

УДК 616-097:616.24:616-036

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-1-107-114>

ТЕЧЕНИЕ COVID-19 У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЛЕГКИХ ПРИ СОЧЕТАННОМ ПОРАЖЕНИИ SARS-CoV-2 И ВТОРИЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

© ^{1,2}Д. В. Капустин*, ^{1,2}Е. И. Краснова, ^{1,2}Н. И. Хохлова, ²О. М. Шишкова, ^{1,2}Я. С. Ульянова, ¹А. И. Тырышкин¹Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия²Городская инфекционная клиническая больница № 1, Новосибирск, Россия

Цель исследования: изучить течение COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией и морфологические изменения в легких при их сочетанном поражении SARS-CoV-2 и вторичными инфекциями.

Материалы и методы. В исследование включены 96 пациентов с ВИЧ-инфекцией и подтвержденной методом ПЦР SARS-CoV-2 инфекцией в возрасте от 26 до 54 лет. Изучены клинические проявления, содержание CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ, наличие вторичных инфекций, морфологические изменения в легких.

Результаты. У пациентов с ВИЧ-инфекцией с умеренным или выраженным иммунодефицитом легкое течение COVID-19 (63,2%) отмечалось чаще, чем у больных без иммунодефицита (14,3%). У 4 из 9 больных с тяжелым иммунодефицитом развилось комбинированное поражение легочной ткани (SARS-CoV-2 + ЦМВ и SARS-CoV-2 + *Pneumocystis carinii*) с летальным исходом.

Заключение. В диагностике и терапии COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией необходимо учитывать выраженность иммунодефицита и вирусную нагрузку.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, COVID-19, коронавирусная инфекция SARS-CoV-2, острый респираторный дистресс-синдром, иммунодефицит, морфологические изменения

*Контакт: Капустин Дмитрий Вячеславович, dmitrij_kapustin_1991@inbox.ru

COURSE OF COVID-19 IN PATIENTS WITH HIV INFECTION AND MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LUNGS WITH COMBINED SARS-CoV-2 INFECTION AND SECONDARY INFECTIONS

© ^{1,2}D. V. Kapustin, ^{1,2}E. I. Krasnova, ^{1,2}N. I. Khokhlova, ²O. M. Shishkova, ^{1,2}Ya. S. Ulyanova, ¹A. I. Tyryshkin¹Novosibirsk State Medical University, Russia²City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia.

The purpose statement is to study the course of COVID-19 in patients with HIV infection and morphological changes in the lungs with their combined SARS-CoV-2 and secondary infections.

Materials and methods: The study included 96 patients with HIV infection and SARS-CoV-2 infection confirmed by PCR, aged 26 to 54 years. The clinical manifestations, the content of CD4-lymphocytes and HIV RNA, the presence of secondary infections, and morphological changes in the lungs were studied.

Results and discussion: In patients with HIV infection with moderate or severe immunodeficiency, a mild course of COVID-19 (63.2%) was observed more often than in patients without immunodeficiency (14.3%). Four out of 9 patients with severe immunodeficiency developed a combined lesion of the lung tissue (SARS-CoV-2 + CMV and SARS-CoV-2 + *Pneumocystis carinii*) with a fatal outcome.

Conclusion: In the diagnosis and treatment of COVID-19 in patients with HIV infection, it is necessary to take into account the severity of immunodeficiency and viral load.

Key words: HIV infection, COVID-19, SARS-CoV-2 coronavirus infection, acute respiratory distress syndrome, immunodeficiency, morphological changes

*Contact: Kapustin Dmitry Vyacheslavovich, dmitrij_kapustin_1991@inbox.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Капустин Д.В., Краснова Е.И., Хохлова Н.И., Шишкова О.М., Ульянова Я.С., Тырышкин А.И. Течение COVID-19 у больных с ВИЧ-инфекцией и морфологические изменения в легких при сочетанном поражении SARS-CoV-2 и вторичными инфекциями // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2022. Т. 14, № 1. С. 107–114, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-1-107-114>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Kapustin D.V., Krasnova E.I., Khokhlova N.I., Shishkova O.M., Ulyanova Ya.S., Tyryshkin A.I. Course of COVID-19 in patients with HIV infection and morphological changes in the lungs with a combined damage SARS-CoV2 and secondary infections // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2022. Vol. 14, No. 1. P. 107–114, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-1-107-114>.

