

Лекция: Коронавирусная инфекция COVID-19.

Часть 8. COVID-19 и ВИЧ-инфекция

^{1,2,3}В.В.Рассохин, ^{1,3}Е.В.Боева, ^{1,3}Е.Б.Ястребова

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова (Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8);

²Институт экспериментальной медицины (Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д.12);

³Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14)

Пандемия COVID-19 перевернула жизнь всех людей в обществе, изменив почти все аспекты повседневного существования. В этой связи обсуждение проблемы коинфекции ВИЧ и SARS-CoV-2, предоставление специалистам и людям, живущим с ВИЧ, необходимой и актуальной информации имеет большое значение, поскольку и в социальной сфере, и в существующей системе здравоохранения имеются определенные диспропорции. Тем не менее, в пределах наших компетенций и возможностей - предоставить четкие позиции и рекомендации, основанные на достижениях фундаментальной науки, мирового и российского клинического опыта о необходимости придерживаться всех требований диспансерного наблюдения, продолжения антиретровирусной терапии, практических советов лечащего врача для пациентов с ВИЧ.

Представлены ключевые положения по основным вопросам коинфекции ВИЧ/SARS-CoV-2, рекомендации по профилактике, обследованию и характеру комплексной терапии пациентов с ВИЧ-инфекцией в условиях пандемии COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирус, ВИЧ-инфекция, люди, живущие с ВИЧ, антиретровирусная терапия, АРВТ, CD4-лимфоциты, РНК ВИЧ, приверженность

Введение. Прошло почти четыре десятилетия с момента открытия вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), и сейчас можно с уверенностью сказать, что он является одним из наиболее изученных на нашей планете. За это время инфекция унесла 32 млн. человеческих жизней, и, несмотря на проводимые меры, заболеваемость сохраняется высокой, а медицинское сообщество еще не пришло к консолидированному мнению об эффективном лечении ВИЧ, многократные попытки не привели к созданию действенной вакцины [1].

С начала 2020 года мир столкнулся с совершенно новым коронавирусом, и всего за несколько месяцев вспышка заболевания приобрела пандемический характер течения. На 27.04.2020 зарегистрировано 2 890 742 случаев инфицирования, вызванного новым коронавирусом (англ. Coronavirus disease - 2019, далее COVID-19) и 861 218 случаев выздоровления, число жертв превысило 200 тысяч (205 793 летальных исходов).

До сих пор нет никаких доказательств более высокого уровня инфицирования SARS-CoV-2 или иного течения заболевания у людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ). Однако наличие выраженной иммуносупрессии, сопутствующих заболеваний и состояний, порой, не связанных с ВИЧ, и других факторов могут отягощать течение COVID-19 [2].

Развивающаяся пандемия COVID-19 может создать ряд дополнительных проблем для здоровья ЛЖВ, у которых, как правило, имеется множество других заболеваний. ЛЖВ могут подвергнуться повышенному риску возникновения серьезных осложнений, вызванных COVID-19, способных повлиять на физическое, эмоциональное и социальное благополучия и обеспечение эффективного медицинского обслуживания и доступа к лечению ВИЧ [3].

Опыт коллег из Китая по преодолению медицинских и социальных последствий эпидемии COVID-19 позволил почерпнуть много нового и в отношении текущего состояния медицинских потребностей ЛЖВ. Так, была проанализирована информация, основанная на национальном анонимном обследовании с использованием онлайн-анкеты среди ЛЖВ в возрасте старше 18 лет, начавших антиретровирусную терапию (АРВТ) в Хубэе и других регионах Китая во время вспышки COVID-19 в период с 5 по 10 февраля 2020 года. Собранные сведения содержали информацию о характере профилактики COVID-19, медицинских услуг и потребностей в психосоциальной поддержке. Был проведен анализ текущего состояния и потребностей ЛЖВ, всего было собрано и обработано свыше 1 тысячи действительных анкет. Согласно опросу, респонденты были обеспокоены низкой доступностью специфических для ВИЧ защитных и профилактических мер и нехваткой средств индивидуальной защиты. 32,64% опрошенных не имели достаточного количества антиретровирусных препаратов для удовлетворения потребностей в условиях ограничений движения и поездок, и некоторые из них могли столкнуться с нехваткой запасов в следующем месяце. В провинции Хубэй, где 53 респондента нуждались в пополнении запаса препаратов, 64,15% сообщили о затруднениях в их получении. Около 29% опрошенных нуждались в социопсихологической поддержке, а более 85% ожидали дальнейшего увеличения роли государства в процессе совершенствования комплексной помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией [4].

До сих пор подавляющее большинство смертей от COVID-19 произошло в США, Италии, Китае, Иране и Испании — всех странах Северного полушария с хорошими ресурсами здравоохранения и достаточно низкой распространенностью ВИЧ. После того как пандемия SARS-CoV-2 достигла стран Африки к югу от Сахары, случаи заболевания COVID-19 могут быстрее распространиться в регионах с высоким уровнем пораженности ВИЧ и ограниченными ресурсами здравоохранения.

Сходство SARS-CoV-2 и ВИЧ. Новый коронавирус и ВИЧ – представители разных семейств, имеющие свои уникальные пути передачи, особенности патогенеза и клинической картины заболевания. Тем не менее, несколько недавних исследований, посвященных воздействию ВИЧ и SARS-CoV-2 на организм, показывают, что они действительно имеют некоторое сходство.

