

Обзоры и лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Нагибина М.В.¹, Смирнов Н.А.², Бессараб Т.П.², Мартынова Н.Н.³, Мазус А.И.²,
Краснова С.В.³, Тишкевич О.А.³, Тугланова Б.М.²

АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ COVID-19 У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ ПО ДАННЫМ ИНФЕКЦИОННОГО СТАЦИОНАРА ГОРОДА МОСКВЫ

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»
Минздрава России, 127473, Москва, Россия

²Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом Департамента здравоохранения города Москвы,
105275, Москва, Россия

³ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2 Департамента здравоохранения города Москвы», 105275, Москва,
Россия

Течение двух пандемий (синдемия) — COVID-19/ВИЧ — продемонстрировало синергическое влияние SARS-CoV-2 и HIV на организм человека. Цель исследования: выявление особенностей диагностики, течения, лечения и исходов коронавирусной инфекции (COVID-19) у ВИЧ-инфицированных пациентов, госпитализированных в инфекционный стационар. Материал и методы. Проведен анализ ретроспективных данных 1250 больных с коинфекцией COVID-19/ВИЧ, госпитализированных в 2021 г. в ГБУЗ «ИКБ №2 ДЗМ». Для уточнения диагноза и степени тяжести состояния проводилась лабораторная и инструментальная диагностика. Статистическую обработку выполняли с использованием программ Excel (Microsoft) и StatTech v. 1.2.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты проведенных исследований 1250 больных коинфекцией показали, что ВИЧ-инфекция не влияет на риск заражения SARS-CoV-2, в то же время ключевыми предикторами, обуславливающими высокую летальность при COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции, являются возраст старше 55 лет, отсутствие приверженности к регулярному диспансерному наблюдению и приему антиретровирусной терапии (АРТ), выраженный иммунодефицит ($CD4^+ < 200/\text{мкл}^{-1}$), сопутствующая патология (хронический вирусный гепатит С, цирроз печени, поражение сердечно-сосудистой системы) и комбинация SARS-CoV-2 с различными оппортунистическими патогенами. Поздняя диагностика ВИЧ-инфекции способствует в дальнейшем более тяжелому течению и неблагоприятному исходу COVID-19 у ВИЧ-инфицированных пациентов. Взвешивание потенциальных рисков и пользы в отношении каждого конкретного больного показало, что применение биологической терапии у больных коинфекцией рекомендуется только после определения показателей иммунного статуса. К положительно влияющим факторам в отношении коинфекции SARS-CoV-2/HIV можно отнести вакцинацию ВИЧ-инфицированных пациентов от COVID-19, которая показывает наибольшую эффективность у лиц, получающих АРТ, с количеством $CD4^+ \geq 350/\text{мкл}^{-1}$, таким образом предотвращая заражение, снижая риск тяжелого течения заболевания и уменьшая частоту госпитализации и смертность.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; вирус иммунодефицита человека; ВИЧ-инфекция; антиретровирусная терапия; РНК-пневмония; оппортунистические заболевания; биологическая терапия; вакцинация.

Для цитирования: Нагибина М.В., Смирнов Н.А., Бессараб Т.П., Мартынова Н.Н., Мазус А.И., Краснова С.В., Тишкевич О.А., Тугланова Б.М. Анализ течения и исходов COVID-19 у ВИЧ-инфицированных пациентов по данным инфекционного стационара города Москвы. *Клиническая медицина*. 2023;101(2–3):93–100. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-2-3-93-100>

Для корреспонденции: Нагибина Маргарита Васильевна — e-mail: infector03@gmail.com

**Nagibina M.V.¹, Smirnov N.A.², Bessarab T.P.², Martynova N.N.³, Mazus A.I.³,
Krasnova S.V.³, Tishkevich O.A.³, Tuglanova B.M.²**

ANALYSIS OF THE COURSE AND OUTCOMES OF COVID-19 IN HIV INFECTED PATIENTS ACCORDING TO THE INFECTIOUS DISEASES' HOSPITAL OF MOSCOW

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
127473, Moscow, Russia

²Moscow City Center for the Prevention and Control of AIDS of the Department of Health of the City of Moscow, 105275,
Moscow, Russia

³Infectious Clinical Hospital No. 2 of the Department of Health of the City of Moscow, 105275, Moscow, Russia

The course of two pandemics (syndemic) — HIV & COVID-19, demonstrated the synergistic effect of SARS-CoV-2 & HIV on the human body. The aim of the study was to identify the features of diagnosis, course, treatment and outcomes of coronavirus infection (COVID-19) in HIV infected patients admitted to an infectious hospital. Materials and methods: the retrospective data of 1,250 patients with COVID-19/HIV coinfection admitted to ICH No. 2 in Moscow in 2021 have been analyzed. Laboratory and instrumental diagnostics were carried out to clarify the diagnosis and severity of the condition. Statistical processing was performed using Excel (Microsoft) and StatTech v. 1.2.0 software. The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

The results of the conducted studies of 1,250 patients with coinfection have shown that HIV infection does not affect the risk of contracting SARS-CoV-2, and at the same time, the key predictors that cause high mortality in COVID-19 against the background of HIV infection are age over 55, avoidance of regular checkups and antiretroviral therapy (ART), severe

immunodeficiency ($CD4^+ < 200 \mu l^{-1}$), concomitant pathology (HCV, liver cirrhosis, damage to the cardiovascular system) and a combination of SARS-CoV-2 with various opportunistic pathogens. Late diagnosis of HIV infection contributes to a more severe course and unfavorable outcome of COVID-19 in HIV infected patients in the future. Counting the potential cost and benefits for each individual patient has proved that the use of biological therapy in patients with coinfection is recommended only after monitoring the immunological status indicators. Beneficial effect factors in relation to HIV/SARS-CoV-2 coinfection include vaccination of HIV infected patients against COVID-19, which shows the greatest effectiveness in people receiving ART, with the amount of $CD4^+ \geq 350 \mu l^{-1}$, thus preventing infection, reducing the risk of severe disease and the frequency of hospitalization and mortality rate.

