

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ORIGINAL RESEARCH

УДК 616-08:616.98

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-4-59-66>

ДИНАМИКА ТИТРА ВИРУСНЕЙТРАЛИЗУЮЩИХ АНТИТЕЛ К SARS-CoV-2 ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

©¹О. Е. Побегалова*, ³Н. В. Козьмовская, ⁴Н. Э. Монахов, ¹А. Н. Холодная, ²Д. М. Даниленко, ¹Т. В. Антонова, ^{1,2}Д. А. Лиюзов

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

³Клиническая инфекционная больница имени С. П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

⁴Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

Цель. Оценить динамику титра вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 у больных ВИЧ-инфекцией в течение 6 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 и выявить факторы, ассоциированные с напряженностью и продолжительностью естественного гуморального иммунного ответа.

Материалы и методы. В проспективном исследовании у 102 больных ВИЧ-инфекцией, не вакцинированных против SARS-CoV-2 и перенесших COVID-19, определяли титр вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 в реакции микронейтрализации стандартным методом, период наблюдения составил 6 месяцев. Включение пациентов в исследование проводили в Санкт-Петербурге в период с октября 2020 г. по январь 2022 г. Оценивали возможное влияние на титр антител клинико-лабораторных характеристик ВИЧ-инфекции и тяжести течения COVID-19.

Результаты и их обсуждение. Высокий титр антител ($>1:160$) обнаружен через 1 месяц у 15 человек (14,7%), через 3 месяца — у 5 из 44 обследованных; через 6 месяцев — у 3 из 26 обследованных больных. Наблюдалась статистически значимая положительная корреляция величины титра через 1 месяц с достижением неопределяемой вирусной нагрузки ВИЧ и количеством CD4+ лимфоцитов в периферической крови. Отмечались случаи позднего повышения титра антител (через 3 и 6 месяцев) без повторного заболевания COVID-19 при улучшении иммунного статуса на фоне АРВТ.

Заключение. Показана низкая частота развития эффективного гуморального иммунного ответа через 1 месяц после перенесенной инфекции COVID-19 у не вакцинированных против SARS-CoV-2 больных ВИЧ-инфекцией. Наблюдалась отдельные случаи отсроченного образования высокого титра антител на фоне улучшения иммунного статуса.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, COVID-19, вируснейтрализующие антитела, SARS-CoV-2

*Контакт: Побегалова Ольга Евгеньевна, e-mail: pobegalovaoe@gmail.com

TIME-RELATED CHANGES IN THE TITER OF VIRUS NEUTRALIZING ANTIBODIES AGAINST SARS-COV-2 AFTER COVID-19 IN PATIENTS WITH HIV INFECTION

©¹О. Е. Pobegalova*, ³N. V. Kozmovskaya, ⁴N. E. Monakhov, ¹A. N. Kholodnaya, ²D. M. Danilenko, ¹T. V. Antonova, ^{1,2}D. A. Lioznov

¹Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

²Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia

³Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, St. Petersburg, Russia

⁴Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

Objective. To assess the time-related changes in the titer of virus neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 in patients with HIV infection within 6 months after experienced COVID-19, and to identify factors associated with the intensity and duration of the natural humoral immune response.

Materials and Methods. A prospective study was performed in 102 HIV-infected patients who had COVID-19 without previous vaccination, the titer of virus neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 was identified by microneutralization assay using the standard method, the follow-up period was 6 months. Patients were enrolled in St. Petersburg from October 2020 to January 2022. The possible impact of clinical and laboratory characteristics of HIV infection and the severity of COVID-19 on antibody titer was assessed. **Results and discussion.** A high antibody titer ($>1:160$) was detected at 1 month in 15 patients (14.7%), at 3 months — in 5 of 44 patients; at 6 months — in 3 of 26 patients. There was a statistically significant positive correlation of the titer at 1 month with an undetectable HIV viral load and the Cd4+lymphocytes count in the blood. Cases of a late increase in antibody titer (after 3 and 6 months) were registered without COVID-19 re-infection along with improvement of the immune status on antiretroviral therapy. **Conclusion.** A low incidence of effective humoral immune response 1 month after COVID-19 infection was demonstrated in HIV-infected patients without vaccination against SARS-CoV-2. Single cases of delay in antibody titer increase with an immune status improvement were observed.