Введение. Вспышка новой коронавирусной инфекции в Китае, вызванной SARS-CoV-2, 30 января 2020 г. была признана чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение¹. Уже 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о пандемии COVID-19. Коронавирусы (лат. *Coronaviridae*) — это семейство вирусов, включающее 40 видов РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать человека и некоторых животных [1]. Для коронавирусных инфекций, вызванных SARS, MERS и SARS-CoV-2, характерным осложнением является развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) с быстрым нарастанием дыхательной недостаточности, в частности, за счет тромбоваскулита легочных сосудов [2]. Особенностью COVID-19 оказалось и возникновение тромботических осложнений². На 07.07.2021, по данным всемирной системы мониторинга за пандемией COVID-19 (Worldometer), всего зарегистрировано 185 395 187 случаев COVID-19, летальных исходов — 4 009 300³. В Российской Федерации (РФ) на 07.07.2021 зарегистрировано 5 668 672 случаев COVID-19, летальные исходы — у 139 316 человек⁴. Известно, что новая коронавирусная инфекция имеет особенности течения в зависимости от возраста, сопутствующих заболеваний, в частности — наличия иммунодефицита, в том числе вызванного ВИЧ-инфекцией, которая на сегодняшний день также является одной из актуальных проблем здравоохранения. Согласно данным ЮНЭЙДС (Объединение организаций ООН

по борьбе с ВИЧ/СПИД), на конец 2020 г. в мире насчитывалось около 38,0 млн человек с ВИЧ-инфекцией. В РФ, по состоянию на 31.12.2020, проживало 1 068 839 человек с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекция⁵. Прогрессирование заболевания со снижением уровня CD4⁺-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции существенно увеличивает риск развития вторичных инфекционных осложнений [3]. Данные зарубежных исследований из США и Китая в отношении течения COVID-19 у больных с ВИЧ-инфекцией противоречивы и указывают на то, что у них на фоне иммунодефицита риск развития ОРДС ниже, чем у иммунонекомпromетированных пациентов, но присоединение бактериальных и грибковых осложнений на фоне COVID-19 приводит к высокой летальности⁶ [4]. Для совершенствования диагностики и лечения у больных с ко-инфекцией ВИЧ и SARS-CoV-2 требуется детальное изучение особенностей патогенеза и клинической картины COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции, в том числе с проведением морфологических исследований при летальных случаях.

Цель исследования: изучить особенности течения COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией и морфологические изменения в легких при их сочетанном поражении легких SARS-CoV-2 и вторичными инфекциями.

Материалы и методы. В исследование включены 96 пациентов с ВИЧ-инфекцией в возрасте от 26 до 54 лет, госпитализированных в ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» г. Новосибирска с подтвержден-

¹ www.who.int (Всемирная организация здравоохранения).

² Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия № 11 от 07.05.2021.

³ COVID-19 coronavirus pandemic. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.

⁴ Оперативные данные [Электронный ресурс] URL: <https://стопкоронавирус.рф>.

⁵ Справка ВИЧ-инфекция в Российской Федерации ФБУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии на 31.12.2020.

⁶ IDSA COVID-19 Information and Safety Resources www.idsociety.org/public-health/covid-19.

ной новой коронавирусной инфекцией в период с мая 2020 года по апрель 2021 года. В исследование включались пациенты 18 лет и старше со стадиями ВИЧ-инфекции: субклиническая (3 стадия) и вторичных заболеваний (стадии 4А, 4Б, 4В). Критериями исключения были: наличие фоновых онкологических заболеваний, в том числе новообразований легких; туберкулеза легких и внелегочной локализации; острая ВИЧ-инфекция (стадия 2). У всех больных оценивались выраженность и продолжительность клинических симптомов, лабораторные показатели в динамике болезни, уровень CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки РНК ВИЧ, анамнез приема антиретровирусной терапии (АРТ) или ее отсутствие, данные лабораторной и инструментальной диагностики вторичных инфекционных заболеваний.

Лабораторное подтверждение COVID-19 осуществлялось методом ПЦР (выявление РНК SARS-CoV-2 в мазках из зева и носа). Наличие воспалительных инфильтратов в легких подтверждалось с помощью инструментальных методов: рентген-исследования органов грудной клетки, линейной томографии. Для верификации этиологии вторичных инфекций проводились: бактериологическое исследование мокроты; ПЦР-исследование мокроты на вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), микобактерии туберкулеза, *Candida albicans*, *Pneumocystis carinii*; ПЦР-исследование ликвора на ЦМВ, ВЭБ, *Toxoplasma gondii*, вирусы простого герпеса (ВПГ) 1,2 типов, микобактерии туберкулеза, криптококки; микроскопия мокроты и мазков из зева на грибы; иммунохроматографический тест фекалий на криптоспоридии. Для исключения септического процесса проводилось бактериологическое исследование крови; ультразвуковое исследование органов брюшной полости и сердца.

Лечение новой коронавирусной инфекции проводилось в соответствии с актуальными временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Антиретровирусную терапию до поступления в стационар получали 71,8% больных (69 чел.), 9,4% больных (9 чел.) прервали ранее назначенную АРТ, 18,8% не принимали АРТ (18 чел.). Из числа 69 пациентов, получавших АРТ до госпитализации, большинство получали тенофовирсодержащие режимы 75,4% (52 чел.), в том числе из общего числа — тенофовир 300 мг + ламивудин

300 мг + ингибиторы интегразы — 28,9% (20 чел.); тенофовир 300 мг + ламивудин 300 мг + ингибиторы протеазы 26,1% больных (18 чел.) и тенофовир 300 мг + ламивудин 300 мг + ННИОТ — 20,4% пациентов (14 чел.). Схемы, содержащие в качестве базисного препарата абакавир 600 мг, получали 17 больных (24,6%).