Key words: COVID-19; SARS-CoV-2; HIV infection; ART; HIV RNA; pneumonia; opportunistic pathogens; biological therapy; vaccination.

For citation: Nagibina M.V., Smirnov N.A., Bessarab T.P., Martynova N.N., Mazus A.I., Krasnova S.V., Tishkevich O.A., Tuglanova B.M. Analysis of the course and outcomes of COVID-19 in HIV infected patients according to the infectious diseases' hospital of Moscow. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(2–3):93–100. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-2-3-93-100>

For correspondence: Nagibina Margarita Vasilyevna — e-mail: infector03@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 27.09.2022

С конца 2019 г. в Китае зарегистрирован подъем заболеваемости неизвестной ранее коронавирусной инфекции (COVID-19), которая быстро распространилась по всему миру и была включена в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих [1].

На 02.05.2022 г. COVID-19 переболело 513 670 102, умерло 6 262 095 человек, летальность составила 2,4–12,3% [2, 3]. Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), учитывая непрерывную изменчивость SARS-CoV-2 и высокую контагиозность, по-прежнему является одной из основных глобальных проблем общественного здравоохранения во всем мире.

В настоящее время эпидемиологами отмечается течение двух пандемий (синдемия) — ВИЧ-инфекции (HIV) и COVID-19, оказывающих синергическое влияние на организм [4]. По данным на 01.11.2021 г., в России выявлено 780 813 человек с подтвержденным диагнозом «ВИЧ-инфекция» и смертность на 100 тыс. населения составляет 12,6 [5]. В 17 регионах России (в том числе в Москве и Московской области) с максимальным количеством заболевших COVID-19 отмечалось одновременно и лидерство по абсолютному числу зарегистрированных случаев выявления ВИЧ-инфекции, в связи с чем обсуждение проблемы коинфекции HIV/SARS-CoV-2 особенно актуально [6]. Распространение COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием квалифицированной медицинской помощи больным, в том числе и при коинфекции — HIV/SARS-CoV-2. Проведенный анализ ряда исследований показал, что лица с ВИЧ-инфекцией, находящиеся на антиретровирусной терапии (АРТ) с физиологическим количеством $CD4^+$ -лимфоцитов ($CD4^+$) и минимальной вирусной нагрузкой (ВН), не подвергаются большому риску развития COVID-19 и не имеют большей вероятности развития у них тяжелого течения болезни [6, 7]. В большинстве выявленных случаев коинфекции HIV/SARS-CoV-2 сообщается о более молодом возрасте больных, чем в группе ВИЧ-негативных пациентов с COVID-19 [8].

Приоритетным направлением для выявления дифференциальных различий, разработки эффективных методов лечения и профилактики осложнений является из-

учение патогенеза болезни. Проведенные исследования в изучении патогенеза COVID-19 установили, что наиболее значимыми в тяжелом течении болезни являются продолжительная виремия и недостаток ряда фракций Т-лимфоцитов, отвечающих за регуляцию иммунного ответа, на фоне чего формируется неконтролируемый выброс провоспалительных цитокинов («цитокиновый шторм») [9]. При ВИЧ-инфекции хроническое повреждение $CD4^+$ чаще всего наблюдается за счет прямого лизирующего действия вируса на иммунные клетки. Некоторое сходство в механизмах действия на организм HIV и SARS-CoV-2 обуславливает их синергическое взаимодействие при коинфекции HIV/SARS-CoV-2, когда неблагоприятные факторы при данных заболеваниях накладываются друг на друга и кумулятивный негативный эффект многократно возрастает [10]. У больных ВИЧ-инфекцией дефицит Т-клеточной лимфоцитарной активности (лимфопения) «сенситизирует» организм к проникновению и размножению SARS-CoV-2 и иммунный ответ на него может быть замедленным и/или неполноценным [11].

По данным ряда исследователей установлено, что наличие выраженной иммуносупрессии, коморбидных состояний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, хронические заболевания легких, ожирение и сахарный диабет, может отягощать течение COVID-19 [4, 8, 12].

В доступной медицинской литературе имеются единичные сообщения о клиническом течении коинфекции HIV/SARS-CoV-2, однако представленные данные носят описательный характер и достаточно противоречивы в разных источниках. В литературе нет исчерпывающих данных о течении коинфекции HIV/SARS-CoV-2 на фоне иммунодефицита, не установлена зависимость от его выраженности, не выявлены особенности клинической картины, проблемы диагностики и лечения, в том числе эффективность применения биологической терапии, не изучены исходы сочетанного заболевания, а также влияние вакцинации ВИЧ-инфицированных от COVID-19.

Цель исследования. Выявление особенностей диагностики, течения, лечения и исходов коронавирусной инфекции (COVID-19) у ВИЧ-инфицированных пациентов, госпитализированных в инфекционный стационар.

