

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

ПОБЕГАЛОВА

Ольга Евгеньевна

ХАРАКТЕРИСТИКИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 И ИММУННОГО ОТВЕТА  
НА SARS-CoV-2 У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

3.1.22. Инфекционные болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор,  
Лиознов Дмитрий Анатольевич

Санкт-Петербург – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
Глава 1. COVID-19 И ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА SARS-CoV-2 У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
1.1 Течение COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией.....	11
1.1.2 Феномен длительного вирусовыделения SARS-CoV-2 у больных ВИЧ-инфекцией и его значение.....	17
1.2 Возможные механизмы синергии SARS-CoV-2 и ВИЧ в патогенезе сочетанной инфекции COVID-19 и ВИЧ-инфекции .....	18
1.3 Гуморальный иммунный ответ на SARS-CoV-2 у ВИЧ-инфицированных .....	19
1.4 Клеточно-опосредованный иммунный ответ на SARS-CoV-2 у ВИЧ-инфицированных.....	21
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	24
2.1. Общая характеристика пациентов.....	24
2.2. Методы исследования .....	26
Глава 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ COVID-19 У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ ИММУНОДЕФИЦИТА .....	29
3.1. Характеристика течения COVID-19 у госпитализированных больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией .....	29
3.2. Влияние приема АРТ на течение COVID-19 у больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией .....	37
3.3 Влияние выраженности иммунодефицита на течение COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией .....	38
3.4. Анализ причин летальных исходов у больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией .....	40
3.5 Результаты определения генетических вариантов SARS-CoV-2 у больных ВИЧ-инфекцией .....	42

Глава 4. ПОСТИНФЕКЦИОННЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА SARS-CoV-2 У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ.....	48
4.1 Характеристика реконвалесцентов COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией.....	48
4.1.1 Титры вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 через один месяц после COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией .....	48
4.1.2 Оценка титров вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 через три месяца после COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией .....	52
4.1.3 Оценка титров вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 через шесть месяцев после COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией .....	55
4.2 Показатели клеточно-опосредованного иммунного ответа на SARS-CoV-2 у реконвалесцентов COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией .....	59
ГЛАВА 5. ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ВИРУСОВЫДЕЛЕНИЯ SARS-COV-2 У БОЛЬНЫХ COVID-19 С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ .....	64
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	69
ВЫВОДЫ.....	74
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	76
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	77
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	78
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	79

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и возбудитель COVID-19 обладают способностью к пандемическому распространению. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на конец 2022 г. число людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), в мире насчитывает 39 млн человек, среди них 1,3 млн составили новые случаи заражения, зарегистрированные в 2022 г. [6]. Пораженность ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации на 31 декабря 2022 г. составила 794,7 на 100 тыс. населения [12].

Распространение возбудителя COVID-19 с декабря 2019 г. по август 2023 г. привело к 769 млн случаев заболевания, число летальных исходов составило более 6,9 млн [151]. В Российской Федерации зарегистрировано практически 23 млн случаев, число умерших составило почти 400 тыс. человек [152].

Развитие COVID-19 у ВИЧ-инфицированных лиц обуславливает сочетанную инфекцию, в связи с чем изучение влияния ВИЧ-позитивного статуса на течение и исходы COVID-19 представляет научный и практический интерес.

Предположительно, у лиц с компрометированной иммунной системой может наблюдаться отличное от общей популяции течение новой коронавирусной инфекции. В июле 2021 г. ВОЗ опубликовала результаты анализа крупного массива данных больных COVID-19 из 24 стран, в котором показано, что ВИЧ-инфекция является независимым фактором риска тяжелого и очень тяжелого течения COVID-19 и внутрибольничной летальности у госпитализированных пациентов [150]. Однако большая часть данных для этой работы была получена из стран Африканского региона ВОЗ [41], где имеются ограничения в доступе к медицинской помощи, что предполагает дальнейшее исследование проблемы с учетом региональных (национальных) аспектов. Вместе с тем, в публикациях 2020-2021 гг. [46, 129, 77, 55] приводятся противоречивые данные о характере течения COVID-19 у пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, что может быть

обусловлено малыми группами наблюдения, неравномерным включением в исследования пациентов с разными стадиями ВИЧ-инфекции.

У иммунокомпрометированных больных COVID-19 (на фоне ВИЧ-инфекции, онкологических и онкогематологических заболеваний) отмечаются случаи длительной персистенции SARS-CoV-2 [34, 49, 104, 117], что может требовать особого подхода к данному контингенту пациентов с точки зрения эпидемиологических мер.

С начала пандемии многочисленные исследования гуморального иммунного ответа на SARS-CoV-2 демонстрируют различную интенсивность образования антител, что связывали с тяжестью перенесенного заболевания, возрастом и полом [1, 16, 43, 123, 130]. Поражение иммунной системы при ВИЧ-инфекции может сказываться на напряженности и длительности специфического иммунного ответа на SARS-CoV-2.

Таким образом, формирование постинфекционного иммунитета у реконвалесцентов COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией является актуальной научной задачей.

### **Степень разработанности темы**

В настоящее время продолжается изучение особенностей течения COVID-19 и постинфекционного иммунного ответа у различных групп пациентов. Известно, что факторами риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода инфекции являются хроническая соматическая патология: заболевания сердечно-сосудистой системы, эндокринной системы и др. [113]. Однако за три года борьбы с COVID-19 не выработалось единого мнения в отношении рисков, которые представляет SARS-CoV-2 для людей, живущих с ВИЧ [61, 88].

Обращает на себя внимание проблема длительного вирусывыделения, ранее описанная при других респираторных инфекциях у пациентов с иммунодефицитом [103, 106]. В литературе имеются отдельные сообщения о накоплении мутаций в вирусном геноме у больных с длительной репликацией респираторных вирусов [66,

71], что требует разработки дифференцированного подхода к пациентам в зависимости от сопутствующих заболеваний и их иммунного статуса. Нуждается в изучении частота и значение длительного вирусовыделения SARS-CoV-2 у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Неоднозначными остаются и данные о специфическом иммунном ответе на возбудитель COVID-19 у ВИЧ-инфицированных. В исследованиях выявлена связь количества CD4-лимфоцитов с интенсивностью образования вируснейтрализующих антител и числом сенсibilизированных к антигенам SARS-CoV-2 Т-лимфоцитов [128, 146].

**Цель исследования:** оптимизация подходов к ведению больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией на основе оценки течения COVID-19, длительности вирусовыделения и формирования специфического иммунного ответа на SARS-CoV-2.

### **Задачи исследования**

1. Охарактеризовать течение COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией с учетом клинико-лабораторных показателей ВИЧ-инфекции и геновариантов SARS-CoV-2.
2. Исследовать напряженность и длительность гуморального иммунного ответа на SARS-CoV-2 у реконвалесцентов COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией.
3. Оценить связь характеристик течения COVID-19 и ВИЧ-инфекции с частотой формирования клеточно-опосредованного иммунного ответа на SARS-CoV-2 у реконвалесцентов.
4. Установить длительность вирусовыделения SARS-CoV-2 у больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией и факторы, на нее влияющие.

## Научная новизна

Получены новые данные о значимом влиянии иммунодефицита (количество CD4-лимфоцитов  $<200$  кл/мкл) у больных ВИЧ-инфекцией на тяжесть течения COVID-19 и частоту летальных исходов. В большинстве случаев причиной смерти было тяжелое течение COVID-19 или его комбинация с ВИЧ-ассоциированной патологией.

Впервые получены данные об особенностях циркуляции геновариантов SARS-CoV-2 у ВИЧ-инфицированных пациентов: на фоне доминирования в общей популяции геноварианта Delta, у 58,1% пациентов выявлены геноварианты, циркулировавшие в более ранние периоды эпидемии.

Выявлено редкое (15,4%) формирование высоких титров вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 ( $\geq 1:160$ ) у больных ВИЧ-инфекцией после перенесенного COVID-19.

Установлена связь между формированием гуморального и клеточного иммунного ответа на SARS-CoV-2 и количеством CD4-лимфоцитов в крови у больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией.

Показано, что течение COVID-19 у 35,9% ВИЧ-инфицированных больных сопровождается длительным вирусовыделением SARS-CoV-2 в условиях выраженного иммунодефицита ( $CD4 < 200$  кл/мкл).

Получены данные о мутационной активности SARS-CoV-2 у пациентов с длительным вирусовыделением.

## Теоретическая и практическая значимость исследования

Основные клинические проявления COVID-19 у госпитализированных больных ВИЧ-инфекцией сходны с общей популяцией. При этом у больных с выраженным иммунодефицитом COVID-19 характеризуется более тяжелым течением и высокой летальностью, прежде всего, за счет коморбидных состояний.

Показано значение выраженности иммунодефицита ( $CD4 < 200$  кл/мкл) для формирования специфического гуморального и клеточного иммунного ответа на SARS-CoV-2 и длительности вирусывыделения.

Обоснована целесообразность лабораторного контроля вирусывыделения SARS-CoV-2 у больных ВИЧ-инфекцией после курса терапии для подтверждения санации организма от возбудителя COVID-19.

Больные ВИЧ-инфекцией в связи с низкой частотой формирования гуморального иммунного ответа и длительным вирусывыделением SARS-CoV-2 должны рассматриваться как приоритетная группа для иммунопрофилактики COVID-19.

Установленные риски тяжелого течения COVID-19 у больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, связанные с выраженным иммунодефицитом, являются показанием к незамедлительному назначению или восстановлению прерванного курса АРТ, раннему началу противовирусной терапии COVID-19 независимо от формы тяжести, активному выявлению сопутствующего поражения легких.

### **Методология и методы исследования**

Методологическая база исследования включает общенаучные методы (анализ, синтез и индукция), частные научные методы (описание, измерение, сравнение) и диалектический метод.

Объект исследования – больные COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией.

Предмет исследования: течение COVID-19 и иммунный ответ на SARS-CoV-2 при разной степени иммуносупрессии, обусловленной ВИЧ-инфекцией.

Методы исследования: клинические, лабораторные (биохимический, серологический, молекулярно-генетические, проточная цитометрия), инструментальные (лучевая диагностика, пульсоксиметрия); использованы



параметрические и непараметрические методы описательной и сравнительной статистики с определением взаимосвязей изучаемых факторов.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Основные клинико-лабораторные характеристики COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией совпадают с популяционными. Тяжелые и крайне тяжелые формы COVID-19, летальные исходы у больных ВИЧ-инфекцией обусловлены выраженностью специфического иммунодефицита. В структуру летальности внесли вклад тяжелое течение COVID-19 или его комбинация с ВИЧ-ассоциированной патологией и прогрессирование ВИЧ-инфекции.
2. Низкая частота формирования гуморального и клеточного постинфекционного иммунного ответа у реконвалесцентов COVID-19 связана с характеристиками течения ВИЧ-инфекции. Не установлена связь между формированием специфического гуморального иммунного ответа, тяжестью течения COVID-19 и геновариантами SARS-CoV-2.
3. Частота длительного (более 21 дня) вирусывыделения SARS-CoV-2 у больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией составила 35,9%. На длительность вирусывыделения SARS-CoV-2 у больных ВИЧ-инфекцией оказывает влияние выраженность иммуносупрессии.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Степень достоверности результатов исследования обеспечивается использованием адекватных поставленным задачам методик исследования; репрезентативным объемом выборки обследованных лиц (обследовано 287 пациентов); обработкой полученных результатов с применением параметрических и непараметрических методов статистики.

Результаты исследования представлены на VI Санкт-Петербургском форуме по ВИЧ-инфекции с международным участием (СПб, 30 сентября – 1 октября

2021 г.), XIV и XV Ежегодных Всероссийских Конгрессах по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского, (М., 28-30 марта 2022 г., 27-29 марта 2023 г.), доложены на конференции молодых ученых и специалистов «Новости инфектологии, микробиологии и биотехнологии-2022», (СПб, 21 декабря 2022 г.).

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертаций.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в практическую работу СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», ГКУЗ ЛО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева»; используются в учебной работе кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова».

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация изложена на 98 страницах печатного текста, содержит 21 таблицу и 13 рисунков. Библиографический указатель включает 153 источника, из них 24 отечественной и 129 зарубежной литературы.

# Глава 1. COVID-19 И ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА SARS-CoV-2 У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 Течение COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией

В декабре 2019 г. человечество впервые столкнулось с новым возбудителем, принадлежащим к роду бетакоронавирусов и обозначенным SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2). Распространение инфекции, получившей название COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019 — коронавирусная инфекция 2019 года), за пределы провинции Хубэй в КНР имело драматически эксплозивный характер, и 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила COVID-19 пандемией.

От систем здравоохранения в различных странах потребовалось предельное напряжение ресурсов для оказания помощи заболевшим и обеспечения изоляционных мер, направленных на снижение темпа заболеваемости. Вместе с тем началось изучение свойств нового возбудителя, поиск эффективных терапевтических стратегий, разработка диагностических инструментов и алгоритмов.

За период с декабря 2019 г. по август 2023 г. в мире зарегистрировано 769 млн случаев COVID-19, из которых более 6,9 млн закончились летальным исходом [151]. В Российской Федерации число больных новой коронавирусной инфекцией составило 23 млн человек, из них погибли почти 400 тыс. пациентов [152].

Клиническое течение COVID-19 сопровождалось поражением дыхательной системы с осложнениями в виде острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и острой дыхательной недостаточности (ОДН) [23, 38, 59, 104, 110]. Кроме того, было обнаружено, что важную роль в патогенезе играет эндотелиальная дисфункция [68, 92], чем обуславливается тяжесть заболевания, и явление гиперкоагуляции, обозначенное как «иммунотромбоз» [67].

Первый период пандемии COVID-19 характеризовался большим числом тяжелых случаев, высокой летальностью [3, 33, 53, 107, 139, 149]. Это было связано со свойствами возбудителя, такими как высокая контагиозность, неэффективность препаратов, применявшихся ранее для терапии заболеваний, вызванных SARS и MERS, несмотря на генетическое сходство нового возбудителя со своими предшественниками [84]. Ключевой характеристикой нового коронавируса стала способность к быстрой изменчивости и образованию большого количества новых генетических вариантов [99]. Часть из них представляли собой так называемые «variants of concern», варианты, вызывающие обеспокоенность медицинского сообщества в связи с их потенциально возрастающей патогенностью и способностью к быстрому распространению в человеческой популяции. Было показано, что мутации в генах, кодирующих поверхностные структуры вирусной оболочки, приводят к изменению взаимодействия вируса с рецепторами, способности вируснейтрализующих антител блокировать возбудитель [62, 125, 135, 142].

За три года пандемии COVID-19 неоднократно происходила смена циркулирующих вариантов вируса с постепенным изменением его свойств [148].

По данным крупного мета-анализа, летальность составляла в среднем 12,1%, варьируя от 3,1% в Китае до 20,8% в Великобритании и 20,99% в штате Нью-Йорк, США [141]. В то же время были установлены основные риски тяжелого течения и неблагоприятных исходов COVID-19, связанные с возрастом и наличием у пациентов хронических соматических заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ХОБЛ, ожирение и др. [24, 60, 73, 83, 89, 112].

В группу риска тяжелого течения инфекционных заболеваний, в том числе острых респираторных инфекций, входят и пациенты с иммуносупрессией различной этиологии, поскольку у таких больных возможности борьбы с микроорганизмами исходно снижены [94].

Среди иммунокомпрометированных лиц большую долю составляют люди, живущие с ВИЧ (ЛЖВ). По данным ВОЗ, на конец 2022 г. их число в мире насчитывало 39 млн человек, среди них 1,3 млн инфицированы в течение

последнего года [6]. Пораженность ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации на 31 декабря 2022 г. составила 794,7 чел. на 100 тыс. населения [12]. ЛЖВ оказались в условиях пандемии COVID-19 особенно уязвимы в связи с возникшими логистическими сбоями в поставках антиретровирусных препаратов, изоляционных мероприятий, ограничивших возможности диспансерного наблюдения. При этом неясными оставались риски, которые представляет для лиц с ослабленной иммунной системы новый возбудитель SARS-CoV-2.

С начала пандемии происходило постепенное накопление научных данных по течению COVID-19 у ЛЖВ от описания серий клинических случаев к крупным мета-анализам, позволявшим применить мощные статистические методы.

Так, в ряде исследований было показано, что клиническая картина новой коронавирусной инфекции у ЛЖВ сходна с популяцией ВИЧ-отрицательных пациентов [28, 37, 39] и представлена лихорадочно-интоксикационным синдромом, поражением дыхательной системы с основными проявлениями в виде лихорадки, общей слабости, сухого кашля, одышки. Однако неясным оставалось, является ли ВИЧ-инфекция значимым независимым фактором риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19. В процессе изучения этой проблемы сформировалось несколько гипотез.

Во-первых, рядом авторов в разных регионах мира было показано, что течение COVID-19 не отличается по тяжести и вероятности неблагоприятного исхода от общей популяции больных новой коронавирусной инфекцией [10, 36, 45, 46, 54, 93,]. Однако эти данные получены в исследованиях с участием пациентов, в большинстве своем достигших вирусологической супрессии ВИЧ на фоне АРТ, что может нивелировать их отличие от популяции ВИЧ-отрицательных пациентов. С другой стороны, на ранних этапах распространения COVID-19 обсуждалась возможная эффективность некоторых антиретровирусных препаратов в отношении SARS-CoV-2 [29, 50, 82], что, возможно, сводило к минимуму риски, создаваемые поражением иммунной системы ВИЧ.

Во-вторых, некоторые исследователи высказали предположение о возможной благоприятной роли ВИЧ-ассоциированного иммунодефицита в патогенезе

тяжелых и крайне тяжелых форм COVID-19, поскольку в этом случае маловероятен гиперэргический иммунный ответ на SARS-CoV-2, обуславливающий тяжесть течения и развития острого респираторного дистресс-синдрома у больных новой коронавирусной инфекцией [31, 95]. Кроме того, отмечается, что благоприятное течение новой коронавирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов может быть связано с более молодым возрастом и отсутствием хронической неинфекционной патологии [9, 102].

Так, в марте 2020 г. W.Guo и соавт. (2020) [27] опубликовали результаты наблюдения 8 больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, получавших эффективную АРТ и достигших супрессии ВИЧ. При этом у двух пациентов уровень CD4-лимфоцитов составил менее 350 кл/мкл. Шесть человек перенесли заболевание в легкой форме, еще двое – в тяжелой и крайне тяжелой. Кроме того, авторы проанализировали данные 295 пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии СПИД с определяемой ВН ВИЧ в крови, у которых были обнаружены антитела к SARS-CoV-2, но симптомы COVID-19 не развились, и пришли к заключению о протективной роли иммунодефицита в отношении цитокинового шторма, одного из ключевых звеньев в механизме тяжелого течения новой коронавирусной инфекции. Эту гипотезу поддержали результаты, опубликованные K.Gervasoni и соавт. (2020) [40].

Однако одновременно появились публикации, демонстрирующие противоположные тенденции. P. Vizcarra и соавт. (2020) показали отсутствие протективной роли иммуносупрессии у ВИЧ-инфицированных [58], M.M. Mellor и соавт. (2021) выявили повышение риска летального исхода от COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией [114]. N. Etienne и соавт. (2020) [75] проанализировали данные 54 ВИЧ-инфицированных пациентов с COVID-19 и установили, что тяжесть течения новой коронавирусной инфекции была ассоциирована с возрастом, мужским полом и этническими особенностями (происхождение из Центральной Африки), при этом развитие тяжелых и крайне тяжелых вариантов течения заболевания не зависело от уровня CD4-лимфоцитов, супрессии ВН ВИЧ в сыворотке крови. K. Suwanwongse и соавт. (2020) описали 9 случаев COVID-19 у

ЛЖВ и показали, увеличение летальности при низких показателях CD4-лимфоцитов [137]; в работе С. Hoffmann и соавт. (2021) сообщалось о повышении риска тяжелого течения COVID-19 при снижении CD4-лимфоцитов менее 350 кл/мкл [80]. Н.Е. Но и соавт. (2020) описали течение COVID-19 у 93 больных ВИЧ-инфекцией, продемонстрировав отсутствие преимуществ АРТ в отношении тяжести проявлений новой коронавирусной инфекции [42].

Таким образом, в течение первого года пандемии COVID-19 были получены разнонаправленные сведения о течении заболевания у ВИЧ-инфицированных, оставалось неопределенным, повышает ли наличие ВИЧ-инфекции риски тяжелого течения и летального исхода при COVID-19.

В июле 2021 года ВОЗ опубликовала отчет о клинических характеристиках и прогностических факторах у госпитализированных больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией [150]. По данным, полученным из 24 стран (преимущественно из ЮАР), было установлено, что ВИЧ-инфекция является независимым фактором риска тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 у госпитализированных больных после коррекции по полу, возрасту, этническому происхождению, соматической патологии. Также для пациентов Африканского региона ВОЗ было показано, что ВИЧ-позитивный статус повышает риск внутрибольничной летальности у госпитализированных больных COVID-19, однако это не подтверждалось данными Европейского и Американского регионов ВОЗ. В то же время Т.И. Hariyanto и соавт. (2021) [77] по результатам анализа более 18 млн случаев COVID-19 показали ассоциацию наличия ВИЧ-инфекции с повышением внутрибольничной летальности при новой коронавирусной инфекции не только в странах Африки, но и в США, при этом риск летального исхода не зависел от количества CD4-лимфоцитов, получения АРТ.

Опубликованные позже наблюдения также продолжали демонстрировать противоречивые результаты. В обзоре S. SeyedAlinaghi (2021) [138], обобщившем данные 36 исследований с участием ВИЧ-инфицированных пациентов на поздних стадиях заболевания, было показано, что больные с низкими уровнями CD4-лимфоцитов переносят COVID-19 легче. О снижении рисков тяжелого течения

новой коронавирусной инфекции у больных ВИЧ-инфекцией заявляли и другие авторы [17, 129].

Однако увеличивается и число сообщений о негативном влиянии иммуносупрессии на течение COVID-19 [55, 147] и повышении рисков у ЛЖВ, особенно в случае неконтролируемого течения ВИЧ-инфекции, отсутствия вирусологической супрессии ВИЧ в крови, снижении количества CD4-лимфоцитов [11, 76, 81, 111, 133]; также значимыми факторами оставались мужской пол, пожилой возраст и принадлежность к негроидной расе [48].

Кроме того, исследователи отмечают, что у больных ВИЧ-инфекцией, так же, как и в общей популяции, имеет значение сопутствующая хроническая патология [51, 65], и наиболее уязвимыми являются пациенты с сочетанием прогрессирования ВИЧ-инфекции и наличием соматической неинфекционной патологии [13, 14, 74].

