

Улюкин Игорь Михайлович,
кандидат медицинских наук, научный сотрудник,
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург,
Ulyukin Igor' Mikhailovich, PhD (Med.), Research Associate,
Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

ЗАБОЛЕВАНИЕ COVID-19 КАК ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19 DISEASE AS A PERSISTENT INFECTION

Аннотация: В работе проведен анализ данных по вопросам заболевания COVID-19 как персистирующей инфекции, сопровождения больных в процессе их терапии и реабилитации в плане поддержания санитарно-эпидемиологического благополучия общества.

Abstract: The paper analyzes data on COVID-19 disease as a persistent infection, patient care during their therapy and rehabilitation in terms of maintaining the sanitary and epidemiological well-being of society.

Ключевые слова: заболевание COVID-19, пандемия, вирус SARS-CoV-2, персистирующая инфекция, особенности клинической и лабораторной диагностики; санитарно-эпидемиологическое благополучие общества.

Keywords: COVID-19 disease, pandemic, SARS-CoV-2 virus, persistent infection, features of clinical and laboratory diagnostics; sanitary and epidemiological well-being of society.

Введение.

Известно, что появление в 2019 г. тяжелого острого респираторного синдрома (вызванного вирусом SARS-CoV-2), позже названного «инфекция COVID-19» вызвало значительную глобальную заболеваемость и смертность, что заставило правительства обратиться к различным вмешательствам, чтобы замедлить распространение заболевания и уменьшить нагрузку на системы здравоохранения [1]; на этом фоне снижение бремени инфекций в сообществе привело к сокращению госпитализаций и смертей, связанных с респираторными инфекциями, не связанными с SARS-CoV-2 (однако, как считается, на фоне снижения генетического разнообразия некоторых респираторных вирусов, включая вирус гриппа, произошло и изменение генетического пула SARS-CoV-2, приведшего, как полагают, к персистирующему течению инфекции COVID-19). Вместе с тем, как и другие научные темы, которые стали предметом публичных дебатов (например, проблемы изменения климата), вопросы пандемии COVID-19 были сильно политизированы во всем мире [2], что нашло свое отражение на ход выполнения работ. Считается, что лучшее понимание патологических механизмов, лежащих в основе косвенного воздействия пандемии на психосоматическое здоровье общества, может способствовать внедрению персонализированных вмешательств для управления реакциями на стресс, тем самым предотвращая возникновение заболеваний, связанных со стрессом [3].

Так, полагают, что, хотя у некоторых людей наблюдается постоянное обнаружение вирусной РНК или его антигена, это наблюдение само по себе не подтверждает продолжающуюся репликацию вируса. При этом отмечено, что у большинства людей вирус SARS-CoV-2 больше не обнаруживается в дыхательных путях после острой инфекции; показано, что этот вирус обычно выводится из респираторных секретов в течение 9 дней с момента появления симптомов, тогда как вирусная РНК остается обнаруживаемой в среднем в течение 17 дней в верхних дыхательных путях, 14 дней в нижних дыхательных путях и 17 дней в стуле [4]. Позже было выявлено, что вирусная РНК выводится из верхних дыхательных



путей в течение 30 дней с момента инокуляции (или появления симптомов у подавляющего большинства людей, независимо от статуса вакцинации или штамма заражающего вируса) [5], хотя есть спорадические сообщения о выделении вирусной РНК в течение 83 дней в верхних дыхательных путях и 126 дней в стуле [4]. То есть, распределение вероятности времени до выведения имеет тяжелый хвост (т.к. у небольшого числа людей наблюдается чрезвычайно длительное время выведения вируса из организма человека). У настоящему времени описано по крайней мере 60 пациентов с убедительными доказательствами персистенции вируса SARS-CoV-2 в организме человека (приближаясь к 500 дням) [6, 7]. У этих лиц с диагнозом персистирующей инфекции COVID-19 секвенирование вирусного генома показало внутрихозяйственную эволюцию от одного инфицирующего генотипа (что является доказательством персистенции вируса SARS-CoV-2, поскольку эволюция от общего предка требует постоянной репликации вируса), а замены в антигенных участках шипов, по-видимому, повторяются при персистенции, что предполагает параллельную эволюцию вариантов иммунного ускользания вирусов [8] (диагностирована передача штаммам SARS-CoV-2 от человека с ослабленным иммунитетом другим людям [9]). То есть, редкие, персистирующие штаммы вируса SARS-CoV-2 могут способствовать ускоренной вирусной эволюции этого вируса и появлению новых вариантов на уровне популяции [10].