Keywords: HIV infection, COVID-19, neutralizing antibodies, SARS-CoV-2

*Contact: Olga E. Pobegalova, e-mail: pobegalovaoe@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Побегалова О.Е., Козьмовская Н.В., Монахов Н.Э., Холодная А.Н., Даниленко Д.М., Антонова Т.В., Лиюнов Д.А. Динамика титра вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 после перенесенной новой коронавирусной инфекции у больных ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2022. Т. 14, № 3. С. 59–66, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-4-59-66>.

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

For citation: Pobegalova O.E., Kozmovskaya N.V., Monakhov N.E., Kholodnaya A.N., Danilenko D.M., Antonova T.V., Lioznov D.A. Time-related changes in the titer of virus neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 after COVID-19 in patients with HIV infection // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2022. Vol. 14, No. 3. P. 59–66, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-4-59-66>.

Введение. В 2020 г. мир столкнулся с пандемией, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2. В группе риска оказались лица с хронической патологией сердечно-сосудистой, дыхательной и эндокринной систем, люди пожилого возраста, а также пациенты с иммунодефицитом различного генеза, в том числе больные ВИЧ-инфекцией. В 2021 г. Всемирная организация здравоохранения признала наличие ВИЧ-инфекции значимым независимым фактором риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у госпитализированных пациентов [1].

Особый интерес представляет оценка эффективности гуморального иммунного ответа против SARS-CoV-2 после перенесенного заболевания, которая определяется интенсивностью продукции вируснейтрализующих антител, т.е. иммуноглобулинов, способных при последующем контакте с вирусными частицами блокировать рецептор-связывающий домен (RBD) S-белка на поверхности суперкапсида и таким образом предотвращать проникновение вируса в клетку и ее инфицирование. В исследованиях по применению плазмы крови реконвалесцентов COVID-19 в качестве иммунотерапии было установлено, что протективным в отно-

шении данного возбудителя можно считать титр вируснейтрализующих антител $\geq 1:160$ [2, 3].

Опубликованные данные об иммунном ответе на SARS-CoV-2 у лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), противоречивы. Часть исследований демонстрирует сходство таких показателей как концентрация различных классов антител в плазме крови, вируснейтрализующая активность, с общей популяцией [4, 5], особенно у лиц, получающих антиретровирусную терапию (АРВТ) и имеющих высокие уровни CD4+лимфоцитов [6]. Другие авторы отмечают меньшую частоту формирования эффективного гуморального иммунного ответа у ЛЖВ, более быстрое его угасание [7, 8].

Нами представлены предварительные результаты исследования гуморального иммунного ответа на SARS-CoV-2 в течение 6 месяцев наблюдения у ЛЖВ, перенесших COVID-19.

Цель. Оценить уровень вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 в динамике в течение 6 месяцев после перенесенной COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией, и выявить факторы, ассоциированные с напряженностью и продолжительностью постинфекционного гуморального иммунного ответа.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 102 больных ВИЧ-инфекцией, перенесших COVID-19 в период с октября 2020 г. по январь 2022 г. Из них 87 пациентов госпитализированы по поводу COVID-19 в СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина», и 15 перенесли COVID-19 амбулаторно, находясь на диспансерном наблюдении в СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (далее Центр СПИД). Критерием исключения при наборе пациентов была вакцинация против SARS-CoV-2 до наступления случая заболевания; больные, вакцинированные после перенесенной COVID-19, были исключены из дальнейшего наблюдения, однако их данные, полученные до вакцинации, были использованы для анализа.

Все случаи COVID-19 были подтверждены положительным результатом ПЦР на SARS-CoV-2 в материале отделяемого из носоглотки (тест-система «АмплиТест SARS-CoV-2»). Степень тяжести COVID-19 определяли на основании классификации, представленной во Временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версии 14 от 28 декабря 2021 г.