Материал и методы

За период январь–декабрь 2021 г. проведен анализ ретроспективных данных по медицинским картам стационарных 1250 больных, имевших сочетанную патологию COVID-19/ВИЧ-инфекция, госпитализированных в ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы» (главный врач — канд. мед. наук С.В. Краснова) (ИКБ № 2). Для уточнения диагноза и степени тяжести состояния проводилась лабораторная и инструментальная диагностика. ВИЧ-инфекция диагностировалась на основании положительного результата исследования крови методом иммунного блоттинга. COVID-19 диагностировался на основании обнаружения РНК SARS-CoV-2 в мазках из носо-/ротоглотки методом ПЦР и/или данных компьютерной томографии легких (КТ), где выявлялись характерные интерстициальные изменения по типу «матового стекла» разной степени интенсивности. Анализировались возраст, пол, данные анамнеза (сроки заболевания, сопутствующая патология), объективного обследования (тяжесть течения, сатурация), результаты КТ органов грудной клетки, рутинных лабораторных исследований крови (общий анализ крови, С-реактивный белок (СРБ), коагулограмма), режимы кислородной поддержки, исходы лечения. А также определялись ВН ВИЧ в крови и иммунный статус (ИС). Состояние тяжести пациентов COVID-19 при поступлении оценивали по шкале NEWS-2 (National Early Warning Score) [13]. Мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ, КТ) органов грудной клетки выполняли на компьютерном томографе SOMATOM Definition AS, 128 срезов (Siemens).

Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и экстенсивных показателей. Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка и критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении признака рассчитывали среднюю величину (М) и стандартное отклонение (SD), границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественных данных определяли медиану (Me), 25% и 75% квартили (Q1; Q3). Статистическую обработку выполняли с использованием программ Excel (Microsoft) и StatTech v. 1.2.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

За 2021 г. в ИКБ № 2 госпитализировано 1250 больных с сочетанным диагнозом COVID-19/ВИЧ-инфекция, что составило 11,5% от общего числа госпитализированных с COVID-19 (10 835 пациентов). COVID-19 был основным диагнозом у 684 (54,7%) больных (при этом ВИЧ-инфекция установлена как сопутствующая патология), у остальных 45,3% пациентов диагностировалась коинфекция HIV/SARS-CoV-2. При этом мужчины преобладали во всех возрастных категориях — 66,4% (829 пациентов), а в возрасте 45–59 лет мужчин и женщин было практически поровну 54 и 46%. Возраст пациентов находился в пределах от 18 до 73 лет (средний воз-

раст $43,1 \pm 7,2$ года), значительная часть больных была от 35 до 54 лет — 956 (76,5%) пациентов (табл. 1).

Как видно из табл. 1, меньше всего больных коинфекцией было в возрастной категории до 25 лет (0,6%) и старше 55 лет 10,2%.

У 1035 (82,8%) больных коинфекцией была выделена РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР при поступлении, у остальных COVID-19 диагностировался на основании характерных клинических, эпидемиологических и рентгенологических данных (выявление интерстициального поражения легких на КТ по типу «матового стекла» разной степени интенсивности).

Большинство из госпитализированных — 965 (77,2%) пациентов — состояли на диспансерном учете по ВИЧ-инфекции и наблюдались в Московском городском центре профилактики и борьбы со СПИДом (МГЦ СПИД) 737 (59%) и 228 (18,2%) в других территориальных центрах СПИДа. Знали о ВИЧ-статусе, но не наблюдались 146 (11,7%) больных, причем длительность ВИЧ-инфекции у них составляла от 3 до 12 лет ($5,7 \pm 3,5$ года); у 139 (11,1%) пациентов ВИЧ-инфекция была выявлена впервые при госпитализации.

712 (57%) пациентов принимали АРТ и продолжили ее прием при госпитализации, 187 (15%) пациентам АРТ была впервые назначена в стационаре.

После проведенного анализа распределения больных коинфекцией по стадиям ВИЧ-инфекции следует отметить, что пациентов в 3-й (субклинической) стадии ВИЧ-инфекции было меньшинство — 350 (28,0%), причем COVID-19 у большинства из них (96%) был основным диагнозом, а ВИЧ-инфекция диагностирована как сопутствующее заболевание. У 98% больных в 3-й стадии течение COVID-19 расценивалось как легкой и средней степени тяжести с благоприятным исходом заболевания. Основную же группу составили больные в 4-й (А, Б, В) стадии ВИЧ-инфекции — 900 (72%) пациентов, причем стадия 4В была у 463 (51,4%) больных. Тяжесть состояния у этих больных была обусловлена прогрессивным течением COVID-19 на фоне развития не менее тяжелых оппортунистических заболеваний, что, соответственно, неблагоприятно сказывалось на ходе течения COVID-19; в данной группе чаще исход был неблагоприятным (табл. 2).

Таблица 1

Распределение больных COVID-19/ВИЧ в зависимости от возраста и пола

Возраст, годы	Стационарное лечение <i>n</i> (%)		Всего
	мужчины	женщины	
18–24	4 (0,3)	3 (0,3)	7 (0,6)
25–34	91 (7,3)	68 (5,4)	159 (12,7)
35–44	465 (37,2)	150 (12)	615 (49,2)
45–54	196 (15,7)	145 (11,6)	341 (27,3)
55–59	33 (2,6)	32 (2,6)	65 (5,2)
Старше 60	40 (3,2)	23 (1,8)	63 (5,0)
Итого	829 (66,3)	421 (33,7)	1 250 (100)

Таблица 2

Стадия ВИЧ-инфекции у больных коинфекцией COVID-19/ВИЧ

Стадия ВИЧ-инфекции	Пациенты отделений ИКБ № 2, <i>n</i>	%
3-я	350	28,0
4А	217	17,4
4Б	219	17,5
4В	464	37,1
Итого	1250	100

В ранние сроки болезни (на 1-й неделе) в стационар поступило 682 (54,6%) больных, на 2–3-й — 432 (34,6%), позже 4-й недели от начала болезни — 136 (10,8%) пациентов. Анализ клинических проявлений и исхода COVID-19 у больных коинфекцией HIV/SARS-CoV-2 показал, что они в целом не отличались от таковых в популяции, что согласуется и с данными литературы [14].