Шанхайские исследователи представили доказательства того, что SARS-CoV-2 способен к инфицированию Т-лимфоцитов – клеток-мишеней для ВИЧ. Предположительно в Т-лимфоцитах может находиться специфический рецептор, способствующий проникновению SARS-CoV-2 в клетку. Инфицирование Т-клеток может происходить через рецепторзависимый и S-белково-опосредованное слияние мембран [5, 6].

Одним из патогномичным признаком, характеризующих тяжелое течение и плохой клинический прогноз при COVID-19, является лимфопения, которая часто встречается у пациентов. Исследования показали, что она может быть связана с повышенным уровнем смертности, особенно у людей с низким уровнем CD3+, CD4+ и CD8 - Т-лимфоцитов. В связи с этим учеными были сделаны ряд предположений, касающихся основных механизмов, способствующих снижению количества лимфоцитов в крови:

1. Вирус может непосредственно поражать лимфоциты и приводить к их гибели. Установлено, что лимфоциты экспрессируют ангиотензинпревращающий фермент - 2 (АПФ-2), и клетки могут стать прямой мишенью для вирусов [7];

2. Вирус может поражать лимфатические органы. Острое снижение лимфоцитов может быть связано с лимфоцитарной дисфункцией. Не может быть исключено и прямое повреждение новым коронавирусом таких органов, как тимус и селезенка;

3. Нарушение экспрессии воспалительных цитокинов, возможно, приводит к апоптозу лимфоцитов. Фундаментальные исследования подтвердили, что фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и другие провоспалительные цитокины могут индуцировать дефицит лимфоцитов [8];

4. Ингибирование лимфоцитов молекулами, которые продуцируются во время метаболических нарушений, таких как гиперлактическая ацидемия. У пациентов с тяжелыми вариантами клинического течения COVID-19 был отмечен повышенный уровень молочной кислоты в крови, что могло подавлять пролиферацию лимфоцитов [9].

Стоит обратить внимание, что упомянутые выше механизмы также могут работать сочетано, вызывая лимфопению и влияя на исход COVID-19 у пациентов, в том числе и с ВИЧ-инфекцией.

Также, остается неизвестным характер влияния иммунного статуса хозяина на инфекцию SARS-CoV-2. Вместе с тем, в доступной литературе описан случай сочетанного протекания у пациента COVID-19, ВИЧ-инфекции и HCV-инфекции, у которого неоднократно тест на РНК SARS-CoV-2 был отрицательным, и, в то же время, отмечен замедленный процесс выработки антител в плазме крови. Этот случай может подчеркивать влияние индуцированной ВИЧ-1 иммунной дисфункции на ранний клиренс SARS-CoV-2 [10, 11].

Учеными технологического института Нью-Дели в Индии было обнаружено удивительное сходство вставок в геноме нового коронавируса с короткими сегментами аминокислот в ВИЧ-1 gp120 и Gag, на основании чего была выдвинуто предположение о возможности неестественной эволюции SARS-CoV-2 [12], создании вируса в результате генетических манипуляций искусственным путем или даже с целью использования в качестве биологического оружия. Но вскоре данные размышления нашли свое опровержение в исследовании китайских ученых, которые провели тщательное изучение последовательностей аминокислот SARS-CoV-2, других коронавирусов и ВИЧ-1 и обнаружили, что вставки, на которые указывали индийские ученые, широко распространены во всех видах вирусов и бактериофагах, а их сходство с вирусом иммунодефицита слишком мало, чтобы быть достоверным [13].

Риск инфицирования COVID-19 для ЛЖВ. Для всей группы ЛЖВ и для врачей, оказывающих им медицинскую помощь, важными вопросами во время нынешней пандемии являются вопросы о том, может ли потенциально COVID-19 быть более тяжелым заболеванием при ВИЧ-инфекции, и существуют ли повышенные риски инфицирования SARS-CoV-2. В настоящее время не существует определенных сведений, которые позволили бы однозначно ответить на эти вопросы. Тем не менее, основываясь на факторах риска, которые были выявлены для тяжелого течения заболевания COVID-19 в общей популяции, мы можем предположить, что многие ЛЖВ могут быть подвержены риску, вероятно, в большей мере не из-за самого ВИЧ, а вследствие вторичных, оппортунистических и сопутствующих заболеваний, которые, как правило, встречаются чаще в данной группе пациентов. Следует коснуться важного медицинского аспекта как возраст ЛЖВ. С одной стороны, в странах Западной Европы и северной Америки около 50% пациентов с ВИЧ находятся в возрасте старше 50 лет, увеличивается количество людей старше 60 лет, что сразу относит их в группу с высокой частотой тяжелых заболеваний [14]. С другой стороны, у ЛЖВ, особенно у мужчин, как правило, имеются более высокие показатели распространения некоторых ключевых сопутствующих заболеваний, таких как сердечно-сосудистые (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца), органов дыхания (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма),

сахарного диабета и других метаболических нарушений, чаще встречается табакокурение и зависимость от психоактивных веществ, что является дополнительными факторами риска, которые связаны с тяжелыми формами COVID-19. И, наконец, несмотря на то, что для России характерен возраст пациентов с ВИЧ между 35 и 40 годами, описанные выше особенности представляют не меньшее клиническое и прогностическое значение в связи с так называемым «фенотипом старения», присущим для ВИЧ-инфекции, в основе формирования которого лежат хроническое персистирующее воспаление, прогрессирующая иммуносупрессия с подавлением Т-клеточного звена иммунитета, микробная транслокация, интоксикация, гиперактивация моноцитов, повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов и др.