Для характеристики течения ВИЧ-инфекции оценивали ее длительность от момента постановки диагноза, клиническую стадию заболевания (на основании Российской клинической классификации), вирусную нагрузку ВИЧ (ВН ВИЧ) в сыворотке крови, число CD4-лимфоцитов в крови, статус АРВТ. Количество CD4+лимфоцитов в периферической крови оценивали не позднее 3 дней от госпитализации по поводу COVID-19 или использовали результаты последнего обследования в Центре СПИД. Таким образом, исключено возможное влияние SARS-CoV-2 на развитие лимфопении [9, 10].

Для оценки напряженности гуморального иммунитета после перенесенной COVID-19 определяли титр вируснейтрализующих антител IgG к вирусу SARS-CoV-2 в сыворотке крови в реакции микронейтрализации стандартным методом. Высоким считали титр $\geq 1:160$ на основании Временных методических рекомендаций Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [11] и руководства Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) [12]. Титр вируснейтрализующих антител

IgG к вирусу SARS-CoV-2 в сыворотке крови определяли через 1 месяц от начала заболевания всем 102 больным, через 3 месяца обследованы 44 пациента (43%) (умерли 9 человек, 11 больных отказались от выполнения анализа крови в данной временной точке; 38 человек отказались от продолжения участия в исследовании). Через 6 месяцев обследованы 26 участников (25%), 15 человек не достигли временной точки 6 месяцев, из оставшихся 61 человека умерли 14, 45 пациентов отказались от продолжения участия в исследовании, 2 человека исключены из анализа по причине вакцинации.

Статистическая обработка проведена с помощью пакета IBM® SPSS Statistics 23. С учетом характера распределения для большинства оцениваемых показателей использованы непараметрические критерии (критерий Манна–Уитни, коэффициент корреляции Спирмена), а также критерий Фишера для малых выборок, сплит-анализ (А/В-тестирование). Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Протокол исследования и информированное согласие были одобрены Этическим комитетом ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Все участники, включенные в исследование, подписали форму добровольного информированного согласия.

Результаты и их обсуждение. Титр вируснейтрализующих антител определен у 102 больных ВИЧ-инфекцией, обследованных через 1 месяц после COVID-19 (медиана 31 день [25; 37]) (табл. 1).

Для дальнейшей характеристики больных разделили на две группы: 1-ю группу составили 15 пациентов (14,7%) с высоким титром вируснейтрализующих антител ($\geq 1:160$), 2-ю группу — 87 пациентов (85,3%), у которых эффективный гуморальный иммунный ответ не сформировался через 1 месяц после COVID-19. При анализе с использованием критерия Фишера для малых выборок было показано, что у большинства больных ВИЧ-инфекцией отмечалось отсутствие напряженного постинфекционного иммунитета в отношении SARS-CoV-2 ($F=11,198$).

При сравнении возрастного, гендерного состава и продолжительности диагностированной ВИЧ-инфекции значимых различий не наблюдалось (рис. 1). Средний возраст пациентов 1-й и 2-й группы составил $39,8 \pm 1,9$ и $40,7 \pm 0,7$ года соответственно, мужчин было 53% и 59% соответственно; средняя продолжительность диагностированной ВИЧ-инфекции — $9,1 \pm 1,6$ и $9,7 \pm 0,8$ года соответственно.

Таблица 1

Титр вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 через 1 месяц после перенесенной COVID-19 у лиц с ВИЧ-инфекцией

Титр вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2	Число пациентов с ВИЧ-инфекцией		Доля пациентов с низким* и высоким** уровнем антител
	абс.	%	
1:5	36	35,3	85,3%*
1:10	14	13,7	
1:20	15	14,7	
1:40	13	12,7	
1:80	9	8,8	
1:160	5	4,9	14,7%** F=11,198
1:320	4	3,9	
1:640	3	2,9	
1:1280	3	2,9	