Отдельную сложность в ведении больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией представляют пациенты на стадии СПИД, поскольку COVID-19 протекает у них нередко на фоне уже имеющегося поражения дыхательной системы, обусловленного распространенными оппортунистическими инфекциями, такими как пневмоцистная пневмония, туберкулез, цитомегаловирусная инфекция [15, 18, 19, 21, 47, 100, 140]. Микст-инфекция в этих случаях может представлять трудность для диагностики и правильной терапевтической тактики [4, 56]. Учитывая полиэтиологический характер патологического процесса в легких, не всегда представляется возможным оценить, какой именно возбудитель имел решающее значение для тяжести состояния больного [2, 3, 14].

Обобщая вышесказанное, следует отметить противоречивость накопленных данных в отношении тяжести и исходов COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией. По-видимому, значимыми факторами являются количество CD4-лимфоцитов и наличие супрессии репликативной активности ВИЧ, что определяет необходимость более детального изучения течения новой коронавирусной инфекции на различных стадиях ВИЧ-инфекции.



### 1.1.2 Феномен длительного вирусывыделения SARS-CoV-2 у больных ВИЧ-инфекцией и его значение

Ранее при изучении других острых респираторных инфекций у иммунокомпрометированных пациентов было показано, что в условиях фонового иммунодефицита у таких больных может длительно сохраняться репликация возбудителя острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) и способность вследствие мутационной активности изменять свои свойства таким образом, чтобы избегать элиминации под действием иммунной системы и противовирусных препаратов. Такие случаи описаны ранее для вируса гриппа, парагриппа и других возбудителей респираторных инфекций [79, 86, 108, 144].

При обследовании больных COVID-19 методом ПЦР в динамике было показано, что средняя продолжительность вирусывыделения SARS-CoV-2 из верхних дыхательных путей составляет до 20 дней [38, 69, 127]. Однако сообщалось об отдельных случаях более продолжительной персистенции вируса [105], что преимущественно наблюдалось у иммунокомпрометированных больных [34, 91, 101, 143, 126]. Так, было описано сохранение вирусывыделения SARS-CoV-2 дольше 40 дней у ВИЧ-инфицированных больных со снижением количества CD4-лимфоцитов [58]. В исследовании J. Huang и соавт. (2020) медиана вирусывыделения у ЛЖВ составила 30 дней [70].

При этом во время длительной персистенции в организме хозяина чья иммунная система была неспособна элиминировать вирус, в геноме возбудителя происходило накопление мутаций [49], позволяющих избегать действия цитотоксических CD8-лимфоцитов [117] и вируснейтрализующих антител [122]. Таким образом, пациенты с иммуносупрессией, являясь резервуарами вируса продолжительное время, могут становиться источниками новых разновидностей возбудителя, в том числе его «вариантов, вызывающих обеспокоенность» (по определению ВОЗ) [32, 71].

Так, накопление мутаций в гене Spike-белка SARS-CoV-2, типичных для варианта B.1.1.7 (Alpha) было обнаружено у иммунокомпрометированного

больного, у которого положительный результат ПЦР на SARS-CoV-2 сохранялся более 140 дней [153]. С персистенцией в организме ВИЧ-инфицированного пациента, не получавшего АРТ, связывают и происхождение геноварианта Omicron [90, 118].

Кроме того, при длительной персистенции SARS-CoV-2 может приобретать резистентность к противовирусным препаратам, как показали A.S. Ahmadi и соавт. (2023) на примере 10 случаев, в числе которых были иммунокомпрометированные пациенты [119]. Ранее появление мутаций, связанных с лекарственной резистентностью, было описано и для других респираторных вирусных инфекций в когорте пациентов с иммунодефицитом [144].

По-видимому, у ВИЧ-инфицированных пациентов, не принимавших антиретровирусные препараты, эффективной стратегией может быть назначение АРТ, поскольку в клинических наблюдениях показано быстрое достижение элиминации SARS-CoV-2 на фоне подавления репликации ВИЧ [98].

Данные о длительном вирусовыделении SARS-CoV-2 свидетельствуют, что иммунокомпрометированные больные могут являться источником новых разновидностей SARS-CoV-2 с измененными свойствами и представляют особую группу в отношении эпидемиологических характеристик и подходов к ведению.

## 1.2 Возможные механизмы синергии SARS-CoV-2 и ВИЧ в патогенезе сочетанной инфекции COVID-19 и ВИЧ-инфекции

В условиях коинфекции возбудители могут оказывать различные эффекты на организм, приводя к взаимному отягощению или наоборот, ослаблению действия патогенов в условиях сочетанной инфекции. Так, Н.А. Беляковым и соавт. (2022) описаны различные варианты взаимоотношений патогенов, показано взаимное влияние SARS-CoV-2 и ВИЧ, при котором с одной стороны, происходит усиление активности ВИЧ в условиях тяжелого течения COVID-19, с другой стороны, патогенные проявления новой коронавирусной инфекции усиливаются на фоне неконтролируемого течения ВИЧ-инфекции [20].

Х. Peng и соавт. (2020) [131] показали, что ключевым звеном, которое могло бы объяснить синергизм действия двух вирусов, является лимфопения со снижением количества CD4-лимфоцитов. Поскольку именно CD4-лимфоциты опосредуют многочисленные иммунные реакции, направленные на регулирование синтеза иммуноглобулинов, активацию цитотоксических лимфоцитов, формирование иммунологической памяти, этот эффект при сочетании острой инфекции COVID-19 и хронического течения ВИЧ-инфекции обуславливает их взаимное утяжеление у ВИЧ-инфицированных больных COVID-19.

Позже было показано, что SARS-CoV-2 может инфицировать непосредственно клетки иммунной системы, в том числе CD4-лимфоциты [30, 121], таким образом, два возбудителя имеют одну и ту же мишень в организме хозяина.

Все это делает более понятным и влияние инфицирования SARS-CoV-2 на течение ВИЧ-инфекции. Отмечены случаи, при которых после перенесенного COVID-19 у ЛЖВ, длительно получавших эффективную АРТ и достигших супрессии ВИЧ, наблюдалось снижение количества CD4-лимфоцитов [5, 52, 132], рецидив виремии [15, 25].

### 1.3 Гуморальный иммунный ответ на SARS-CoV-2 у ВИЧ-инфицированных

Наряду с изучением особенностей течения COVID-19, важным является понимание механизмов формирования протективного иммунитета против SARS-CoV-2. Как и при других вирусных инфекциях, после перенесенного COVID-19 образуются антитела к различным вирусным антигенам, из которых наибольшее значение имеют антитела, обладающие вируснейтрализующей активностью. В случае SARS-CoV-2 ими являются иммуноглобулины, способные блокировать рецептор-связывающий домен (RBD) S-белка вирусной оболочки и препятствовать его связыванию с рецептором на поверхности клетки-мишени и проникновению в клетку [78, 85].

В начале пандемии отсутствовали стандартизированные методы определения антител к SARS-CoV-2, в связи с этим опубликованные данные значительно разнятся. Тем не менее, в числе факторов, ассоциированных с уровнем антител, называли мужской пол, возраст, количество лимфоцитов в крови, более тяжелое течение новой коронавирусной инфекции [1, 16, 120, 123, 130].

Поскольку применение плазмы реконвалесцентов COVID-19 рассматривали как один из методов лечения COVID-19 [8, 44, 115], возникла необходимость определить величину титра, которая считалась бы эффективной в отношении протекции против SARS-CoV-2. На основании клинических исследований, призванных обосновать эффективность применения плазмы реконвалесцентов для терапии COVID-19 [136, 145], было установлено, что минимальный протективный титр вируснейтрализующих антител составляет 1:160 и выше. Это значение закреплено в руководстве FDA (United States Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств, США) по терапевтическому применению плазмы лиц переболевших COVID-19 [57].

Поскольку известно, что CD4-лимфоциты играют регуляторную роль в процессе синтеза антител В-лимфоцитами [7, 63], можно предполагать нарушение формирования гуморального ответа на SARS-CoV-2 у больных ВИЧ-инфекцией. Было показано, что у переболевших COVID-19 ЛЖВ частота сероконверсии [96] и титры антител к SARS-CoV-2 [87] ниже, чем в общей популяции. Однако, по результатам, полученным другими авторами, постинфекционный гуморальный ответ на SARS-CoV-2 у ВИЧ-инфицированных, принимающих антиретровирусные препараты, не имеет значимых отличий от ВИЧ-отрицательных пациентов [134] и сохраняется в течение 3-4 месяцев [97] и даже 5-7 месяцев [35]. Кроме того, отмечалось формирование более высоких уровней антител к возбудителю COVID-19 у больных с контролируемой ВИЧ-инфекцией и подавленной ВН ВИЧ в крови, чем у больных с прогрессированием заболевания [70].

По-видимому, на формирование гуморального иммунного ответа на SARS-CoV-2 у больных ВИЧ-инфекцией влияет выраженность иммунодефицита, прогрессирующего при отсутствии АРТ.

#### 1.4 Клеточно-опосредованный иммунный ответ на SARS-CoV-2 у ВИЧ-инфицированных

Клеточно-опосредованный иммунный ответ имеет важное значение для защиты от внутриклеточных патогенов. Он характеризуется активацией вирусными антигенами различных субпопуляций лимфоцитов. Конечным эффектом является цитотоксическое действие специфических CD8-лимфоцитов (Т-киллеров), однако Т-хелперы с молекулой CD4 на поверхности клетки играют регулируемую роль в этом процессе. Одной из лабораторных характеристик COVID-19 является выраженная лимфопения [72], что предположительно может повлиять на эффективность адаптивного иммунного ответа вообще и клеточно-опосредованного в частности, а также на сроки элиминации возбудителя из организма. Это может представлять проблему у больных ВИЧ-инфекцией с иммуносупрессией, поскольку у них количество CD4-лимфоцитов исходно снижено, и это состояние усугубляется лимфопенией, обусловленной течением новой коронавирусной инфекции. Таким образом, возникла гипотеза о том, что клеточно-опосредованный иммунный ответ с меньшей эффективностью формируется у ВИЧ-инфицированных больных COVID-19.

Литературные данные по этому вопросу немногочисленны, однако имеются публикации, подтверждающие эту гипотезу. Так, T. Nkosi и соавт. (2022) [146] показали нарушение клеточно-опосредованного иммунного ответа у больных ВИЧ-инфекцией с определяемой ВН ВИЧ в крови, при этом у пациентов с супрессией ВИЧ характеристики клеточно-опосредованного ответа были сопоставимы с ВИЧ-отрицательными больными [132]. O. Ngalamika и соавт. (2023) [128] получили сходные данные у больных ВИЧ-инфекцией с выраженным иммунодефицитом, описав, кроме того, отсроченное формирование пула сенсibilизированных

лимфоцитов у пациентов, получавших АРТ. С. Riou и соавт. (2021), E. du Bruyn и соавт. (2023) при обследовании больных ВИЧ-инфекцией на стадии СПИД и туберкулезом [64, 109] обнаружили отсутствие адекватного антительного и клеточно-опосредованного иммунного ответа на SARS-CoV-2 из-за снижения функциональной активности CD4-лимфоцитов и снижения их количества.

Представляют интерес результаты, опубликованные A. Alrubayyi и соавт. (2021) [35]. Исследователи установили, что характеристики клеточно-опосредованного иммунного ответа на SARS-CoV-2 были сопоставимы у ВИЧ-инфицированных, получающих АРТ, и ВИЧ-отрицательных пациентов. Авторы также обнаружили положительную корреляцию между соотношением CD4:CD8 лимфоцитов и развитием клеточно-опосредованного иммунного ответа, сделав вывод о том, что даже на фоне приема антиретровирусных препаратов и достигнутой супрессии ВИЧ иммунный ответ может быть снижен у лиц с более низким показателем CD4-лимфоцитов и, соответственно, измененным иммунорегуляторным индексом.

Таким образом, имеющиеся литературные данные показывают значение иммунодефицита у больных ВИЧ-инфекцией для формирования гуморального и клеточно-опосредованного иммунного ответа на SARS-CoV-2 после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Накопленный опыт наблюдения больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией свидетельствует, что неконтролируемая репликация ВИЧ, истощение пула CD4-лимфоцитов может оказывать влияние на тяжесть проявлений новой коронавирусной инфекцией, формирование гуморального и клеточно-опосредованного иммунного ответа на возбудитель. Необходимо отметить, что отличием ВИЧ-инфицированных пациентов от других иммунокомпрометированных больных является возможность количественного измерения степени иммунодефицита по уровню CD4-лимфоцитов в крови, что позволяет соотнести те или иные характеристики течения COVID-19 и постинфекционного иммунного ответа с уровнем иммуносупрессии и в перспективе выявить наиболее уязвимую когорту пациентов среди ЛЖВ.

С другой стороны, выявленные особенности течения COVID-19, такие как замедленный вирусный клиренс, накопление мутаций с изменением свойств возбудителя, были описаны и при других респираторных инфекциях у больных с разным генезом иммуносупрессии, что позволяет экстраполировать данные, полученные при изучении новой коронавирусной инфекции у больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией на более широкие группы пациентов.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика пациентов

Исследование выполнено на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с октября 2020 г. по январь 2022 г.

В исследование включено 287 больных ВИЧ-инфекцией, перенесших COVID-19. Набор пациентов осуществляли на базе СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» (266 человек), СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия» (6 человек), СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (далее Центр СПИД –15 человек).

Критериями включения являлись:

- подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании,
- возраст старше 18 лет,
- установленный согласно стандартной процедуре диагноз ВИЧ-инфекции,
- диагноз COVID-19, подтвержденный положительным результатом ПЦР в материале отделяемого из носоглотки, в случае посмертного подтверждения – в ткани легкого,
- при наборе пациентов в группу для оценки постинфекционного иммунного ответа на SARS-CoV-2 критерием включения являлся благоприятный для жизни прогноз

Для характеристики течения ВИЧ-инфекции оценивали длительность заболевания, клиническую стадию в соответствии с Российской клинической классификацией, иммунный статус (абсолютное количество CD4-лимфоцитов в сыворотке крови), вирусную нагрузку ВИЧ (ВН ВИЧ) в сыворотке крови (количество копий РНК ВИЧ). Количество CD4-лимфоцитов и ВН ВИЧ определяли



при поступлении в стационар по поводу COVID-19 или использовали результаты последнего обследования в Центре СПИД.

Средний возраст больных составил  $41,7 \pm 7,6$  лет (от 22 до 73 лет). Доля пациентов мужского пола составила 65,2% (187 человек). Употребляли психоактивные вещества (ПАВ) 109 пациентов (38,0%) из них в устойчивой ремиссии находились 49 человек. Средняя длительность с момента установления диагноза «ВИЧ-инфекция» составила  $8,7 \pm 7,1$  лет (от 0 до 25 лет), при этом впервые диагноз установлен у 24 человек (8,4%) во время госпитализации по поводу COVID-19. Преобладали больные с поздними стадиями ВИЧ-инфекции (рис. 1). Совокупное число больных на стадии вторичных заболеваний составило 242 человека (89,9%), из них стадия 4В была зарегистрирована у 138 человек (51,3%); у 2 пациентов стадия ВИЧ-инфекции не была установлена.

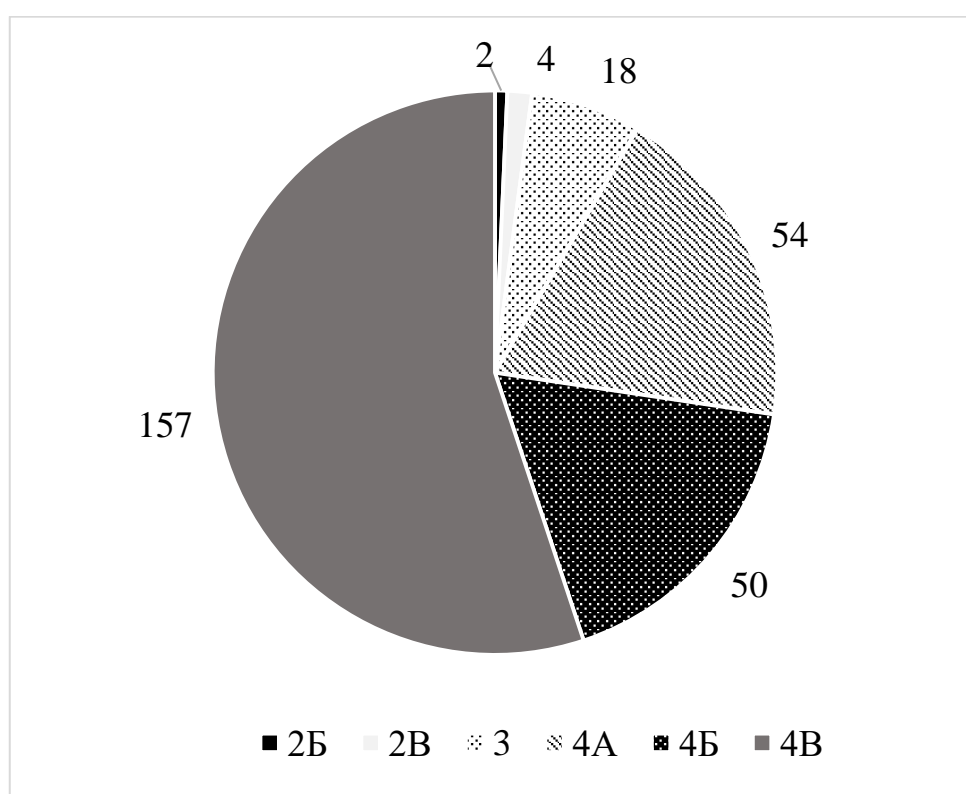


Рисунок 1. Распределение больных по стадиям ВИЧ-инфекции

На момент заболевания COVID-19 АРТ получали 108 человек (37,6%), неопределяемой вирусной нагрузки ВИЧ в сыворотке крови достигли 67 из них (23,3%).

Степень тяжести COVID-19 оценивали на основании действующей на момент проведения исследования версии Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». COVID-19 в легкой форме перенесли 106 человек (36,9%), в среднетяжелой – 141 человек (49,1%), в тяжелой – 29 человек (10,1%), в крайне тяжелой – 11 человек (3,8%).

## 2.2. Методы исследования

Для оценки тяжести течения COVID-19 у больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией в зависимости от выраженности иммунодефицита проведен анализ клинико-anamnestических данных, результатов объективного обследования, инструментальных (пульсоксиметрия, компьютерная томография и/или рентгенография органов грудной клетки) и лабораторных (маркеры воспаления и гиперкоагуляции: С-реактивный белок, фибриноген, ферритин, Д-димер) исследований. Выполнена оценка длительности вирусывыделения SARS-CoV-2 (по количеству дней от первого положительного до первого отрицательного результата ПЦР).

Лабораторные исследования для характеристики геновариантов SARS-CoV-2 и оценки постинфекционного иммунного ответа выполнены на базе ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В образцах отделяемого из носоглотки подтверждали наличие РНК SARS-CoV-2 с использованием тест-системы Интифика SARS-CoV-2 (производитель ООО «Компания Алкор Био») методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией и флуоресцентно-гибридизационной детекцией в режиме реального времени. Отбирали образцы с пороговым числом циклов (Ct) менее 30 для

полногеномного секвенирования в соответствии с протоколом ARTIC V3. Библиотеки для секвенирования готовили с помощью набора Illumina DNA Prep согласно инструкции производителя. Секвенирование было выполнено на секвенаторе Illumina NextSeq 2000. Геномные последовательности, полученные в результате секвенирования, загружены на платформу GSIAD.

Для оценки гуморального иммунного ответа на SARS-CoV-2 у 127 реконвалесцентов COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией определяли титр вируснейтрализующих антител класса G к вирусу SARS-CoV-2 (далее – антитела) в сыворотке крови в реакции микронейтрализации стандартным методом в динамике через 1 месяц (Ме 33 (26; 40) дня), 3 месяца (Ме 100 (93; 107) дней) и 6 месяцев (Ме 194 (181; 210) дня) после перенесенного заболевания. Для этого к разведениям сыворотки крови больных, начиная с 1:10, добавляли по 100 ТИД<sub>50</sub> (тканевая инфекционная доза, вызывающая заражение 50% клеток) коронавируса SARS-CoV-2 и после инкубации оценивали цитопатическое действие вируса в клеточной культуре. Нейтрализующим титром считали наибольшее разведение сыворотки, при котором цитопатическое действие на клетки отсутствовало.

На основании Временных методических рекомендаций Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», руководства Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) [57] и результатов клинических исследований [136, 145] высоким считали титр антител  $\geq 1:160$ .

Оценку Т-клеточно-опосредованного иммунного ответа против SARS-CoV-2 выполняли методом ELISPOT с использованием тест-системы ImmunoSpot Hu-IFN- $\gamma$  (CTL) и антигенов тест-системы «ТиграТест® SARS-CoV-2» (Generium), включающих пептиды S-белка (антиген 1) и пептиды белков N, M, ORF3a, ORF7a (антиген 2). Результат считали положительным при значении  $>12$  точек (спотов) в исследуемых образцах с каждым антигеном. Исследование выполнено 21 пациенту, перенесшему COVID-19 за период с сентября по декабрь 2021 г., через 1 месяц после новой коронавирусной инфекции.

Протокол исследования и информированное согласие были одобрены Этическим комитетом ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Анализ полученных данных выполнен с использованием методов описательной и аналитической статистики в программном обеспечении IBM SPSS Statistics 22. При сравнении количественных показателей применяли t-критерий для данных с нормальным распределением, в случае отклонения распределения от нормального – U-критерий Манна-Уитни и Критерий Краскела — Уоллиса с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Для анализа номинальных переменных использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона и точный критерий Фишера для малых выборок. Для выявления взаимосвязи между переменными применяли корреляционный анализ по Спирмену. Для оценки длительности вирусывыделения использовали функцию времени до события с применением анализа Каплана-Мейера с лог-ранговым тестом. При проверке статистических гипотез критическим считали уровень значимости  $p \leq 0,05$ .

### Глава 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ COVID-19 У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ ИММУНОДЕФИЦИТА

#### 3.1. Характеристика течения COVID-19 у госпитализированных больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией

Для характеристики течения COVID-19 была сформирована группа наблюдения из 136 больных ВИЧ-инфекцией, госпитализированных в стационары Санкт-Петербурга с марта по ноябрь 2020 г, в период преимущественной циркуляции на территории Санкт-Петербурге сходных геновариантов SARS-CoV-2 В.1, В.1.1, В.1.1.317, В.1.1.397 [23]. Средний возраст больных составил  $42,4 \pm 8,6$  лет, преобладали пациенты мужского пола (98 человек, 72,1%). Обращает на себя внимание, что у 14 больных (10,3%) ВИЧ-инфекция была впервые выявлена при госпитализации по поводу COVID-19. Для остальных медиана длительности установленной ВИЧ-инфекции составила 10,0 (4,3; 15,8) лет. Преобладали больные с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, так, у 90,4% зарегистрированы стадии 4А-4В (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение больных по стадиям ВИЧ-инфекции

Стадия ВИЧ-инфекции по классификации В.В. Покровского	Число пациентов	
	n	%
2Б	2	1,5
2В	2	1,5
3	7	5,1
4А	34	25,0
4Б	18	13,2
4В	71	52,2
Не установлена	2	1,5

На момент заболевания COVID-19 никогда не получал ранее АРТ – 61 человек (44,9%), прервали прием – 26 (19,1%) и получали препараты – 49 пациентов (36,0%). Медиана длительности АРТ составила 3,0 (0,5; 7,5) лет.