Вместе с тем, несмотря на свою клиническую и общественную значимость, заболевание COVID-19 как персистирующая инфекция остается в значительной степени недостаточно изученной.

Цель исследования – проведение анализа данных по вопросам заболевания COVID-19 как персистирующей инфекции, сопровождения больных в процессе их терапии и реабилитации в плане поддержания санитарно-эпидемиологического благополучия общества.

Материалы и методы. При проведении исследования в соответствии с его целью использовались подобранные по методологии поиска научные статьи, содержащиеся в отечественных и зарубежных научных базах.

Результаты и обсуждение.

В настоящее время не существует общепринятого определения случая персистирующей инфекции COVID-19, а полученные данные в основном представляют из себя отчеты о случаях заболевания. Так, одно из определений случая требует постоянного обнаружения вирусной РНК вируса SARS-CoV-2 вместе с клиническими признаками и рентгенологическими данными в условиях иммунодефицита [11], хотя это определение слишком ограничительно, поскольку у некоторых пациентов с персистирующей инфекцией COVID-19 может не быть клиническим симптомов или рентгенологических изменений, а персистирующий характер заболевание может приобретать и у лиц без выраженного иммунодефицита [12]; кроме того, хотя вирусные и хозяйские факторы, способствующие персистенции SARS-CoV-2, могут быть разными у лиц с известными иммунодефицитными состояниями и без них, недостаточно доказательств, чтобы рассматривать эти группы отдельно.

Считается, что РНК вируса SARS-CoV-2 исчезает в течение 30 дней с момента появления симптомов в подавляющем большинстве случаев разрешения острых инфекций [5]. Чтобы отличить инфекции, которые, вероятно, станут персистирующими, от тех, которые могут разрешиться вскоре после 30 дней, по разным данным, есть мнение об определении персистирующей инфекции как наличия по крайней мере одного из следующих факторов по истечении 30 дней после появления клинических симптомов: изоляция вируса, способного к репликации, накопление мутаций с течением времени в одной заражающей вирусной линии, пороговые значения цикла до 30 или положительный результат теста на антиген, обнаруживаемая субгеномная РНК, продолжающаяся клиническая симптоматика (это



определение помогает различать активную инфекцию с остаточным выделением вирусной РНК, но также оставляет место для клинического контекста и клинического понимания в каждом конкретном случае).

Для классификации предлагается разделить формы персистирующих инфекций SARS-CoV-2 на три категории на основе клинических симптомов. Так, у пациентов в ряде случаев наблюдаются постоянные и часто прогрессирующие симптомы, которые могут быть респираторными симптомами, системными, или как респираторными, так и системными симптомами [13–15]; это считается хронической инфекцией; в других случаях наблюдаются бессимптомные или малосимптомные периоды, за которыми следуют эпизоды симптомов, подобных инфекции COVID-19 [16–17]; это расценивают как ремитирующие и рецидивирующие инфекции; кроме того, у больных отмечено персистирующее выделение РНК SARS-CoV-2 в отсутствие клинических симптомов, явно указывающее на инфекцию COVID-19 [18–20]; их расценивают как бессимптомные / малосимптомные формы инфекции.

Считается, что эти бессимптомные / малосимптомные инфекции могут быть источниками необычных, высокоразвитых последовательностей вируса SARS-CoV-2, обнаруженных в сточных водах (а настоящее время факторы вируса и хозяина, которые определяют клинические проявления у больных, охарактеризованы недостаточно, и возможно, что пациенты будут переходить из одной категории в другую – например, из малосимптомной в хроническую – по мере того, как их инфекции прогрессируют или разрешаются [21, 22]); то есть, персистирующие формы инфекции, вероятно, недооценены, что может быть связано с бессимптомным / малосимптомным их течением, отсутствием своевременного обращения за медицинской помощью, отсутствием клинического распознавания, отсутствием стандартной диагностики.