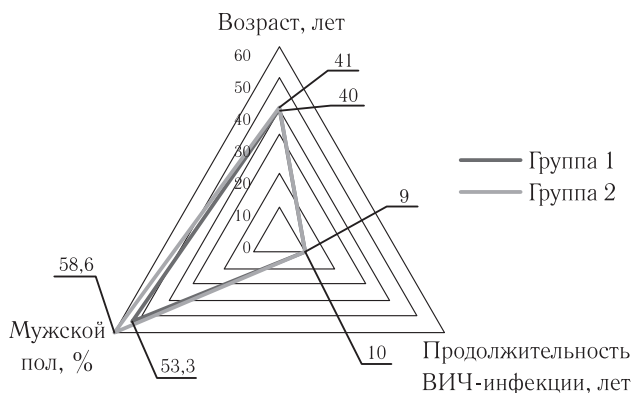


Рис. 1. Сравнительная характеристика гендерно-возрастной структуры и длительности ВИЧ-инфекции у пациентов 1-й (с высоким титром антител к SARS-CoV-2) и 2-й группы (с низким титром антител к SARS-CoV-2)

Fig. 1. Comparison of age, gender, and HIV infection duration in group-1 patients (with high titers of anti-SARS-CoV-2 antibodies) and group-2 patients (with low titers of anti-SARS-CoV-2 antibodies)

У пациентов 1-й группы (n=12) медиана количества CD4+лимфоцитов в периферической крови составила 339,4 (112,8;591,8) кл/мкл, у пациентов 2-й группы (n=57) — 129,5 (23,9;475,5) кл/мкл (p=0,194). Несмотря на отсутствие достоверных различий, обращает на себя внимание тенденция к более высокому уровню CD4+лимфоцитов у пациентов с эффективным гуморальным ответом против SARS-CoV-2.

Как видно из данных табл. 2, у пациентов с низким уровнем антител (2-я группа) более чем в половине случаев регистрировали IVB стадию ВИЧ-инфекции (52,9%); не установлено статистической значимости частоты достижения неопределяемой ВН ВИЧ между группами, что

может быть связано с недостаточной выборкой в 1-й группе.

При анализе течения COVID-19 установлено, что частота легкой или среднетяжелой форм заболевания была сопоставимой в обеих группах. При этом тяжелая форма встречалась редко, всего в 9,8% от общего числа больных: у 9 пациентов во 2-й группе, и лишь в одном случае в 1-й группе.

Для оценки влияния характеристик ВИЧ-инфекции на специфический гуморальный иммунный ответ против SARS-CoV-2 был выполнен корреляционный анализ по методу Спирмена (табл. 3). Обнаружена положительная связь показателя титра антител к SARS-CoV-2 с количеством CD4+лимфоцитов в периферической крови, неопределяемой ВН ВИЧ и приемом АРВТ, а также отрицательная связь с уровнем ВН ВИЧ в сыворотке крови. Пол и возраст больных, продолжительность ВИЧ-инфекции и тяжесть перенесенной COVID-19 не оказывали влияния на данный показатель.

Через 3 месяца (медиана 97 дней [91; 107]) после перенесенной COVID-19 обследовано 44 пациента; из них высокий титр антител обнаружен у 5 человек. Ввиду малого объема выборки статистически оценить вклад тех или иных клинических и лабораторных параметров не представлялось возможным, однако далее приведем характеристики пациентов (табл. 4), представляющие интерес для последующего формирования поисковых гипотез.

Представляет интерес клинический случай пациента 1, у которого ВИЧ-инфекция в стадии IVB была впервые выявлена при госпитализации по поводу среднетяжелой формы COVID-19. Пациент начал прием АРВТ на фоне затяжного

Таблица 2

Сравнение больных ВИЧ-инфекцией по стадии заболевания, наличию и эффективности АРВТ; по форме тяжести COVID-19

Table 2

Comparison of HIV infection stage, ART status and efficacy, and COVID-19 severity in HIV-infected patients