ВН ВИЧ в сыворотке крови была определена у 112 больных. Из числа получавших АРТ (49 чел.) супрессия ВИЧ в сыворотке крови была достигнута у 18 человек (36,7%). У 22 пациентов (44,9%) определялась ВН ВИЧ, что связано с недавним стартом или возобновлением приема антиретровирусных препаратов, или же с недостаточной приверженностью к терапии. Так, медиана продолжительности приема текущей схемы АРТ у этих больных составила 0,5 (0,0; 4,3) лет, уровень ВН ВИЧ при этом был низким (Ме 429 (71; 93678) коп/мл). У больных без АРТ медиана ВН ВИЧ в сыворотке крови составила 404390 (71533; 1236359) копий/мл.

Медиана количества CD4-лимфоцитов (определено у 117 человек) составила 93,2 (22,9; 241,1) кл/мкл. Из данных на рис. 2 видно, что у большинства обследованных отмечались признаки глубокого иммунодефицита: количество CD4-лимфоцитов < 200 кл/мкл у 79 человек (67,5% обследованных).

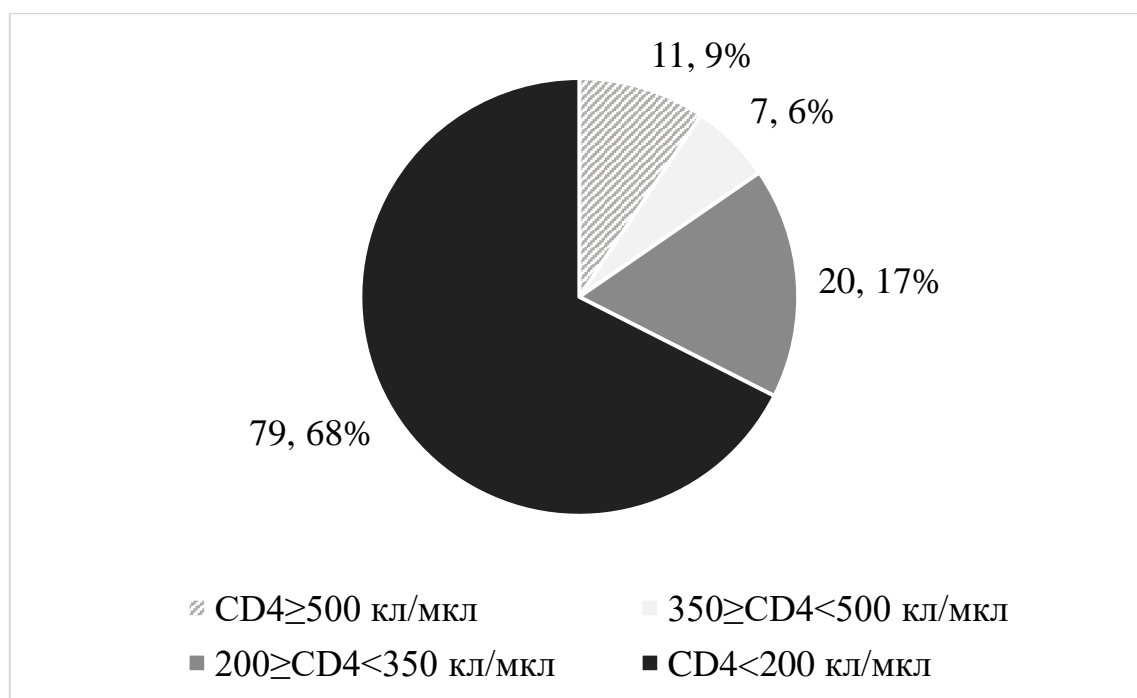


Рисунок 2. Число больных ВИЧ-инфекцией с различным уровнем CD4-лимфоцитов

Среди сопутствующих заболеваний преобладали хронические вирусные гепатиты В и/или С (55,9%) (рис. 3).

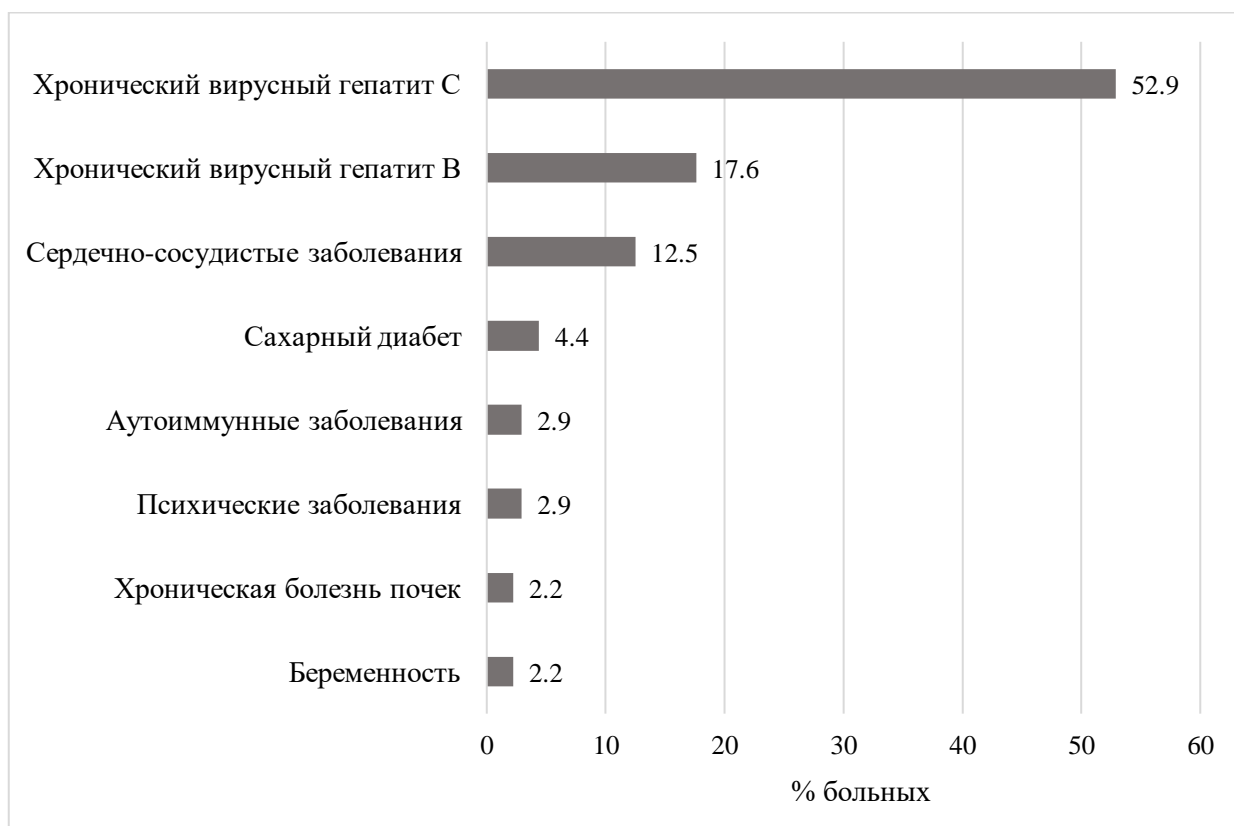


Рисунок 3. Фоновые заболевания и состояния у больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией

Распределение больных по степени тяжести COVID-19 проведено в соответствии с действующей клинической классификацией и представлено в таблице 2. Среди госпитализированных преобладали пациенты со среднетяжелой формой (44,1%), тяжелую и крайне тяжелую форму заболевания диагностировали в 18,4%.

Таблица 2 – Степень тяжести течения COVID-19 у больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией

Степень тяжести COVID-19	Число пациентов	
	n	(%)
Легкая	51	(37,5)
Средняя	60	(44,1)
Тяжелая	16	(11,8)
Крайне тяжелая	9	(6,6)
Всего	136	(100)

Основные жалобы и клинические проявления COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией (рис. 4) были сходными с данными популяционных исследований [24, 21], преобладали проявления интоксикационного синдрома и симптомы, связанные с поражением дыхательной системы.

Наиболее частой жалобой была общая слабость (103 человека, 75,7%), встречающаяся с одинаковой частотой независимо от тяжести течения COVID-19. Повышение температуры тела было зафиксировано у 89 человек (65,4%) и достоверно чаще встречалось у больных со среднетяжелым течением по сравнению с больными легкой формой COVID-19 ( $\chi^2=4,946$ ,  $p=0,027$ ), различий в продолжительности периода повышения температуры выявлено не было. Сходная частота других жалоб и симптомов при различной степени тяжести COVID-19, возможно, могла быть связана с сопутствующей соматической коморбидностью, в том числе вследствие иммунодефицита.



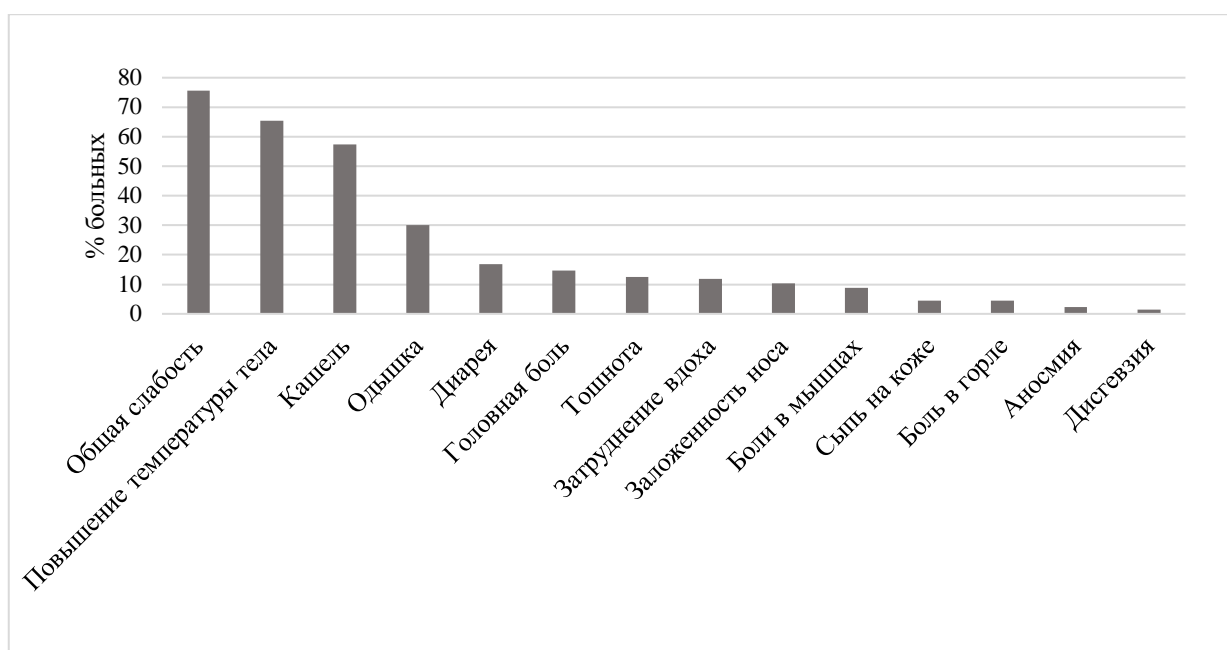


Рисунок 4. Жалобы и клинические симптомы COVID-19 у больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией

Лучевые методы диагностики для оценки поражения органов грудной клетки (КТ или рентгенография ОГК) использовали у 126 человек. Методом КТ обследованы 75 больных, из них у 36 пациентов обнаружены изменения, характерные для COVID-пневмонии. По данным рентгенографии ОГК (при отсутствии КТ) они выявлены у 19 больных из 51 обследованного. Таким образом, у 55 человек (43,7%) подтверждено COVID-19-ассоциированное поражение легких. У 34 пациентов (27,0%) не получено данных о патологических изменениях.

Обращает на себя внимание, что изменения со стороны органов грудной клетки, не характерные для COVID-19, наблюдалось более чем у четверти обследованных (37 человек; 29,4%). Среди них регистрировали различные формы туберкулеза легких, односторонние инфильтративные изменения, абсцесс легкого.

Острая дыхательная недостаточность (ОДН) за время госпитализации развилась у 41 больного (30,1%), из них у 33 пациентов было установлено специфическое для COVID-19 поражение легких (объем поражения легких соответствовал степени КТ-2 у 5 пациентов, КТ-3 у 5 пациентов, КТ-4 у

2 пациентов; у 20 человек была зарегистрирована двусторонняя пневмония без оценки распространенности поражения, и у одного пациента отмечались односторонние инфильтративные изменения). У остальных 8 пациентов ОДН развилась вследствие прогрессирования пневмоцистной пневмонии, туберкулеза и микобактериоз легких, или цитомегаловирусного пневмонита, на фоне выраженного иммунодефицита. Оксигенотерапию с помощью неинвазивных методик (через лицевую маску, носовые канюли, НИВЛ) получали 31 больной, 10 пациентам проводили ИВЛ.

Данные лабораторных показателей, характеризующих острое воспаление и гиперкоагуляцию, представлены в таблице 3. Наблюдается тенденция к более высоким уровням СРБ и ферритина у пациентов с более тяжелым течением COVID-19, тогда как для D-димера, фибриногена такой закономерности не отмечено.

Таблица 3 – Маркеры острого воспаления и гиперкоагуляции у больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией (Me (Q25;Q75))

Лабораторный показатель	Степень тяжести COVID-19				p*
	Легкая	Средняя	Тяжелая	Крайне тяжелая	
СРБ, мг/л	17,1 (3,5; 36,5) n=39	26,7 (8,0; 67,6) n=46	86,4 (64,3; 191,6) n=16	237,0 (130,2; 316,4) n=9	<b>0,001</b>
Ферритин, мкг/л	183,3 (74,6; 610,9) n=18	466,4 (262,7; 654,3) n=21	1059,5 (554,2; 1575,8) n=6	1600,0 (1200,0; 2000,0) n=2	<b>0,004</b>
D-димер, нг/мл	517,0 (292,0; 2865,0) n=15	1027,0 (645,0; 1794,0) n=19	1525,0 (1129,1; 2309,3) n=6	766,0 (441,1; 1107,5) n=5	0,130
Фибриноген, г/л	5,3 (4,4; 7,8) n=12	5,1 (4,5; 7,1) n=23	4,9 (4,1; 7,2) n=9	6,0 (5,4; 6,8) n=5	0,650

Примечание: \* – анализ по критерию Краскела-Уоллиса

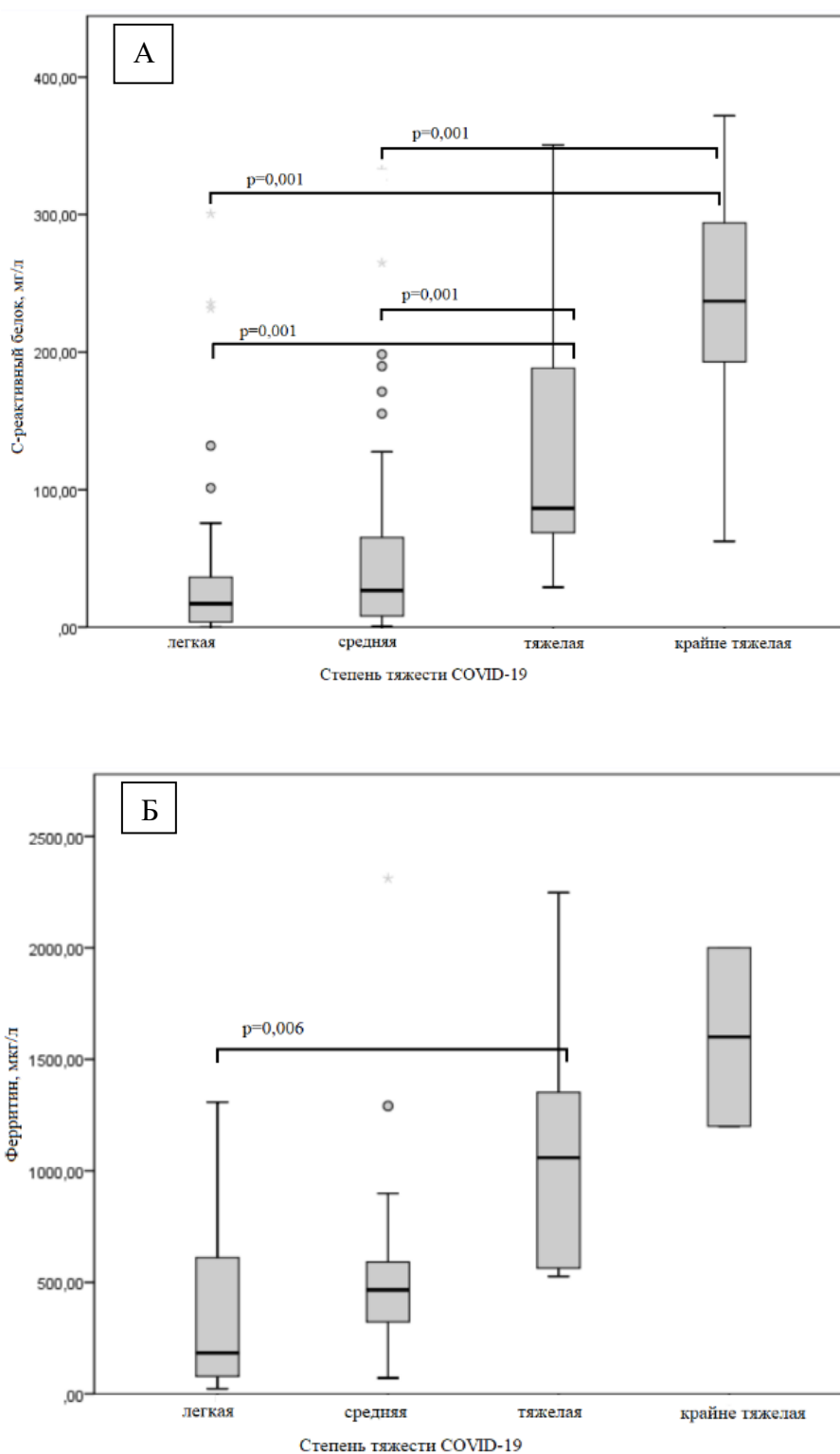
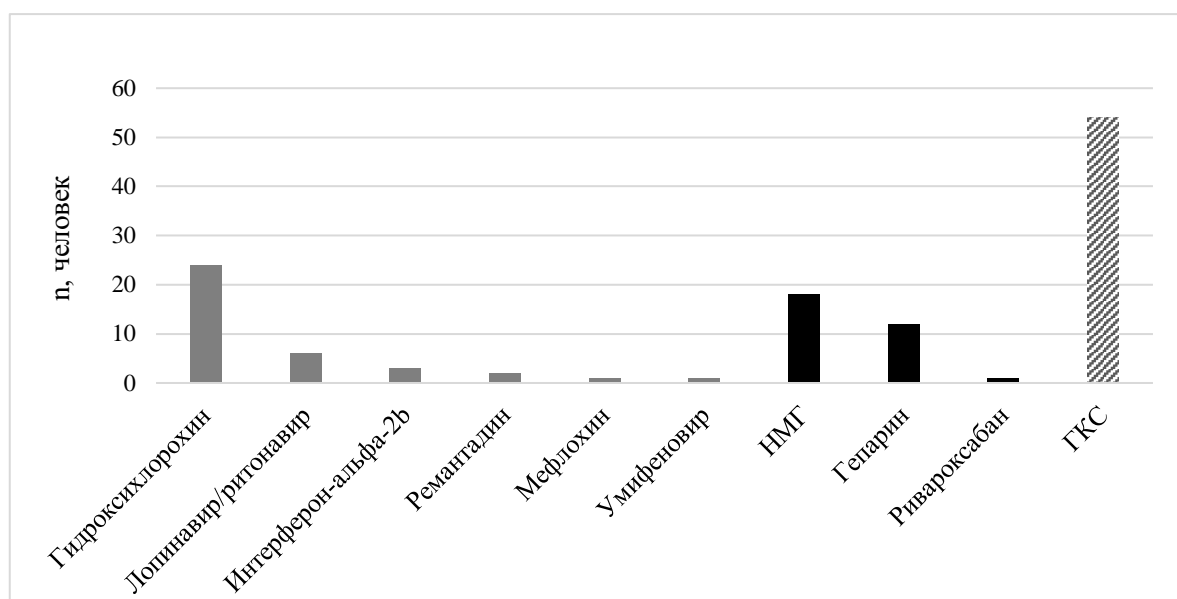


Рисунок 5. Уровни С-реактивного белка (А) и ферритина (Б) в сыворотке крови у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19

Анализ с использованием критерия Краскела-Уоллиса продемонстрировал достоверное различие уровней СРБ и ферритина между выделенными группами. Парные сравнения групп по критерию Манна-Уитни (рис. 5) показали

статистически значимо более высокие уровни СРБ у больных тяжелой и крайне тяжелой формами по сравнению с легкой и среднетяжелой ( $p=0,001$ ) и достоверно более высокие уровни ферритина у больных со среднетяжелой формой в сравнении с пациентами, перенесшими заболевание в легкой форме ( $p=0,006$ ).

Этиотропная и патогенетическая терапия COVID-19 проводилась в соответствии с актуальной на момент исследования версией Временных методических рекомендаций Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (рис. 6). Препараты с предполагаемым противовирусным действием получали 37 пациентов (27,2%). Кроме того, 14 пациентов получали ингибиторы протеазы ВИЧ в схеме АРТ. Антикоагулянты были назначены 31 пациенту (22,8%), глюкокортикостероиды - 54 пациентам (39,7%), в том числе 19 больных легкой формой COVID-19 в связи с ВИЧ-ассоциированными состояниями.



Примечание: ГКС – глюкокортикостероиды; НМГ – низкомолекулярные гепарины.

Рисунок 6. Этиотропная и патогенетическая терапия COVID-19 у больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией.

Таким образом, основные клинические, лабораторные и инструментальные проявления COVID-19 и проводимая терапия больных ВИЧ-инфекцией

практически не отличались от общей популяции. Однако у ряда пациентов зарегистрирован выраженный специфический иммунодефицит и сопутствующая патология, что может влиять на течение COVID-19.

### 3.2. Влияние приема АРТ на течение COVID-19 у больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией

Из 49 пациентов, получавших АРТ, супрессия ВИЧ была достигнута лишь у 18 человек (36,7%). Остальные пациенты имели определяемую ВН ВИЧ в сыворотке крови, что объясняется недавним стартом или возобновлением приема антиретровирусных препаратов, или же недостаточной приверженностью к терапии. Различий в клинико-лабораторных характеристиках COVID-19 в зависимости от уровня ВН ВИЧ в сыворотке крови не установлено.

