1				304.6	58.7		30.5
ALAT	164.0				273.1	49.7		22.3
GGT	98.0				81.0			
AF	121.0				109.0			
LDH								606
Фибриноген	2.41			2.41	2.37			
SARS-CoV-2 с бърз антигенен тест	+							
SARS-CoV-2 с PCR			+					
IgG, IgM антитела срещу SARS-CoV2	(-)							

## Статус

Момче на видима възраст, неотгова-ряща на календарната, с изоставане във физическото развитие. Актуални антропометрични данни: Р – 139 cm (-3,0 SDS, нормален за 10 г.); Т – 32 kg (норма спрямо ръста). Постъпва в леко увредено общо състояние.

Кожа: атопична, мургава, на места депигментирана, запазена кожна еластичност. Не се палпират увеличени лимфни възли. Щитовидна жлеза: неувеличена. Суховати лигавици

на устната кухина.

Гърло: леко хиперемизирано. Нос: полупроходим. Кашля с влажна кашлица. Пулмо: изострено везикуларно дишане, необилни гребни влажни хрипове в дясно субскапуларно. Соп: ритмична сърдечна дейност, ясни тонове.

Корем: оперативен цикатрикс от апендектомия; мек, неболезнен, по-волява дълбока палпация. Черен гроб на 3-4 cm под ребрена дъга, уплътнен на консистенция.

Слезка на 2 cm под ребрена дъга. Гениталии: мъжки фенотип, без пубертетно развитие – Танер 1. С правилно НПР, не съобщава за проблеми при обучението в училище. Без данни за менинго-радикулярно сражение и повишен вътречерепен натиск по време на прегледа. Без патологична неврологична симптоматика.

## Лабораторни резултати

Още при постъпването отново се проведеха БАТ и PCR за SARS-CoV-2 – с положителен резултат и при двата теста (Табл. 1).

От хемограма се установява леко ускорена СУЕ, HGB, вариращ около долна граница на нормата. CRP и фибриноген в референтни стойности. Серумни трансаминизи (АСАТ и АЛАТ) в рамките на 160-310 IU/l. Въпреки че при пациента се доказваше персистиране на вируса за период по-дълъг от 7 месеца, изследването на антитела IgM и IgG срещу SARS-CoV-2 беше отрицателно.

Хепатитни маркери (AntiHAV IgM, HBsAg, HBeAg, AntiHBe IgM, AntiHCV) – отрицателни. Mantoux също отрицателно. Абдоминална ехография – данни за ХСМ с размери на черен гроб 120 mm по ДМКЛ. Ръ-графия на бял гроб – данни за бронхопневмония дextral. Проведен нативен КАТ на гръден кош – дискретни възпалителни изменения в дясна белодробна основа.

Въз основа на анамнезата, статуса и проведените лабораторни изследвания се постави работната диагноза за Long Covid, бронхопневмония, CMV инфекция. Персистирането и доказването на SARS-COV-2 за период от над 7 месеца, както и данните за

**таблица 2**

ЛАБОРАТОРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ								
	08.11	09.11	21.11	23.11	13.12	16.01	08.02	06.03
Общи Т-лимфоцити %			55.45%		58.82%	58.01%	38.73%	63.58%
Абсолютен брой					647	638	620	890
Т-хелпери CD4+ %			1.20		0.38%	2.04%	0.81%	2.99%
Абсолютен брой					4	22	13	42
Т-цитотоксични супресори CD8+ %			54.45		45.47%	48.34%	31.04%	56.87%
Абсолютен брой					500	532	497	796
Съотношение Th/Ts CD4+CD8+			0.02		0.008	0.04	0.03	0.06
Имуноглобулин Е	<b>1760.8</b>							
IgM – серум	<b>2.93</b>							
IgG – серум	<b>21.45</b>							
IgA – серум	<b>5.39</b>							
C3	1.00							
C4	0.22							
MPO(pANCA)	1.5							
PR3/cANCA/	2.3							
ANA	28.82							
Проба Манту	(-)							
Хепатитни маркери	(-)							
Антитела с/у HIV								
- ELISA								+
- Уестърн блот								+
HIV РНК (брой копия РНК/мл)	<b>127721</b>							

активна цитомегаловирусна инфекция, с която свързвахме засягането на черния гроб (хепатомегалия, раздвигнени чернодробни трансаминизи, регистрирани около 10 години преди настоящата хоспитализация), ни насочиха към търсене на коморбидни състояния, компрометиращи имунната система на пациента.