Проведенный анализ клинической симптоматики выявил, что у больных коинфекцией HIV/SARS-CoV-2 отмечались слабость (100%); лихорадка ($t > 38,0$ °C), которая регистрировалась у 85,5% больных коинфекцией при поступлении, причем у большинства из них (68%) она была достаточно длительной, от 5 до 32 ($15,8 \pm 3,4$) дней; одышка (73,8%), которая медленно прогрессировала от 5 до 13 ($8,5 \pm 2,1$) дней; кашель (72,8%); потеря обоняния и/или вкуса (66,3%); боль в груди (48,7%); головная боль (46,3%); миалгии и артралгии (41,1%).

При поступлении состояние больных коинфекцией HIV/SARS-CoV-2 по шкале NEWS-2 расценивалось как тяжелое у 683 (54,6%) пациентов и как средней тяжести — у 567 (45,4%) больных.

Тяжесть состояния определялась в том числе выраженностью поражения легких по данным КТ. На рентгенограмме у 968 (77,4%) больных при поступлении в стационар выявлялась картина двустороннего интерстици-

ального поражения в легких по типу «матового стекла» различной интенсивности. Степень поражения легких у больных коинфекцией HIV/SARS-CoV-2 по данным КТ при поступлении и в динамике представлена в табл. 3.

Как видно из табл. 3, при поступлении больше всего было больных с поражением легких 2-й и 3-й степени интенсивности — 640 (66%) пациентов.

КТ 4 (21,5% случаев) выявлялось при госпитализации у большинства больных с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией (в 72% случаев), причем поступление в стационар у них было в 2,2 раза позднее, чем у пациентов, знающих о своем ВИЧ-статусе — $14,8 \pm 4,1$ дня (от 8 до 33 дней болезни) и $6,61 \pm 2,4$ дня (от 3 до 15 дней) соответственно ($p \leq 0,05$). При контрольном обследовании КТ в динамике на 6–10-й дни лечения отмечалось увеличение числа больных с прогрессированием интенсивности изменений в легких с 43,6% (КТ 3–4) до 55,2% ($p \leq 0,05$). К моменту выписки на фоне проведенного лечения картина в легких у большинства соответствовала КТ 1–2 (72,5%) ($p \leq 0,05$).

Оксигенотерапия проводилась у 1050 (84%) больных, из них у 25,7% больных применялась инвазивная вентиляция легких.

Большинство пациентов в возрастной группе старше 35 лет были госпитализированы в стационар в тяжелом состоянии. Из них только у 163 (23,8%) больных коинфекцией тяжесть состояния была обусловлена течением COVID-19 на фоне сопутствующих соматических заболеваний: гипертонической болезни — 130 (10,4%), ишемической болезни сердца — 41 (3,3%), сахарного диабета 2-го типа — 38 (3,1%), онкологической патологии — 35 (2,8%), хронического поражения легких — 65 (5,2%), почек — 15 (1,2%) и ожирения — 18 (1,4%). У 568 (45,4%) наблюдаемых пациентов в разном возрасте выявлялась патология печени. Из них чаще всего диагностировался хронический гепатит С (ХГС) — 535 (42,8%), реже хронический гепатит В (ХГВ) — у 13 (1,0%) и комбинированный ХГВ+С — у 20 (1,6%) больных. Диагноз цирроза

Таблица 3

Поражение легких у больных коинфекцией COVID-19/ВИЧ в стационаре по данным компьютерной томографии (при поступлении/в динамике)

Компьютерная томография органов грудной клетки	Степень поражения	Число больных	
		<i>n</i>	%
При поступлении (<i>n</i> = 68)	1-я	227	23,5
	2-я	319	32,9
	3-я	321	33,2
	4-я	101	10,4
На 6–10-й дни лечения (<i>n</i> = 661)	1-я	168	25,4
	2-я	128	19,3
	3-я	155	23,4
	4-я	210	31,8
На 10–17-й дни лечения (<i>n</i> = 506)	1-я	213	42,1
	2-я	154	30,4
	3-я	98	19,4
	4-я	41	8,1



Рис. 1. Частота сопутствующей патологии у госпитализированных пациентов с коинфекцией HIV/SARS-CoV-2 (%) (n = 1 250)

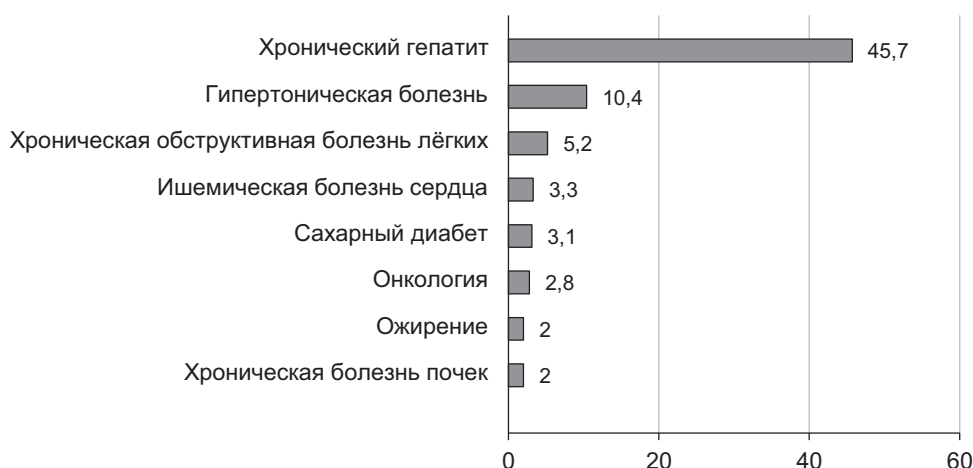


Рис. 2. ВИЧ-ассоциированные заболевания у больных коинфекцией HIV/SARS-CoV-2 (%)