Описываемые патофизиологические особенности ВИЧ-инфекции наиболее ярко проявляются при сопутствующем употреблении психоактивных веществ. *Adam W. Carrico* с коллегами в своем исследовании подробно описали синергическое влияние таких коморбидных факторов, как ВИЧ, коронавирусная инфекция, употребление метамфетамина (МЕТ) среди мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами (МСМ). Даже когда РНК ВИЧ в крови не определяется на фоне АРВТ уже имеются признаки повреждения иммунной системы, так называемое явление остаточной иммунной дисрегуляцией, которое может усиливаться при использовании МЕТ, что создает двойную угрозу для COVID-19. Было отмечено повышение уровня ФНО- α – важного маркера системного воспаления, также наблюдалось сопутствующее повышение содержания растворимого рецептора CD14 (sCD14), клинически значимого плазменного маркера активации. Клиническая важность этих изменений подтверждается тем фактом, что маркеры системной иммунной активации и воспаления вовлечены в процесс развития или прогрессирования у ЛЖВ множества хронических заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, которые были идентифицированы как ключевые факторы риска прогрессирования COVID-19. Применение МЕТ также может способствовать местной иммунной дисрегуляции, а также изменять экспрессию рецепторов АПФ-2, ключевого момента для связывания SARS-CoV-2 в легких и тонкой кишке. Курение является распространенным способом введения МЕТ, который может усилить местную иммунную дисрегуляцию в легких и изменить экспрессию рецепторов АПФ-2, повышая уязвимость к инфекции SARS-CoV-2, и, способствуя прогрессированию COVID-19. Также описаны три вероятных биологических пути для МЕТ-ассоциированного усиления процесса микробной транслокации (реализуемого при наличии так называемого синдрома «продырявленного кишечника»), которые могут служить основным фактором системной иммунной дисрегуляции, особенно среди ЛЖВ:

- МЕТ снижает парасимпатический тонус, что может повысить проницаемость кишечника;
- МЕТ непосредственно повреждает целостность кишечного барьера;
- повышенная регуляция МЕТ-ассоциированной индоламин-2,3-диоксигеназы при лечении ВИЧ-инфекции нарушает целостность кишечного барьера.

Взятые вместе, иммунная дисрегуляция в легких и кишечнике, повышенная экспрессия рецепторов АПФ-2 являются вероятными биологическими путями, по которым совместное влияние употребления МЕТ и ВИЧ-инфекции может повысить уязвимость к SARS-CoV-2 и прогрессированию COVID-19 [15].

Рассматривая медицинские стороны нового заболевания COVID-19 мы можем увидеть ряд клинико-диагностических параллелей с ВИЧ-инфекцией, описанных в ряде зарубежных и отечественных руководств и рекомендаций [16, 17].

В настоящее время американские центры по контролю и профилактике заболеваний и Международное общество борьбы со СПИДом рассматривают ЛЖВ с низким содержанием CD4-лимфоцитов или без АРВТ как потенциально уязвимые к более тяжелому течению COVID-19 [18]. Эта озабоченность основана на результатах наблюдения за другими респираторными заболеваниями, включая пневмококковую пневмонию и туберкулез легких, где ЛЖВ с ослабленным иммунитетом имеют значительно худшие исходы и прогнозы для здоровья [19, 20].

Однако опыт предыдущих вспышек инфекционных заболеваний, вызванных коронавирусами, включая SARS-CoV-1, показал, что среди инфицированных не было зарегистрировано повышенного количества ЛЖВ по сравнению с представителями общей популяции, что позволяет предположить, что ЛЖВ, возможно, не имеют значительно более высокого риска инфицирования или смертности от SARS-CoV-2 [21].

При организации помощи при ВИЧ-инфекции следует обращать внимание на основные две группы пациентов в условиях повышенного риска инфицирования SARS-CoV-2.

Пациенты со стабильным течением ВИЧ-инфекции, т.е. люди со стабильным состоянием здоровья, принимающие АРВТ, имеющие нормальное количество CD4-лимфоцитов и подавленную вирусную нагрузку ВИЧ. В данном случае можно рассматривать данную группу людей, аналогичную тем, кто имеет отрицательный статус по ВИЧ, и, возможно, не подвергается повышенному риску серьезных заболеваний. Для таких пациентов, которые обычно обращаются в клинику каждые 3 месяца, можно рекомендовать отложить регулярные визиты в амбулаторное медицинское учреждение для плановых консультаций в рамках диспансерного наблюдения. Если предусмотрена такая возможность, консультирование осуществлять на дистанционной основе, по телефону, с привлечением средств телемедицины, интернета и других видов связи. Таким пациентам следует обеспечить необходимый запас лекарственных препаратов для АРВТ и сопутствующей терапии на 1-6 месяцев, что позволит предотвратить возможные перебои в лечении ВИЧ и поможет пациентам избежать ненужных посещений аптек.

Пациенты с тяжелой ВИЧ-обусловленной иммуносупрессией. На сегодняшний день нет убедительных свидетельств того, что у пациентов с тяжелой иммуносупрессией, связанной с ВИЧ, имеются риски тяжелого течения COVID-19. Вместе с тем, предполагается, что низкое количество CD4-лимфоцитов (<200 кл/мкл) или отсутствие АРВТ связаны с повышенным риском инфицирования SARS-CoV-2, как и любой другой инфекцией (на примере гриппа), а пациенты с низким содержанием CD4-лимфоцитов потенциально подвержены более высокому риску тяжелого заболевания. Как правило, эта группа ЛЖВ включает людей, которые не получают АРВТ либо потому, что у них не диагностирована ВИЧ-инфекция, либо потому, что они испытывают препятствия или затруднения для получения и/или соблюдения режима эффективной терапии (низкая приверженность к лечению и диспансерному наблюдению, употребление психоактивных веществ и др.). Напротив, существует одна гипотеза, предполагающая, что люди с ослабленным иммунитетом могут быть защищены от некоторых иммунно-опосредованных аспектов болезни COVID-19. Однако это строго гипотеза, и большинство из нас склонны думать, что люди с ослабленным иммунитетом, вероятно, подвергаются более высокому риску.