Характеристика	1-я группа (n=15)	%	ДИ, %	2-я группа (n=87)	%	ДИ	F
Стадия ВИЧ-инфекции:							
III	2	13,3	3,7–37,9	9	10,3	5,5–18,5	0,336
IVA	5	33,3	15,2–58,3	15	17,2	10,7–26,5	1,112
IVB	4	26,7	10,9–52,0	17	19,5	12,6–29,1	0,612
IVB	4	26,7	10,9–52,0	46	52,9	42,5–63,0	1,942
Неопределяемая ВН	8	53,3	30,1–75,2	32	36,8	27,4–47,3	0,191
АРВТ							
Принимали	8	53,3	30,1–75,2	41	47,1	37,0–57,5	0,444
Не принимали	4	26,7	10,9–52,0	29	33,3	24,3–43,8	0,515
Прервали	3	20	7,0–45,2	17	19,5	12,6–29,1	0,043
Тяжесть течения COVID-19							
Легкая	5	33,3	15,2–58,3	33	37,9	28,5–48,4	0,343
Средняя	9	60,0	35,7–80,2	45	51,7	41,4–61,9	0,597
Тяжелая	1	6,7	1,2–29,8	9	10,3	5,5–18,5	0,461

Таблица 3

Результаты корреляционного анализа (по Спирмену) факторов, ассоциированных с величиной титра вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 через 1 месяц после перенесенной COVID-19 у лиц с ВИЧ-инфекцией

Table 3

The results of Spearman rank correlation analysis for factors associated with anti-SARS-CoV-2 neutralizing antibody titer value 1 month after experienced COVID-19 in persons with HIV infection

Характеристики больных ВИЧ-инфекцией	Титр вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 через 1 месяц после COVID-19		
	коэффициент корреляции	значимость (двусторонняя)	n
Пол	–0,072	0,472	102
Возраст, годы	–0,023	0,822	102
Длительность ВИЧ-инфекции, годы	0,107	0,292	102
Стадия ВИЧ-инфекции (III–IVB)	0,292	0,002	102
Количество CD4+лимфоцитов в периферической крови, кл/мкл	0,404**	0,001	69
Уровень ВН ВИЧ в сыворотке крови, коп./мл	–0,343**	0,000	102
Неопределяемая ВН ВИЧ в сыворотке крови, да/нет	0,359**	0,000	102
Прием АРВТ, да/нет	0,290**	0,003	102
Форма тяжести COVID-19	0,088	0,380	102

**Корреляция значима на уровне 0,01 (двусторонняя).

**Correlation is significant at 0.01 (2-sided).

течения COVID-19 (через 1 месяц от начала заболевания), при этом титр вируснейтрализующих антител был низким (1:5), однако через 3 месяца на фоне эффективной АРВТ и снижения ВН ВИЧ наступило выздоровление по COVID-19, и был зарегистрирован высокий титр вируснейтрализующих антител 1:160.

Остальные 4 пациента находились в статусе ремиссии по ВИЧ-инфекции на фоне приема АРВТ, при этом у пациентов 2 и 3, перенесших COVID-19 в легкой форме, высокий титр антител,

зарегистрированный через 1 месяц после COVID-19, сохранялся и через 3 месяца, а пациенты 4 и 5 перенесли тяжелую форму COVID-19 и через 1 месяц после перенесенной инфекции имели низкие титры антител. Такая динамика титра антител может быть связана с тяжестью перенесенной инфекции, что требует дальнейшего изучения.

Через 6 месяцев (медиана 191 день [178; 199]) титр вируснейтрализующих антител определен у 26 человек; у 3 из них получены высокие значения, характеристики больных представлены в табл. 5.

Таблица 4

Характеристика пациентов с высоким титром вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 через 3 месяца после перенесенной COVID-19

Table 4

Characteristics of patients with high anti-SARS-CoV-2 neutralizing antibodies titer value 3 months after experienced COVID-19

Характеристики больных ВИЧ-инфекцией	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4	Пациент 5
Пол	м	ж	ж	ж	м
Возраст, лет	59	37	46	63	47
Стадия ВИЧ-инфекции	IVB	IVA	IVB	III	IVA
Длительность выявленной ВИЧ-инфекции, лет	0	9	13	10	4
Неопределяемая ВН ВИЧ в сыворотке крови на момент COVID-19	Нет	Да	Да	Да	Да
Получение АРБТ на момент COVID-19	Нет	Да	Да	Да	Да
Тяжесть COVID-19	Средняя	Легкая	Легкая	Тяжелая	Тяжелая
Высокий титр вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 при предыдущем измерении (через 1 месяц после COVID-19)	Нет	Да	Да	Нет	Нет