печени установлен у 62 (4,9%) пациентов (рис. 1). Такая картина полностью соответствует общеизвестным наблюдениям относительно неблагоприятной фоновой патологии при COVID-19 [4, 8, 12, 13].

У 989 (79,1%) пациентов при госпитализации в стационар с коинфекцией HIV/SARS-CoV-2 диагностированы различные ВИЧ-ассоциированные оппортунистические заболевания, неблагоприятно влияющие на тяжесть состояния и течение болезни (рис. 2).

Оппортунистические заболевания диагностировались при дополнительных методах обследования (по показаниям — эзофагогастродуоденоскопия, фибробронхоскопия, магнитно-резонансная томография), верификация патогенов осуществлялась с помощью ПЦР при исследовании крови, мокроты, бронхоальвеолярного лаважа, ликвора. Из диаграммы на рис. 2 видно, что при коинфекции HIV/SARS-CoV-2 самой частой вторичной патологией при иммуносупрессии (практически у половины больных) были различные поражения легких — у 461 (46,6%) пациента: рецидивирующая бактериальная пневмония — у 297 (23,8%), пневмоцистная пневмония — у 150 (12%), туберкулез легких — у 14 (1,1%). Среди вторичных заболеваний с одинаковой частотой далее следуют цитомегаловирусная инфекция (19,1%) — как с наличием органических поражений у 140 (11,2%) пациентов, так и изолированно высокая вирусемия у 49 (3,9%); генерализованный кандидоз (18,7%) с поражением слизистой оболочки полости рта и пищевода — у 117 (9,4%) пациентов и легких — у 68 (5,4%). У 10,6% больных коинфекцией HIV/

SARS-CoV-2 выявлялись поражения ЦНС: менингоэнцефалит неуточненный — у 34 (2,7%), ВИЧ-энцефалит — у 32 (2,6%), токсоплазмоз головного мозга — у 30 (2,4%), криптококковый — у 6 (0,5%) и герпетический менингоэнцефалиты — у 3 (0,2%). Неопластические процессы были диагностированы у 3% больных, из них лимфопролиферативные заболевания у 16 (1,3%) и саркома Капоши — у 14 (1,1%). Иная нозология встречалась спорадически и составила не более 1,9%, в том числе — атипичный микобактериоз диагностирован у 17 (1,4%) и рак шейки матки у 2 (0,16%) пациентов.

Учитывая профиль стационара, определение в крови уровня CD4+ и ВН ВИЧ проводились всем пациентам. Проанализировав взаимосвязь тяжести течения, неблагоприятного прогноза коинфекции HIV/SARS-CoV-2 и ИС, установлено, что при выраженном иммунодефиците ($CD4+ < 200$ мкл⁻¹) у пациентов, не принимавших АРТ, чаще отмечалось тяжелое течение болезни (в 79% случаев), причем среди умерших доля пациентов с выраженным иммунодефицитом составила 90,6%, что подтверждает предположение о синергическом взаимодействии двух возбудителей HIV и SARS-CoV-2 на организм пациента и объясняет наличие широкого спектра ВИЧ-опосредованных заболеваний на фоне COVID-19 (табл. 4).

Из обследованных больных у 538 (в 43%, при отсутствии АРТ) уровень ВН РНК ВИЧ находился в пределах 55 000–1 966 000 копий в мл в основном при выраженной иммуносупрессии ($CD4+ < 200$ мкл⁻¹) в 48,2% случаев. Неопределяемая ВН ВИЧ имела место у 712 (57%)

Таблица 4

Распределение больных коинфекцией HIV/SARS-CoV-2 по тяжести течения в зависимости от иммунного статуса (n = 1250)

Тяжесть заболевания	CD4+ < 200 мкл ⁻¹	CD4+ 200–500 мкл ⁻¹	CD4+ > 500 мкл ⁻¹	Всего
Средняя, n (%)	156 (21)	209 (62)	135 (81)	500 (40)
Тяжелая, n (%)	589 (79)	129 (38)	32 (19)	750 (60)
Всего, n (%)	745 (100)	338 (100)	167 (100)	1 250 (100)

Таблица 5

Распределение больных коинфекцией HIV/SARS-CoV-2 в зависимости от иммунного статуса и вирусной нагрузки ВИЧ (n = 1 250)

Вирусная нагрузка	CD4+ < 200 мкл ⁻¹	CD4+ 200–500 мкл ⁻¹	CD4+ > 500 мкл ⁻¹	Всего
РНК ВИЧ (+), n (%)	359 (48,2)	155 (45,9)	24 (14,3)	538 (43)
РНК ВИЧ (–), n (%)	386 (51,8)	183 (54,1)	143 (85,7)	712 (57)
Всего, n (%)	745 (100)	338 (100)	167 (100)	1 250 (100)

пациентов, принимающих АРТ, из них у 85,7% количество CD4+ было >500 мкл⁻¹ (табл. 5).