Лечение COVID-19 при ВИЧ-инфекции. В течение ряда последних лет ВОЗ и сообщества специалистов в области ВИЧ-медицины были приняты общие рекомендации с продвижением стратегии “тестировать и лечить” всех ЛЖВ, начинать АРВТ во всех выявленных случаях. Чего нельзя сказать в отношении потенциальной противовирусной терапии COVID-19. На сегодняшний день такие возможности ограничены, в ряде случаев средства могут быть

неэффективны, в то время как клинические испытания гидроксихлорохина, ремдесивира и тоцилизумаба для лечения COVID-19 продолжаются [23]

В основе наиболее тяжелых последствий COVID-19 (ОРДС, поражения сердца, печени, почек) лежит быстро прогрессирующий дисбаланс выработки ряда цитокинов, называемый «цитокиновым штормом». Ряд наблюдений показал, что своевременное и раннее начало АРВТ для ЛЖВ может улучшить иммунный ответ на COVID-19 и помочь предотвратить возникновение синдрома высвобождения цитокинов или прогрессирование тяжелой дыхательной недостаточности [23].

В настоящее время ведутся дискуссии и исследования вокруг некоторых антиретровирусных препаратов (АРВП) против ВИЧ, которые могут иметь некоторую активность против COVID-19.

Первое рандомизированное клиническое исследование с использованием лопинавира/ритонавира не продемонстрировало никакой пользы по сравнению со стандартным лечением у 199 госпитализированных взрослых с тяжелой формой COVID-19 [22]. Пока нет доказательств в пользу использования других АРВП группы ингибиторов протеазы. Структурный анализ также не показывает связывания дарунавира с протеазой COVID-19.

Недавняя серия случаев применения гидроклорохина с азитромицином не смогла продемонстрировать четкую клиническую пользу, несмотря на ингибирование *in vitro* вируса SARS-CoV-2 [24]. Другое исследование показало тенденцию к сокращению времени до клинического выздоровления и кратковременному радиологическому улучшению при применении гидроксихлорохина [25].

Потенциальным препаратом-кандидатом для лечения COVID-19 является ремдесивир, который первоначально был разработан для терапии лихорадки Эболы. Ремдесивир обладает широкой противовирусной активностью *in vitro* в отношении SARS-CoV-2 [26]. Первые случаи, когда пациенты COVID-19 получали лечение ремдесивиром, свидетельствуют о потенциальной клинической пользе. Но требуются дополнительные исследования для подтверждения его клинической эффективности.

В большинстве случаев лечение COVID-19 требует назначения патогенетической и симптоматической терапии: дезинтоксикационной, антикоагулянтной и др. (см. главу 3). Во избежание последствий нежелательных межлекарственных взаимодействий различных групп препаратов с АРВП были разработаны вспомогательные ресурсы: HIV Drug Interactions, COVID-19 Drug Interactions [27].

Необходимо сказать несколько слов о некоторых деталях АРВТ во время пандемии другого инфекционного заболевания, в частности COVID-19. Есть ряд уже зарекомендовавших себя советов. Во-первых, если рассматривается вопрос об изменении схемы АРВТ, следует подумать об отсрочке принятия такого решения. Если это возможно, следует подождать более безопасного времени для тщательного мониторинга состояния здоровья, переносимости препаратов, количества CD4-лимфоцитов, что может потребовать более частых визитов в медицинское учреждение и посещения врача, которые необходимы во время смены схемы АРВТ. Для пациентов с низким уровнем вирусемии (РНК ВИЧ 50-200 копий/мл), основным практическим пособием следует считать консультирование по поддержанию приверженности, текущему приему препаратов, в таких случаях необходимо настоятельно воздерживаться от смены терапии. Напротив, для пациентов с вирусологическим прогрессированием или неудачей (РНК ВИЧ ≥ 200 копий/мл), вероятно, следует рекомендовать быстрое и эпидемиологически безопасное обследование для определения уровня CD4-лимфоцитов, возможно, забор крови для

тестирования на устойчивость ВИЧ к АРВТ, с последующим очным или, еще лучше, удаленным / заочным обсуждением вариантов продолжения терапии, при условии, что по остальным медицинским вопросам пациент остается стабильным.

Наконец, в ряде руководств особое внимание уделено осторожности в отношении изменения схем АРВТ с включением ингибитора протеазы (ИП) лопинавира (LPV), усиленного ритонавиром (RTV), в надежде, что данная комбинация будет защищать от инфекции SARS-CoV-2. Несмотря на то, что существует предположение, что LPV/RTV может обладать противовирусной активностью против SARS-CoV-2, и в настоящее время проводятся клинические испытания для оценки эффективности, более ранние исследования не выявили существенной разницы в исходах COVID-19 между госпитализированными пациентами, получавшими LPV/RTV по сравнению со стандартным подходом в оказании медицинской помощи [22]. Кроме того, в настоящее время нет никаких доказательств того, что какие-либо другие антиретровирусные препараты активны против SARS-CoV-2, поэтому нет никаких предпосылок для изменения АРВТ [17].