Вместе с тем, хотя персистирующие инфекции могут возникать у клинически здоровых людей [12], иммунодефицитные состояния и иммуносупрессивная терапия увеличивают риск таких инфекций. Так, в основном пациенты с персистирующей COVID-19-инфекцией имеют дефицит В-лимфоцитов, хотя заболевание также было выявлено у людей с ВИЧ-инфекцией и трансплантацией солидных органов (SOT) [11]; отмечено, что больные с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией (количество CD4-лимфоцитов менее 200/мм³ при высокой ВИЧ-вирусной нагрузке) имели самое длительное время до отрицательного теста на вирусную РНК SARS-CoV-2 (32 дня), за ними следуют пациенты с SOT / трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (HSCT; 16 дней) и пациенты с дисфункцией В-лимфоцитов (11 дней) [23]; у этих лиц, использующих иммунодепрессанты, наблюдалась задержка вирусного очищения (обнаружение вирусной РНК в носу в течение 72 дней, и вирусной культуры в течение 40 дней) [24] (то есть, дефицит В-лимфоцитов, как полагают, сам по себе может не обеспечивать наибольшего риска персистирования SARS-CoV-2).

Показано, что консенсусная последовательность у донора и реципиента идентична в большинстве случаев передачи [25]; то есть, низкое разнообразие внутри хозяина и частые серьезные узкие места замедляют темп эволюции SARS-CoV-2 по цепочкам острой передачи. Соответственно, скорость эволюции SARS-CoV-2 внутри хозяина у человека с ослабленным иммунитетом и постоянной инфекцией была ускорена по сравнению с глобальной скоростью эволюции [7]. Есть мнение, что вирус передается дальше в течение 2–7 дней [26, 27], и в среднем передается от одного до трех генетически различных вирионов [28, 29].

Полагают, что рассматриваемые штаммы SARS-CoV-2 с большей вероятностью будут развиваться через хронические формы инфекции, а не через цепи острой передачи [30]. То есть, этот вирус может претерпевать существенную эволюцию, в частности, у постоянно инфицированных людей с ослабленным иммунитетом, что приводит к изменению фенотипов вируса [31–33]. Так, высокоразвитые варианты SARS-CoV-2 с обширным иммунным ускользанием были обнаружены у пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией [34].



Кроме того, медикаментозная (и иная) терапия инфекции COVID-19 является важным источником селективного давления, особенно с учетом того, что иммунокомпрометированные и другие лица с высоким риском являются приоритетными для лечения. Как полагают, этот процесс на уровне популяции был отмечен в повторяющейся эволюции резистентных вирусов у иммунокомпрометированных пациентов, которых лечили моноклональными антителами [32, 34], включая комбинированные антитела [35].

То есть, иммунокомпрометированные лица обеспечивают среду хозяина, уникально подходящую для генерации и отбора вариантов SARS-CoV-2. Кроме того, постоянная репликация у людей с ослабленным иммунитетом может способствовать появлению антигенных вариантов и для других вирусов, которые обычно вызывают острые инфекции у здоровых людей; например, вирусы гриппа и норовирусы могут приобретать мутации устойчивости к препаратам у постоянно инфицированных людей [36, 37]; кроме того, кошачий альфакоронавирус может вызывать персистирующие инфекции у кошек, при которых внутрихозяйственная эволюция может привести к появлению острого летального фенотипа, вызывающего кошачий инфекционный перитонит [38].

Важно и выявление резервуаров (тканей организма человека), которые могут способствовать персистенции SARS-CoV-2, так как резервуары тканей существуют для других РНК-вирусов, которые ранее считались вызывающими только острые инфекции (так, вирус Эбола создаёт резервуары в иммунопривилегированных участках, что иногда приводит к реактивации, заболеванию или дальнейшей передаче спустя долгое время после того, как острая инфекция, по-видимому, уже разрешилась [39, 40]).

Считается, что тканевые резервуары могут быть созданы даже у бессимптомных лиц [41, 42]. Так, хотя обнаружение вирусной РНК само по себе не является окончательным доказательством присутствия инфекционного вируса в участке ткани, РНК SARS-CoV-2 может сохраняться в нижних дыхательных путях, несмотря на очищение верхних дыхательных путей [43], отмечено выделение SARS-CoV-2 из нескольких типов тканей (включая сердце, лимфатические узлы, печень, селезенку, желудочно-кишечный тракт) с момента появления симптомов, и сохранение вирусной РНК в участках ткани до 230 дней; в ряде случаев отдельные генотипы SARS-CoV-2 были обнаружены при аутопсии в плазме и тканях больных, включая сердце, легкие, селезенку и почки [44–46].