Статистический анализ данных проводился с помощью программы Statistica-10. Различия частотных характеристик качественных переменных оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия средних значений количественных показателей оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для количественной оценки статистического изучения связи между явлениями использовался коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты исследования. В числе 96 обследованных больных преобладали женщины — 53,1% (51 чел.). Возраст пациентов варьировал от 26 до 54 лет и в среднем составил $33 \pm 2,95$ года. По результатам объективного осмотра, эпидемиологических и лабораторных данных установлено, что в числе 96 больных доминировали пациенты с 3 и 4А стадиями ВИЧ-инфекции (36,5% и 32,3% соответственно). На долю 4Б стадии пришлось 22,9% больных, 4В стадии — 8,3% (рис. 1).

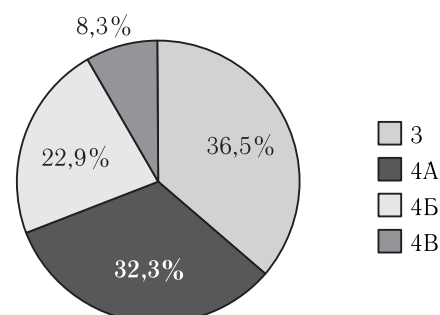


Рис. 1. Распределение больных по стадиям ВИЧ-инфекции (n=96)

Fig. 1. Distribution of patients according to the stage of HIV infection (n=96)

В числе госпитализированных 96 больных с COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции преобладавало среднетяжелое течение болезни — у 60,4% (58 чел.), у 32,3% (31 чел.) пациентов диагностировано легкое течение. Тяжелое течение заболевания наблюдалась у 3 больных (3,1%), крайне тяжелое с летальным исходом — у 4 пациентов (4,2%).

У всех пациентов заболевание начиналось с лихорадки: чаще с субфебрильной (76,0%), у остальных — умеренной (14,6%) или высокой

(9,4%). Продолжительность лихорадки на фоне терапии варьировала от 2 до 6 дней и в среднем составила $3,4 \pm 0,7$ дня. Из числа 96 больных с коинфекцией COVID-19+ВИЧ лишь у 3,2% отсутствовали симптомы поражения дыхательной системы, у остальных 96,8% отмечалось поражение различных ее отделов. Жалобы на отсутствие обоняния (аносмию) предъявляли 7,3% пациентов. У 44,8% больных (43 чел.) заболевание протекало в форме ОРВИ, в том числе в форме фарингита у 29,2% (28 чел.); трахеобронхита — у 15,6% (15 чел.). Пневмония диагностирована у 52,1% (50 чел.), в том числе двусторонняя полисегментарная пневмония была у 19 человек (19,8%); односторонняя нижнедолевая пневмония у 17 (17,3%); сегментарное поражение — у 14 (15,0%) (рис. 2). Симптомы дыхательной недостаточности (одышка,

составил 10 л/мин; у 4 пациентов (8,0%) развился ОРДС, и они находились на ИВЛ с последующим летальным исходом.

Анализ диагностированных вторичных инфекций показал, что среди пациентов с 4 стадией ВИЧ-инфекции (65 чел.) регистрировались: орофарингеальный кандидоз — у 78,5% больных (51 чел.), Herpes Zoster — в 6,2% случаев (4 чел.). Комбинированное с COVID-19 поражение легких зарегистрировано у пациентов с цитомегаловирусной и пневмоцистной пневмонией, подтвержденными методом ПЦР из мокроты — у 4,6% (3 чел.) и 3,1% больных (2 чел.) соответственно. У одного больного (1,5%) выявлен серозный менингит ВЭБ-этиологии. Множественные вторичные инфекции установлены у 6,2% больных (4 чел.) с 4В стадией заболевания (6,15%) (рис. 3).

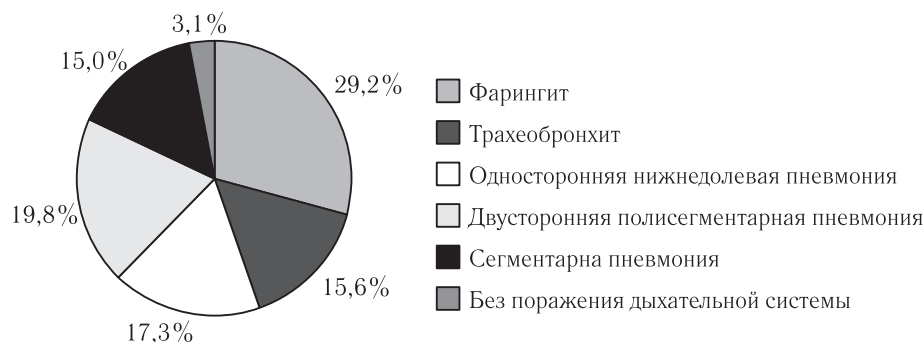


Рис. 2. Распределение больных с коинфекцией ВИЧ + COVID-19 по уровням поражения дыхательной системы
Fig. 2. Distribution of patients with co-infection with HIV + COVID-19 by levels of respiratory system damage