Таблица 5

Характеристика пациентов с высоким титром вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 через 6 месяцев после перенесенной COVID-19

Table 5

Characteristics of patients with high anti-SARS-CoV-2 neutralizing antibody titer value 6 months after experienced COVID-19

Характеристики больных ВИЧ-инфекцией	Пациент 6	Пациент 7	Пациент 2
Пол	ж	м	ж
Возраст, годы	41	44	37
Стадия ВИЧ-инфекции	IVA	IVA	IVA
Длительность выявленной ВИЧ-инфекции, годы	12	11	9
Неопределяемая ВН ВИЧ в сыворотке крови на момент COVID-19	Нет	Нет	Да
Получение АРБТ на момент COVID-19	Нет	Нет	Да
Тяжесть COVID-19	Средняя	Средняя	Легкая
Высокий титр вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 при измерении через 1 месяц после COVID-19	Нет	Да	Да
Высокий титр вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 при измерении через 3 месяца после COVID-19	Нет	н/д	Да

н/д — нет данных.

“н/д” — data not available.

Пациентка 6 перенесла COVID-19 средней степени тяжести, затем начала прием АРБТ; при предыдущих измерениях титры антител к SARS-CoV-2 были низкими (1:5 через 1 месяц и 1:10 через 3 месяца). У пациента 7 (из группы-1) на момент среднетяжелого течения COVID-19 имелось прогрессирование ВИЧ-инфекции в стадии IVA на фоне прерывания АРБТ со снижением количества CD4+лимфоцитов в крови до 252 кл/мкл. Через 1 месяц и через 6 месяцев зарегистрированы высокие титры антител к SARS-CoV-2 (1:1280 и 1:640 соответственно). У пациентки 2 высокий титр вируснейтрализующих антител сохранялся на протяжении всего периода исследования. Она перенесла COVID-19 легкой степени тяжести, имела диагноз ВИЧ-инфекция, стадия IVA, ремиссия на фоне приема АРБТ; количе-

ство CD4+лимфоцитов на момент развития COVID-19 составляло 937 кл/мкл.

Из 15 пациентов (1-я группа) с высоким титром вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 через 1 месяц после заболевания в 7 случаях удалось оценить данный показатель в динамике через 3 и 6 месяцев. Как видно из данных на рис. 2, высокий титр вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 сохранялся через 3 месяца у 2 из 6 обследованных (пациент 2 и пациент 3), через 6 месяцев — у 2 из 4 обследованных (пациент 2 и пациент 7). Таким образом, эффективный гуморальный иммунный ответ сохранялся весь период исследования в 2 случаях из общего числа наблюдений. Повторных случаев COVID-19 у наблюдаемых больных зарегистрировано не было.

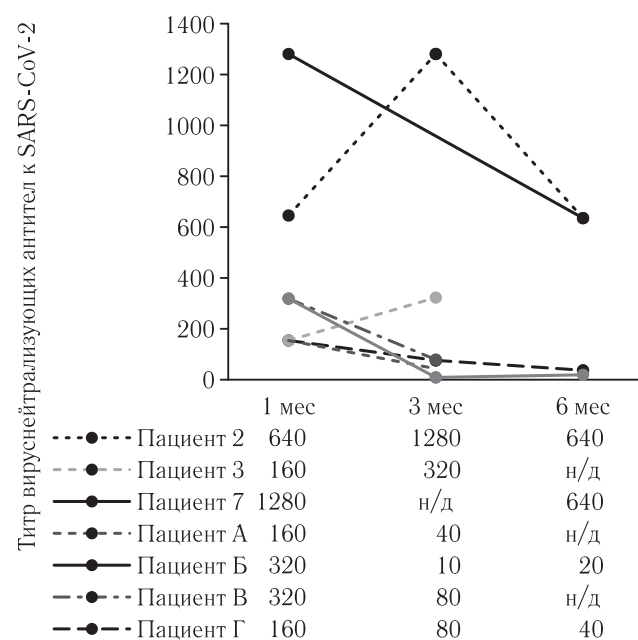


Рис. 2. Динамика титра вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 у больных ВИЧ-инфекцией из группы-1.