Снижение рисков инфицирования COVID-19. В настоящее время Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует ЛЖВ принимать те же меры предосторожности, что и населению в целом [28, 29]:

- соблюдать личную гигиену и как можно чаще мыть руки,
- при кашле прикрывать рот локтевым сгибом,
- сохранять социальное дистанцирование,
- применять индивидуальные средства защиты, использовать антисептики для обеззараживания рук, поверхностей и предметов обихода,
- при появлении симптомов незамедлительно обратиться за медицинской помощью,
- соблюдать режим самоизоляции при контакте с кем-либо с COVID-19 и др.

Люди, живущие с ВИЧ и принимающие АРВП, должны обеспечиваться лекарственным запасом на срок от 30 дней до 6 месяцев.

Рекомендуется провести вакцинацию от гриппа и пневмококковой инфекции.

Следует обеспечить адекватное снабжение медикаментами для лечения сопутствующих инфекций и заболеваний, наркомании.

Клинические случаи сочетанного инфицирования ВИЧ и коронавирусами. Первый случай заболевания ВИЧ-инфицированного пациента коронавирусом SARS-CoV был зарегистрирован в Китае в апреле 2003 г. Им оказался 30-летний мужчина, имевший в анамнезе перенесенные СПИД-индикаторные состояния. За год до госпитализации в больницу Гонконга с симптомами тяжелого острого респираторного синдрома (ОРДС), ему была назначена АРВТ, содержащая абакавир, тенофовир, эфавиренз и лопинавир/ритонавир в схеме. На момент поступления в стационар количество CD4-лимфоцитов составило 134 кл/мкл, количество РНК ВИЧ – 470 копий/мл. В отсутствие стандартизированных рекомендаций лечения ему были назначены комплекс препаратов, включающих рибавирин, ламивудин и глюкокортикостероиды (ГКС). Лечение дало положительные результаты и через месяц пациент был выписан с улучшением [30].

В 2015 сообщалось и об успешном излечении ВИЧ-инфицированного пациента от коронавируса MERS-CoV, который близок по своему строению и свойствам к SARS-CoV-2 [31]. Мужчина 51 года был госпитализирован с жалобами на одышку, сухой кашель; на рентгенологическом снимке определялись диффузные легочные инфильтрации. Пациент ранее

не получал АРВП от ВИЧ-инфекции, определение количества CD4-лимфоцитов в момент госпитализации было не доступно, вирусная нагрузка (РНК ВИЧ) составила 30 345 копий/мл. Эмпирически были назначены триметоприм/сульфаметоксазол в комбинации с ГКС в виду подозрения на наличие пневмоцистной пневмонии. Лечение лишь на некоторое время позволило наблюдать положительную динамику, но после 5 дней терапии появились признаки гипотензии и начала нарастать одышка. Вскоре MERS-CoV была подтверждена лабораторно методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Пациенту была назначена комбинация интерферона – α -2А (ИФН- α -2А), с его последующей заменой на ИФН- β , и рибавирина с присоединением АРВП по схеме: эмтрицитабин/тенофовир, атазанавир, ритонавир. Со временем отмечались положительная динамика в состоянии пациента со снижением потребности в дополнительной оксигенации [32].

До сих пор мало что известно о патогенезе и клинических исходах COVID-19 у ЛЖВ. Первый случай сочетанной инфекции ВИЧ и SARS-CoV-2 был зарегистрирован в январе 2020 у 61-летнего мужчины в городе Ухань, Китай [33, 34]. Он обратился в инфекционную больницу с жалобами на лихорадку до 37,5°C и сухой кашель. Пациент был заядлым курильщиком, выкуривавшим от 20 до 30 сигарет в день и имел в анамнезе сахарный диабет II типа. Компьютерная томография (КТ) грудной клетки указала на пневмонию с обнаружением множественными двусторонними очагами по типу матового стекла (рис. 1А). Последующая КТ грудной клетки в динамике выявила прогрессирование процесса и зоны консолидации в легких (рис. 1В). Стремительно ухудшалась клиническая картина: отмечалось повышение температуры тела до 39°C, частота дыхания составила 30 вдохов в минуту, насыщение кислородом достигло 80%. Пациенту проводилась неинвазивная искусственная вентиляция легких (НИВЛ), что позволило достичь показателя насыщения кислородом гемоглобина до 91%. ВИЧ-инфекция была диагностирована с стационаре. В качестве лечения COVID-19 были назначены лопинавир/ритонавир в течение 12 дней, моксифлоксацин, γ -глобулин 400 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 дней и метилпреднизолон 0,8 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 дней внутривенно [35]. Через неделю после начала терапии у пациента наблюдались выраженные клиническое и рентгенологическое улучшения (рис. 1С).