частота дыхательных движений более 22 в минуту, снижение сатурации менее 96%) были зафиксированы у 24,0% больных с подтвержденной пневмонией (12 чел.), или 12,5% от числа обследованных больных. При этом признаки умеренной дыхатель-

На момент поступления в стационар у 49 из 96 обследованных больных (51,04%) отсутствовал иммунодефицит ($CD4^+ > 500$ кл/мкл⁻¹). Умеренный иммунодефицит ($CD4^+$ от 350 до 499 кл/мкл⁻¹) выявлен у 17 больных (17,7%),

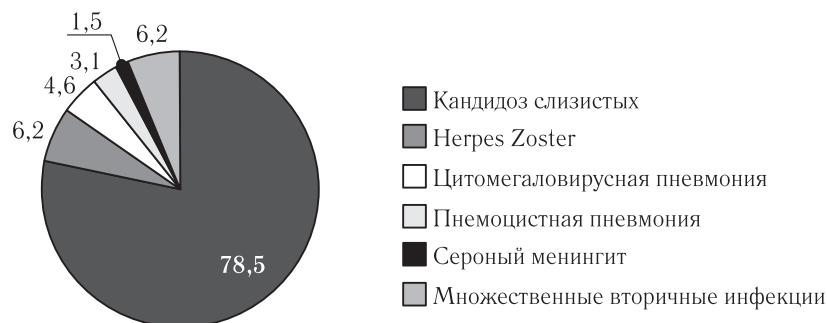


Рис. 3. Частота диагностированных вторичных инфекций у пациентов с 4 стадией ВИЧ-инфекции (n=65)
Fig. 3. The frequency of diagnosed secondary infections in patients with stage 4 HIV infection (n=65)

ной недостаточности, требующей кислородной поддержки в объеме 3–5 л/мин, наблюдались у 7 пациентов (14,0% больных пневмонией). У одного больного объем кислородной поддержки

выраженный иммунодефицит ($CD4^+$ от 200 до 349 кл/мкл⁻¹) установлен у 21 больного (21,9%) и тяжелый иммунодефицит ($CD4^+ < 200$ кл/мкл⁻¹) — у 9 пациентов (9,36%).

С целью изучения зависимости между степенью выраженности иммунодефицита и тяжестью течения COVID-19 больные были распределены на следующие группы: 1-ю группу составили пациенты без иммунодефицита (49 чел.); 2-ю группу — пациенты с умеренным и выраженным иммунодефицитом (38 чел.); 3-ю группу — пациенты с тяжелым иммунодефицитом (9 чел.).

Легкое течение COVID-19 зарегистрировано у 63,2% больных 2-й группы с умеренным или выраженным иммунодефицитом, что достоверно чаще, чем у пациентов 1-й группы без иммунодефицита — 14,3%, ОШ 10,268, 95% ДИ 3,648–29,004, $p < 0,001$, χ^2 (таблица). В 3-й группе легкого течения болезни не отмечалось.

2-й группе можно связать с тем, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией из-за угнетения функции иммунной системы значительно реже встречался системный воспалительный ответ на SARS-CoV-2 и развитие острого респираторного дистресс-синдрома. Однако на фоне глубокого иммунодефицита, что отмечалось в 3-й группе, за счет присоединения вторичных инфекционных агентов, вызывающих поражение легочной ткани, значительно увеличивался риск тяжелого течения заболевания и летального исхода при COVID-19.

В 1-й группе без иммунодефицита преобладало среднетяжелое течение болезни (79,6%), что соответствует данным о течении COVID-19 у иммунонекомпроментированных лиц.

Таблица

Распределение больных COVID-19 с ВИЧ-инфекцией по тяжести течения в зависимости от степени иммунодефицита

Table

Distribution of COVID-19 patients with HIV infection according to the severity of the course depending on the degree of immunodeficiency

Течение болезни	Группы больных по степени иммунодефицита		
	1-я (n=49)	2-я (n=38)	3-я (n=9)
Легкое, абс. число (%)	7 (14,3)	24 (63,2)*	0
Среднетяжелое, абс. число (%)	39 (79,6)	14 (36,8)	5 (55,6)
Тяжелое, абс. число (%)	3 (6,1)	0	4 (44,4)**

* $p < 0,001$, χ^2 ОШ 10,268, 95% ДИ 3,648–29,004 сравнение 1-й и 2-й групп; ** $p < 0,05$; точный критерий Фишера (двусторонний) сравнение 1-й и 3-й групп.