Таблица 4 – Характеристика течения COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией, получавших и не получавших АРТ

Клинические характеристики COVID-19	Получали АРТ, n=49	Не получали АРТ, n=87	p*
Тяжелое и крайне тяжелое течение	3 / 6,1%	22 / 25,3%	<b>0,006</b>
ОДН	7 / 14,3%	34 / 39,0%	<b>0,002</b>
Оксигенотерапия	4 / 8,2%	30 / 34,5%	<b>0,000</b>
Перевод в ОРИТ	4 / 8,2%	19 / 21,8%	<b>0,026</b>
Летальный исход	4 / 8,2%	30 / 34,5%	<b>0,001</b>

Примечание: \* – для показателей с числом наблюдений менее 5 использован точный критерий Фишера, для показателей с числом наблюдений более 5 – Хи-квадрат Пирсона.

Анализ течения COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от приема антиретровирусных препаратов показал, что у больных, не получавших АРВТ, достоверно чаще отмечалось тяжелое течение COVID-19, развивалась ОДН, требовалась кислородная поддержка и интенсивная терапия, а также зарегистрировано большее число летальных исходов (табл. 4).

У 54 пациентов имелись конкурирующие поражения легких, обусловленные ВИЧ-инфекцией (туберкулез с поражением органов дыхания, микобактериоз легких, пневмоцистная пневмония, цитомегаловирусная инфекция с поражением легких), которые могли быть потенциальным конфаундером при оценке обсуждаемых выше показателей. После исключения этих пациентов из анализа различия в частоте тяжелых форм COVID-19, потребности в оксигенотерапии, числе летальных исходов сохранялись (таблица 5).

Таблица 5 – Характеристика течения COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией, получавших и не получавших АРТ, без ВИЧ-ассоциированного поражения легких

Клинические характеристики COVID-19	Получали АРТ, n=39	Не получали АРТ, n=43	p*
Тяжелое и крайне тяжелое течение	1 / 2,6%	8 / 18,6%	<b>0,031</b>
Оксигенотерапия	1 / 2,6%	10 / 23,3%	<b>0,008</b>
Летальный исход	1 / 2,6%	9 / 21,0%	<b>0,016</b>

Примечание: \* – для показателей с числом наблюдений менее 5 использован точный критерий Фишера.

### 3.3 Влияние выраженности иммунодефицита на течение COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией

Поскольку даже на фоне приема АРТ у большинства пациентов отмечались низкие показатели числа CD4-лимфоцитов, для дальнейшего анализа были

выделены две группы в соответствии с выраженностью иммунодефицита независимо от получения АРТ. В первую группу вошли пациенты с количеством  $CD4 < 200$  кл/мкл ( $n=79$ ), во вторую – пациенты с  $CD4 \geq 200$  кл/мкл ( $n=38$ ). Медиана количества  $CD4$ -лимфоцитов составила 35,1 (12,4; 96,6) и 336,2 (244,0; 541,6) соответственно.

Анализ с применением точного критерия Фишера (табл. 6) показал, что у пациентов с  $CD4 < 200$  кл/мкл достоверно чаще встречалось тяжелое течение COVID-19, развивалась ОДН, чаще требовалась оксигенотерапия и лечение в ОРИТ. Все случаи летальных исходов были зарегистрированы только у больных с  $CD4 < 200$  кл/мкл. Следует отметить, что среди пациентов с иммунодефицитом 62 больных (45,6%) имели уровень  $CD4$ -лимфоцитов  $< 100$  кл/мкл и 48 больных –  $CD4 < 50$  кл/мкл.

Таблица 6 – Характеристика течения COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией в сопоставлении с выраженностью иммунодефицита

Характеристики COVID-19	Больные COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией		p*
	CD4 $\geq$ 200 кл/мкл, n = 38	CD4<200 кл/мкл, n=79	
Тяжелое и крайне тяжелое течение	1 / 2,6%	17 / 21,5%	<b>0,006</b>
ОДН	3 / 7,9%	28 / 35,4%	<b>0,001</b>
Оксигенотерапия	2 / 5,3%	25 / 31,6%	<b>0,001</b>
Перевод в ОРИТ	1 / 2,6%	15 / 19,0%	<b>0,008</b>
Летальный исход	0 / 0,0%	26 / 32,9%	<b>0,001</b>

Примечание: \* – для показателей с числом наблюдений мене 5 использован точный критерий Фишера.

После исключения из анализа пациентов со СПИД-ассоциированным поражением легких (n=54) сохранялось статистически значимое влияние степени иммунодефицита (CD4<200 кл/мкл) на тяжесть проявлений и исход COVID-19, как представлено в таблице 7.

Таблица 7 – Характеристика течения COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией без вторичных заболеваний легких в сопоставлении с выраженностью иммунодефицита

Характеристики COVID-19	Больные COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией		p*
	CD4≥200 кл/мкл, n = 33	CD4<200 кл/мкл, n=37	
Тяжелое и крайне тяжелое течение	0 / 0%	8 / 21,6%	<b>0,026</b>
Оксигенотерапия	1 / 3,0%	8 / 21,6%	<b>0,030</b>
Летальный исход	0 / 0,0%	8 / 21,6%	<b>0,006</b>

Примечание: \* – для показателей с числом наблюдений мене 5 использован точный критерий Фишера.

Таким образом, у больных ВИЧ-инфекцией выраженный иммунодефицит являлся фактором, отягощающим течение COVID-19 независимо от наличия сочетанного поражения дыхательной системы иной этиологии.

#### 3.4. Анализ причин летальных исходов у больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией

Летальный исход наступил у 34 пациентов (25%), все умершие характеризовались продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции (у 31 пациента



диагностирована стадия 4B) и выраженным иммунодефицитом со значениями CD4<200 кл/мкл (медиана 18,9 (6,1; 46,1) кл/мкл).

В структуру причин летальных исходов вошли состояния, связанные с COVID-19 и ВИЧ-инфекцией, что представлено в таблице 8. Как видно из данных таблицы, можно выделить три группы причин: непосредственно тяжелое течение COVID-19 (26,5%), сочетание COVID-19 и ВИЧ-ассоциированных коморбидных состояний (41,2%), в том числе с поражением легких (26,5%), и прогрессирование вторичных заболеваний на фоне глубокого иммунодефицита при неосложненном течении COVID-19, не сыгравшего значимой роли в танатогенезе (32,4%).

Таблица 8 – Причины летальных исходов у больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией

Причина летального исхода	Число пациентов, n человек	Доля в структуре летальных исходов, %
Крайне тяжелое течение COVID-19	9	26,5
COVID-19 + пневмоцистная пневмония	6	41,2
COVID-19 + бактериальная пневмония	3	
COVID-19 + токсоплазмоз головного мозга	2	
COVID-19 + ХВГ, цирротическая стадия	1	
COVID-19 + бактериальный менингит	1	
COVID-19 + лимфома щитовидной железы	1	32,3
Генерализованный туберкулез	7	
Лимфома головного мозга	3	
Токсоплазмоз головного мозга	1	

Примечание: ХВГ – хронический вирусный гепатит.

У 21 из умерших больных вирусовыделение SARS-CoV-2 сохранялось до летального исхода (медиана 10 (6; 30) дней), у 6 человек прижизненно получен отрицательный результат ПЦР. Еще у четырех умерших больных SARS-CoV-2 был

выявлен посмертно по результатам ПЦР-исследования аутопсийного материала, у трех пациентов данные ПЦР-диагностики *post mortem* отсутствовали, длительность вирусывыделения неизвестна.

### 3.5 Результаты определения генетических вариантов SARS-CoV-2 у больных ВИЧ-инфекцией

У 43 больных ВИЧ-инфекцией (23 мужчины (53,5%), средний возраст пациентов  $41,4 \pm 6,5$  лет), перенесших COVID-19 с декабря 2020 г. по январь 2022 г., методом полногеномного секвенирования установлены генетические варианты SARS-CoV-2.

У всех пациентов зарегистрирована ВИЧ-инфекция в стадии вторичных заболеваний, преимущественно 4В (37 человек, 86,0%), стадии 4А и 4Б у двух и четырех пациентов соответственно. АРТ получали лишь 10 пациентов (23,3%), при этом супрессия ВН ВИЧ в сыворотке крови наблюдалась лишь у трех больных (7,0%), количество CD4-лимфоцитов, соответствующее норме (600 кл/мкл) – у одного больного (2,3%), у остальных (n=25) медиана количества CD4-лимфоцитов составила 12,7 (4,8; 42,8) кл/мкл. Большинство пациентов перенесли новую коронавирусную инфекцию средней степени тяжести; тяжелая и крайне тяжелая формы COVID-19 диагностированы у 10 (23,3%) пациентов (таблица 9).

Таблица 9 – Степень тяжести COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией с установленным генетическим вариантом SARS-CoV-2

Степень тяжести COVID-19	Число пациентов	
	n	%
Легкая	7	16,3
Средней тяжести	26	60,5
Тяжелая	7	16,3
Крайне тяжелая	3	7,0

Летальный исход наступил у 13 больных (30,2%). В трех случаях непосредственной причиной смерти была острая дыхательная недостаточность как проявление крайне тяжелой формы новой коронавирусной инфекции. У одного пациента смерть наступила вследствие тяжелой формы COVID-19 в сочетании с пневмоцистной пневмонией, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией. У 8 больных летальный исход обусловлен СПИД-ассоциированной патологией, в том числе с поражением легких у 3 пациентов (пневмоцистная пневмония, ЦМВ-пневмонит, генерализованный микобактериоз).

Установленные в результате полногеномного секвенирования генетические варианты SARS-CoV-2 представлены на рисунке 7. У 18 (41,9%) пациентов был обнаружен вариант Delta (B.1.617.2), при этом преобладала сублиния AY.122, что согласуется с данными молекулярно-генетического мониторинга SARS-CoV-2 на территории Российской Федерации в рассматриваемый период [23].

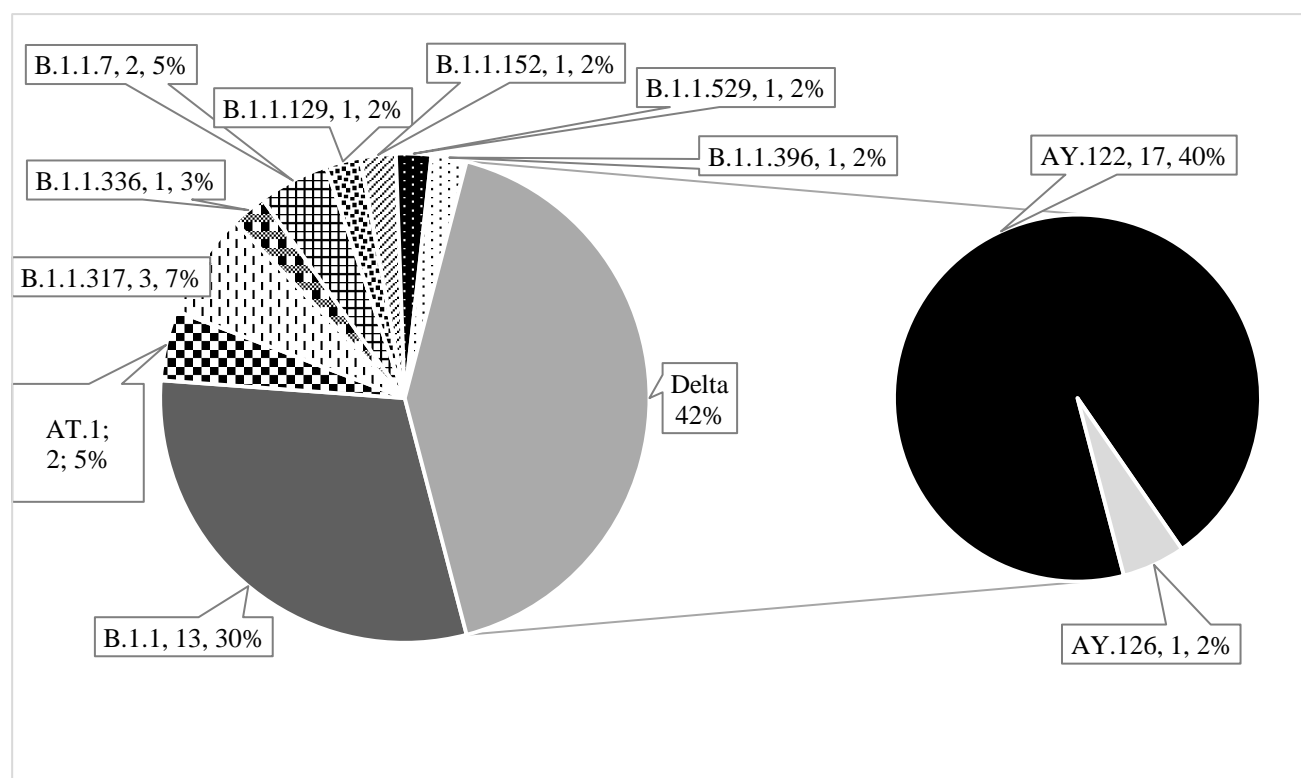


Рисунок 7. Геноварианты SARS-CoV-2, обнаруженные у больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией в период с декабря 2020 г. по январь 2022 г.

Кроме того, у ВИЧ-инфицированных были обнаружены другие генетические варианты SARS-CoV-2, распространенные в популяции в более ранние периоды эпидемии (в течение 2020 г. и в начале 2021 г.), которые практически исчезли из циркуляции после мая 2021 г.

При сравнении тяжести течения COVID-19, в том числе по частоте развития ОДН, у пациентов с генетическим вариантом Delta по сравнению с остальными штаммами SARS-CoV-2 достоверных различий получено не было.

Различий в длительности вирусывыделения SARS-CoV-2 в зависимости от генетической разновидности вируса не наблюдалось. Средняя длительность вирусывыделения у 17 пациентов, достигших клиренса SARS-CoV-2 за время госпитализации, составила  $76 \pm 37$  дней.

Повторное секвенирование SARS-CoV-2 проведено в материале образцов от четырех пациентов с длительным вирусывыделением, из которых у трех установлен вариант B.1.1 и у одного больного – Delta.

Течение ВИЧ-инфекции у этих больных характеризовалось экстремально низким числом CD4-лимфоцитов в крови (таблица 10). Тяжелое течение COVID-19 было зарегистрировано в одном случае, который закончился летальным исходом на фоне сочетанного поражения легких SARS-CoV-2, *M. avium*, цитомегаловирусом.

Полногеномное секвенирование образцов от этих четырех пациентов показало, что за время репликации вируса у больных с геновариантом B.1.1 происходило накопление мутаций относительно референсного образца и по сравнению с первоначальным образцом, причем с большей интенсивностью в гене Spike-белка (рис. 8). Наиболее активно этот процесс происходил в геноме вируса, выделенного от пациента 1, у которого на 28-й день болезни было обнаружено две мутации в участке, кодирующем Spike-белок, по сравнению с референсным образцом данного геноварианта; на 72-й день болезни было выявлено 5 мутаций относительно референсного образца и три – относительно исходного варианта

Таблица 10 – Характеристика больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией и результаты секвенирования SARS-CoV-2 в динамике

Характеристики	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4
Пол	м	м	ж	ж
Возраст	38	44	40	47
CD4-лимфоцитов, кл/мкл	4	13	6	17
Вирусовыделение SARS-CoV-2, дней	83	96	119	73
Дата ПЦР 1 (день болезни)	18.05.2021 (28)	19.05.2021 (13)	22.06.2021 (34)	21.10.2021 (20)
Вариант SARS- CoV-2	B.1.1	B.1.1	B.1.1	Delta
Дата ПЦР 2 (день болезни)	01.07.2021 (72)	27.07.2021 (82)	08.09.2021 (112)	23.11.2021 (33)
Вариант SARS- CoV-2	B.1.1	B.1.1	B.1.1	Delta
Дата ПЦР 3 (день болезни)	27.07.2021 (98)	-	-	-
Вариант SARS- CoV-2	B.1.1	-	-	-

возбудителя, и на 98-й день болезни – 4 мутации относительно референсного образца и 4 относительно предыдущего выделенного у пациента вируса.

Важной находкой является обнаружение у всех четырех больных мутации D614G, повышающей инфицирующую способность возбудителя [116], и мутации E484Q у пациента 4 (вариант Delta), ассоциированной со снижением чувствительности вируса к действию нейтрализующих антител [26]. При этом

указанные мутации стабильно сохранялись во всех образцах у всех пациентов, за исключением последнего образца, полученного от пациента 1.

Пациент 1				Пациент 2			Пациент 3			Пациент 4				
B.1.1				B.1.1			B.1.1			Delta				
	28-й день болезни	72-й день болезни	98-й день болезни		13-й день болезни	82-й день болезни		34-й день болезни	112-й день болезни		20-й день болезни	33-й день болезни		
Spike	D614G	D614G	D215H	Spike	D614G	D614G	Spike	D614G	D614G	Spike	D614G	D614G		
	G142del	G142del	D614G		H655Y	H655Y		M153T	E484K		D950N	D950N		
	L141del	L141del	E583Q			F490S			N501Y		M153T	E484Q	E484Q	
	T19I	S71C	G142del			G142D					N501Y	G142D	G142D	
	V143del	T588A	L141del			N501T						L452R	L452R	
	Y144del	T1027I	T19A					P9L				P681R	P681R	
		V143del	T859I					V143del				T19R	T19R	
		V367L	V143del					Y144del				T478K	T478K	
		Y144del	V367L					Y145del						
N	G204R	G204R	Y144del	E	L73F	L73F	N	G204R	G204R	N	D63G	D63G		
	P326L	P326L	G204R	N	G204R	G204R		K100R	K100R		D377Y	D377Y	G215C	G215C
	R203K	R203K	P326L		R203K	R203K					P326T	P326T		
NS3	L106F	L106F	R203K	NS8	I9V	I9V	NSP3		T820I	M	I82T	I82T		
NSP1	M85del		L106F	NSP3	A85V	A85V	NSP12	P323L	P323L	NSP3	D63G	D63G		
	V86del		K487N		S126L	S126L	NSP13	S80G	S80G		R203M	R203M	D377Y	D377Y
NSP4	A231V	A231V	D217G	NSP6	F108del	F108del	NSP6		K8E	NSP4	G215C	G215C		
	D217G	D217G	F390C		G107del	G107del		P326T	P326T					
	F390C	F390C			S106del	S106del		R203M	R203M					
		S386F	K4E		A529V	A529V		NS3	S26L		S26L			
NSP6	K4E		P323L	NSP12	P323L	P323L	NSP7a	T120I	T120I	P45V	P45V			
NSP12	P323L	P323L			T366M	T366M	NSP7b	T40I	T40I	V82A	V82A			
NS7a		S81P					NSP2	K81N	K81N	NS7b	T40I	T40I		
NSP7		L56F	L297F				NSP3	A488S	A488S	NSP2	K81N	K81N		
							NSP3	P1228L	P1228L	NSP3	A488S	A488S		
							NSP3		P1469S	NSP3	P1228L	P1228L		
							NSP4	V167L	T492I	NSP4	V167L	T492I		
							NSP6	T77A	T77A	NSP6	T77A	T77A		
							NSP12	G671S	G671S	NSP12	G671S	G671S		
							NSP13	P77L	P77L	NSP13	P77L	P77L		
							NSP14	A394V	A394V	NSP14	A394V	A394V		

Рисунок 8. Мутации в геноме SARS-CoV-2 у больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией

Из 16 больных с установленным титром вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 через 1 месяц после COVID-19 геновариант Delta обнаружен у 5 человек, высокие титры  $\geq 1:160$  обнаружены у 3 пациентов (Delta секвенирован у двоих из них), связи с разновидностью SARS-CoV-2 по результатам анализа с применением точного критерия Фишера не выявлено ( $p=0,214$ ).

Таким образом, не установлена связь между выявленными геновариантами SARS-CoV-2, тяжестью течения COVID-19, длительностью вирусывыделения, формированием специфического гуморального иммунного ответа.

Полученные данные подтверждают способность вируса к изменчивости и приобретению новых свойств при длительной персистенции в организме больных с иммуносупрессией.

## Глава 4. ПОСТИНФЕКЦИОННЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА SARS-CoV-2 У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

### 4.1 Характеристика реконвалесцентов COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией

Для оценки динамики постинфекционного гуморального иммунного ответа на SARS-CoV-2 была сформирована группа из 123 больных ВИЧ-инфекцией, перенесших COVID-19 в период с октября 2020 г. по январь 2022 г. В соответствии с целью исследования в данную группу включены пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни более 6 месяцев, однако за период наблюдения у 15 больных наступил летальный исход вследствие прогрессирования ВИЧ-инфекции.

У большинства больных зарегистрирована ВИЧ-инфекция на стадии вторичных заболеваний: 4А – 21 человек (17,1%), 4Б – 29 человек (23,6%), 4В – 62 человека (50,4%); 3 стадия установлена у 11 человек (8,9%). АРТ получали 55 пациентов (44,7%), при этом ВН ВИЧ была подавлена у 44 человек (35,8%). Медиана количества CD4-лимфоцитов в крови составила 107,1 (20,4; 337,7) кл/мкл.

У большинства больных наблюдалась легкая и средняя степень тяжести COVID-19 (50 человек (40,7%) и 60 человек (48,8%) соответственно); 12 пациентов (9,8%) перенесли заболевание в тяжелой форме и один (0,8%) – в крайне тяжелой.

#### 4.1.1 Титры вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 через один месяц после COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией

Через один месяц после перенесенного COVID-19 у 117 пациентов определены титры вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 (далее – титры антител). Как видно из данных таблицы 11, высокие титры (>1:160) были обнаружены лишь у 18 пациентов (15,4%).



Таблица 11 – Титры вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 через один месяц у реконвалесцентов COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией

Титр вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2	Число больных (n=117)		Суммарная доля пациентов с низким и высоким* титром антител
	n	%	
1:5	45	38,5	84,6%
1:10	15	12,8	
1:20	16	13,7	
1:40	14	12,0	
1:80	9	7,7	
<b>1:160</b>	5	4,3	15,4%
<b>1:320</b>	4	3,4	
<b>1:640</b>	4	2,4	
<b>1:1280</b>	5	4,3	

Примечание: \* – высокий титр >1:160

В результате сопоставления больных с высокими титрами антител (n=18) и пациентов, у которых эффективный гуморальный иммунный ответ через один месяц после COVID-19 не сформировался (n=99), не установлено различий по полу ( $\chi^2=0,103$ ,  $p=0,749$ ), возрасту ( $p=0,198$ ) и длительности ВИЧ-инфекции ( $p=0,371$ ).

В таблице 12 представлены характеристики течения ВИЧ-инфекции и COVID-19 у пациентов с различными титрами антител.