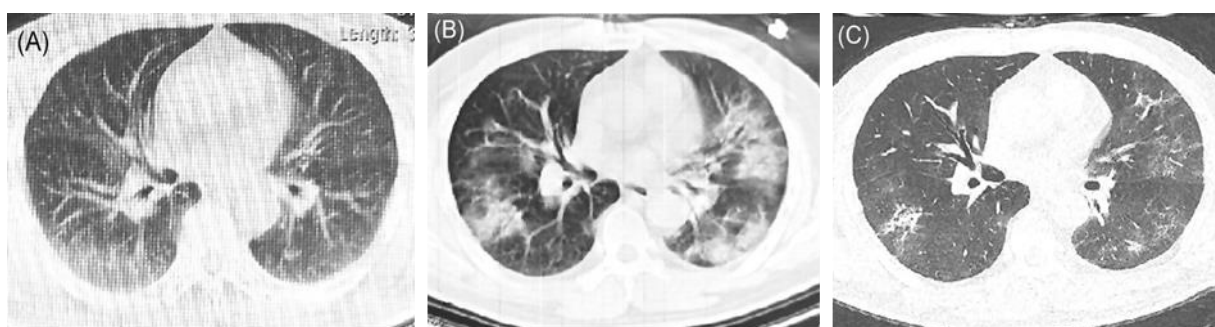


Рис. 1. Репрезентативные снимки КТ грудной клетки ВИЧ-инфицированного пациента с COVID-19.

Описан клинический случай 50-летнего китайского мужчину, живущего с ВИЧ, у которого были признаки вирусного заболевания в течение 39 дней после появления симптомов, но он выздоровел после курса комплексной терапии с включением человеческого иммуноглобулина, метилпреднизолона и ингаляционного интерферона альфа-2b [36].

Вместе с тем, был описан случай с опытом лечения 66-летнего американского мужчины с подавленной вирусной нагрузкой ВИЧ на фоне АРВП, который недавно умер от пневмонии COVID-19, несмотря на вентиляционную поддержку и лечение гидроксихлорохином [34].

9 марта 2020 года, через 2 недели после вспышки COVID-19 в Испании, 543 пациента с инфекцией SARS-CoV-2 были госпитализированы в больницу больницы *Clínic Barcelona* в Барселоне. Среди них 5 пациентов имели подтвержденную ВИЧ-инфекцию: трое были мужчинами и двое – трансгендерами, четверо идентифицированы как MSM. Два пациента имели сопутствующие патологии: заболевания бронхолегочной и эндокринной систем. Получали АРВТ четыре пациента: двое с применением ингибитора протеазы – дарунавира, усиленного кобицистатом, двое – долутегравира с достижением вирусологической супрессии и количеством CD4-лимфоцитов свыше 500 кл/мкл. Исключение составлял единственный АРВТ-наивный пациент. У двух пациентов была подтверждена инфекция верхних дыхательных путей, у трех-вирусная пневмония, в двух случаях потребовалась госпитализация в отделение интенсивной терапии с инвазивной и НИВЛ. Лечение проводилось экспериментальными препаратами, а ингибиторы протеазы назначались всем пациентам. Одному из пациентов, который не имел в схеме лечения ВИЧ ингибиторов протеазы, проводилась временная коррекция схемы АРВТ с заменой третьего компонента на лопинавир/ритонавир. В зависимости от тяжести состояния также назначались гидроксихлорохин, азитромицин, ИФН-β-1b, тоцилизумаб и глюкокортикостероиды. Двум пациентам в ходе лечения потребовалась ИВЛ, наиболее тяжело заболевание протекало у пациента 49 лет, страдающего гипотиреозом. Во всех случаях в итоге наблюдался положительный исход COVID-19. Однако специалисты Барселоны высказали беспокойство: по их данным ЛЖВ составляли почти 1% пациентов с COVID-19, которые нуждались в госпитализации в Барселоне [37].

Есть публикация о случае нетяжелой пневмонии COVID-19 у пациента с ВИЧ-инфекцией. КТ грудной клетки показала определенные отличия лучевой семиотики изменений по сравнению с характерными для COVID-19 признаками, и более быстрое рассасывание легочных инфильтратов, что подчеркивает важность АРВТ у таких пациентов [38, 39].

Могут ли АРВП использоваться как постконтактная профилактика инфицирования COVID-19? В двух исследованиях сообщалось об использовании лопинавир/ритонавир в качестве постконтактной профилактики близких родственников COVID-19, вызывающих респираторный синдром – SARS-CoV и MERS-CoV. Одно из этих исследований показало, что частота инфицирования MERS-CoV была ниже среди медицинских работников, получающих лопинавир/ритонавир, по сравнению с теми, кто не получал никаких лекарств [40].

Другое исследование не выявило случаев инфицирования SARS-CoV среди 19 ЛЖВ, госпитализированных в одно и то же отделение для ТОРС, из которых 11 находились на АРВТ [41].

Стоит отметить, что достоверность доказательств очень низка из-за малого размера выборки, вариабельности предоставляемых лекарств и неопределенности в отношении интенсивности воздействия патогена.

В настоящее время аналогичное исследование *CORIPREV-LR*, направленное на изучение эффективности использования лопинавир/ритонавир в качестве профилактики инфицирования COVID-19, проводится группой специалистов из Торонто, Канада. Первые результаты будут опубликованы к 2022 году.

Заключение. В настоящее время человечество столкнулось с одновременным течением двух пандемий – ВИЧ и COVID-19. При этом, пораженность населения планеты ВИЧ составляет около 30 миллионов человек и в некоторых странах Центральной и Южной Африки инфицировано до ¼ части жителей. Стремительное распространение SARS-CoV-2 по континентам свидетельствует о том, что в скором времени количество больных с сочетанной инфекцией увеличится.

Отсутствие доказанного эффективного этиотропного лечения COVID-19 осложняет ситуацию, приводя к тысячам новых случаев инфицирования коронавирусом ежедневно, и, подвергая опасности миллионы ВИЧ-положительных пациентов. Мы наблюдаем разгар пандемии и ожидаем в России пика заболеваемости COVID-19 (рис. 2А и 2В) на фоне увеличения новых случаев ВИЧ-инфекции [42].