* $p < 0,001$, χ^2 OR 10,268, 95% CI 3,648–29,004 comparison of groups 1st and 2nd; ** $p < 0,05$; Fisher's exact test (two-sided) comparison of the 1st and 3rd groups.

Тяжелое течение COVID-19 отмечалось в 3-й группе у 4 из 9 больных (44,4%), что достоверно чаще, чем у больных 1-й группы, среди которых тяжелое течение COVID-19 установлено у 3 из 49 пациентов (6,1%), $p < 0,05$; точный критерий Фишера (двусторонний). У пациентов 2-й группы тяжелое течение болезни не зарегистрировано (см. табл.).

Необходимо отметить, что у всех 4 пациентов 3-й группы с тяжелым течением заболевания оно осложнилось присоединением вторичных инфекционных агентов и развитием комбинированного поражения легких: SARS-CoV-2 + ЦМВ-пневмония (2 чел.) и SARS-CoV-2 + пневмоцистная пневмония (2 чел.), что привело к прогрессированию дыхательной недостаточности и летальному исходу. У пациентов 2-й группы с тяжелым течением болезни не отмечалось летальных исходов.

Также важно подчеркнуть, что у больных 2-й группы с умеренным или выраженным иммунодефицитом преобладало легкое течение COVID-19 (63,2%) и отсутствовало тяжелое течение, в отличие от 1-й и 3-й групп. Полученные результаты во

Среди 69 пациентов, получающих АРТ, доля лиц с неопределяемой вирусной нагрузкой (<100 копий/мл РНК ВИЧ) составила 79,7% (55 чел.). У остальных уровень вирусной нагрузки не превышал 10 000 копий/мл. Среди пациентов, прервавших или не получавших ранее АРТ (27 чел.) вирусная нагрузка РНК ВИЧ от 100 000 копий/мл до 1 000 000 наблюдалась у 12 больных (44,4%); от 1 000 000 до 5 000 000 копий/мл зарегистрирована у 8 больных (29,6%); у 7 пациентов определялась вирусная нагрузка более 5 000 000 копий/мл РНК ВИЧ. При изучении связи между уровнем вирусной нагрузки РНК ВИЧ и высотой лихорадки установлено, что чем больше количество вирусных копий ВИЧ в крови, тем выше была максимальная лихорадка (коэффициент корреляции Спирмена (r) равен 0,783; связь между исследуемыми признаками — прямая, сила связи по шкале Чеддока — высокая, $f = 25$, $p < 0,05$). Установлено, что у всех пациентов с тяжелым течением болезни и летальным исходом (4 чел. из 3-й группы) зарегистрирован высокий уровень вирусной нагрузки — более 5 000 000 копий/мл РНК ВИЧ.

Далее представлены результаты изучения морфологических изменений в легких при комбинированном поражении SARS-CoV2 и вторичными инфекциями у 2 больных с тяжелым течением COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции и летальным исходом.

1. Больная А., 42 лет. Поступила в стационар на 7-й день болезни. Амбулаторно за медицинской помощью не обращалась. ВИЧ-инфекция диагностирована в 2011 г., однако на учете в Центре по профилактике и борьбе со СПИД не состояла, АРТ не получала. С 1-го дня болезни отмечалась высокая лихорадка до $41,2^{\circ}\text{C}$, которая плохо купировалась антипиретиками. С 3-го дня заболевания присоединился сухой малопродуктивный кашель, одышка при умеренной физической нагрузке. Постепенно снижалась толерантность к физической нагрузке и нарастал интоксикационный синдром. На 7-й день заболевания доставлена скорой медицинской помощью в ГБУЗ НСО «ГИКБ № 1». При поступлении StO_2 93%, ЧСС 102 в минуту, ЧДД 21–22 в минуту, АД 110/70 мм рт.ст. Проводились обследование и терапия согласно методическим

ментарной пневмонии. Установлены высокая вирусная нагрузка — РНК ВИЧ 5 653 500 копий/мл, тяжелый иммунодефицит (уровень CD4^+ -лимфоцитов — 53 кл/мкл^{-1}). Несмотря на проводимую терапию, состояние пациентки прогрессивно ухудшалось за счет нарастания дыхательной недостаточности. Летальный исход наступил на 5-й день госпитализации. По результатам морфологического исследования выявлено комбинированное поражение легких: SARS-CoV-2 и пневмоцистоз. При макроскопическом исследовании легкие плотноэластической, «резиноподобной» плотности, серовато-красноватые, безвоздушные. Микроскопическая картина представлена пролиферативным тромбоваскулитом сосудов малого и среднего калибра, наличием *Pneumocystis carinii* в экссудате (рис. 4). Имеются фокусы сформированных гиалиновых мембран на фоне скопления пневмоцистов в экссудате.