То есть, обнаружение инфекционного SARS-CoV-2 в участках тканей, а также очевидная внутрихозяйственная эволюция различных генотипов в разных тканях показывает, что этот вирус может перемещаться в различные участки тканей на ранней стадии инфекции и может сохраняться в этих участках, по крайней мере, у некоторых людей. Предпосылкой для создания тканевых резервуаров SARS-CoV-2 является способность вируса проникать и продуктивно инфицировать клетки в тканях за пределами дыхательных путей, обеспечивая большое количество потенциально заражаемых клеток во всех органах человека [47, 48]. Для создания тканевых резервуаров инфекционный вирус также должен достичь восприимчивых клеток (существует много потенциальных путей распространения SARS-CoV-2 по тканям, но какой из них наиболее важен, пока неясно). Хотя распределение вируса может варьироваться в зависимости от тяжести заболевания, считается, что гематогенное распространение является обоснованной гипотезой [49].

Кроме того, в культуре тканей SARS-CoV-2 может проникать в моноциты, которые впоследствии могут передавать инфекционный вирус другим клеткам-мишеням [50], обеспечивая еще один потенциальный механизм распространения вирусной инфекции во многих тканевых компартментах. Желудочно-кишечный тракт может быть особенно важным местом для персистенции SARS-CoV-2, который может достигать этого места через



мукоцилиарный клиренс или глотание, поскольку рецептор ACE2 экспрессируется на клетках, обращенных к просвету, включая энтероциты [51], поэтому инфекционный вирус может выделяться с фекалиями (по крайней мере, в некоторых обстоятельствах) [52], что было связано с, в том числе, и повышением частоты желудочно-кишечных симптомов [53].

Важно отметить и наличие вирусных резервуаров в сточных водах, называемые криптическими линиями (которые обнаружили сильно различающиеся последовательности SARS-CoV-2, полученные от человека), которые первоначально были обнаружены в Нью-Йорке (США), а затем и в канализационных коллекторах по всему миру [54]; криптические линии являются анахроничными (то есть они произошли от вирусных линий, которые когда-то были распространены, но теперь редки или не обнаруживаются, что указывает на то, что инфекции, в которых развились криптические линии, вероятно, были установлены задолго до обнаружения вариантов в сточных водах). Вместе с тем, криптические линии не были обнаружены в биологических образцах, собранных у людей, хотя подтверждается человеческое происхождение таких последовательностей [55].

Предполагается, что криптические линии сточных вод в основном выделяются людьми с бессимптомной или малосимптомной персистирующей инфекцией COVID-19, у которых в энтероцитах сохранялась постоянная вирусная РНК или вирусный антиген спустя месяцы после острой инфекции [56]; в настоящее время нет доказательств, однозначно подтверждающих идею о том, что SARS-CoV-2, выделяемый из желудочно-кишечного тракта, является заразным.

Диагностические проблемы усугубляют отсутствие ясности относительно того, кого и как в этой ситуации лечить. В частности, поскольку по действующим нормативным документам вирусная РНК SARS-CoV-2 не всегда последовательно обнаруживается в носовых выделениях людей с персистирующей инфекцией [17, 57], необходимо рассмотреть изучение дополнительных типов биологического материала и лабораторных методов [58]. Образцы из нижних дыхательных путей также должны быть рассмотрены, когда это осуществимо (учитывая тот факт, что при персистирующих инфекциях вирусная РНК иногда может быть легче обнаружена в образцах из нижних дыхательных путей, чем в образцах из верхних дыхательных путей) [43]. SARS-CoV-2-антигемия также может быть полезным маркером персистирующей инфекции у пациентов с отрицательными образцами из верхних дыхательных путей при недоступности образцов из нижних дыхательных путей [59].

Несмотря на клинические и медицинские последствия этого состояния, нет никаких рекомендаций по лечению персистирующей инфекции COVID-19, но было рассмотрено несколько стратегий, включая реконвалесцентную плазму, моноклональные антитела и противовирусные препараты [11].

В частности, считается, что лечение с помощью нирматрелвира пролонгированного действия в сочетании с ритонавиром (миробивир, паксловид / Paxlovid) может быть многообещающим и осуществимым, учитывая его одобрение Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США в мае 2023 года; есть и мнение о потенциальной пользе пакловида в комбинации с ремдесивиром [15, 60]. Полагают, что комбинированное лечение следует изучать более широко, так как, например, лечение лиц с ослабленным иммунитетом и персистирующей инфекцией COVID-19 показало более 80% успеха лечения двумя противовирусными препаратами и моноклональными антителами (mAb) [61]. В дополнение к лечению, направленному на элиминацию SARS-CoV-2, пациентам может быть полезно снижение иммуносупрессии, так как, например, персистирующая инфекция у лиц с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией обычно наблюдается при низком количестве CD4-лимфоцитов (менее 50/мм³) и высокой ВИЧ-вирусной нагрузке [34, 62].