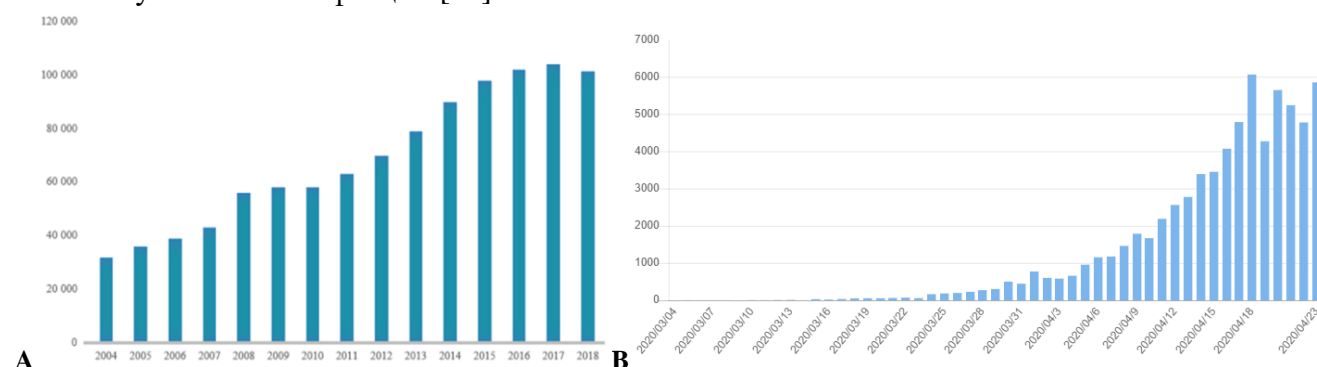


Рис. 2. Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией в 2004-2018 гг. (А) [43] и количество новых случаев заболевания COVID-19 за сутки (В) в России.

Необходимо отметить, что в нашей стране не намечилось отчетливого перелома в показателях заболеваемости, распространенности и летальности больных с ВИЧ-инфекцией, и пораженность взрослого населения в возрасте от 25 до 50 лет превышает два процента. Всего в стране зарегистрировано около полутора миллионов ЛДЖВ [44]. Высокая летальность этого контингента жителей настораживает и всякие иные отягощающие факторы, например, COVID-19, могут привести к трагическим последствиям.

Взаимодействие ВИЧ и SARS-CoV-2, патогенетические особенности, клинические проявления сочетанной инфекции пока остаются актуальной темой дальнейших исследований. Следует отметить, что эти два вируса оказывают существенное воздействие на иммунную систему человека. Если для ВИЧ механизмы взаимодействия вируса с иммунокомпетентными клетками изучены и хорошо описаны в литературе, то для SARS-CoV-2 эти исследования только начаты. Они необходимы для разработки в ближайшей перспективе клинических рекомендаций для оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным пациентом с COVID-19.

Литература.

1. UNAIDS Data 2019. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, Geneva 2020 https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-UNAIDS-data_en.pdf. Date accessed: April 8, 2020.
2. EACS & BHIVA Statement on risk of COVID-19 for people living with HIV (PLWH). Wednesday 1 April, 2020.
3. Shiao S., Krause K.D., Valera P., Swaminathan S., Halkitis P.N. The Burden of COVID-19 in People Living with HIV: A Syndemic Perspective // *IDS Behav.* 2020 Apr 18. doi: 10.1007/s10461-020-02871-9. [Epub ahead of print].
4. Guo W., Weng H.L., Bai H., Liu J, Wei X.N., Zhou K., Sande A. Quick Community Survey on the Impact of COVID-19 Outbreak for the Healthcare of People Living With HIV]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* . 2020 Mar 30;41(5):663-667. doi: 10.3760/cma.j.cn112338-20200314-00345. Online ahead of print.
5. Tan, L., Wang, Q., Zhang, D. et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Sig Transduct Target Ther* 5, 33 (2020).
6. Zheng, M. et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell. Mol. Immunol.* <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2> (2020).