2. Больной Г., 47 лет, поступил в стационар на 8-й день болезни. Диагноз ВИЧ-инфекция установлен в 2016 году. Пациент также ранее не получал АРТ. Ведущими клиническими синдромами на момент поступления были интоксикационный

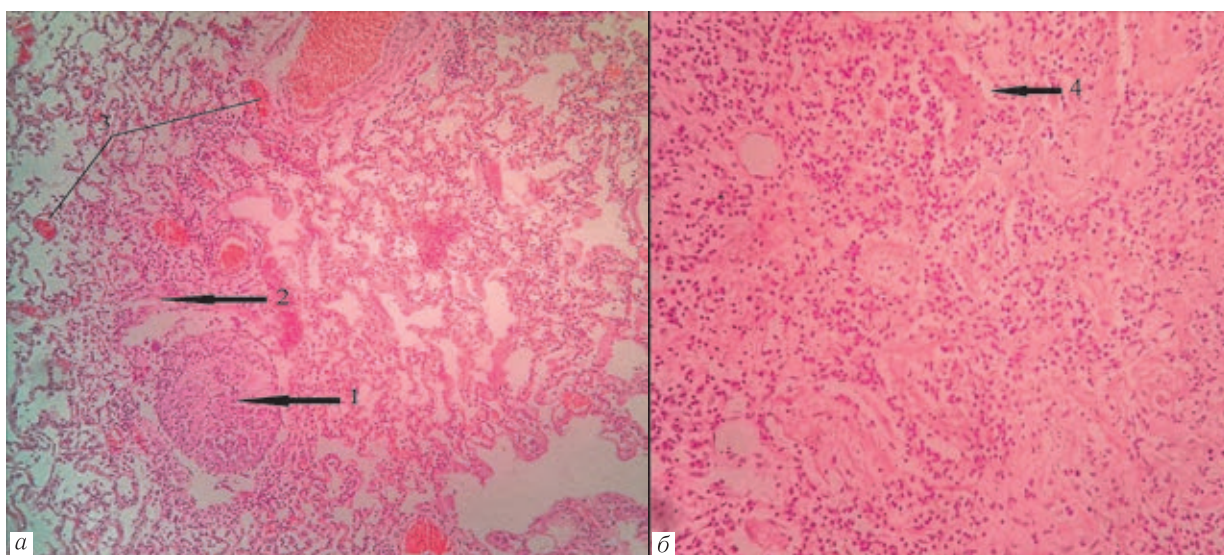


Рис. 4. Морфологическая картина комбинированного повреждения легких (SARS-CoV-2 и *Pneumocystis carinii*) у больного с ВИЧ-инфекцией. Микропрепарат, увеличение $\times 10/0,25$. Окраска гематоксилин-эозином: 1 — *Pneumocystis carinii* в некротических экссудатах; 2 — альвеолярное повреждение; 3 — тромбоз сосудов микроциркуляторного русла; 4 — разрушенная гиалиновая мембрана в окружении *Pneumocystis carinii*

Fig. 4. Morphological picture of combined lung injury (SARS-CoV-2 and *Pneumocystis carinii*) in a patient with HIV infection. Micropreparation, magnification $\times 10/0.25$. Hematoxylin-eosin staining: 1 — *Pneumocystis carinii* in necrotic exudates; 2 — alveolar damage; 3 — thrombosis of vessels of a microvasculature; 4 — destroyed hyaline membrane surrounded by *Pneumocystis carinii*

рекомендациям МЗ РФ по COVID-19 и стандартам по ВИЧ-инфекции. Методом ПЦР из мокроты обнаружен генетический материал SARS-CoV-2 и *Pneumocystis carinii*. При рентгенографии органов грудной клетки признаки двусторонней полисег-

за счет высокой лихорадки до $40,1^{\circ}\text{C}$ и дыхательная недостаточность — StO_2 91% без кислородной поддержки. Методом ПЦР из мокроты выявлены РНК SARS-CoV-2 и ДНК ЦМВ. При рентгенографии органов грудной клетки обнаружены признаки дву-

сторонней полисегментарной пневмонии. Установлены высокая вирусная нагрузка РНК ВИЧ — 10 110 000 копий/мл, тяжелый иммунодефицит (уровень $CD4^+$ -лимфоцитов — 30 кл/мкл⁻¹). Летальный исход наступил на 7-й день госпитализации. По результатам морфологического исследования выявлено комбинированное поражение легких: SARS-CoV-2 и ЦМВ. При макроскопическом исследовании выявлены фиброателектаз легких и кистозные изменения. Микроскопическая картина в легких представлена (рис. 5) десквамацией эпителия бронхов. Преобладание альвеоцитов II типа с признаками десквамации. Наличие цитомегалоклеток. Утолщение межальвеолярных перегородок за счет воспалительной инфильтрации. Вовлечение сосудов мелкого калибра через продуктивный тромбоз васкулит. Склероз межальвеолярных перегородок (реализация фибропластической грануляции).