Исследование крови у всех больных проводилось при поступлении и в динамике на фоне лечения (табл. 6). При госпитализации в общем анализе крови у 88% пациентов была выявлена лимфопения от $0,3 \times 10^9/\text{л}$ до $1,4 \times 10^9/\text{л}$ ($0,9 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$), средние показатели гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов находились в пределах физиологических значений. Отклонение показателей гемостаза было выявлено у 61% больных и проявлялось умеренным повышением уровней фибриногена и D-димера фибрина (D-дф). СРБ у всех пациентов был повышен более чем в 13 раз, что согласуется с данными литературы [14–16]. Из табл. 6 следует, что некоторые лабораторные показатели у больных коинфекцией HIV/SARS-CoV-2 в динамике достоверно отличались от показателей при поступлении. В частности имеется нарастание в 2 раза и более лейкоцитов с $6,08 \pm 3,55 \times 10^9/\text{л}$ до $18,95 \pm 2,38 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$), что, по всей видимости, можно расценить как присоединение бактериальной инфекции на фоне снижения выраженности воспалительного процесса, обусловленного SARS-CoV-2, на проводимом лечении (снижение уровня фибриногена, D-дф и СРБ). У пациентов в тяжелом состоянии отмечались анемия (90–105 г/л), лейкопения

(2,3–4,0%), тромбоцитопения $0,9–118 \times 10^9/\text{л}$. Динамическое снижение уровня лимфоцитов периферической крови у больных коинфекцией HIV/SARS-CoV-2, по всей видимости, связано с иммуносупрессией, обусловленной сочетанным влиянием на Т-клеточное звено SARS-CoV-2 и ВИЧ [10, 11, 17]. Надо заметить, что у 16 (53,3%) пациентов из 30 обследованных в ИС в динамике (до и после выявления COVID-19) отмечалось достоверное снижение уровня CD4+ на фоне коронавирусной инфекции, что подтверждает данные литературы о развитии абсолютной лимфопении при COVID-19 [6, 10, 18].

Лечение COVID-19 проводили согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», 14-я версия от 27.12.2021 г. Для лечения оппортунистических заболеваний применялись препараты согласно «Клиническим рекомендациям по лечению ВИЧ-инфекции у взрослых» [19].

В доступной литературе нет однозначных данных о применении таргетной терапии больным ВИЧ-инфекцией при заражении SARS-CoV-2. В некоторых исследованиях показано безопасное применение биопрепаратов до 8-го дня течения COVID-19 у ВИЧ-инфицированных пациентов при сохранном ИС [20]. По нашим дан-

Таблица 6

Лабораторные показатели больных коинфекцией HIV/SARS-CoV-2 при поступлении в стационар и в динамике лечения (n = 1250)

Лабораторные показатели	При поступлении		8–10-й дни лечения		p
	M ± SD/Me	95% ДИ/Q ₁ –Q ₃	M ± SD /Me	95% ДИ/Q ₁ –Q ₃	
Гемоглобин, г/л	135,9 ± 17,33	116–145	110,31 ± 18,2	93,91–118,02	p < 0,05
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,08 ± 3,55	5,20–11,25	18,95 ± 2,38	9,85–21,35	p < 0,01
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,83 ± 0,20	0,3–1,1	0,50 ± 0,04	0,12–1,28	p < 0,001
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	170,2 ± 41,1	118,58–235,64	179,07 ± 97,72	158,42–245,73	p > 0,05
СРБ, мг/л	93,51 ± 3,35	8,3–133,49	72,5 ± 3,51	3,10–12,45	p < 0,001
Фибриноген, г/л	4,68 ± 0,42	3,73–5,57	3,61 ± 0,23	3,03–4,24	p < 0,05
D-дф, нг/мл	1,9 ± 0,3	0,57–2,39	1,00 ± 0,22	0,71–3,14	p > 0,05

ным, иммунобиологическая терапия применялась у 81 (6,5%) больного с коинфекцией ВИЧ/SARS-CoV-2, из них 72 больным — в других неинфекционных стационарах; в дальнейшем после получения положительного результата анализа крови на ВИЧ 65% больных переводились в ИКБ № 2 в тяжелом состоянии. При анализе ИС данных пациентов было выявлено, что у 51 (70,8%) пациента уровень CD4⁺ составил < 200 клг⁻¹ и у 17 (23,6%) из них течение коинфекции HIV/SARS-CoV-2 закончилось летальным исходом при прогрессировании дыхательной и полиорганной недостаточности, что показывает неэффективность данной терапии при выраженной иммуносупрессии. Только 9 пациентам иммунобиологические препараты вводились в ИКБ № 2 при сохранном ИС на фоне АРТ.

Из числа пациентов с коинфекцией 1112 (89%) больных выписаны с улучшением, продолжительность госпитализации составила от 6 до 52 дней ($13,5 \pm 4,5$ дня). Количество дней, проведенных в стационаре: до 5 суток — 9,2% (115 больных), 6–14 суток — 36,6% (458 больных), 15–30 суток — 27,2% (340 больных), более 30 суток — 27% (337 больных). При крайне тяжелом течении болезни и летальном исходе в 75% случаев длительность госпитализации составила менее 5 сут.