Заключение.

Есть мнение, что персистирующая инфекция COVID-19, хотя и редка, может быть более распространенной, чем изначально пред полагалось, так как лица с ослабленным иммунитетом подвергаются наибольшему риску персистирующей инфекции, но есть подтверждение того, что такие инфекции могут возникать даже у здоровых людей, иногда с невыраженными клиническими симптомами или в их отсутствие. Поэтому выявление и эффективное лечение случаев такой инфекции должно быть приоритетом не только для пользы отдельных пациентов, но и для ограничения возможностей для генерации и передачи её новых вирусных вариантов.

Полагают, что персистирующая инфекция COVID-19 должна быть признана отдельным клиническим синдромом, а улучшение диагностических схем (в то числе, в области геномной эпидемиологии) позволит лучше оценить распространенность персистирующей инфекции, выявить факторы риска и понять траекторию синдрома, что необходимо и для аллопатического лечения. Это позволит разработать руководящие принципы лечения этой формы заболевания (включающие осведомленность, наблюдение и прогнозирование). Вместе с тем, стратегии лечения должны быть направлены как на профилактику персистирующей инфекции [Magyar F., Pinczés 2022], так и на лечение в тех случаях, когда инфекция становится персистирующей.

Тем самым, анализ закономерностей эволюции SARS-CoV-2 в персистирующих инфицированных хозяевах может улучшить вирусное эволюционное прогнозирование на уровне человеческой популяции.

Список литературы:

1. Chow E.J., Uyeki T.M., Chu H.Y. The effects of the COVID-19 pandemic on community respiratory virus activity. *Nat. Rev. Microbiol.* 2023; 21 (3): 195-210. doi: 10.1038/s41579-022-00807-9.
2. Kirbiš A., Lubej M. The Politicization of the COVID-19 Pandemic. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2024; 1458: 125-143. doi: 10.1007/978-3-031-61943-4_9.
3. Ferencova N., Visnovcova Z., Ondrejka I., Tonhajzerova I. COVID-19 pandemic as a huge stressor of the 21st century. *Bratisl. Lek. Listy.* 2024; 125 (11): 677-684. doi: 10.4149/BLL_2024_103.
4. Cevik M., Tate M., Lloyd O., et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe.* 2021; 2 (1): e13–22. doi: 10.1016/S2666-5247 (20)30172-5.
5. Killingley B., Mann A.J., Kalinova M., et al. Safety, tolerability, and viral kinetics during SARS-CoV-2 human challenge in young adults. *Nat. Med.* 2022; 28 (5): 1031–41. doi: 10.1038/s41591-022-01780-9.
6. Harari S., Tahor M., Rutsinsky N., et al. Drivers of adaptive evolution during chronic SARS-CoV-2 infections. *Nat. Med.* 2022; 28 (7): 1501–1508. doi: 10.1038/s41591-022-01882-4.
7. Chaguza C., Hahn A.M., Petrone M.E., et al. Accelerated SARS-CoV-2 intrahost evolution leading to distinct genotypes during chronic infection. *Cell Rep. Med.* 2023; 4 (2): 100943. doi: 10.1016/j.xcrm.2023.100943.
8. Wilkinson S.A.J., Richter A., Casey A., et al. Recurrent SARS-CoV-2 mutations in immunodeficient patients. *Virus Evol.* 2022; 8 (2): veac050. doi: 10.1093/ve/veac050.
9. Gonzalez-Reiche A.S., Alshammery H., Schaefer S., et al. Sequential intrahost evolution and onward transmission of SARS-CoV-2 variants. *Nat. Commun.* 2023; 14 (1): 3235. doi: 10.1038/s41467-023-38867-x.
10. Corey L., Beyrer C., Cohen M.S., et al. SARS-CoV-2 variants in patients with immunosuppression. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385 (6): 562–66. doi: 10.1056/NEJMs2104756.