ренным и выраженным иммунодефицитом. Более того, у 4 больных с тяжелым иммунодефицитом тяжелое течение COVID-19+ВИЧ осложнилось развитием сочетанного поражения легких SARS-CoV-2 и вторичных инфекций (ЦМВ или *Pneumocystis carinii*) и завершилось летальным исходом. Учитывая особенности патогенеза SARS-CoV-2, в основе тяжелой формы которого лежит гиперактивная реакция иммунной системы и высокая продукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ИЛ-6), у пациентов с ВИЧ-инфекцией из-за угнетения функции иммунной системы значительно реже встречается системный воспалительный ответ на SARS-CoV-2 и развитие острого респираторного дистресс-синдрома. Однако на фоне глубокого иммунодефицита ($CD4^+$ < 200 кл/мкл⁻¹) за счет присоединения вторичных инфекционных агентов, вызывающих поражение

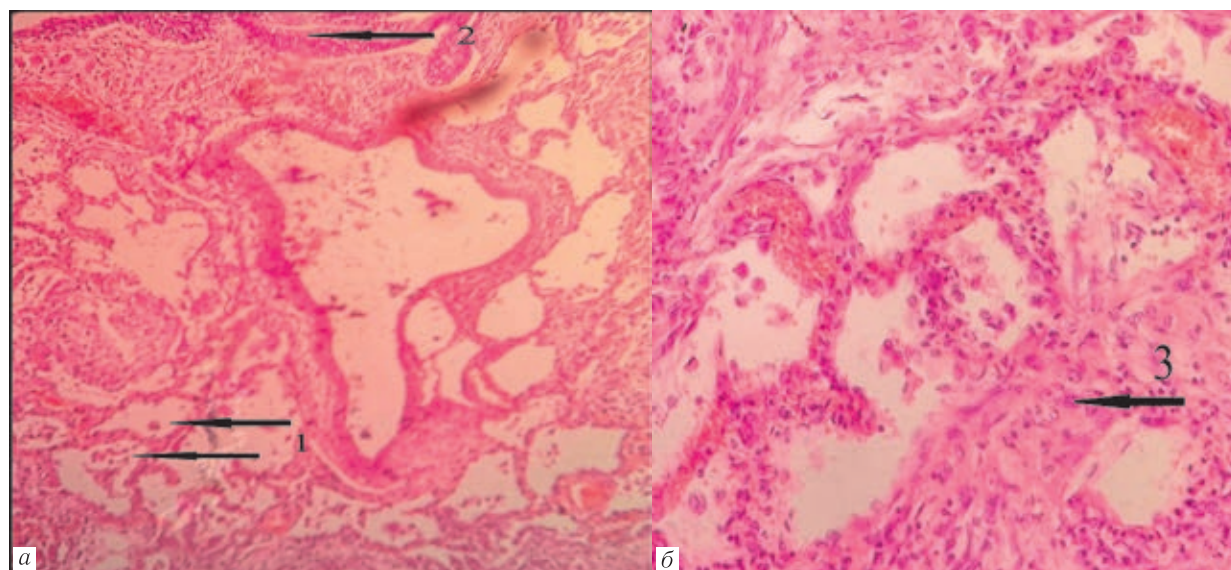


Рис. 5. Морфологическая картина комбинированного повреждения легких (SARS-CoV-2 и цитомегаловирус) у больного с ВИЧ-инфекцией. Микропрепарат, увеличение $\times 10/0,25$. Окраска гематоксилин-эозином: 1 — цитомегалоклетки; 2 — пролиферация респираторного эпителия; 3 — фибробластическая реакция

Fig. 5. Morphological picture of combined lung injury (SARS-CoV-2 and cytomegalovirus) in a patient with HIV infection. Micropreparation, magnification $\times 10/0.25$. Staining with hematoxylin-eosin: 1 — cytomegalocells; 2 — proliferation of the respiratory epithelium; 3 — fibroblast reaction

При анализе полученных данных установлено, что легкое течение COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции регистрировалось чаще у пациентов с умеренным и выраженным иммунодефицитом по сравнению с больными без иммунодефицита ($p < 0,001$), тогда как у больных с тяжелым иммунодефицитом оно вообще не отмечалось. Тогда как тяжелое течение болезни чаще встречалось у пациентов с тяжелым иммунодефицитом по сравнению с пациентами без иммунодефицита ($p < 0,05$), и не регистрировалось у больных с уме-

легочной ткани, значительно увеличивается риск тяжелого течения заболевания и летального исхода при COVID-19 у данной категории пациентов. Следует отметить, что наличие вторичных заболеваний, не связанных с поражением легких (*Candida albicans*, *Herpes zoster*), не оказывало существенное влияние на тяжесть заболевания.