После вакцинации от COVID-19 (Спутник-V) было госпитализировано 48 (3,8%) пациентов с коинфекцией HIV/SARS-CoV-2, что значительно меньше, чем таких же пациентов, находившихся на амбулаторном лечении. По клинко-лабораторным данным и КТ-картине в легких состояние по COVID-19 при поступлении у всех вакцинированных больных было средней тяжести. Причиной смерти 6 пациентов с вакцинацией в анамнезе (в пределах 6 мес.) послужили вторичные заболевания при ВИЧ-инфекции — церебральный токсоплазмоз, генерализованная ЦМВИ, пневмоцистная пневмония, генерализованные микозы. В 11% случаев (138 больных с сочетанной инфекцией) на 2–21-й дни лечения при явлениях острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) с дыхательной и полиор-

ганной недостаточностью наступил летальный исход, что в 3,6 раза превысило летальность пациентов с COVID-19 без ВИЧ-инфекции. В результате анализа летальных исходов, по данным ИКБ №2, при коинфекции были выявлены наиболее значимые предикторы неблагоприятного исхода заболевания, которые изложены в табл. 7.

Обсуждение

ВИЧ-инфекция в современном мире является одной из предотвратимых причин смерти, при которой наличие эффективных мер лечения и профилактики определяют ее высокую управляемость с позиций системы здравоохранения как в мировом, так и в государственном масштабе. Успешность борьбы с ВИЧ-инфекцией в большинстве случаев зависит от своевременной диагностики и последующего наблюдения врачом-инфекционистом при раннем назначении АРТ и своевременного лечения ВИЧ-опосредованных заболеваний [8, 19, 20].

Реализация противоэпидемических мероприятий, беспрецедентный охват населения скрининговым обследованием, бесплатное оказание специализированной медицинской помощи и лекарственное обеспечение пациентов с ВИЧ-инфекцией позволили в настоящее время преломить отрицательный тренд роста заболеваемости и стабилизировать развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации [21].

Результаты проведенных исследований показали, что ВИЧ-инфекция не влияет на риск заражения SARS-CoV-2, в то же время на течение и прогноз при коинфекции HIV/SARS-CoV-2 достоверно оказывает влияние целый ряд факторов, о чем свидетельствуют представленные данные.

Ключевыми предикторами, обуславливающими высокую летальность при COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции (табл. 7), являются возраст более 55 лет, отсутствие приверженности к регулярному диспансерному наблюдению в МГЦ СПИД и приему АРТ, наряду с глубоким иммунодефицитом (CD4⁺ < 200/клг⁻¹), сопутствующей патологией (ХВГС, цирроз печени, поражение сердечно-сосуди-

Таблица 7

Факторы, влияющие на неблагоприятный исход при коинфекции HIV/SARS-CoV-2

Факторы	Показатель	Всего абс. (%) (n = 1250)	Летальность абс. (%) (n = 138)	1/2 (%)
		1	2	
Возраст	55 и старше	122 (10,2)	26 (18,8)	21,3
Наблюдение в МГЦ СПИД	Не наблюдались	146 (11,7)	26 (18,8)	17,8
	ВИЧ-инфекция выявлена впервые	139 (11,1)	44 (31,9)	31,6
Антиретровирусная терапия	Не принимали	538 (43,0)	66 (47,8)	12,3
Стадия ВИЧ-инфекции	4 В	463 (37,1)	126 (91,3)	27,2
Сопутствующая патология	Хронический вирусный гепатит с исходом в цирроз	62 (4,9)	13 (9,4)	20,9
	ИБС + гипертоническая болезнь	171 (13,7)	24 (17,3)	14,1
ВИЧ-индикаторные заболевания	Рецидивирующая бактериальная пневмония	297 (23,4)	83 (60,1)	27,9
	Пневмоцистная пневмония	150 (12)	41 (29,7)	27,3
	Манифестная цитомегаловирусная инфекция	140 (11,2)	42 (30,4)	30,0
Иммунный статус	CD4 ⁺ < 200 клг ⁻¹	745 (59,6)	115 (90,6)	15,4

стой системы) и комбинацией SARS-CoV-2 с различными оппортунистическими патогенами.

Отсутствие осторожности в отношении ВИЧ-инфекции среди больных, поступающих в неинфекционные стационары с COVID-19, приводит к поздней диагностике ВИЧ-инфекции и способствует в дальнейшем более тяжелому течению и неблагоприятному исходу COVID-19 у ВИЧ-инфицированных пациентов. Важно отметить, что лечение с применением биологической терапии должно проводиться с осторожностью у пациентов COVID-19 и неизвестным ВИЧ-статусом и/или среди ключевых групп риска по ВИЧ-инфекции и применяться у больных коинфекцией только после контроля показателей иммунного статуса с обязательным взвешиванием потенциальных рисков и пользы в отношении каждого конкретного больного.