11. Dioverti V., Salto-Alejandre S., Haidar G. Immunocompromised patients with protracted COVID-19: a review of long persisters. *Curr. Transplant. Rep.* 2022; 9 (4): 209–18. doi: 10.1007/s40472-022-00385-y.
12. Ma M.-J., Qiu S.-F., Cui X.-M., et al. Persistent SARS-CoV-2 infection in asymptomatic young adults. *Signal Transduct. Target Ther.* 2022; 7 (1): 77. doi: 10.1038/s41392-022-00931-1.
13. Scherer E.M., Babiker A., Adelman M.W., et al. SARS-CoV-2 evolution and immune escape in immunocompromised patients. *N. Engl. J. Med.* 2022; 386 (25): 2436–38. doi: 10.1056/NEJMc2202861.
14. Trottier C.A., Wong B., Kohli R., et al. Dual antiviral therapy for persistent coronavirus disease 2019 and associated organizing pneumonia in an immunocompromised host. *Clin. Infect. Dis.* 2023; 76 (5): 923–25. doi: 10.1093/cid/ciac847.
15. Ford E.S., Simmons W., Karmarkar E.N., et al. Successful treatment of prolonged, severe coronavirus disease 2019 lower respiratory tract disease in a B-cell acute lymphoblastic leukaemia patient with an extended course of remdesivir and nirmatrelvir/ritonavir. *Clin. Infect. Dis.* 2023; 76 (5): 926–29. doi: 10.1093/cid/ciac868.
16. Choi B., Choudhary M.C., Regan J., et al. Persistence and evolution of SARS-CoV-2 in an immunocompromised host. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (23): 2291–93. doi: 10.1056/NEJMc2031364.
17. Kemp S.A., Collier D.A., Datir R.P., et al. SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection. *Nature.* 2021; 592 (7853): 277–82. doi: 10.1038/s41586-021-03291-y.
18. Weigang S., Fuchs J., Zimmer G., et al. Within-host evolution of SARS-CoV-2 in an immunosuppressed COVID-19 patient as a source of immune escape variants. *Nat. Commun.* 2021; 12 (1): 6405. doi: 10.1038/s41467-021-26602-3.
19. Spinicci M., Mazzoni A., Borchi B., et al. AIDS patient with severe T-cell depletion achieved control but not clearance of SARS-CoV-2 infection. *Eur. J. Immunol.* 2022; 52 (2): 352–55. doi: 10.1002/eji.202149574.
20. Bronstein Y., Adler A., Katash H., et al. Evolution of spike mutations following antibody treatment in two immunocompromised patients with persistent COVID-19 infection. *J. Med. Virol.* 2022; 94 (3): 1241–45. doi: 10.1002/jmv.27445.
21. Lee C.Y., Shah M.K., Hoyos D., et al. Prolonged SARS-CoV-2 infection in patients with lymphoid malignancies. *Cancer Discov.* 2022; 12 (1): 62–73. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1033.
22. Ghafari M., Hall M., Golubchik T., et al. High number of SARS-CoV-2 persistent infections uncovered through genetic analysis of samples from a large community-based surveillance study. *bioRxiv.* 2023; published online Jan. 30, 2023. doi: 10.1101/2023.01.29.23285160.
23. Raglow Z., Surie D., Chappell J.D., et al. SARS-CoV-2 shedding and evolution in immunocompromised hosts during the omicron period: a multicentre prospective analysis. *Lancet Microbe.* 2024; 5 (3): e235–e246. doi: 10.1016/S2666-5247 (23)00336-1.
24. Li Y., Choudhary M.C., Regan J., et al. SARS-CoV-2 viral clearance and evolution varies by extent of immunodeficiency. *Sci. Transl. Med.* 2024; 16 (731): eadk1599. doi: 10.1126/scitranslmed.adk1599.
25. Park Y., Martin M.A., Koelle K. Epidemiological inference for emerging viruses using segregating sites. *Nat. Commun.* 2023; 14 (1): 3105. doi: 10.1038/s41467-023-38809-7.
26. He X., Lau E.H.Y., Wu P., et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat. Med.* 2020; 26 (5): 672–75. doi: 10.1038/s41591-020-0869-5.
27. Backer J.A., Eggink D., Andeweg S.P., et al. Shorter serial intervals in SARS-CoV-2 cases with Omicron BA.1 variant compared with Delta variant, the Netherlands, 13 to 26 December 2021. *EuroSurveill.* 2022; 27 (6): 2200042. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.6.2200042.