Изучение зависимости между уровнем вирусной нагрузки РНК ВИЧ и высотой лихорадки показало прямую и сильную корреляционную связь между ними, что в свою очередь объясняет более тяжелое

течение ко-инфекции COVID-19+ВИЧ за счет выраженности интоксикационного синдрома и прогрессирования иммунодефицита. Несмотря на публикации зарубежных авторов о возможной эффективности некоторых антиретровирусных препаратов в отношении SARS-CoV-2, в частности тенофовира [5], зависимости тяжести течения заболевания от принимаемых лекарственных схем установлено не было.

Заключение. Установлено, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией с умеренным или выраженным иммунодефицитом ($CD4^+$ от 500 до 200 кл/мкл⁻¹) преобладало легкое течение COVID-19 (63,2%) и отмечалось чаще, чем у больных без иммунодефицита (14,3%). У 4 больных (44,4%) с тяжелым иммунодефицитом ($CD4^+ < 200$ кл/мкл⁻¹) за счет присоединения вторичных инфекционных агентов (цитомегаловирус или пневмоциста) развилось

комбинированное с COVID-19 поражение легких, что привело к быстрому прогрессированию дыхательной недостаточности и летальному исходу. Сочетанное поражение легочной ткани (SARS-CoV-2 + ЦМВ и SARS-CoV-2 + *Pneumocystis carinii*) подтверждено морфологическими методами исследования. Тяжесть течения заболевания у пациентов, не получающих АРТ, также усугублялось высоким уровнем вирусной нагрузки РНК ВИЧ (более 5 000 000 копий/мл), что приводило к усилению выраженности лихорадки. Зависимости тяжести течения заболевания от назначенной схемы АРТ не выявлено. Для совершенствования диагностики и лечения COVID-19 требуется дальнейшее изучение иммунопатологических механизмов COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chu D.K., Akl E.A., Duda S., Solo K. et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person to person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta analysis // *J. Vasc. Surg.* 2020. Vol. 72, No. 4. P. 1500.
2. Guo Z.D., Wang Z.Y., Zhang S.F. et al. Aerosol and surface distribution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in hospital wards. Wuhan, China, 2020 // *Emerg. Infect. Dis.* 2020. Vol. 26, No. 7. P. 1586–1591.
3. Hegedus A., Williamson K.M., Huthoff H. HIV-1 pathogenicity and virion production are dependent on the metabolic phenotype of activated $CD4^+$ T-cells // *Retrovirology*. 2014. Vol. 11. P. 98.
4. Lee K.W., Yap S.F., Ngeow Y., Munn L.S. COVID 19 in People Living with HIV: A Systematic Review and Meta Analysis // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021. Vol. 18. P. 3554. 10.3390/ijerph18073554.
5. Velasco M. Incidence and Severity of COVID-19 in HIV-Positive Persons Receiving Antiretroviral Therapy // *Annals of internal medicine*. 2020. Vol. 173, No. 7. P. 536–541.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 30.09.2021 г.

Авторство:

Вклад в концепцию и план исследования — Д. В. Капустин, Е. И. Краснова, Н. И. Хохлова, О. М. Шишкова, Я. С. Ульянова, А. И. Тырышкин. Вклад в сбор данных — Д. В. Капустин, А. И. Тырышкин. Вклад в анализ данных и выводы — Д. В. Капустин, Е. И. Краснова, Н. И. Хохлова, О. М. Шишкова, Я. С. Ульянова, А. И. Тырышкин. Вклад в подготовку рукописи — Д. В. Капустин, Н. И. Хохлова, Е. И. Краснова.

Сведения об авторах:

Капустин Дмитрий Вячеславович — к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ; 630091, Новосибирск, Красный пр., д. 52; главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Новосибирской области по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции; врач-инфекционист, руководитель подразделения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД» ГБУЗ Новосибирской области «Городская инфекционная клиническая больница № 1»; 630099, Новосибирск, ул. Семьи Шамшиных, д. 40; e-mail: dmitrij_kapustin_1991@inbox.ru;

Краснова Елена Игоревна — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ; 630091, Новосибирск, Красный пр., д. 52; e-mail: krasnova-inf@rambler.ru; ORCID 0000-0003-3168-9309;

Хохлова Наталья Игоревна — к.м.н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ; 630091, Новосибирск, Красный пр., д. 52; e-mail: talitas@bk.ru;

Шишкова Ольга Михайловна — врач-патологоанатом ГБУЗ Новосибирской области «Городская инфекционная клиническая больница № 1»; 630099, Новосибирск, ул. Семьи Шамшиных, д. 40; e-mail: gikb1@yandex.ru;

Ульянова Яна Савельевна — ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ; 630091, Новосибирск, Красный пр., д. 52; врач-инфекционист, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ Новосибирской области «Городская инфекционная клиническая больница № 1»; 630099, Новосибирск, ул. Семьи Шамшиных, д. 40; e-mail: yauulyanova@mail.ru;

Тырышкин Александр Игоревич — студент V курса ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ; 630091, Новосибирск, Красный пр., д. 52.