Примечание: пациенты А–Г, у которых при наблюдении в динамике обнаружено снижение титра специфических антител

Fig. 2. Time-related changes in anti-SARS-CoV-2 neutralizing antibody titers in HIV infected patients from group 1

Note: Patients “A”, “B”, “B”, “Г” demonstrated decrease in anti-SARS-CoV-2 neutralizing antibody titers at follow-up

Заключение. Нами проведена оценка напряженности гуморального иммунитета после перенесенной COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией. Обнаружена низкая частота развития эффектив-

ного постинфекционного иммунного ответа через 1 месяц после перенесенного заболевания в данной когорте. Титр вируснейтрализующих антител, считающийся протективным по литературным данным, сформировался лишь у 15% больных. При этом наблюдалась статистически значимая положительная корреляция величины титра с достижением неопределяемой ВН ВИЧ и количеством CD4+лимфоцитов в периферической крови.

Таким образом, полученные данные указывают на более благоприятный профиль иммунного ответа у пациентов, получающих эффективную АРВТ. Регистрировали отдельные случаи позднего формирования высокого титра антител (через 3 и 6 месяцев после перенесенной инфекции) у больных, начавших прием АРВТ после перенесенной COVID-19, что может быть связано с улучшением иммунного статуса под действием АРВТ. Повторных случаев COVID-19 с лабораторным подтверждением за период наблюдения зарегистрировано не было, в том числе и у пациентов с низким титром вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2. Это косвенно указывает на возможность реализации в таких случаях других иммунных протективных механизмов.

Ограничениями представленных предварительных результатов исследования являются небольшая выборка больных ВИЧ-инфекцией с высоким титром вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 и отсутствие контрольной группы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. Clinical features and prognostic factors of COVID-19 in people living with HIV hospitalized with suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection, 15 July 2021. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342697> (Accessed 5 July 2022).
2. Wendel S., Fachini R., Fontão-Wendel R., Mello R., Velasquez C.V., Machado R., Brito M.A., Amaral M., Soares C.P., Achkar R., Scuracchio P., Miyaji S.C., Erdens M.S., Durigon E.L. Surrogate test performance for SARS-CoV-2 neutralizing antibodies (nAbs) for convalescent plasma (CCP): How useful could they be? // *Transfusion*. Vol. 61, No. 12. P. 3455–3467. <https://doi.org/10.1111/trf.16714>.
3. Salazar E., Christensen P.A., Graviss E.A., Nguyen D.T., Castillo B., Chen J., Lopez B.V., Eagar T.N., Yi X., Zhao P., Rogers J., Shehabeldin A., Joseph D., Leveque C., Olsen R.J., Bernard D.W., Gollihar J., Musser J.M. Treatment of Coronavirus Disease 2019 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality // *Amer. J. Pathol.* 2020. Vol. 190, No. 11. P. 2290–2303. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.08.001>.
4. Alrubayyi A., Gea-Mallorquí E., Touizer E., Hameiri-Bowen D., Kopycinski J., Charlton B., Fisher-Pearson N., Muir L., Rosa A., Roustan C., Earl C., Cherepanov P., Pellegrino P., Waters L., Burns F., Kinloch S., Dong T., Dorrell L., Rowland-Jones S., McCoy L.E., Peppas D. Characterization of humoral and SARS-CoV-2 specific T cell responses in people living with HIV // *bioRxiv : the preprint server for biology*, 2021.02.15.431215. <https://doi.org/10.1101/2021.02.15.431215>.
5. Snyman J., Hwa S.H., Krause R., Muema D., Reddy T., Ganga Y., Karim F., Leslie A., Sigal A., Ndung'u T., COMMIT-KZN Team. Similar antibody responses against SARS-CoV-2 in HIV uninfected and infected individuals on antiretroviral therapy during the first South African infection wave // *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, ciab758. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab758>.