7. Xu H. et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J. Oral. Sci.* 12, 8 (2020).
8. Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497–506 (2020).
9. Fischer K. et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood* 109, 3812–3819 (2007).
10. Zhao J., Liao X., Wang H., Wei L., Xing M., Liu L., Zhang Z. Early virus clearance and delayed antibody response in a case of COVID-19 with a history of co-infection with HIV-1 and HCV// *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 9. pii: ciaa408. doi: 10.1093/cid/ciaa408. [Epub ahead of print].
11. Mascolo S., Romanelli A., Carleo M.A., Esposito V. Could HIV Infection Alter the Clinical Course of SARS-CoV-2 Infection? When Less Is Better // *J Med Virol* . 2020 Apr 15. doi: 10.1002/jmv.25881. Online ahead of print.
12. Prashant P., Kumar P.A., Akhilesh M., et al. Uncanny similarity of unique inserts in the 2019-nCoV spike protein to HIV-1 gp120 and Gag. *bioRxiv.* 2020. doi:10.1101/2020.01.30.927871.
13. Xiao C., Li X., Liu S., Sang Y., Gao Shou-Jiang, Gaob F. HIV-1 did not contribute to the 2019-nCoV genome. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9(1): 378–381.
14. Rodriguez-Penney A.T., Iudicello J.E., Riggs P.K., Doyle K., Ellis R.J., Letendre S.L., Grant I., Woods S.P. Co-Morbidities in Persons Infected with HIV: Increased Burden with Older Age and Negative Effects on Health-Related Quality of Life. *AIDS Patient Care STDS.* 2013 Jan; 27(1): 5–16. doi: 10.1089/apc.2012.0329.
15. Carrico A.W., Horvath K.J., Grov C., Moskowitz J.T., Pahwa S., Pallikkuth S., Hirshfield S. Double Jeopardy: Methamphetamine Use and HIV as Risk Factors for COVID-19// *AIDS Behav.* 2020 Apr 7: 1–4. doi: 10.1007/s10461-020-02854-w [Epub ahead of print] PMID: PMC7137401.
16. Временные методические рекомендации МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 5. 12.04.2020.
17. Interim Guidance for COVID-19 and Persons with HIV Last Updated: April 21, 2020; Last Reviewed: April 21, 2020: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/8/covid-19-and-persons-with-hiv--interim-guidance-/554/interim-guidance-for-covid-19-and-persons-with-hiv>.
18. US Centers for Disease Control and Prevention. What to Know About HIV and COVID-19. Atlanta, GA, 2020. Accessed on April 16 at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/hiv.html>.
19. Hirschtick R.E., Glassroth J., Jordan M.C., Wilcosky T.C., Wallace J.M., Kvale P.A. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. Pulmonary complications of HIV infection study group. *N Engl J Med.* 1995;333(13):845–851. - PubMed.
20. Lawn S.D., Myer L., Edwards D., Bekker L.G., Wood R. Short-term and long-term risk of tuberculosis associated with CD4 cell recovery during antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS.* 2009;23(13):1717–1725. - PMC - PubMed.
21. Drain P.K., Garrett N. SARS-CoV-2 pandemic expanding in sub-Saharan Africa: Considerations for COVID-19 in people living with HIV // *EClinicalMedicine.* 2020 Apr 22: 100342. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100342 [Epub ahead of print] PMID: PMC7174187 PMID: 32322805.
22. Cao B., Wang Y., Wen D., Liu W., Wang J., Fan G. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2001282. Epub ahead of print. - DOI.
23. World Health Organization. World Health Organization; Geneva: 2020. A coordinated global research roadmap: 2019 novel coronavirus.
24. Gautret P et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar 20:105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
25. Chen Z, Hu J, Zhang Z et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020.03.22.20040758; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>.

26. Wang M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020 Mar;30(3):269-271.
27. <https://www.hiv-druginteractions.org/>, <https://www.covid19-druginteractions.org/>.
28. WHO Guidance on the COVID-19 outbreak can be found here: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
29. WHO country and technical guidance can be found here: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>.
30. Wong, Andrew TYa; Tsang, Owen TYa; Wong, K Hc; Wong, M YFb; Lim, W Ld; Zheng, B Je; Lee, S Sc; Lai, S Ta; Yuen, K Yeand members of the PMH SARS study group. Coronavirus infection in an AIDS patient. *AIDS: March 26th, 2004 - Volume 18 - Issue 5 - p 829-830.*
31. Shalhouba S., Abdulwahab A.Z., Simhairib R., Mushtaqa A. Successful recovery of MERS CoV pneumonia in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: A case report. *Journal of Clinical Virology.* Volume 62, January 2015, Pages 69-71.
32. Faure E., Poissy J., Goffard A., Fournier C., Kipnis E., Titecat M., et al. Distinct immune response in two MERS-CoV-infected patients: can we go from bench to bedside? *PLOS ONE*, 9 (2) (2014), p. e88716.
33. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
34. Zhu F., Cao Y., Xu S., Zhou M. Co-infection of SARS-CoV-2 and HIV in a patient in Wuhan city, China. *J Med Virol.* 2020;92:529–530.
35. Jin Y.H., Cai L., Cheng Z.S., et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res.* 2020;7(1):4.
36. Li X., Jiang L., Lin F., Wang Y., Liu S., An W. Successful recovery of a severe COVID-19 patient with acquired immunodeficiency syndrome. *E Clin Med.* 2020.
37. Blanco J.L., Ambrosioni J., Garcia F., Martínez E., Soriano A., Mallolas J. et al. COVID-19 in patients with HIV: clinical case series. *The Lancet.* Published: April 15, 2020 DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30111-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30111-9).
38. Chen J., Cheng X., Wang R., Zeng X. Computed Tomography Imaging of an HIV-infected Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // Affiliations expand DOI: 10.1002/jmv.25879].
39. Zhu F., Cao Y., Xu S., Zhou M. Reply to Comments on 'Co-infection of SARS-CoV-2 and HIV in a Patient in Wuhan City, China' *J Med Virol.* 2020 Apr 8. doi: 10.1002/jmv.25838. Online ahead of print.
40. Park S.Y., Lee J.S., Son J.S., Ko J.H., Peck K.R., Jung Y., Woo H.J., Joo Y.S. Eom J.S., Shi H. Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in healthcare workers. *J Hosp Infect.* 2019 Jan;101(1):42-46. doi: 10.1016/j.jhin.2018.09.005. Epub 2018 Sep 18.
41. Chen X.P., Li G.H., Tang X.P., Xiong Y., Chen X.J., Cao Y. Lack of severe acute respiratory syndrome in 19 AIDS patients hospitalized together. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003 Oct 1;34(2):242-3.
42. Беляков Н.А., Рассохин В.В. Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции. Часть 1. Основы проблемы. СПб: БМОЦ, 2019. 184 с.
43. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 2018 г.
44. Покровский В.В., Покровская А.В. В книге: Лекции по ВИЧ-инфекции / Под редакцией В.В. Покровского. Москва, 2018. С. 101-118.