28. Braun K.M., Moreno G.K., Wagner C., et al. Acute SARS-CoV-2 infections harbour limited within-host diversity and transmit via tight transmission bottlenecks. *PLoS Pathog.* 2021; 17 (8): e1009849. doi: 10.1371/journal.ppat.1009849.
29. Lythgoe K.A., Hall M., Ferretti L., et al. SARS-CoV-2 within-host diversity and transmission. *Science.* 2021; 372 (6539): eabg0821. doi: 10.1126/science.abg0821.
30. Ghafari M., Liu Q., Dhillon A., et al. Investigating the evolutionary origins of the first three SARS-CoV-2 variants of concern. *Front. Virol.* 2022; 2: 942555. doi: 10.3389/fviro.2022.942555.
31. Hill V., Du Plessis L., Peacock T.P., et al. The origins and molecular evolution of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in the UK. *Virus Evol.* 2022; 8 (2): veac080. doi: 10.1093/ve/veac080.
32. Halfmann P.J., Minor N.R., Haddock L.A. 3rd, et al. Evolution of a globally unique SARS-CoV-2 Spike E484T monoclonal antibody escape mutation in a persistently infected, immunocompromised individual. *Virus Evol.* 2022; 9 (2): veac104. doi: 10.1093/ve/veac104.
33. Tegally H., Moir M., Everatt J., et al. Emergence of SARS-CoV-2 Omicron lineages BA.4 and BA.5 in South Africa. *Nat. Med.* 2022; 28 (9): 1785–90. doi: 10.1038/s41591-022-01911-2.
34. Cele S., Karim F., Lustig G., et al. SARS-CoV-2 prolonged infection during advanced HIV disease evolves extensive immune escape. *Cell Host Microbe.* 2022; 30 (2): 154–62.e5. doi: 10.1016/j.chom.2022.01.005.
35. Khosravi D., Soloff H., Langsjoen R.M., et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 evolution and escape from combination monoclonal antibody treatment in a person with HIV. *Open Forum Infect. Dis.* 2023; 10 (2): ofad054. doi: 10.1093/ofid/ofad054.
36. Debbink K., Lindesmith L.C., Ferris M.T., et al. Within-host evolution results in antigenically distinct GII.4 noroviruses. *J. Virol.* 2014; 88 (13): 7244–55. doi: 10.1128/JVI.00203-14.
37. Xue K.S., Stevens-Ayers T., Campbell A.P., et al. Parallel evolution of influenza across multiple spatiotemporal scales. *eLife.* 2017; 6: e26875. doi: 10.7554/eLife.26875.
38. Tekes G., Thiel H.-J. Feline coronaviruses: pathogenesis of feline infectious peritonitis. *Adv. Virus Res.* 2016; 96: 193–218. doi: 10.1016/bs.aivir.2016.08.002.
39. Lo T.Q., Marston B.J., Dahl B.A., De Cock K.M. Ebola: anatomy of an epidemic. *Annu. Rev. Med.* 2017; 68: 359–70. doi: 10.1146/annurev-med-052915-015604.
40. Keita A.K., Vidal N., Toure A., et al. A 40-month follow-up of Ebola virus disease survivors in Guinea (PostEbogui) reveals long-term detection of Ebola viral ribonucleic acid in semen and breast milk. *Open Forum Infect. Dis.* 2019; 6 (12): ofz482. doi: 10.1093/ofid/ofz482.
41. Proal A.D., VanElzakker M.B., Aleman S., et al. SARS-CoV-2 reservoir in post-acute sequelae of COVID-19 (PASC). *Nat. Immunol.* 2023; 24 (1): 1616–27. doi: 10.1038/s41590-023-01601-2.
42. Chen B., Julg B., Mohandas S., Bradfute S.B. Viral persistence, reactivation, and mechanisms of long COVID. *eLife.* 2023; 12: e86015. doi: 10.7554/eLife.86015.
43. Ramos K.J., Kapnadak S.G., Collins B.F., et al. Detection of SARSCoV-2 by bronchoscopy after negative nasopharyngeal testing: stay vigilant for COVID-19. *Respir. Med. Case Rep.* 2020; 30: 101120. doi: 10.1016/j.rmcr.2020.101120.
44. Stein S.R., Ramelli S.C., Grazioli A., 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.
45. Van Cleemput J., van Snippenberg W., Lambrechts L., et al. Author correction: organ-specific genome diversity of replication-competent SARS-CoV-2. *Nat. Commun.* 2022; 13 (1): 6247. doi: 10.1038/s41467-022-33970-x.
46. Normandin E., Rudy M., Barkas N., et al. High-depth sequencing characterisation of viral dynamics across tissues in fatal COVID-19 reveals compartmentalised infection. *Nat. Commun.* 2023; 14 (1): 574. doi: 10.1038/s41467-022-34256-y.