К положительно влияющим факторам в отношении коинфекции HIV/SARS-CoV-2 можно отнести вакцинацию ВИЧ-инфицированных пациентов от COVID-19, которая показывает наибольшую эффективность у лиц, получающих АРТ, с количеством CD4+ ≥ 350 кл/л, таким образом предотвращая заражение, снижая риск тяжелого течения заболевания и уменьшая частоту госпитализации и смертность [22].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Постановление Правительства Российской Федерации от 31.01.2020 г. № 66 «О внесении изменений в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих». [Electronic resource]. URL: <http://government.ru/docs/all/126028/> (In Russian). [Electronic resource]. URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
- Odone A., Delmonte D., Scognamiglio T., Signorelli C. COVID-19 deaths in Lombardy, Italy: data in context. *Lancet Public Heal.* 2020;5(6):e310
- Мазус А.И., Нагибина М.В., Бессараб Т.П. и др. COVID-19/ВИЧ коинфекция: характеристика пациентов Московского мегаполиса. *Терапия.* 2021;4(46):18–24. [Mazus A.I., Nagibina M.V., Bessarab T.P. et al. COVID-19/HIV co-infection: characteristics of patients of the Moscow megalopolis. *Therapy.* 2021;4(46):18–24. (In Russian)]. DOI: 10.18565/therapy.2021.4.18-24 [Electronic resource]. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hiv-aids-surveillance-europe-2021-2020-data>
- Etienne N., Karmochkine M., Slama L. et al. HIV infection and COVID-19: risk factors for severe disease. *AIDS.* 2020;34(12):1771–74. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002651
- Ермилов В.В., Смирнов А.В., Дорофеев Н.А. и соавт. COVID-19 у молодых пациентов с коморбидной патологией на фоне иммуносупрессии (случай из практики). *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2021;1(77):84–88. [Ermiлов V.V., Smirnov A.V., Dorofeev N.A. et al. COVID-19 in young patients with comorbid pathology on the background of immunosuppression (a case from practice). *Bulletin of the Volgograd State Medical University.* 2021;1(77):84–88. (In Russian)]. DOI: 10.19163/1994-9480-2021-1(77)-84-88
- Inciarte A., Gonzalez-Cordona A. et al. 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. *AIDS.* 2020;34:1775–1780. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002643
- Yuki K., Fujiogi M., Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin. Immunol.* 2020;215:108427. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108427
- Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y. et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020;28;71(15):762–768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248
- Hsi-en Ho, Michael J.P. et al. Clinical outcomes and immunologic characteristics of coronavirus disease 2019 in People With Human Immunodeficiency Virus. *J. Infect. Dis.* 2021;223(3):403–408. DOI: 10.1093/infdis/jiaa380
- Cevik M., Bamford C.G.G., Ho A. COVID-19 pandemic: a focused review for clinicians. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020;26(7):842–47. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.04.023
- Carr E., Bendayan R., Bean D. et al. Evaluation and improvement of the National Early Warning Score (NEWS2) for COVID-19: a multi-hospital study. *BMC Med.* 2021;19(1):23. DOI: 10.1186/s12916-020-01893-3
- Vizcarra P., Pérez-Eliás M.J., Quereda C. et al. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort. *Lancet HIV.* 2020;7(8):e554–64. DOI: 10.1016/S2352-3018(20)30164-8
- Shoaib N., Noureen N., Munir R. et al. COVID-19 severity: Studying the clinical and demographic risk factors for adverse outcomes. *PLoS ONE.* 2021;16(8):e0255999. DOI: 10.1371/journal.pone.0255999
- Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med. Mal. Infect.* 2020;50(4):332–334. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.03.007
- Nomah D.K., Reyes-Urueña J., Llibre J.M. et al. HIV and SARS-CoV-2 Co-infection: Epidemiological, Clinical Features, and Future Implications for Clinical Care and Public Health for People Living with HIV (PLWH) and HIV Most-at-Risk Groups. *Curr. HIV/AIDS Rep.* 2021;18(6):518–526. DOI: 10.1007/s11904-021-00579-6
- Henderson M., Fidler S., Mothe B. et al. Mitigation strategies to safely conduct HIV treatment research in the context of COVID-19. *J. Int. AIDS Soc.* 2022;25(2):e25882. DOI: 10.1002/jia2.25882 [Electronic resource]. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/791>
- Byrd K.M., Beckwith C.G., Garland J.M. et al. SARS-CoV-2 and HIV coinfection: clinical experience from Rhode Island, United States. *J. Int. AIDS Soc.* 2020;23(7):e25573. DOI: 10.1002/jia2.25573
- Нечаева О.Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России. *Туберкулез и болезни легких.* 2019;97(11):7–17. [Nechaeva O.B. Socially significant infectious diseases that pose a biological threat to the population of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2019;97(11):7–17. (In Russian)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17
- Mazus A.I., Tsyganova E.V., Gushchin V.A. et al. Sputnik V protection from COVID-19 in people living with HIV under antiretroviral therapy. *Lancet.* 2022;46. DOI: 10.1016/j.eclim.2022.101360

Поступила 27.09.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Нагибина Маргарита Васильевна (Nagibina Margarita V.) — д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0001-5327-9824>
Смирнов Никита Алексеевич (Smirnov Nikita A.) — врач-инфекционист ГБУЗ «ИКБ № 2 ДЗМ», <http://orcid.org/0000-0003-4991-3241>
Бессараб Тимур Петрович (Bessarab Timur P.) — канд. мед. наук, зав. отделением профилактики ВИЧ-инфекции МГЦ СПИД ДЗМ, заслуженный врач РФ, <http://orcid.org/0000-0001-6565-7407>
Мартынова Наталья Николаевна (Martynova Natalia N.) — канд. мед. наук, зав. 10-м инфекционным отделением МГЦ СПИД ДЗМ, ГБУЗ «ИКБ № 2 ДЗМ», <http://orcid.org/0000-0002-5326-2472>
Мазус Алексей Израилевич (Mazus Alexey I.) — д-р мед. наук, руководитель МГЦ СПИД ДЗМ, <http://orcid.org/0000-0003-2581-1443>
Краснова Светлана Васильевна (Krasnova Svetlana V.) — канд. мед. наук, главный врач ГБУЗ «ИКБ № 2 ДЗМ», <http://orcid.org/0000-0001-8592-5624>
Тишкевич Олег Александрович (Tishkevich Oleg A.) — врач-патологоанатом ГБУЗ «ИКБ № 2 ДЗМ», <http://orcid.org/0000-0002-0789-7709>
Тугланова Бэла Мухамедовна (Tuglanova Bela M.) — врач отделения профилактики ВИЧ-инфекции МГЦ СПИД ДЗМ, <http://orcid.org/0000-0002-5654-7692>