Назначиха се имунологични изследвания, включващи ниво на серумни имуноглобулини и лимфоцитни попу-

лации и субпопулации (резултатите са отразени в Табл. 2).

Установиха се силно завишени нива на основните класове имуноглобулини IgG, IgA, IgM, а също и IgE. Установиха се и понижени абсолютен и относителен брой общи Т-лимфоцити, особено за сметка на Th-субпопулацията. Едновременно се установи и силно намалено съотношение CD4/CD8 клетки – 0.008-0.06 (при норма 1.2-2). При така получените имуноло-

гични резултати се назначиха изследвания за доказване или изключване на HIV инфекция – положителен резултат. При изследване на вирусния товар се установиха силно завишени стойности, което говори за активна репликация на вируса. Резултатите са отразени на Табл. 3 и Табл. 4.

## Обсъждане

Терминът Long Covid е въведен от италианката Елиза Перего, още през месец май 2020 г., която описва в социалните мрежи своите собствени оплаквания и симптоми, свързани с продължително боледуване от Ковид-19 инфекция. Само месец по-късно терминът се пренася в научната литература. До настоящия момент обаче не е изработен единен подход по отношение на използването на понятията Long Covid и постковиден синдром<sup>[7]</sup>. Все пак се счита, че Long Covid е термин, който се използва в случаите, при които SARS-CoV-2 персистира и се доказва в организма за период повече от 4 седмици, като някои автори смятат, че ако тази продължителност е повече от 12 седмици е необходимо да се използва терминът хроничен Ковид. От друга страна, постковидният синдром като понятие включва субективни оплаквания и нарушения в различни органи и системи, настъпващи след ерадикация на вируса<sup>[8]</sup>. Трудно е да се предскаже протичането на инфекцията със SARS-CoV-2 по типа на Long Covid, но е логично да се приеме, че е свързано с редица фактори, като основно значение има дисрегулацията на имунната система, водеща до неадекватен имунен отговор<sup>[9]</sup>. Има данни, че Covid-19 инфекцията протича протрахирано най-често в

Южна Африка, където голяма част от населението е HIV-положителна. Едновременно с това се счита, че тези случаи са най-вероятният резервоар и източник за нови мутации на SARS-CoV 2<sup>[10]</sup>.

В описания от нас случай, изследването на имунната система на пациента се характеризираше с три особености:

1. Силно редуциране на Т-хелперната субпопулация на лимфоцитите, отразяващо се и в силно снижение на съотношението CD4+/CD8+ клетки.
2. Високи стойности и на трите класа имуноглобулини IgG (21.45 g/l), IgA (5.39 g/l), IgM (2.93 g/l).
3. Въпреки високите стойности на имуноглобулините, имунният отговор при HIV инфекцията се характеризира с неспособността да се изработват антиген специфични антитела – отрицателни IgG антитела срещу SARS-CoV-2 въпреки персистирането на вируса за повече от 7 месеца.

Известно е, че съотношението CD4+/CD8+ клетки е един от ключовите фактори за адекватното функциониране на имунната система. Това съотношение е от особено значение при HIV инфекцията, която засяга всички звена на имунния отговор, но водещото е селективното унищожаване на CD4+ Т-лимфоцитите<sup>[11]</sup>. От друга страна, CMV инфекцията, доказана при нашия пациент, е най-често установяваната конгенитална инфекция. CMV е ДНК вирус от групата на херпесните вируси. При вертикалното му предаване само в около 10% от новородените непосредствено след раждането се установяват симптоми, включващи изостаиване във вътреутробния растеж,

таблица 3

РЕЗУЛТАТИ ОТ ЛАБОРАТОРНО ИЗСЛЕДВАНЕ ЗА HIV

I. Антитела срещу HIV – ½ и р24 антиген по реакция ELISA	II. Антитела срещу HIV – по реакция Уестърн блот
1. Първа проба – дианостикум на фирма: Wantai AiD HIV 1+2 Ag/Ab Дата на изследване: 23.11.2022 г. Резултат: Позитивен.	1. Първа проба – дианостикум на фирма: pnoLia HIV I/II Score Дата на изследване: 23.11.2022 г. Резултат: Позитивен.
2. Втора проба – дианостикум на фирма: Wantai AiD HIV 1+2 Ag/Ab Дата на изследване: 23.11.2022 г. Резултат: Позитивен.	2. Втора проба – дианостикум на фирма: InnoLia HIV I/II Score Дата на изследване: 23.11.2022 г. Резултат: Позитивен.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Резултатите от проведените лабораторни изследвания показват, че пациентът е заразен с вируса на СПИН – HIV-1.