Обращает на себя внимание, что у больных с низким уровнем антител более чем в половине случаев регистрировали стадию 4В ВИЧ-инфекции (52,5%); у них реже встречалась супрессия ВИЧ в крови, однако не установлено статистической значимости данных различий, что может быть связано с небольшим числом наблюдений. У пациентов с высокими титрами антител выявлен достоверно более высокий уровень CD4-лимфоцитов ( $p=0,025$ ).

Таблица 12 – Характеристика больных с высокими и низкими титрами антител к SARS-CoV-2 с учетом течения ВИЧ-инфекции и формы тяжести COVID-19

Характеристика	Пациенты с высокими (группа 1) и низкими (группа 2) титрами антител				p*
	Группа 1 (n=18)	%	Группа 2 (n=99)	%	
Стадия ВИЧ-инфекции					
3	1	5,5	10	10,1	>0,05
4А	6	33,3	15	15,2	>0,05
4Б	6	33,3	22	22,2	>0,05
4В	5	27,7	52	52,5	>0,05
Неопределяемая ВН ВИЧ в сыворотке крови	9	50,0	34	34,3	>0,05
АРТ Принимали	10	53,3	43	47,1	>0,05
Не принимали	8	26,7	56	33,3	>0,05
Ме (Q25; Q75) кол-ва CD4-лимфоцитов в крови, кл/мкл	251,6 (95,1;575,3)		84,0 (14,0;337,3)		<b>0,025</b>
Тяжесть течения COVID-19					
Легкая	9	50,0	38	38,4	p>0,05
Средняя	8	44,4	49	49,5	p>0,05
Тяжелая/крайне тяжелая	1	5,5	12	12,1	p>0,05

Примечание: \* – для показателей с числом наблюдений менее 5 использован точный критерий Фишера, для показателей с числом наблюдений более 5 – Хи-квадрат Пирсона, для количественных данных – U-критерий Манна-Уитни

При анализе течения COVID-19 установлено, что тяжесть заболевания была сопоставимой в обеих группах. При этом тяжелая форма установлена у 13 больных (11,1%), и из них лишь в одном случае у пациента с высокими титрами антител.

Для оценки взаимосвязи между характеристиками течения ВИЧ-инфекции и показателем титра антител против SARS-CoV-2 проведен корреляционный анализ по Спирмену (таблица 13). Выявлена положительная связь величины титра антител с количеством CD4-лимфоцитов в периферической крови, неопределяемой ВН ВИЧ, а также отрицательная связь с уровнем ВН ВИЧ в сыворотке крови.

Таблица 13 – Факторы, ассоциированные с величиной титра антител к SARS-CoV-2 через месяц у реконвалесцентов COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией (по Спирмену)

Характеристики больных ВИЧ-инфекцией	Титр вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 через 1 месяц после COVID-19		
	Коэффициент корреляции	Значимость (2-сторонняя)	n
Пол	-0,095	0,307	117
Возраст (лет)	0,092	0,322	117
Количество CD4-лимфоцитов в периферической крови, кл/мкл	<b>0,379</b>	<b>0,000</b>	115
Уровень ВН ВИЧ в сыворотке крови (коп./мл)	<b>-0,304</b>	<b>0,001</b>	114
Неопределяемая ВН ВИЧ в сыворотке крови (да/нет)	<b>0,312</b>	<b>0,001</b>	114
Форма тяжести COVID-19	-0,026	0,782	117
Вирусовыделение SARS-CoV-2, дней	<b>-0,244</b>	<b>0,021</b>	89

Пол и возраст больных, форма тяжести COVID-19 значимого влияния не оказывали. Также установлено, что более высокие титры вируснейтрализующих антител против SARS-CoV-2 ассоциированы с меньшей продолжительностью вирусывыделения ( $16\pm 6$  дней и  $24\pm 13$  дней в группах с высокими и низкими титрами антител соответственно,  $p=0,002$ ).

#### 4.1.2 Оценка титров вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 через три месяца после COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией

Через три месяца после перенесенного COVID-19 обследованы 62 пациента; из них высокий титр антител обнаружен у 8 (12,8%) человек (таблица 14).

Таблица 14 – Титры вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 через три месяца после перенесенной COVID-19 у лиц с ВИЧ-инфекцией

Титр вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2	Число пациентов с ВИЧ-инфекцией (n=62)		Доля пациентов с низким* и высоким** уровнем антител
	n	%	
1:5	23	37,1	87,2%*
1:10	14	22,6	
1:20	6	9,7	
1:40	6	9,7	
1:80	5	8,1	
<b>1:160</b>	2	3,2	12,8%**
<b>1:320</b>	3	4,8	
<b>1:640</b>	2	3,2	
<b>1:1280</b>	1	1,6	

Клинико-лабораторная характеристика 8 пациентов с высокими титрами антител представлена на момент заболевания COVID-19 в таблице 15.

Таблица 15. Характеристика пациентов с высоким титром вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 через три месяца после перенесенной COVID-19

Характеристики больных ВИЧ-инфекцией	Пациенты							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Пол	м	ж	ж	ж	м	ж	м	ж
Возраст, лет	59	37	46	63	47	52	53	43
Стадия ВИЧ-инфекции*	4В	4А	4В	3	4А	4В	4В	4В
Кол-во CD4-лимфоцитов в крови*, кл/мкл	13,5	937,0	110,0	302,1	217,2	90,64	216,0	857,0
ВН ВИЧ в сыворотке крови*, коп/мл	1032965	<40	<40	<40	<40	1353318	1132	<40
Прием АРТ*	нет	да	да	да	да	нет	да	да
Степень тяжести COVID-19	сред.	легк.	легк.	тяж.	тяж.	сред.	легк.	легк.
Титр антител к SARS-CoV-2 через 1 месяц после COVID-19	5	640	160	80	40	н/д	н/д	640

Примечание: \* – представлены характеристики ВИЧ-инфекции на момент заболевания COVID-19; н/д – нет данных

У пяти человек ВН ВИЧ в сыворотке крови была подавлена на фоне эффективной АРТ, у четырех из них количество CD4-лимфоцитов составляло >200 кл/мкл, у троих были зарегистрированы высокие титры антител при измерении через 1 месяц после перенесенной инфекции. Из трех пациентов, не

достигших супрессии ВИЧ, на момент заболевания новой коронавирусной инфекцией один пациент имел низкую ВН ВИЧ и  $CD4 > 200$  кл/мкл на фоне недавнего старта АРТ, у двоих ВН ВИЧ была высокой, количество  $CD4$ -лимфоцитов составило  $< 200$  кл/мкл, прием антиретровирусных препаратов был инициирован после постановки диагноза COVID-19.

Представляет интерес случай отсроченного образования высокого титра антител к SARS-CoV-2 у больного COVID-19 с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией (пациент 1, см. таблицу 15). Мужчина, 58 лет, был госпитализирован в инфекционный стационар по поводу COVID-19, протекавшего в среднетяжелой форме с осложнением в виде двустороннего поражения легких. ВИЧ-инфекция впервые выявлена при данной госпитализации в стадии 4В, диагностирован генерализованный микобактериоз с поражением внутрибрюшных, внутригрудных лимфатических узлов, снижение массы тела более 10%, орофарингеальный кандидоз. Показатель  $CD4$ -лимфоцитов составил 13,49 кл/мкл, также был выявлен высокий уровень ВН ВИЧ в сыворотке крови: 1032965 коп/мл. Пациент получал патогенетическую терапию COVID-19, в том числе дезинтоксикационную, антикоагулянтную, а также комплексную терапию по микобактериозу.

На 27-е сутки на фоне затяжного течения COVID-19 (результат ПЦР на SARS-CoV-2 в отделяемом из носоглотки оставался положительным) инициирован прием АРТ. В это же время при серологическом обследовании на 33-й день болезни титр вируснейтрализующих антител был низким (1:5). Однако при обследовании через 3 месяца на фоне эффективной АРТ и снижения ВН ВИЧ до 467 коп/мл в сыворотке крови наступило выздоровление от COVID-19, клиренс SARS-CoV-2, и был зарегистрирован высокий титр вируснейтрализующих антител 1:160.

Таким образом, при оценке через 3 месяца после перенесенного COVID-19 наблюдались случаи сохранения высоких титров вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 у пациентов с контролируемым течением ВИЧ-инфекции и случаи отсроченного образования высоких титров антител у пациентов, начавших прием АРТ незадолго до или в скором времени после заболевания COVID-19.

#### 4.1.3 Оценка титров вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 через шесть месяцев после COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией

Через шесть месяцев титр вируснейтрализующих антител определен у 53 человек; высокие значения обнаружены у 9 (17,0%) из них (таблица 16).

Таблица 16 – Титры вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 через 6 месяцев после перенесенной COVID-19 у лиц с ВИЧ-инфекцией

Титр вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2	Число пациентов с ВИЧ-инфекцией (n=62)		Доля пациентов с низким* и высоким** уровнем антител
	n	%	
1:5	14	26,4	83,0%*
1:10	12	22,6	
1:20	5	9,4	
1:40	7	13,2	
1:80	6	11,3	
<b>1:160</b>	4	7,5	17,0%**
<b>1:320</b>	1	1,9	
<b>1:640</b>	3	5,7	
<b>1:1280</b>	1	1,9	

По результатам корреляционного анализа методом Спирмена установлено наличие ассоциации величины титра антител с основными характеристиками ВИЧ-инфекции на момент заболевания COVID-19 (таблица 17). Так же, как и через 1 месяц после перенесенной новой коронавирусной инфекции, отмечалась положительная корреляция титра антител с количеством CD4-лимфоцитов, супрессией ВИЧ и отрицательная корреляция с уровнем вирусной нагрузки ВИЧ в сыворотке крови.

Таблица 17. Факторы, ассоциированные с величиной титра антител к SARS-CoV-2 через шесть месяцев у реконвалесцентов COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией (по Спирмену)

Характеристики больных ВИЧ-инфекцией	Титр антител к SARS-CoV-2 через 1 месяц после COVID-19		
	Коэффициент корреляции	Значимость (2-сторонняя)	n
Количество CD4-лимфоцитов в периферической крови, кл/мкл	<b>0,362</b>	<b>0,008</b>	53
Уровень ВН ВИЧ в сыворотке крови (коп./мл)	<b>-0,397</b>	<b>0,003</b>	53
Неопределяемая ВН ВИЧ в сыворотке крови (да/нет)	<b>0,320</b>	<b>0,020</b>	53
Форма тяжести COVID-19	0,147	0,782	53
Вирусовыделение SARS-CoV-2, дней	-0,303	0,064	38

Для 35 больных были получены данные о величине титра вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 в трех временных точках. На рисунке 9 представлены данные 11 пациентов, у которых за период наблюдения были зарегистрированы высокие титры антител. Лишь у двух больных наблюдалось сохранение напряженного гуморального иммунного ответа в течение 6 месяцев после перенесенного COVID-19, в обоих случаях эти пациенты получали эффективную АРТ (неопределяемая ВН ВИЧ, количество CD4-лимфоцитов >500 кл/мкл) и перенесли COVID-19 легкой степени. Еще у 5 пациентов, имевших высокие титры при первом измерении через один месяц, в дальнейшем наблюдалось их снижение.

И у 3 человек обращает на себя внимание увеличение титра антител при измерении через шесть месяцев по сравнению с низкими начальными значениями



без регистрации за этот период новых случаев заболевания COVID-19. Двое из них получали АРТ на момент заболевания новой коронавирусной инфекцией, третий пациент начал прием антиретровирусных препаратов после выздоровления, в связи с чем можно предположить усиление иммунного ответа при повторных контактах с SARS-CoV-2 без развития клинических симптомов COVID-19.

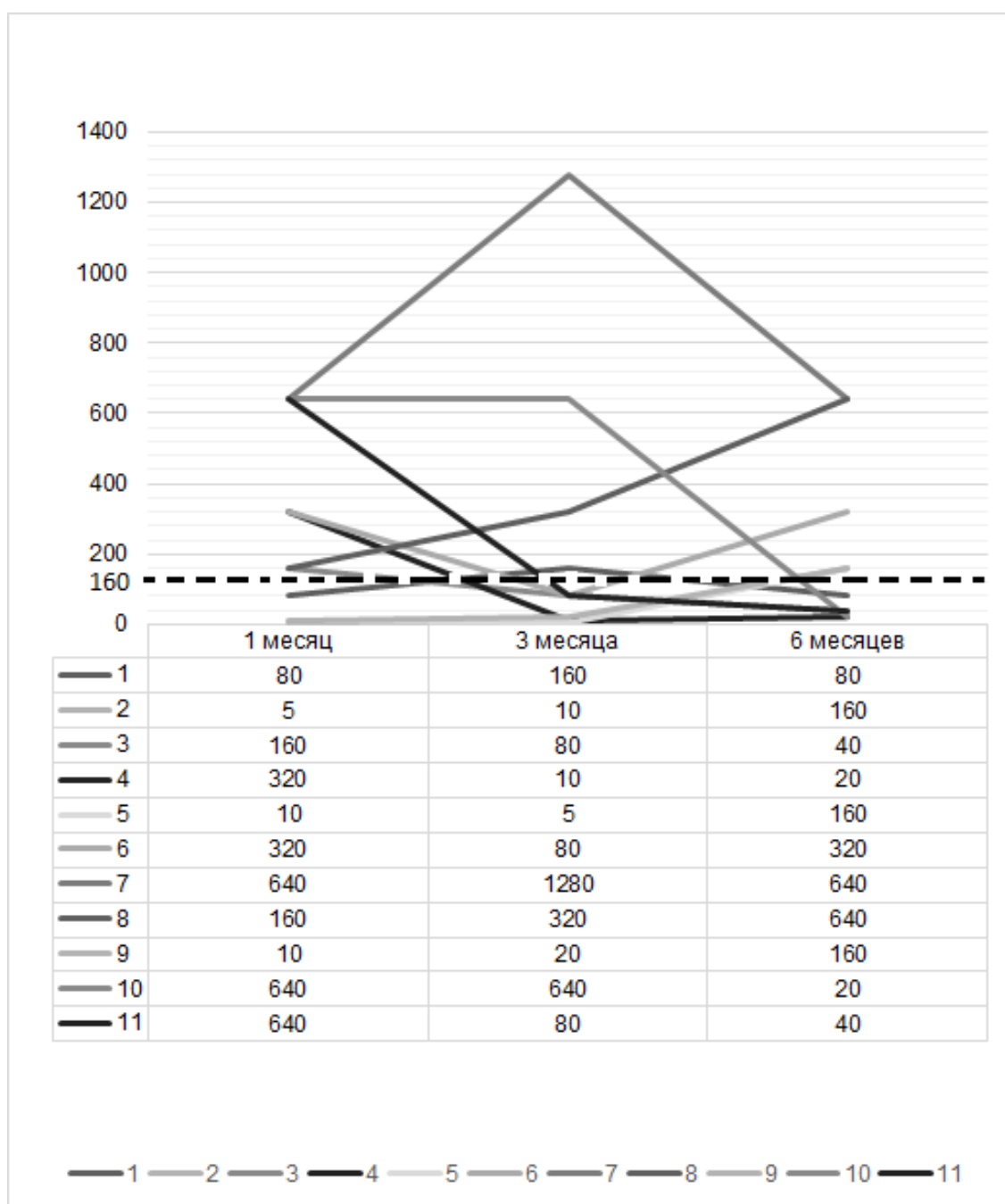


Рисунок 9. Титры вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 у реконвалесцентов COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией в течение 6 месяцев после перенесенного заболевания

Таким образом, оценка напряженности гуморального иммунитета после перенесенной COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией выявила низкую частоту развития эффективного постинфекционного иммунного ответа через 1 месяц после перенесенного заболевания и единичные случаи сохранения высоких титров антител в течение последующих 6 месяцев. Титр вируснейтрализующих антител, считающийся протективным ( $\geq 1:160$ ), сформировался лишь у 15,4% больных. При этом наблюдалась статистически значимая положительная корреляция величины титра с достижением неопределяемой ВН ВИЧ и количеством CD4-лимфоцитов в периферической крови. Отдельные случаи позднего формирования высокого титра антител (через 6 месяцев после перенесенной инфекции) могут быть связаны с улучшением иммунного статуса после начала приема АРТ или со стимуляцией иммунного ответа при новых контактах с вирусом.

#### 4.2 Показатели клеточно-опосредованного иммунного ответа на SARS-CoV-2 у реконвалесцентов COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией

Для оценки формирования клеточно-опосредованного ответа на SARS-CoV-2 через 1 месяц после перенесенного заболевания обследован 21 пациент (14 мужчин и 7 женщин). Средний возраст больных составил  $42 \pm 6,5$  лет. ВИЧ-инфекция была диагностирована более 10 лет назад у 12 человек; 2-10 лет назад – у 5 человек; менее 1 года – у 4 человек. У большинства больных зарегистрирована 4 стадия ВИЧ-инфекции (рисунок 10).

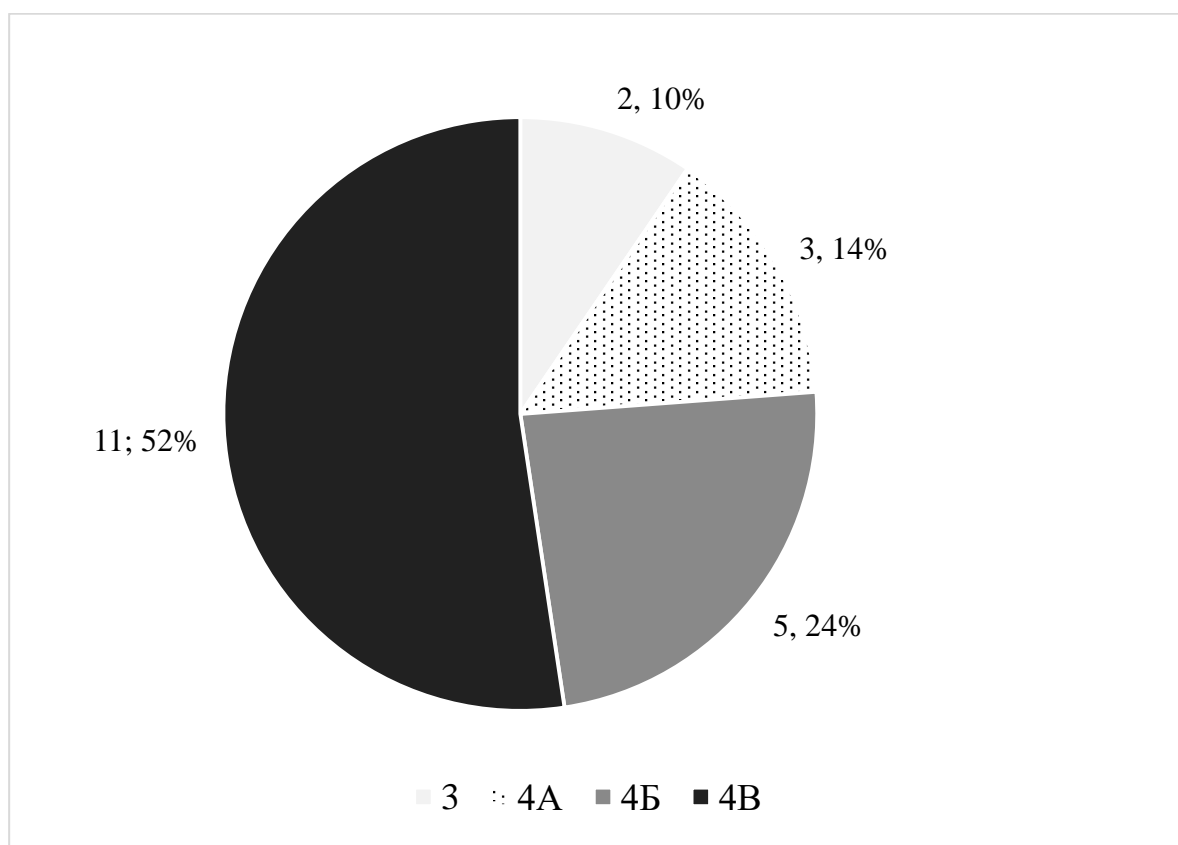


Рисунок 10. Распределение больных COVID-19 по стадиям ВИЧ-инфекции в группе для оценки клеточно-опосредованного иммунитета

В зависимости от статуса получения АРТ больных распределили в 2 группы. В первую вошли 14 пациентов, получавших АРТ на момент заболевания COVID-19, из них супрессии ВН ВИЧ в крови достигли 11 человек. Один больной с

определяемой вирусной нагрузкой ВИЧ принимал антиретровирусные препараты нерегулярно, двое начали прием АРТ незадолго до инфицирования SARS-CoV-2. Лишь у 6 человек количество CD4-лимфоцитов было более 350 кл/мкл. Медиана количества CD4-лимфоцитов в этой группе составила 166 (110; 869) кл/мкл, что объясняется недавним стартом АРТ или низкой приверженностью к терапии у остальных пациентов.

Вторую группу составили 7 пациентов, не получавших АРТ на момент заболевания COVID-19, из них трое ранее прервали прием антиретровирусных препаратов. Медиана количества CD4-лимфоцитов составила 23 (16; 105) кл/мкл. У 5 пациентов была выявлена высокая ВН ВИЧ (>100 000 коп/мл). Как видно из данных таблицы 18, сравниваемые группы достоверно различались по количеству CD4-лимфоцитов и частоте достижения супрессии ВИЧ в крови.

Таблица 18 – Лабораторная характеристика больных ВИЧ-инфекцией, обследованных методом ELISPOT, на фоне приема АРТ и в отсутствие терапии

Показатель	Больные ВИЧ-инфекцией		p
	на фоне АРТ, n=14	без АРТ, n=7	
Медиана (Q25;Q75) количества CD4+ лимфоцитов в крови, кл/мкл	166 (110; 869)	23 (16; 105)	<b>0,001*</b>
Число пациентов с неопределяемой ВН ВИЧ в сыворотке крови, чел.	11	0	<b>0,001**</b>

Примечание: \* – U-критерий Манна-Уитни; \*\* – точный критерий Фишера.

Также между группами выявлены различия в тяжести и длительности COVID-19, что представлено в таблице 19. У пациентов, получавших АРТ, достоверно чаще наблюдали легкое течение новой коронавирусной инфекции. У больных без АРТ достоверно чаще регистрировали среднетяжелое течение, при этом у 8 пациентов развилось осложнение в виде COVID-19-ассоциированного

поражения легких. Элиминация SARS-CoV-2, по данным ПЦР-диагностики, достоверно раньше наступала в группе больных, получавших АРТ (Me 17 (9; 32) дней и 32 (26; 49) дней соответственно). Методом корреляционного анализа по Спирмену обнаружена положительная связь между тяжестью течения COVID-19 и продолжительностью вирусывыделения с ( $r=0,712$ ;  $p=0,000$ ).