47. Qi F., Qian S., Zhang S., Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020; 526 (1): 135–40. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044.
48. Delorey T.M., Ziegler C.G.K., Heimberg G., et al. COVID-19 tissue atlases reveal SARS-CoV-2 pathology and cellular targets. *Nature.* 2021; 595 (7865): 107–113. doi: 10.1038/s41586-021-03570-8.
49. Platt A., Singh M., Stein S., et al. Replication-competent virus detected in blood of a fatal COVID-19 case. *Ann. Intern. Med.* 2024; 177 (1): 113–15. doi: 10.7326/L23-0253.
50. Percivalle E., Sammartino J.C., Cassaniti I., et al. Macrophages and monocytes: Trojan horses in COVID-19. *Viruses.* 2021; 13 (11): 2178. doi: 10.3390/v13112178.
51. Chen T.-H., Hsu M.-T., Lee M.-Y., Chou C.-K. Gastrointestinal involvement in SARS-CoV-2 infection. *Viruses.* 2022; 14 (6): 1188. doi: 10.3390/v14061188.
52. Termansen M.B., Frische S. Faecal-oral transmission of SARS-CoV-2: a systematic review of evidence from epidemiological and experimental studies. *Am. J. Infect. Control.* 2023; 51 (12): 1430–37. doi: 10.1016/j.ajic.2023.04.170.
53. Natarajan A., Zlitni S., Brooks E.F., et al. Gastrointestinal symptoms and faecal shedding of SARS-CoV-2 RNA suggest prolonged gastrointestinal infection. *Med.* 2022; 3 (6): 371–87. doi: 10.1016/j.medj.2022.04.001.
54. Gregory D.A., Trujillo M., Rushford C., et al. Genetic diversity and evolutionary convergence of cryptic SARS-CoV-2 lineages detected via wastewater sequencing. *PLoS Pathog.* 2022; 18 (10): e1010636. doi: 10.1371/journal.ppat.1010636.
55. Shafer M.M., Gregory D., Bobholz M.J., et al. Tracing the origin of SARS-CoV-2 Omicron-like Spike sequences detected in wastewater. *Lancet Microbe.* 2024; 5 (4): e335–e344. doi: 10.1016/S2666-5247 (23)00372-5.
56. Gaebler C., Wang Z., Lorenzi J.C.C., et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature.* 2021; 591 (7851): 639–44. doi: 10.1038/s41586-021-03207-w.
57. Jensen B., Luebke N., Feldt T., et al. Emergence of the E484K mutation in SARS-COV-2-infected immunocompromised patients treated with bamlanivimab in Germany. *Lancet Reg. Health Eur.* 2021; 8: 100164. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100164.
58. University of Washington. Department of Laboratory Medicine & Pathology. *SARS CoV 2 (COVID 19) Qualitative Rapid PCR (ED & Inpatients only)*. 2025. URL: <https://testguide.labmed.uw.edu/view/NCVVRPD>.
59. Wilber E., Piantadosi A., Babiker A., et al. Nucleocapsid antigenemia in patients receiving anti-CD20 therapy with protracted COVID-19. *Open Forum Infect. Dis.* 2022; 9 (8): ofac419. doi: 10.1093/ofid/ofac419.
60. Breeden M., Aitken S.L., Baang J.H., et al. Successful treatment of prolonged severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in patients with immunodeficiency with extended nirmatrelvir/ritonavir: case series. *Open Forum Infect. Dis.* 2023; 10 (4): ofad189. doi: 10.1093/ofid/ofad189.
61. Mikulska M., Sepulcri C., Dentone C., et al. Triple combination therapy with 2 antivirals and monoclonal antibodies for persistent or relapsed severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in immunocompromised patients. *Clin. Infect. Dis.* 2023; 77 (2): 280–86. doi: 10.1093/cid/ciad181.
62. Peters J.L., Fall A., Langerman S.D., et al. Prolonged severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 delta variant shedding in a patient with AIDS: case report and review of the literature. *Open Forum Infect. Dis.* 2022; 9 (9): ofac479. doi: 10.1093/ofid/ofac479.
63. Magyari F., Pinczés L.I., Páyer E., et al. Early administration of remdesivir plus convalescent plasma therapy is effective to treat COVID-19 pneumonia in B-cell depleted patients with haematological malignancies. *Ann. Hematol.* 2022; 101 (10): 2337–45. doi: 10.1007/s00277-022-04924-6.