таблица 3

РЕЗУЛТАТ ОТ ИЗСЛЕДВАНЕ НА ВИРУСЕН ТОВАР (ABBOT M2000 SAMPLE PREPARATION SYSTEM И ABBOT REAL-TIME PCR HIV-1 ASSAY. ГРАНИЦА НА ЧУВСТВТЕЛНОСТ 40-10 000 000 КОПИЯ HIV-1 РНК/ML)

Име на пациента	Дата на взема на кръвната проба	Брой копия РНК/мл	Log10
–	23.11.2022	127721	5,11

микроцефалия, хепатоспленомегалия, иктер, раздвижени трансaminaзи, тромбоцитопения, анемия, хориоретинит. Останалите 90% от новородените нямат симптоми при раждането, но в между 5 и 15% от тях впоследствие се развиват симптоми като зрителни и слухови нарушения, забавено психомоторно и пубертетно развитие. В друга голяма част от случаите вирусът остава в латентно състояние и се активира само при състояния, свързани с нарушена функция на имунната система<sup>[12]</sup>.

## Заклучение

В заключение в представения случай, отчитайки особеностите на анамнеза на живота и на настоящото заболяване, и споменатите по-горе лабораторни резултати, може с голяма гоза увереност да се приеме,

че се касае за вертикално предаване на HIV и CMV. Този случай е доказателство и за това, че във всеки случай на протрахирано протичане на Ковид-19 инфекцията е необходимо да се изключат коморбидни състояния, водещи до нарушения в имунната система. ■

### Книгопис:

1. World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard | WHO coronavirus (COVID-19) dashboard with vaccination data (2022). Available at: <https://covid19.who.int/>.
2. Russell CD, Lone NI, Baillie JK. Comorbidities, multimorbidity and COVID-19. *Nat Med*. 2023;29(2):334-343. doi:10.1038/s41591-022-02156-9
3. Clark A, Jit M, Warren-Gash C, et al. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(8):e1003-e1017. doi:10.1016/S2214-109X(20)30264-3
4. Vreeman R. C., Rakhmanina N., Nyandiko W.M., Puthanakit T., Kantor R. Are we there yet? 40 years of successes and challenges for children and adolescents living with HIV. *Journal of the International AIDS Society*. 2021;24(6) doi: 10.1002/jia2.25759. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Silva FSM, Machado SSF, de Sousa Moreira JL, et al. COVID-19 and HIV among children and adolescents: Current inequalities. *J Pediatr Nurs*. 2022;65:e9-e10. doi:10.1016/j.pedn.2021.12.003
6. Peluso MJ, Antar AAR. Long COVID in people living with HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2023;18(3):126-134. doi:10.1097/COH.0000000000000789
7. Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid. *Soc Sci Med*. 2021;268:113426. doi:10.1016/j.socscimed.2020.113426
8. Lai CC, Hsu CK, Yen MY, Lee PI, Ko WC, Hsueh PR. Long COVID: An inevitable sequela of SARS-CoV-2 infection. *J Microbiol Immunol Infect*. 2023;56(1):1-9. doi:10.1016/j.jmii.2022.10.003
9. Sapna F, Deepa F, Sakshi F, et al. Unraveling the Mysteries of Long COVID Syndrome: Exploring the Distinct Tissue and Organ Pathologies Linked to Prolonged COVID-19 Symptoms. *Cureus*. 2023;15(9):e44588. Published 2023 Sep 2. doi:10.7759/cureus.44588
10. Kassarjian R, Davies MA, Ngwenya O, et al. COVID-19 among adults living with HIV: Correlates of mortality in a general population in a resource-limited setting. Preprint. *medRxiv*. 2022:2022.10.17.22281085. Published 2022 Oct 17. doi:10.1101/2022.10.17.22281085
11. Lu W, Mehraj V, Vyboh K, Cao W, Li T, Rouly JP. CD4:CD8 ratio as a frontier marker for clinical outcome, immune dysfunction and viral reservoir size in virologically suppressed HIV-positive patients. *J Int AIDS Soc*. 2015;18(1):20052. Published 2015 Jun 29. doi:10.7448/IAS.18.1.20052
12. Carlson A, Norwitz ER, Stiller RJ. Cytomegalovirus infection in pregnancy: should all women be screened?. *Rev Obstet Gynecol*. 2010;3(4):172-179.