Таблица 19 – Характеристики COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией, обследованных методом ELISPOT, на фоне приема АРТ и в отсутствие терапии

Показатель	Число пациентов, n		p*
	на АРТ, n=14	без АРТ, n=7	
Легкая форма COVID-19, чел.	9	1	<b>0,035</b>
Среднетяжелая форма COVID-19, чел.	5	6	<b>0,035</b>
Медиана (Q25;Q75) длительности вирусывыделения SARS-CoV-2, дней	17 (9; 32)	32 (26; 49)	<b>0,032</b>

Примечание: \* – для показателей с числом наблюдений менее 5 использован точный критерий Фишера, для показателей с числом наблюдений более 5 – Хи-квадрат Пирсона, для количественных данных – U-критерий Манна-Уитни

При оценке клеточно-опосредованного иммунного ответа на SARS-CoV-2 методом ELISPOT сенсibilизированные Т-лимфоциты (положительный результат) обнаружены у 11 пациентов (52,4%), большинство из них (9 человек) составили больные, получавшие АРТ. Кроме того, у больных с положительным результатом ELISPOT достоверно чаще наблюдали супрессию ВН ВИЧ и достоверно большее количество CD4-лимфоцитов в крови. Не установлено

достоверных различий по тяжести течения COVID-19, длительности вирусывыделения SARS-CoV-2 (таблица 20).

Таблица 20. Сравнительная характеристика течения COVID-19 и ВИЧ-инфекции у больных, обследованных методом ELISPOT для оценки клеточно-опосредованного иммунного ответа на SARS-CoV-2

Показатель	Пациенты, обследованные методом ELISPOT, результат		p*
	Положительный n=11	Отрицательный n=10	
Медиана (Q25;Q75) количества CD4+ лимфоцитов в крови, кл/мкл	388 (109;977)	38 (18;147)	0,011
Число пациентов с неопределяемой ВН ВИЧ в сыворотке крови, чел.	9	2	0,006
Легкая форма COVID-19, чел.	7	3	0,133
Среднетяжелая форма COVID-19, чел.	4	7	0,133
Медиана (Q25;Q75) длительности вирусывыделения SARS-CoV-2, дней	12 (11; 32)	27 (17; 49)	0,323

Примечание: \* – для показателей с числом наблюдений менее 5 использован точный критерий Фишера, для количественных данных – U-критерий Манна-Уитни

Результаты корреляционного анализа по Спирмену также продемонстрировали связь положительного результата ELISPOT с увеличением числа CD4-лимфоцитов ( $r=0,567$ ;  $p=0,001$ ), снижением уровня ( $r=-0,448$ ;  $p=0,047$ ) и достижением неопределяемой вирусной нагрузки ВИЧ ( $r=0,618$ ;  $p=0,003$ ) в сыворотке крови.

Таким образом, у реконвалесцентов COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией обнаружена связь формирования клеточно-клеточного иммунного ответа на SARS-CoV-2 с репликативной активностью ВИЧ и выраженностью иммунодефицита и отсутствие связи с тяжестью и продолжительностью COVID-19.

## ГЛАВА 5. ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ВИРУСОВЫДЕЛЕНИЯ SARS-COV-2 У БОЛЬНЫХ COVID-19 С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Длительность вирусывыделения SARS-CoV-2 определяли как временной интервал между первым положительным и первым отрицательным результатами ПЦР в материале из верхних или нижних дыхательных путей. Данный показатель невозможно было оценить у пациентов, выписанных на амбулаторное лечение с сохраняющимся положительным результатом ПЦР (по причине добровольного отказа от продолжения пребывания в стационаре, нарушения лечебно-охранительного режима), и у умерших с положительным результатом ПЦР больных.

Таким образом, для анализа длительности вирусывыделения SARS-CoV-2 отобрали 170 больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, находившихся под наблюдением с марта 2020 г. по январь 2022 г.

Медиана длительности вирусывыделения (рис. 11) у больных с легким течением COVID-19 составила 13 (9; 36) дней, со среднетяжелым течением – 13 (10; 36) дней, с тяжелым и крайне тяжелым – 18 (9; 51) дней. При сопоставлении пациентов с различной тяжестью течения COVID-19 с использованием критерия Краскела-Уоллиса достоверных различий обнаружено не было ( $p=0,850$ ).

Из данных рисунка 12 видно, что почти у половины больных (72 человека; 42,4%) положительный результат ПЦР на SARS-CoV-2 сохранялся от 8 до 14 дней. У 10,0% длительность вирусывыделения не превышала 7 дней (17 человек), у 11,8% больных (20 человек) результат ПЦР на SARS-CoV-2 оставался положительным до 21 дня, и у 35,9% пациентов (61 человек) вирусывыделение продолжалось более 21 дня (из них у 20 человек РНК SARS-CoV-2 выявляли на сроках от 60 до 155 дней от начала заболевания).



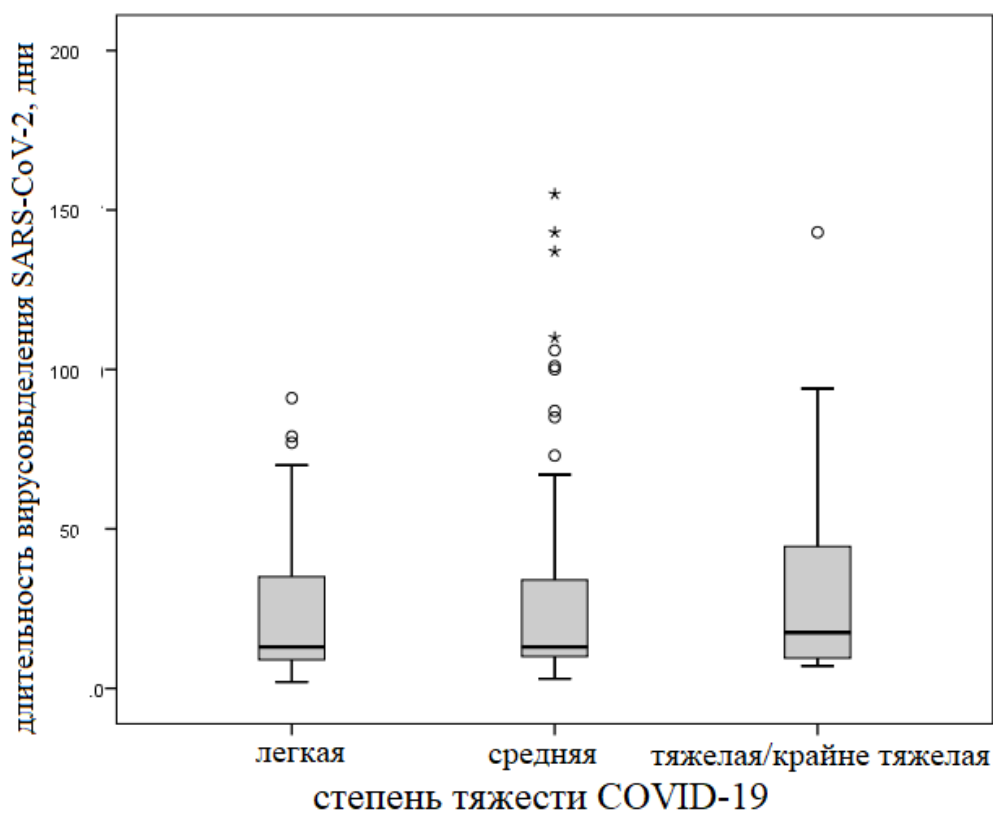


Рисунок 11. Длительность вирусывыделения SARS-CoV-2 у больных с разной степенью тяжести COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией

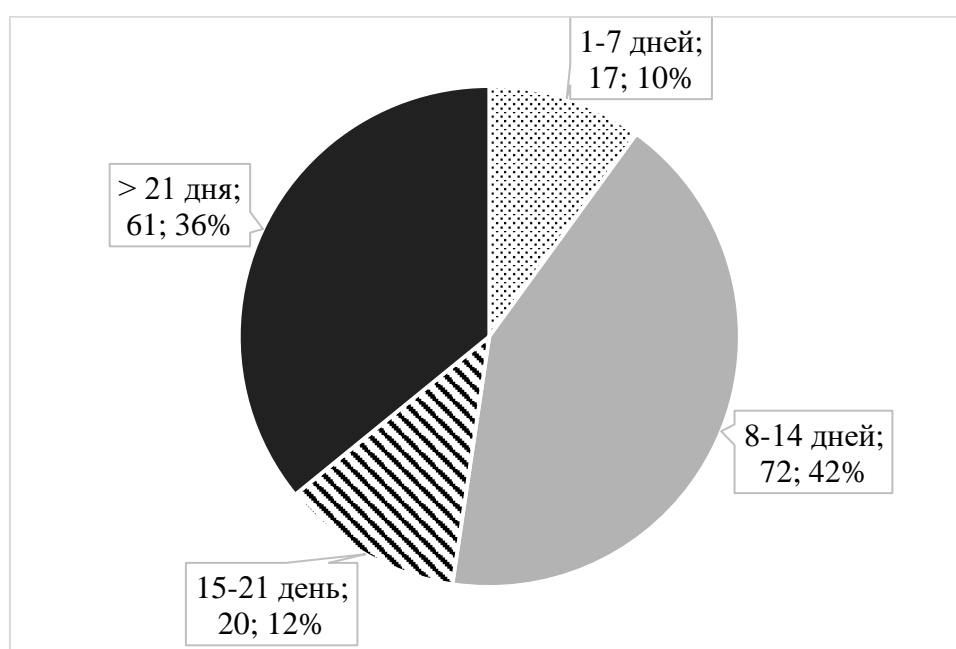


Рисунок 12. Длительность вирусывыделения SARS-CoV-2 у больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией

Различий в длительности вирусывыделения SARS-CoV-2 в зависимости от его принадлежности к геноварианту Delta или другим штаммам возбудителя COVID-19 не установлено (раздел 3.5).

Как было представлено в разделе 4.1.1, скорость элиминации SARS-CoV-2 коррелировала с титрами специфических вируснейтрализующих антител ( $p=0,021$ ). Так, у пациентов с высокими и низкими титрами антител средняя продолжительность вирусывыделения составила  $16\pm 6$  дней и  $24\pm 13$  дней в группах с высокими и низкими титрами антител соответственно ( $p=0,002$ ).

В таблице 21 представлены характеристики ВИЧ-инфекции и COVID-19 у больных с различной длительностью вирусывыделения.

Таблица 21 – Характеристики ВИЧ-инфекции и COVID-19 у больных с различной длительностью вирусывыделения SARS-CoV-2

Характеристики	Длительность вирусывыделения SARS-CoV-2			
	1-7 дней n=17	8-14 дней n=72	15-21 дней n=20	> 21 дня n=61
Стадия ВИЧ-инфекции				
2Б	1	1	0	0
2В	0	1	1	0
3	2	8	1	0
4А	4	21	5	6
4Б	2	15	4	13
4В	8	26	9	42
Прием АРТ	5	38	8	14
Супрессия ВИЧ в сыворотке крови	3	25	7	7
Количество CD4-лимф., кл/мкл	143,4 (34,0;270,0)	204,0 (55,1; 489,5)	141,3 (49,0; 378,5)	42,3 (13,6; 111,9)
Тяжесть COVID-19				
Легкая	5	32	9	23
Средняя	11	35	7	32
Тяжелая	1	4	3	5
Крайне тяжелая	0	1	1	1

Обращает на себя внимание низкий уровень CD4-лимфоцитов в группе больных с вирусовыделением более 21 дня (лишь у четырех пациентов встречались значения более 200 кл/мкл), медиана составила 42,3 (13,6; 111,9). Применение критерия Краскела-Уоллиса продемонстрировало, что группы с различной длительностью вирусовыделения SARS-CoV-2 статистически значимо различались по количеству CD4-лимфоцитов ( $p=0,001$ ). Последующие попарные сравнения групп с поправкой Бонферрони и использованием U-критерия Манна-Уитни выявили достоверно более низкие значения в группе с длительной репликацией SARS-CoV-2 по сравнению с группами с вирусовыделением 8-14 дней ( $p=0,001$ ) и 15-21 день ( $p=0,001$ ).

При сопоставлении пациентов с различными характеристиками течения ВИЧ инфекции (U-критерий Манна-Уитни) было установлено, что клиренс SARS-CoV-2 наступал достоверно позже у больных, не достигших супрессии ВИЧ ( $p=0,05$ ), имевших низкие уровни CD4-лимфоцитов (менее 200 кл/мкл) ( $p=0,001$ ). Дополнительный анализ по Каплану-Мейера с лог-ранговым тестом (рис. 7) подтвердил достоверно более поздние сроки клиренса SARS-CoV-2 у пациентов с глубоким иммунодефицитом.

Таким образом, у больных ВИЧ-инфекцией выраженный иммунодефицит ( $CD4 < 200$  кл/мкл) был фактором, достоверно влияющим на длительность вирусовыделения SARS-CoV-2.

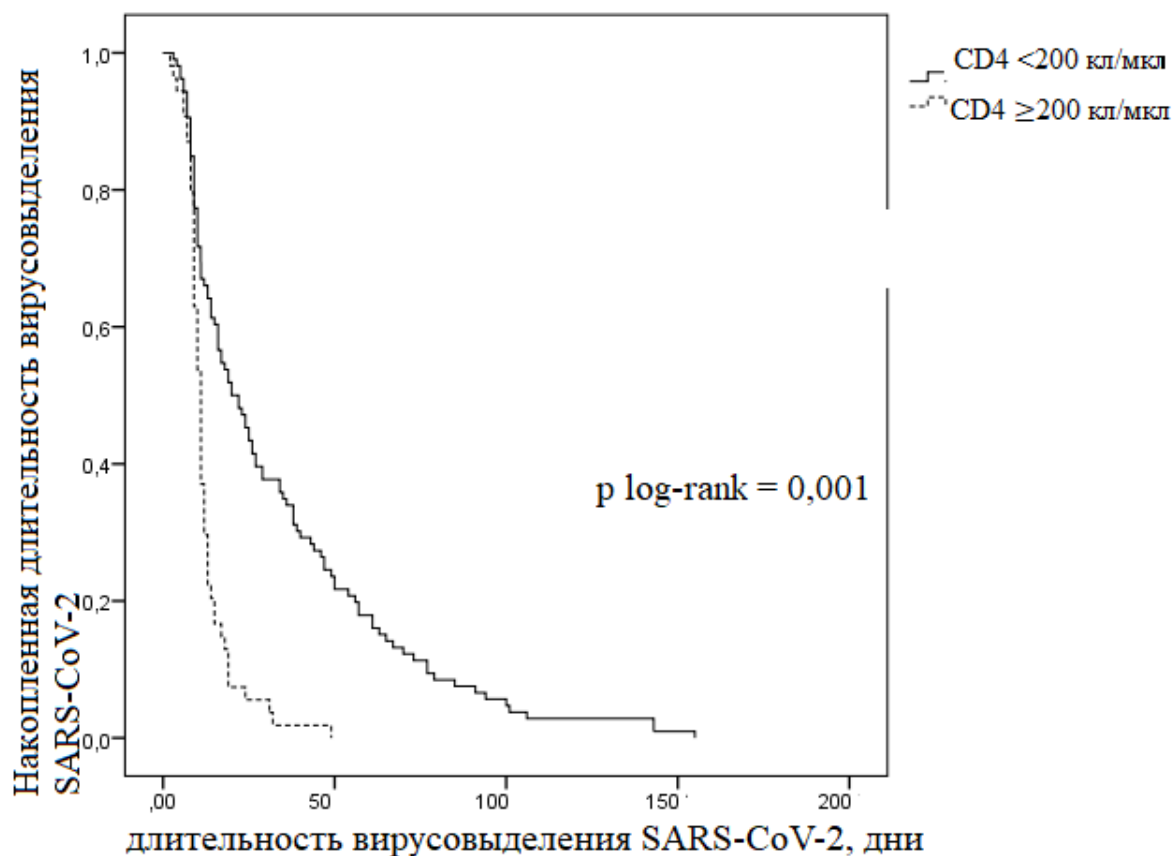


Рисунок 13. Длительность вирусывыделения SARS-CoV-2 у больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией в зависимости от выраженности иммунодефицита

Корреляционный анализ по Спирмену подтвердил ассоциацию длительности вирусывыделения SARS-CoV-2 с супрессией ВН ВИЧ в сыворотке крови ( $p=0,49$ ), снижением числа CD4-лимфоцитов ( $p=0,001$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемическое распространение возбудителя COVID-19, понимание механизмов патогенеза заболевания, накопление клинического опыта и статистических данных, позволили определить наиболее уязвимые группы по развитию тяжелых форм и неблагоприятных исходов заболевания. Сформировано понимание значимости соматической патологии. Особую группу представляют иммунокомпromетированные пациенты, среди которых значительная часть ВИЧ-инфицированные.

Известно, что больные ВИЧ-инфекцией входят в группу риска по тяжелому и осложненному течению гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций [144, 59]. Закономерным было предположение об увеличении риска у больных ВИЧ-инфекцией и при COVID-19. Однако по мере понимания патогенеза и механизмов развития тяжелых форм новой коронавирусной инфекции, один из которых представляет собой иммунопатологическую реакцию в виде гиперцитокинемии, возникла гипотеза о протективном действии иммунодефицита в отношении «цитокинового шторма».

Накопленный за три года борьбы с COVID-19 опыт наблюдения ВИЧ-инфицированных пациентов в разных выборках, различающихся по размеру, этническим характеристикам, течению ВИЧ-инфекции, продемонстрировал разнонаправленные результаты.

С одной стороны, исследования, включающие небольшое число пациентов, не выявляли особенностей в клинической картине и тяжести течения COVID-19 у больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией по сравнению с ВИЧ-отрицательными больными. В то же время крупные обзоры с обобщением данных большой когорты пациентов демонстрировали статистически достоверные отличия в течении COVID-19 и постинфекционном иммунном ответе на SARS-CoV-2, свидетельствующие о неблагоприятном влиянии ВИЧ-инфекции. В ряде исследований это влияние было связано со степенью выраженности иммунодефицита.

Таким образом, на основании литературных данных складывается представление о необходимости более подробного изучения связи характеристик ВИЧ-инфекции с течением, исходами COVID-19 и формированием иммунного ответа на SARS-CoV-2.

Для характеристики течения COVID-19 нами обследованы 136 госпитализированных больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией. АРТ получали 36% пациентов с медианой длительности 3,0 (0,5; 7,5) лет, у большинства пациентов наблюдался иммунодефицит различной степени выраженности (стадия вторичных заболеваний зарегистрирована у 90,4% больных), в том числе у 67,5% человек количество CD4-лимфоцитов в крови составило менее 200 кл/мкл.

У большей части больных (55,9%) регистрировали хронические вирусные гепатиты В и С. Сопутствующая патология, признанная основным фактором риска тяжелого течения COVID-19 встречалась с низкой частотой (заболевания сердечно-сосудистой системы в 12,5% случаев, сахарный диабет в 4,4%). COVID-19 легкой степени перенесли 37,5% пациентов, среднетяжелой – 44,1%, тяжелую и крайне тяжелую форму заболевания диагностировали у 18,4% больных. Основные клинические проявления характеризовались симптомами поражения дыхательной системы и интоксикационным синдромом, что соответствовало клинической картине у ВИЧ-отрицательных больных COVID-19.

Достоверно чаще тяжелые формы, осложнения новой коронавирусной инфекции и летальные исходы регистрировали у пациентов с числом CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл. При этом следует учитывать, что такая выраженность иммуносупрессии обуславливает развитие вторичных СПИД-ассоциированных поражений, часто с вовлечением дыхательной системы. Однако даже при исключении из анализа таких пациентов достоверность различий сохранялась.

Кроме того, в литературе описан феномен длительного вирусовыделения при острых респираторных инфекциях у иммунокомпрометированных лиц [144], что, по данным отдельных публикаций, имеет место и при COVID-19, [3, 106]. Показано, что при отсутствии эффективного иммунного ответа и клиренса

возбудителя в геноме вируса происходит накопление мутаций, которые позволяют патогену избегать нейтрализующего действия антител, образующихся после болезни или в результате вакцинации [122].

Наши данные продемонстрировали, что длительное вирусывыделение встречается у 35,9% больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, при этом данное явление достоверно чаще регистрируется у лиц с низким показателем CD4-лимфоцитов в крови и коррелирует с низкими титрами вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 через один месяц после перенесенного COVID-19. Также проведенное нами полногеномное секвенирование SARS-CoV-2, выделенного от больных с длительной репликацией, показано накопление мутаций, в том числе в гене Spike-белка вирусной оболочки. Все вышесказанное обуславливает необходимость в проведении ПЦР-контроля длительности вирусывыделения SARS-CoV-2, особенно на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, и решения вопроса о противоэпидемических мероприятиях.

Сведения относительно летальности при COVID-19 у больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией также не имеют единообразия: согласно опубликованным данным, может наблюдаться как увеличение летальности, связанное с тяжелым течением COVID-19 [58, 114, 137], так и отсутствие различий с общей популяцией [27, 40]. У обследованных нами больных летальность составила 25%, однако значимую долю в ее структуре составили коморбидные пациенты с тяжелой СПИД-ассоциированной патологией (41,2%), у которых практически невозможно убедительно доказать роль одной определенной патологии в танатогенезе, и роль в наступлении летального исхода сыграла именно коморбидность COVID-19 и вторичных ВИЧ-ассоциированных состояний.

Несомненный практический интерес представляет вопрос формирования специфического иммунного ответа после перенесенного COVID-19. Качественное и количественное определение IgG к SARS-CoV-2 является наиболее распространенным методом оценки гуморального ответа на возбудитель. Однако только определение титра антител, способных проявлять вируснейтрализующую активность, является адекватным способом оценки гуморального иммунитета к

SARS-CoV-2. Данный метод не может использоваться в рутинных лабораторных исследованиях вследствие своей сложности, длительности и большей стоимости. В исследованиях было показано, что для SARS-CoV-2 достаточным (протективным) является титр 1:160 [136, 145]. При обследовании реконвалесцентов COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией был продемонстрирован слабый антительный ответ [96, 87], что соответствует представлениям о регуляторной роли Т-хелперов в процессе синтеза и, соответственно, низкой их концентрации/титра в случае снижения количества CD4-лимфоцитов.

В нашем исследовании, включившем данные 117 реконвалесцентов, обследованных через 1 месяц после COVID-19, было показано, что высокие титры вируснейтрализующих антител образовались лишь у 15,4% обследованных. Пациенты с эффективным гуморальным иммунным ответом на SARS-CoV-2 имели достоверно более высокое число CD4-лимфоцитов в крови.

При изучении клеточно-опосредованного звена иммунного ответа на SARS-CoV-2 у ВИЧ-инфицированных было показано, что при наличии эффективной АРТ характеристики Т-клеточного иммунитета схожи с общепопуляционными, однако интенсивность образования сенсibilизированных к SARS-CoV-2 лимфоцитов зависела от общего количества наивных CD4-лимфоцитов, что является одной из важнейших характеристик течения ВИЧ-инфекции.