6. Liu W.D., Hung C.C., Wang J.T., Tsai M.J., Kuo P.H., Chao T.L., Hsieh S.M., Sheng W.H., Chen Y.C., Chang S.Y., Chang S.C. Evolution of SARS-CoV-2 neutralizing antibody in an HIV-positive patient with COVID-19 // *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 2021. Vol. 120, No. 12. P. 2186–2190. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2021.04.010>.
7. Macías J., Fernández-Fuertes M., Oliver N., Corma-Gómez A., Real L.M., Pineda J.A. Lower probability of persistence of total anti-SARS-CoV-2 antibodies after COVID-19 among people living with HIV // *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2022. Vol. 28, No. 5. P. 755–756. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.01.028>.
8. Liu Y., Xiao Y., Wu S., Marly G., Ming F., Wang X., Wu M., Feng L., Tang W., Liang K. People Living with HIV Easily lose their Immune Response to SARS-CoV-2: Result From A Cohort of COVID-19 Cases in Wuhan, China // *Research square*. rs.3.rs-543375. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-543375/v1>.
9. Deng Z., Zhang M., Zhu T., Zhili N., Liu Z., Xiang R., Zhang W., Xu Y. Dynamic changes in peripheral blood lymphocyte subsets in adult patients with COVID-19 // *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2020. Vol. 98. P. 353–358. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.003>.
10. Peng X., Ouyang J., Isnard S., Lin J., Fombuena B., Zhu B., Routy J.P. Sharing CD4+ T Cell Loss: When COVID-19 and HIV Collide on Immune System. *Frontiers in immunology*. 2020. Vol. 11. P. 596631. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.596631>.
11. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Версия 15 (22.02.2022) [Interim Guidelines for Prevention, Diagnosis and Treatment of New Coronavirus Infection (COVID-19) of the Ministry of Health of Russian Federation. Version 15 (22/02/2022)] (Accessed 5 July 2022) (In Russ.).
12. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry: investigational COVID-19 convalescent plasma, April 2020.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 14.11.2022 г.

Авторство:

Вклад в концепцию и план исследования — О. Е. Побегалова, А. Н. Холодная, Д. А. Лиознов. Вклад в сбор данных — О. Е. Побегалова, Н. Э. Монахов, Н. В. Козьмовская. Вклад в анализ данных и выводы — О. Е. Побегалова, А. Н. Холодная, Д. М. Даниленко. Вклад в подготовку рукописи — О. Е. Побегалова, Д. М. Даниленко, Т. В. Антонова, Д. А. Лиознов.

Информация об авторах:

Побегалова Ольга Евгеньевна — аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: pobegalovaoe@gmail.com; ORCID 0000–0001–9788–4874; SPIN-код 6417–9930;

Козьмовская Наталья Васильевна — врач-инфекционист Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая инфекционная больница имени С. П. Боткина»; 191167, Санкт-Петербург, ул. Миргородская, д. 3; e-mail: natasha_kozmovsk@mail.ru; ORCID 0000–0003–1938–166X;

Монахов Никита Эдуардович — врач-инфекционист Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179; e-mail: kitt_898989@mail.ru; ORCID 0000–0001–8935–7863;

Холодная Анастасия Николаевна — к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: ancold@inbox.ru; ORCID 0000–0002–3751–9143; SPIN-код 4584–7598;

Даниленко Дарья Михайловна — к.б.н., заместитель директора по научной работе федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197376, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 15/17; e-mail: daria.danilenko@influenza.spb.ru; ORCID 0000–0001–6174–0836; SPIN-код 6422–6236;

Антонова Тамара Васильевна — д.м.н., профессор, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: antonovavt28@yandex.ru; ORCID 0000–0002–1784–6235; SPIN-код: 6304–5190;

Лиознов Дмитрий Анатольевич — д.м.н., директор ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: dlioznov@yandex.ru; ORCID 0000–0003–3643–7354; SPIN-код 3321–6532.