Таким образом, наши данные доказывают связь выраженности специфического иммунодефицита при ВИЧ-инфекции, как с течением COVID-19 (степени тяжести, исходов, длительности вирусывыделения), так и с формированием гуморального и клеточно-опосредованного иммунного ответа после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Полученные результаты обосновывают оптимизацию подхода к таким пациентам с обязательной оценкой характеристик ВИЧ-инфекции при выборе тактики ведения COVID-19. Так, при выявлении ВИЧ-инфекции у больного COVID-19 необходима информация об основных лабораторных показателях течения ВИЧ-инфекции (вирусная нагрузка ВИЧ, количество CD4-лимфоцитов в крови), приеме АРТ, наличии вторичных заболеваний для принятия решения об



объеме комплексной терапии у коморбидного больного, включая обязательное проведение противовирусной терапии COVID-19 и назначение или возобновление АРТ при выявлении показаний.

Мониторинг репликации SARS-CoV-2 методом ПЦР необходим для контроля длительности вирусовыделения и своевременного проведения противоэпидемических мероприятий. Ввиду снижения возможности сформировать эффективный иммунный ответ после COVID-19 вакцинация ВИЧ-инфицированных против SARS-CoV-2 может рассматриваться как приоритетное направление профилактики новой коронавирусной инфекции у этой категории больных.

Кроме того, полученные нами данные можно распространить на другие респираторные вирусные инфекции, предположив, что их течение может иметь сходные характеристики у ВИЧ-инфицированных с выраженным иммунодефицитом и, следовательно, требовать аналогичных изменений в подходе к ведению таких больных. С другой стороны, эти же особенности течения могут выявляться у больных с другими причинами иммуносупрессии и обуславливать потребность в модификации лечебного и диагностического процесса.

## ВЫВОДЫ

1. У больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией преобладают среднетяжелая (44,9%) и легкая (39,0%) формы заболевания. Выраженный иммунодефицит ( $CD4 < 200$  кл/мкл) и отсутствие АРТ связаны с развитием тяжелого течения COVID-19, осложненного ОДН, и необходимостью интенсивной терапии.

Лишь у четверти (26,5%) умерших непосредственной причиной смерти была тяжелая форма COVID-19, осложненная ОРДС и прогрессирующей ОДН. С наибольшей частотой (41,2%) летальность обусловлена сочетанием COVID-19 и тяжелых ВИЧ-ассоциированных состояний, в том числе с поражением легких. В 32,3% случаев летальный исход связан с прогрессированием ВИЧ-инфекции. У всех умерших выявлен выраженный иммунодефицит (медиана количества CD4-лимфоцитов 18,9 (6,1; 46,1) кл/мкл).

2. Установлена низкая частота формирования гуморального постинфекционного иммунного ответа у реконвалесцентов COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией. Не установлена связь между образованием вируснейтрализующих антител и тяжестью течения COVID-19 и длительностью вирусыведения SARS-CoV-2. Титр вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2  $\geq 1:160$  сформировался лишь у 14,7% больных, и коррелировал с неопределяемой вирусной нагрузкой ВИЧ и количеством CD4-лимфоцитов в периферической крови.

3. Методом ELISPOT не установлено связи между тяжестью течения COVID-19 и длительностью вирусыведения SARS-CoV-2. Обнаружение у реконвалесцентов COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией Сенсibiliзирoванные Т-лимфоциты к SARS-CoV-2 ассоциировано с неопределяемой ВН ВИЧ и большим количеством CD4-лимфоцитов.

4. Длительное вирусыведение SARS-CoV-2 (более 21 дня) выявлено у 35,9% пациентов с ВИЧ-инфекцией. Персистенция вируса сохранялась достоверно дольше у пациентов с  $CD4 < 200$  кл/мкл, чем у больных с уровнем  $CD4 \geq 200$  кл/мкл ( $p=0,014$ ). Скорость элиминации SARS-CoV-2 положительно коррелировала с

показателем титра специфических вируснейтрализующих антител ( $p=0,021$ ). Не установлена связь длительности вирусывыделения с различными геновариантами SARS-CoV-2 и тяжестью течения COVID-19.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных ВИЧ-инфекцией для предупреждения тяжелых форм COVID-19 и длительного вирусовыделения SARS-CoV-2 необходимо ранее назначение этиотропной терапии новой коронавирусной инфекции независимо от формы тяжести.
2. У больных COVID-19 с выявленной ВИЧ-инфекцией необходима оценка иммунного статуса и диагностика вторичных ВИЧ-ассоциированных поражений легких.
3. Больные ВИЧ-инфекцией, не получающие АРТ, нуждаются в скорейшем назначении антиретровирусных препаратов для предупреждения прогрессирования ВИЧ-инфекции и развития тяжелых форм COVID-19.
4. У больных ВИЧ-инфекцией рекомендуется проводить лабораторный контроль вирусывыделения SARS-CoV-2 методом ПЦР для подтверждения санации организма от возбудителя COVID-19 после курса терапии.
5. Больных ВИЧ-инфекцией следует рассматривать как приоритетную группу для вакцинации против новой коронавирусной инфекции, в связи с низкой частотой формирования гуморального иммунного ответа после перенесенного COVID-19.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Нами показано влияние выраженности иммунодефицита у больных ВИЧ-инфекцией на течение и исходы новой коронавирусной инфекции, однако взаимодействие двух вирусов и их взаимное влияние, а также влияние SARS-CoV-2 на течение ВИЧ-инфекции остается объектом научного интереса.

Установлено, что течение COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией с выраженным иммунодефицитом сопровождается длительным вирусовыделением, что создает условия для мутационной активности возбудителя. Вследствие мутации вирус может приобретает новые свойства, направленные на избегание иммунного ответа организма, формирование резистентности к противовирусным препаратам, что нуждается в дальнейшем изучении. Полученные результаты могут быть распространены на другие респираторные вирусы и пациентов с иммунодефицитами разной этиологии.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АРТ – антиретровирусная терапия
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВН ВИЧ – вирусная нагрузка ВИЧ
- КТ – компьютерная томография
- ЛЖВ – люди, живущие с ВИЧ
- Me – медиана
- ОГК – органы грудной клетки
- ОДН – острая дыхательная недостаточность
- ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции
- ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
- ПЦР – полимеразно-цепная реакция
- СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
- СРБ – С-реактивный белок
- COVID-19 – Coronavirus disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019 года)
- FDA – Food and Drug Administration (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США)
- SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антитела к рецептор-связывающему домену спайкового белка SARS-COV-2: связь с возрастом, пневмонией, длительностью периода после COVID-19 / Е.А. Колосова, О.Н. Шапрова, Ю.А. Никулина Ю.А. и др. // Журнал инфектологии. – 2022. – Т.14, №1. – С. 69-77.
2. Гаус, А.А. Рентгеноморфологические особенности течения COVID-19 и ВИЧ-инфекции /А.А. Гаус, Н.В. Климова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2021. – Т. 13, №2. – С. 77-84.
3. Гусев, Д.А. Опыт работы клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции / Гусев Д.А., Федуняк И.П., Васильева Ю.А. и др. // Журнал инфектологии. – 2022. – Т.14, №3. – С.21-24.
4. Дифференциальная диагностика двусторонних изменений легких на опыте стационара по приему внебольничных пневмоний – не только COVID-19 / А.С. Винокуров, О.И. Беленькая, Е.А. Золотова Е.А. и др. // Медицинская визуализация. – 2020. – Т. 24, №2. – С. 78-95.
5. Иммунологические аспекты и особенности когорты умерших пациентов с коинфекцией ВИЧ/COVID-19 / А.И. Мазус, Е.В. Цыганова, А.С. Жиленкова и др. // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, № 5. – С. 26-34.
6. Информационный бюллетень ВОЗ, 13 июля 2023 г. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (дата обращения 17.08.2023).
7. Клеточный иммунитет у больных COVID-19: молекулярная биология, патофизиология и клиническое значение / С. Г. Щербак, Д. А. Вологжанин, А. С. Голота и др. //Клиническая практика. – 2022. – Т. 13, № 2. – С. 66-87.
8. Клиническая эффективность и безопасность применения иммунной плазмы реконвалесцентов для лечения COVID-19 / Д.В.

Лавренчук, К.В. Жданов, К.В. Козлов и др. // Журнал инфектологии. – 2022. – Т.14, №1. – С. 53-59.

9. Клиническое течение и подходы к терапии больных сочетанной инфекцией (ВИЧ-инфекция и COVID-19) / Кравченко, А.В., Куимова У.А., Канестри В.Г. и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2021. – Т.11, – №4. – С. 20-24.

10. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области / А.В. Молочков, Д.Е. Каратеев, Е.Ю. Огнева и др. // Альманах клинической медицины. – 2020. - 48(S1). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/komorbidnye-zabolevaniya-i-prognozirovanie-ishoda-covid-19-rezultaty-nablyudeniya-13-585-bolnyh-nahodivshih-sya-na-statsionarnom> (дата обращения: 09.04.2023).

11. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у больных с ВИЧ-инфекцией / Е.В. Степанова, О.Н. Леонова, А.С. Шеломов, Т. Н. Виноградова // Журнал инфектологии. – 2021. – Т.13, №2. – С. 61- 69.

12. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад, 2023. URL: <https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/b50/t4kqksh4b12a2iwjnha29922vu7naki5/GD-SEB.pdf> (дата доступа: 28.08.2023).

13. Овсянников, Н. В. Клинические исходы COVID-19 среди лиц, живущих с вирусом иммунодефицита человека / Н. В. Овсянников, О. А. Билевич, В.А. Пьянникова // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, №5. – С. 116-121.

14. Особенности клинического течения COVID-19 у людей, живущих с ВИЧ. / Е. А. Черноземова., Н. В. Мекаева, Л. И. Архипова и др. // Журнал инфектологии. – 2023. – Т.15, №2. – С. 114-122

15. Особенности течения сочетанной инфекции COVID-19 и ВИЧ / Я.М. Еремушкина, Т.К. Кускова, П.Г. Филиппов и др. //Врач. – 2022. – Т. 33, №5. – С. 18-23.



16. Особенности формирования гуморального иммунитета у лиц с различными клиническими проявлениями COVID-19 / Т.А. Платонова, А. А. Голубкова, Е. А. Карбовничая и др. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 20-25.

17. Сергевнин, В. И. Распространенность и тяжесть клинического течения новой коронавирусной инфекции среди ВИЧ-инфицированных в сравнении с общей популяцией / В.И. Сергевнин, Е.В. Сармометов, М.В. Рожкова // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2021. – Т. 20, №3. – С. 30-36.

18. Течение COVID-19 у больных с ВИЧ-инфекцией и морфологические изменения в легких при сочетанном поражении SARS-CoV-2 и вторичными инфекциями / Д. В. Капустин, Е. И. Краснова, Н. И. Хохлова и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2022. – Т. 14, № 1. – С. 107-114.

19. Факторы, определяющие необходимость персонализированного подхода к пациентам с ВИЧ-инфекцией в период пандемии COVID-19 / С. Л. Серебрякова, Е. В. Боева, М. А. Мойса и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2022. – Т. 14, №3. – С. 24-34.

20. Эпидемиология и течение инфекционных заболеваний на фоне пандемии COVID-19. Сообщение 1. ВИЧ-инфекция, хронический гепатит С и туберкулез /А.Н. Беляков, Е.В., Боева Е.В., З.М. Загдын З.М. и др. // Инфекция и иммунитет. – 2022. – Т. 12, №4. – С. 639-650.

21. COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией: серия клинических наблюдений. / В. Х. Фазылов, А. Ф. Олейник, Ч. Г. Реватхи и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии – 2022. – Т.14, №4. – С. 87-92.

22. COVID-19: клиническая характеристика и исходы в зависимости от коморбидной патологии / Л.В. Генералова, О.А. Бургасова, Л.В. и др. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2022. – №3 (99). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/covid-19-klinicheskaya-harakteristika-i-ishody-v-zavisimosti-ot-komorbidnoy-patologii> (дата обращения: 28.07.2023).

23. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение II: динамика циркуляции геновариантов вируса SARS-CoV-2 / В.Г. Акимкин, А.Ю. Попова, К.Ф. Хафизов и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – Т. 99, №4. – С. 381-396.
24. COVID-19: этиология, клиника, лечение / М. Ю. Щелканов, Л. В. Колобухина, О. А. Бургасова и др. // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, №3. – С. 421-445.
25. A High Percentage of People With Human Immunodeficiency Virus (HIV) on Antiretroviral Therapy Experience Detectable Low-Level Plasma HIV-1 RNA Following Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / M.J. Peluso, S. Bakkour, M.P. Busch, et al. // Clin Infect Dis. – 2021. – Vol. 73, №9 URL: <https://academic.oup.com/cid/article/73/9/e2845/5991913?login=false> (дата обращения 30.06.2023).
26. A SARS-CoV-2 Variant with L452R and E484Q Neutralization Resistance Mutations / M. Verghese, B. Jiang, N. Iwai, et al. // J Clin Microbiol. – 2021. – Vol. 59, №7 URL: <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/jcm.00741-21> (дата обращения 29.06.2023).
27. A Survey for COVID-19 Among HIV/AIDS Patients in Two Districts of Wuhan, China / W. Guo, F. Ming, Y. Dong, et al. // SSRN Journal. – 2020. URL: [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3550029](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3550029) (дата обращения 09.04.2023)
28. A systematic review of contemporary evidence on SARS-CoV-2 and HIV coinfection: What does it look like up to date? / M.A. Shareef, H.M. Bashaiwth, A.O. AlAkbari, et al. // Avicenna J Med. – 2020. – Vol. 10. – P. 189-97.
29. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 / B. Cao, Y. Wang, D. Wen, et al. // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 382, №19. – P. 1787-1799.
30. ACE2-independent infection of T lymphocytes by SARS-CoV-2 / Shen XR, Geng R, Li Q, et al. // Signal Transduct Target Ther. – 2022. – Vol. 7, №1. – P. 83.

31. Badawi, A. Hypercytokinemia and Pathogen-Host Interaction in COVID-19 / A. Badawi // *J Inflamm Res.* – 2020. – Vol. 13. – P. 255-261.
32. Bansal, N. SARS-CoV-2 variants in immunocompromised COVID-19 patients: The underlying causes and the way forward / N. Bansal, M. Raturi, Y. Bansal // *Transfus Clin Biol.* – 2022. – Vol. 29, №2. – P. 161-163.
33. Bergquist, S. COVID-19 pandemic in the United States / S. Bergquist, T. Otten, N. Sarich // *Health Policy Technol.* – 2020. – Vol. 9, №4. – P. 623-638.
34. Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer / V.A. Avanzato, M.J. Matson, S.N. Seifert, et al. // *Cell.* – 2020. – Vol. 183, №7. – P. 1901-1912.
35. Characterization of humoral and SARS-CoV-2 specific T cell responses in people living with HIV / Alrubayyi A, Gea-Mallorquí E, Touizer E, et al. // *Nat Commun.* – 2021. – Vol. 12. URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-26137-7> (дата обращения 30.06.2023).
36. Clinical Characteristics and Outcomes in People Living With Human Immunodeficiency Virus Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 / N. Shalev, M. Scherer, E.D. LaSota, et al. // *Clin Infect Dis.* – 2020. – Vol. 71, №16. – P. 2294-2297.
37. Clinical characteristics, risk factors, and incidence of symptomatic coronavirus disease 2019 in a large cohort of adults living with HIV: a single-center, prospective observational study / Inciarte A, Gonzalez-Cordon A, Rojas J, et al. // *AIDS.* – 2020. – Vol. 34, №12. – P. 1775-1780.
38. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du, et al. // *Lancet.* – 2020. – Vol.395, №10229. – P.1054-1062.
39. Clinical features and outcomes of four HIV patients with COVID-19 in Wuhan, China / L. Ruan, Y. Zhang, Y. Luo, et al. // *J Med Virol.* – 2021. – Vol. 93, №1. – P. 133-136.

40. Clinical Features and Outcomes of Patients With Human Immunodeficiency Virus With COVID-19 / C. Gervasoni, P. Meraviglia, A. Riva, et al. // *Clin Infect Dis.* – 2020. – Vol. 71, №16. – P. 2276-2278.

41. Clinical features of, and risk factors for, severe or fatal COVID-19 among people living with HIV admitted to hospital: analysis of data from the WHO Global Clinical Platform of COVID-19 / S. Bertagnolio, S.S. Thwin, R. Silva, et al. // *Lancet HIV.* – 2022. – Vol. 9, №7. URL: [https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018\(22\)00097-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018(22)00097-2/fulltext) (дата обращения 10.05.2023).

42. Clinical Outcomes and Immunologic Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in People With Human Immunodeficiency Virus / H.E. Ho, M.J. Peluso, C. Margus, et al. // *J Infect Dis.* – 2021. – Vol. 223, №3. – P. 403-408.

43. Clinical, laboratory, and temporal predictors of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 among COVID-19 convalescent plasma donor candidates / J. Boonyaratanakornkit, C. Morishima, S. Selke, et al. // *J Clin Invest.* – 2021. – Vol. 131, №3. URL: <https://www.jci.org/articles/view/144930/pdf> (дата обращения 17.03.2023).

44. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review / K. Rajendran, N. Krishnasamy, J. Rangarajan, et al. // *J Med Virol.* – 2020. – Vol. 92, №9. – P. 1475-1483.

45. Coronavirus 2019 and People Living With Human Immunodeficiency Virus: Outcomes for Hospitalized Patients in New York City / K. Sigel, T. Swartz, E. Golden, I. Paranjpe, et al. // *Clin Infect Dis.* – 2020. – Vo. 71, №11. P. 2933-2938.

46. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outcomes in HIV/AIDS patients: a systematic review / T.J. Cooper, B.L. Woodward, S. Alom, A. Harky // *HIV Med.* – 2020. – Vol. 21, №9. – P. 567-577.

47. Coronavirus disease 2019 and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a diagnostic dilemma in HIV / H. Coleman, L.B. Snell, R. Simons, et al. // *AIDS.* – 2020. – Vol. 34, №8. – P. 1258-1260.

48. COVID-19 Among People Living with HIV: A Systematic Review / H. Mirzaei, W. McFarland, M. Karamouzian, H. Sharifi // *AIDS Behav.* – 2021. – Vol. 25, №1. – P. 85-92.
49. COVID-19 in an immunocompromised host: persistent shedding of viable SARS-CoV-2 and emergence of multiple mutations: a case report / W.F. Leung, S. Chorlton, J. Tyson, et al. // *Int J Infect Dis.* –2022. – Vol. 114. P. 178-182.
50. COVID-19 in HIV Investigators. COVID-19 in patients with HIV: clinical case series / J.L. Blanco, J. Ambrosioni, F. Garcia, et al. // *Lancet HIV.* – 2020. – Vol. 7, №5. URL: [https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018\(20\)30111-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018(20)30111-9/fulltext) (дата обращения 30.06.2023).
51. COVID-19 in people living with HIV: A multicenter case-series study / A. Cabello, B. Zamarro, S. Nistal, et al. // *Int J Infect Dis.* – 2021. – Vol. 102. – P. 310-315.
52. COVID-19 infection and drastic decrease in CD4 / M. Petrovic Elbaz, Z. Khan, M. Bachan, R. Siegel // *Chest.* – 2021. – Vol. 160, №4. URL: <https://journal.chestnet.org/action/showPdf?pii=S0012-3692%2821%2901911-5> (дата обращения 27.06.2023).
53. COVID-19 mortality and ICU admission: the Italian experience / P. Immovilli, N. Morelli, E. Antonucci, et al. // *Crit Care.* – 2020. – Vol, 24, №1. URL: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-02957-9> (дата доступа 09.04.2023).
54. COVID-19 Susceptibility and Outcomes Among People Living With HIV in San Francisco / D. Sachdev, E. Mara, L. Hsu, et al. // *J Acquir Immune Defic Syndr.* – 2021. –Vol. 86, №1. – P. 19-21.
55. COVID-19-related outcomes in immunocompromised patients: A nationwide study in Korea / M.S. Baek, M.T. Lee, W.Y. Kim, et al. // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, №10. URL:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0257641> (дата обращения 28.06.2023).

56. CT imaging of HIV-associated pulmonary disorders in COVID-19 pandemic / L.R. Abuladze, I.A. Blokhin, A.P. Gonchar, et al. // *Clin Imaging*. – 2023. – Vol. 95. – P. 97-106.

57. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry: investigational COVID-19 convalescent plasma, April 2020. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/investigational-covid-19-convalescent-plasma> (дата обращения 24.04.2023)

58. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort / P. Vizcarra, M.J. Pérez-Elías, C. Quereda, A. Moreno, et al. // *Lancet HIV*. – 2020. – Vol. 7, №8. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352301820301648?via%3DiHub> (дата обращения: 29.06.2023).

59. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients / E. Azoulay, L. Russell, A. Van de Louw, et al. // *Intensive Care Med*. – 2020. – Vol. 46, №2. – P. 298-314.

60. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis / B. Wang, R. Li, Z. Lu, Y. Huang // *Aging (Albany NY)*. 2020. – Vol.12, №7. – P. 6049-6057.

61. Double Trouble Co-Infections: Understanding the Correlation Between COVID-19 and HIV Viruses / S.A.A. Abbasi, T. Noor, M. Mylavarapu, et al. // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15, №5. URL: <https://www.cureus.com/articles/153522-double-trouble-co-infections-understanding-the-correlation-between-covid-19-and-hiv-viruses> (дата обращения 03.08.2023).

62. Durmaz, B. Mutations Observed in the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein and Their Effects in the Interaction of Virus with ACE-2 Receptor /

B. Durmaz, O. Abdulmajed, R. Durmaz // *Medeni Med J.* – 2020. – Vol. 35, №3. – P. 253-260.

63. Dynamics of CD4 T Cell and Antibody Responses in COVID-19 Patients With Different Disease Severity / M. Koblichke, M.T. Traugott, I. Medits, et al. // *Front Med (Lausanne)*. – 2020. – Vol 7. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.592629/full> (дата обращения 09.04.2023).

64. Effects of tuberculosis and/or HIV-1 infection on COVID-19 presentation and immune response in Africa / E. du Bruyn, C. Stek, R. Daroowala, et al. // *Nat Commun.* – 2023. – Vol. 14, №1. URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-35689-1> (дата обращения 24.04.2023).

65. Eisinger, R.W. Human Immunodeficiency Virus/AIDS in the Era of Coronavirus Disease 2019: A Juxtaposition of 2 Pandemics / R.W. Eisinger, A.M. Lerner, A.S. Fauci. // *J Infect Dis.* – 2021. – Vol. 224, №9. – P. 1455-1461.

66. Emergence of Multiple SARS-CoV-2 Antibody Escape Variants in an Immunocompromised Host Undergoing Convalescent Plasma Treatment / L. Chen, M.C. Zody, C. Di Germanio, et al. // *mSphere*. – 2021. – Vol. 6, №4. URL: [https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/msphere.00480-21?rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org](https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/msphere.00480-21?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org) (дата обращения 09.04.2023).

67. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19 / A. Bonaventura, A. Vecchié, L. Dagna, et al. // *Nat Rev Immunol.* – 2021. – Vol. 21, №5. – P. 319-329.

68. Endothelial Dysfunction in COVID-19: Lessons Learned from Coronaviruses / E. Gavriilaki, P. Anyfanti, M. Gavriilaki, et al. // *Curr Hypertens Rep.* – 2020. – Vol. 22, №9. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11906-020-01078-6> (дата обращения 25.05.2023).

69. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore / B.E. Young, S.W.X. Ong, S. Kalimuddin, et al. // JAMA – 2020. – Vol. 323, №15. – P.1488-1494.
70. Epidemiological, Virological and Serological Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Cases in People Living With Human Immunodeficiency Virus in Wuhan: A Population-based Cohort Study / J. Huang, N. Xie, X. Hu, et al. // Clin Infect Dis. – 2021. – Vol. 73, №7. URL: <https://academic.oup.com/cid/article/73/7/e2086/5893115?login=false> (дата обращения 09.04.2023).
71. Evidence of recurrent selection of mutations commonly found in SARS-CoV-2 variants of concern in viruses infecting immunocompromised patients / Goes LR, Siqueira JD, Garrido MM, et al. // Front Microbiol. – 2022. – Vol. 13. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2022.946549/full> (дата обращения 09.04.2023)
72. Fathi, N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities / N. Fathi, N. Rezaei // Cell Biol Int. –2020. – Vol. 44, №9. – P. 1792-1797.
73. Gansevoort, R.T. CKD is a key risk factor for COVID-19 mortality / R.T. Gansevoort, L.B. Hilbrands // Nat Rev Nephrol. – 2020. – Vol. 16, №12. – P. 705-706.
74. HIV and COVID-19 Co-Infection: Epidemiology, Clinical Characteristics, and Treatment / D. Basoulis, E. Mastrogianni, P.M. Voutsinas, M. Psychogiou // Viruses. – 2023. – Vol. 15, №2. URL: <https://www.mdpi.com/1999-4915/15/2/577> (дата обращения 09.04.2023).
75. HIV infection and COVID-19: risk factors for severe disease / N. Etienne, M. Karmochkine, L. Slama, et al. // AIDS. – 2020. – Vol. 34, №12. – P. 1771-1774.
76. HIV status alters disease severity and immune cell responses in Beta variant SARS-CoV-2 infection wave / F. Karim, I. Gazy, S. Cele, et al. // Elife. – 2021. – Vol. 10. URL: <https://elifesciences.org/articles/67397> (дата обращения 09/04/2023).



77. Human immunodeficiency virus and mortality from coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis / T.I. Hariyanto, J. Rosalind, K. Christian, A. Kurniawan // *South Afr J HIV Med.* – 2021. – Vol. 22, №1. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8063497/> (дата обращения 25.05.2023).
78. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection / Ju, B., Zhang, Q., Ge, J. et al. // *Nature.* – 2020. – Vol. 584, №7819. – P. 115-119.
79. Human parainfluenza virus evolution during lung infection of immunocompromised individuals promotes viral persistence / A.L. Greninger, K. Rybkina, M.J. Lin, et al. // *J Clin Invest.* – 2021. – Vol. 131, №23. URL: <https://www.jci.org/articles/view/150506/pdf> (дата обращения 09.04.2023).
80. Immune deficiency is a risk factor for severe COVID-19 in people living with HIV / C. Hoffmann, J.L. Casado, G. Härter, et al. // *HIV Med.* – 2021. – Vol. 22, №5. – P. 372-378.
81. Immunologic Interplay Between HIV/AIDS and COVID-19: Adding Fuel to the Flames? / M. Augello, V. Bono, R. Rovito, C. Tincati, et al. // *Curr HIV/AIDS Rep.* – 2023. – Vol. 20, №2. – P. 51-75.
82. Incidence and Severity of COVID-19 in HIV-Positive Persons Receiving Antiretroviral Therapy: A Cohort Study / J. Del Amo, R. Polo, S. Moreno, et al. // *Ann Intern Med.* – 2020. – Vol. 173, №7. – P. 536-541.
83. Increased Risk of Hospitalization and Death in Patients with COVID-19 and Pre-existing Noncommunicable Diseases and Modifiable Risk Factors in Mexico / D.R. Hernández-Galdamez, M.Á. González-Block, D.K. Romo-Dueñas, et al. // *Arch Med Res.* – 2020. – Vol. 51, №7. – P. 683-689.
84. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach / A.A.T. Naqvi, K. Fatima, T. Mohammad, et al. // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* – 2020. – Vol. 1866, №10 URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092544392030226X> (дата обращения 15.06.2023).

85. Jiang, S. Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses / S. Jiang, C. Hillyer, L. Du // *Trends Immunol.* – 2020. – Vol. 41, №5. – P. 355-359.
86. Long-Term Shedding of Influenza Virus, Parainfluenza Virus, Respiratory Syncytial Virus and Nosocomial Epidemiology in Patients with Hematological Disorders / N. Lehnert, J. Tabatabai, C. Prifert, et al. // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, №2. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0148258> (дата обращения 25.05.2023).
87. Lower probability of persistence of total anti-SARS-CoV-2 antibodies after COVID-19 among people living with HIV / J. Macías, M. Fernández-Fuertes, N. Oliver, et al. // *Clin Microbiol Infect.* – 2022. – Vol. 28, №5. – P. 755-756.
88. Mousavi, T. Association of Hospitalization Rate, Mortality, and CD4 T Cell Count with Comorbidity of COVID-19 and HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis / T. Mousavi, M. Moosazadeh // *AIDS Res Hum Retroviruses.* – 2023. – Vol. 39, №7. – P. 332-339.
89. Obesity: A critical risk factor in the COVID-19 pandemic / S. Kwok, S. Adam, J.H. Ho, et al. // *Clin Obes.* – 2020. – Vol. 10, №6. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cob.12403> (дата обращения 09.04.2023).
90. Omicron variant: Current insights and future directions / R. Rana, R. Kant, R.S. Huiem, et al. // *Microbiol Res.* – 2022. – Vol. 265, №127204. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944501322002440?via%3Di> hub (дата обращения 28.06.2023).
91. One case of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a patient co-infected by HIV with a low CD4+ T-cell count / M. Wang, L. Luo, H. Bu, H. Xia // *Int J Infect Dis.* – 2020. – Vol. 96. P. 148-150.
92. Otifi, H.M. Endothelial Dysfunction in Covid-19 Infection / H.M. Otifi, B.K. Adiga // *Am J Med Sci.* – 2022. – Vol. 363, №4. – P. 281-287.

93. Outcomes Among HIV-Positive Patients Hospitalized With COVID-19 / S. Karmen-Tuohy, P.M. Carlucci, F.N. Zervou, et al. // *J Acquir Immune Defic Syndr.* – 2020. – Vol. 85, №1. – P. 6-10.
94. Outcomes of Immunocompromised Adults Hospitalized With Laboratory-confirmed Influenza in the United States, 2011–2015 / J.P. Collins, A.P. Campbell, K. Openo, et al. // *Clin Infect Dis.* – 2020. – Vol. 70, №10. – P. 2121-2130.
95. Patel, R.H. COVID-19 in a patient with HIV infection / R.H. Patel, P.M. Pella // *J Med Virol.* – 2020. – Vol. 92, №11. – P. 2356-2357.
96. People living with HIV easily lose their immune response to SARS-CoV-2: result from a cohort of COVID-19 cases in Wuhan, China / Y. Liu, Y. Xiao, S. Wu, et al. // *BMC Infect Dis.* – 2021. – Vol. 21, №1. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8485113/pdf/12879\\_2021\\_Article\\_6723.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8485113/pdf/12879_2021_Article_6723.pdf) (дата обращения 16.05.2023).
97. Persistence of SARS-CoV-2-specific AB response in HIV+ individuals on art / S. Pallikkuth, M. Sharkey, L. Beauchamps, et al. // *Topics in Antiviral Medicine.* – 2021. – Vol. 29, №1. – P. 88.
98. Persistent Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection With accumulation of mutations in a patient with poorly controlled Human Immunodeficiency Virus infection / T.G. Maponga, M. Jeffries, H. Tegally, et al. // *Clin Infect Dis.* – 2023. – Vol. 76, №3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9278209/pdf/ciac548.pdf> (дата обращения 16.05.2023).
99. Phan, T. Genetic diversity and evolution of SARS-CoV-2 / T. Phan // *Infect Genet Evol.* – 2020. – Vol. 81, №104260. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134820300915?via%3Dihub> (дата обращения 25.06.2023).
100. Pneumocystis pneumonia, a COVID-19 mimic, reminds us of the importance of HIV testing in COVID-19 / S. Kelly, L. Waters, M. Cevik, et al. // *Clin Med (Lond).* – 2020. – Vol. 20, №6. – P. 590-592.

101. Predicting Infectious Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 From Diagnostic Samples / J. Bullard, K. Dust, D. Funk, et al. // *Clin Infect Dis.* – 2020. – Vol. 71, №10. – P. 2663-2666.

102. Predictors of in-hospital mortality in HIV-infected patients with COVID-19 / V. Moreno-Torres, C. de Mendoza, M. Martínez-Urbistondo, et al. // *QJM.* – 2023. – Vol. 116, №1. – P. 57-62.

103. Prolonged influenza virus shedding and emergence of antiviral resistance in immunocompromised patients and ferrets / E. van der Vries, K.J. Stittelaar, G. van Amerongen, et al. // *PLoS Pathog.* – 2013. – Vol. 9, №5 URL; <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1003343> (дата обращения 28.06.2023).

104. Prolonged SARS-CoV-2 viral shedding in patients with solid tumours and associated factors / J. Rogado, P. Gullón, B. Obispo, et al. // *Eur J Cancer.* – 2021. – Vol. 148. – P. 58-60.

105. Prolonged viral shedding and new mutations of COVID-19 could complicate the control of the pandemic / C.F. Chen, T.Y. Tsai, C.H. Yu, et al. // *Access Microbiol.* – 2020. – Vol. 2, №7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7497832/> (дата обращения 10.05.2023).

106. Prolonged viral shedding of SARS-CoV-2 in an immunocompromised patient / Y. Nakajima, A. Ogai, K. Furukawa, et al. // *J Infect Chemother.* – 2021. – Vol. 27, №2. – P. 387-389.

107. Quah, P. Mortality rates of patients with COVID-19 in the intensive care unit: a systematic review of the emerging literature / P. Quah, A. Li, J. Phua. // *Crit Care.* – 2020. – Vol. 24 (1), №285. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7271132/pdf/13054\\_2020\\_Article\\_3006.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7271132/pdf/13054_2020_Article_3006.pdf) (дата обращения 28.06.2023).

108. Recovery of drug-resistant influenza virus from immunocompromised patients: a case series / M.G. Ison, L.V. Gubareva, R.L. Atmar, J. Treanor, et al. // *J Infect Dis.* – 2006. – Vol. 193, №6. – P. 760-764.

109. Relationship of SARS-CoV-2-specific CD4 response to COVID-19 severity and impact of HIV-1 and tuberculosis coinfection / Riou C, du Bruyn E, Stek C, et al. // *J Clin Invest.* – 2021. – Vol. 131, №12 URL: <https://www.jci.org/articles/view/149125/pdf> (дата обращения 16.06.2023).
110. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / Jiang, F., Deng, L., Zhang, L. et al. // *J Gen Intern Med.* – 2020. – Vol. 35, №5. – P. 1545-1549.
111. Risk Factors for COVID-19 Mortality Among People Living with HIV: A Scoping Review / K. Varshney, P. Ghosh, H. Stiles, R. Iriowen. // *AIDS Behav.* –2022. – Vol. 26, №7. P. 2256-2265.
112. Risk factors for mortality among COVID-19 patients / O. Albitar, R. Ballouze, J.P. Ooi, et al. // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2020. – Vol. 166. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7332436/> (дата обращения 09.04.2023).
113. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review / Y.D. Gao, M. Ding, X. Dong, et al. // *Allergy.* – 2021. – Vol. 76, №2. – P. 428-455.
114. Risk of adverse coronavirus disease 2019 outcomes for people living with HIV / M.M. Mellor, A.C. Bast, N.R. Jones, et al. // *AIDS.* – 2021. – Vol. 35, №4. URL: [https://journals.lww.com/aidsonline/fulltext/2021/03150/risk\\_of\\_adverse\\_coronavirus\\_disease\\_2019\\_outcomes.1.aspx](https://journals.lww.com/aidsonline/fulltext/2021/03150/risk_of_adverse_coronavirus_disease_2019_outcomes.1.aspx) (дата обращения 29.06.2023).
115. Sarkar, S. Convalescent plasma is a clutch at straws in COVID-19 management! A systematic review and meta-analysis / S. Sarkar, K.D. Soni, P.Khanna // *J Med Virol.* –2021. – Vol. 93, №2. – P. 1111-1118.
116. SARS-CoV-2 D614G spike mutation increases entry efficiency with enhanced ACE2-binding affinity / S. Ozono, Y. Zhang, H. Ode, et al. // *Nat Commun.* – 2021. – Vol. 12 <https://www.nature.com/articles/s41467-021-21118-2#citeas> (дата обращения 28.06.2023).

117. SARS-CoV-2 escape from cytotoxic T cells during long-term COVID-19 / O.V. Stanevich, E.I. Alekseeva, M. Sergeeva, et al. // *Nat Commun.* – 2023. – Vol. 14, №149. URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-34033-x> (дата обращения 27.06.2023).

118. SARS-CoV-2 infection in HIV-infected patients: potential role in the high mutational load of the Omicron variant emerging in South Africa / K.R. Tarcsai, O. Corolciuc, A. Tordai, J. Ongrádi // *Geroscience.* – 2022. – Vol. 44, №5. – P. 2337-2345.

119. SARS-CoV-2 intrahost evolution in immunocompromised patients in comparison with immunocompetent populations after treatment / A.S. Ahmadi, S. Zadheidar, K. Sadeghi, et al. // *J Med Virol.* – 2023. – Vol. 95, №6. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.28877> (дата обращения 03.08.2023).

120. SARS-CoV-2 neutralizing antibody responses are more robust in patients with severe disease / P. Wang, L. Liu, M.S. Nair, et al. // *Emerg Microbes Infect.* – 2020. – Vol.9, № 1. – P. 2091-2093.

121. SARS-CoV-2 productively infects primary human immune system cells in vitro and in COVID-19 patients / M.C. Pontelli, Í.A. Castro, R.B. Martins, et al. // *J Mol Cell Biol.* – 2022. – Vol. 14, №4. URL: <https://academic.oup.com/jmcb/article/14/4/mjac021/6572370?login=false> (дата обращения 28.06.2023).

122. SARS-CoV-2 prolonged infection during advanced HIV disease evolves extensive immune escape / S. Cele, F. Karim, G. Lustig, et al. // *Cell Host Microbe.* – 2022. – Vol. 30, №2. – P. 154-162.

123. SARS-CoV-2 proteome microarray for global profiling of COVID-19 specific IgG and IgM responses / H.W. Jiang, Y. Li, H.N. Zhang, et al. // *Nat Commun.* – 2020. – Vol. 11, №1. URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-17488-8#citeas> (дата обращения 09.04.2023).

124. SARS-CoV-2 seroprevalence, and IgG concentration and pseudovirus neutralising antibody titres after infection, compared by HIV status: a matched

case-control observational study / M.A. Spinelli, K.L. Lynch, C. Yun, et al. // *Lancet HIV*. – 2021. – Vol. 8, №6. URL: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2352-3018%2821%2900072-2> (дата обращения 29.03.2023).

125. SARS-CoV-2 spike-protein D614G mutation increases virion spike density and infectivity / L. Zhang, C.B. Jackson, H. Mou, et al. // *Nat Commun*. – 2020. – Vol. 11, №1. URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-19808-4> (дата обращения 27.03.2023).

126. SARS-CoV-2 Variants in Patients with Immunosuppression / L. Corey, C. Beyrer, M.S. Cohen, et al. // *N Engl J Med*. – 2021. – Vol. 385, №6. – P. 562-566.

127. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis / M. Cevik, M. Tate, O. Lloyd, et al. // *Lancet Microbe*. – 2021. – Vol. 2, №1. URL: [https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247\(20\)30172-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(20)30172-5/fulltext) (дата обращения 30.06.2023).

128. SARS-CoV-2-specific T cell and humoral immunity in individuals with and without HIV in an African population: a prospective cohort study / O. Ngalamika, S.J. Lidenge, M.C. Mukasine, et al. // *Int J Infect Dis*. – 2023. – Vol. 127. – P. 106-115.

129. Severity and mortality of COVID-19 infection in HIV-infected individuals: Preliminary findings from Iran / S. Eybpoosh, M. Afshari, A.A. Haghdoost, et al. // *Med J Islam Repub Iran*. – 2021. – Vol. 35. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8236086/> (дата обращения 10.05.2023).

130. Sex, age, and hospitalization drive antibody responses in a COVID-19 convalescent plasma donor population / S.L. Klein, A. Pekosz, H.S. Park, et al. // *J Clin Invest*. – 2020. – Vol. 130, №11. – P. 6141-6150.

131. Sharing CD4+ T Cell Loss: When COVID-19 and HIV Collide on Immune System / X. Peng, J. Ouyang, S. Isnard, et al. // *Front Immunol*. – 2020. –

Vol. 11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7770166/pdf/fimmu-11-596631.pdf> (дата обращения 28.06.2023).

132. Sharov, K.S. HIV/SARS-CoV-2 co-infection: T cell profile, cytokine dynamics and role of exhausted lymphocytes / K.S. Sharov // *Int J Infect Dis.* – 2021. – Vol. 102. P. 163-169.

133. Significant association between HIV infection and increased risk of COVID-19 mortality: a meta-analysis based on adjusted effect estimates / X. Han, H. Hou, J. Xu, J. Ren, et al. // *Clin Exp Med.* – 2023. – Vol. 23, №3. – P. 689-700.

134. Similar Antibody Responses Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Individuals Living Without and With Human Immunodeficiency Virus on Antiretroviral Therapy During the First South African Infection Wave / J. Snyman, S.H. Hwa, R. Krause, et al. // *Clin Infect Dis.* – 2022. – Vol. 75, №1 URL: <https://academic.oup.com/cid/article/75/1/e249/6362722?login=true> (дата обращения 30.06.2023).

135. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness and neutralization susceptibility / Plante JA, Liu Y, Liu J, et al. // *Nature.* – 2021. – Vol. 592, №7852. – P. 116-121.

136. Surrogate test performance for SARS-CoV-2 neutralizing antibodies (nAbs) for convalescent plasma (CCP): How useful could they be? / S. Wendel, R. Fachini, R. Fontão-Wendel et al. // *Transfusion*, Vol. 61, №12. - P. 3455–3467.

137. Suwanwongse, K. Clinical features and outcome of HIV/SARS-CoV-2 coinfecting patients in The Bronx, New York city / K. Suwanwongse, N. Shabarek // *J Med Virol.* – 2020. – Vol. 92, №11. – P. 2387-2389.

138. The clinical outcomes of COVID-19 in HIV-positive patients: A systematic review of current evidence / S. SeyedAlinaghi, A. Karimi, M. MohsseniPour, et al. // *Immun Inflamm Dis.* – 2021. – Vol. 9, № 4. – P. 1160-1185.

139. The COVID-19 Infection in Italy: A Statistical Study of an Abnormally Severe Disease / G. De Natale, V. Ricciardi, G. De Luca, et al. // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9, №5. URL: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/5/1564> (дата обращения 24.04.2023).



140. The diagnostic challenge of pneumocystis pneumonia and COVID-19 co-infection in HIV / A.G.B. Broadhurst, U. Lalla, J.J. Taljaard, et al. // *Respirol Case Rep.* – 2021. – Vol. 9, №4 URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rcr2.725> (дата обращения 10.05.2023).

141. The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis With 611,583 Subjects / C. Bonanad, S. García-Blas, F. Tarazona-Santabalbina, et al. // *J Am Med Dir Assoc.* – 2020. – Vol. 21, №7. – P. 915-918.

142. The Impact of Mutations in SARS-CoV-2 Spike on Viral Infectivity and Antigenicity / Li Q, Wu J, Nie J, et al. // *Cell.* – 2020. – Vol. 182, №5. – P. 1284-1294.

143. The Longest Persistence of Viable SARS-CoV-2 With Recurrence of Viremia and Relapsing Symptomatic COVID-19 in an Immunocompromised Patient-A Case Study / Sepulcri C, Dentone C, Mikulska M, et al. // *Open Forum Infect Dis.* – 2021. – Vol. 8, №11 URL: <https://academic.oup.com/ofid/article/8/11/ofab217/6257145?login=false> (дата обращения 14.06.2023).

144. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts / M.J. Memoli, R. Athota, S. Reed, et al. // *Clin Infect Dis.* – 2014. – Vol. 58, №2. – P. 214-24.

145. Treatment of Coronavirus Disease 2019 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality / E.Salazar, P. A. Christensen, E. A. Graviss, et al. // *Am J Pathol.* – 2020. – Vol. 190, №11. – P. 2290-2303.

146. Unsuppressed HIV infection impairs T cell responses to SARS-CoV-2 infection and abrogates T cell cross-recognition / T. Nkosi, C. Chasara, A.O. Papadopoulos, et al. // *Elife.* – 2022. – Vol. 11. <https://elifesciences.org/articles/78374> (дата обращения 15.05.2023).

147. Viral coinfections in COVID-19 / P.S. Aghbash, N. Eslami, M. Shirvaliloo, H.B. Baghi. // *J Med Virol.* – 2021. – Vol. 93, №9. – P. 5310-5322.

148. Volz, E. Fitness, growth and transmissibility of SARS-CoV-2 genetic variants / E. Volz // Nat Rev Genet. – 2023. – Vol.10 URL: <https://www.nature.com/articles/s41576-023-00610-z> (дата обращения 25.06.2023).

149. Weiss, P. Murdoch DR. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. / P. Weiss, DR Murdoch // Lancet. – 2020.– Vol.28, № 395(10229). - P. 1014 -1015.

150. WHO Global Clinical Platform for COVID-19. 2021. Clinical Features and Prognostic Factors of Covid-19 in People Living with HIV Hospitalized with Suspected or Confirmed SARS-CoV-2 Infection. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Clinical-HIV-2021.1> (дата доступа 28.06.2023).

151. WHO, 2023. URL: <https://covid19.who.int/> (дата обращения 09.08.2023)

152. WHO, 2023. URL: <https://covid19.who.int/region/euro/country/ru> (дата обращения 09.08.2023).

153. Within-host evolution of SARS-CoV-2 in an immunosuppressed COVID-19 patient as a source of immune escape variants. / S. Weigang, J. Fuchs, G. Zimmer, D. Schnepf // Nat Commun. – 2021. - Vol. 4, №12. URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-26602-3> (дата обращения 30.06.2023).