

УДК 616.981.21/.958.7

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-99-106>

## ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ВИРУСОВЫДЕЛЕНИЯ SARS-CoV-2 У БОЛЬНЫХ COVID-19 С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

<sup>1,2</sup>Д. А. Лиознов\*, <sup>1</sup>О. Е. Побегалова, <sup>1</sup>Н. В. Сабадаш, <sup>1</sup>Е. Ю. Карнаухова, <sup>1</sup>Т. В. Антонова, <sup>2</sup>А. Б. Комиссаров, <sup>2</sup>А. А. Иванова

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

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования:** охарактеризовать продолжительность вирусывыделения SARS-CoV-2 у больных ВИЧ-инфекцией и выявить факторы, ассоциированные с длительным вирусывыделением.

**Материалы и методы.** В проспективном исследовании у 170 больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией сопоставлены клиничко-лабораторные характеристики течения COVID-19 и ВИЧ-инфекции и длительность вирусывыделения SARS-CoV-2, у 68 пациентов определены титры вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2, у 36 пациентов выполнено генотипирование возбудителя. Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета IBM SPSS Statistics.

**Результаты и их обсуждение.** Показано отсутствие достоверных различий длительности вирусывыделения SARS-CoV-2 у больных с разной степенью тяжести COVID-19; выявлена отрицательная связь величины титра вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 с длительностью вирусывыделения. У 35,9% пациентов (61 человек) персистенция вируса продолжалась более 21 дня, данная группа характеризовалась неблагоприятным течением ВИЧ-инфекции в отсутствие антиретровирусной терапии (АРТ), достоверно более низкими значениями CD4-лимфоцитов и более высокой вирусной нагрузкой ВИЧ в крови. Продemonстрировано достоверно более длительное вирусывыделение для варианта B.1.1 по сравнению с другими геновариантами SARS-CoV-2. В гене Spike-белка у 4 больных выявлены мутации, повышающие инфицирующую способность возбудителя и снижающие чувствительность патогена к действию нейтрализующих антител.

**Заключение.** Тяжесть COVID-19 не влияла на длительность вирусывыделения SARS-CoV-2 у больных ВИЧ-инфекцией. Длительная персистенция вируса выявлена у пациентов с выраженным иммунодефицитом (CD4<200 кл/мкл) в отсутствие АРТ. Больные с длительным вирусывыделением представляют эпидемиологический риск в отношении формирования новых мутационных вариантов возбудителя.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, длительное вирусывыделение

\* Контакт: Лиознов Дмитрий Анатольевич, [dlioznov@yandex.ru](mailto:dlioznov@yandex.ru)

## DURATION OF SARS-CoV-2 VIRUS SHEDDING IN COVID-19 PATIENTS WITH HIV INFECTION

<sup>1,2</sup>D. A. Lioznov\*, <sup>1</sup>O. E. Pobegalova, <sup>1</sup>N. V. Sabadash, <sup>1</sup>E. Yu. Karnaukhova, <sup>1</sup>T. V. Antonova, <sup>2</sup>A. B. Komissarov, <sup>2</sup>A. A. Ivanova

<sup>1</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia

**The aim:** to describe the duration of SARS-CoV-2 virus shedding in patients with HIV infection and to identify factors associated with prolonged viral shedding.

**Materials and methods:** in a prospective study, the clinical and laboratory characteristics of COVID-19 and HIV infection and the duration of SARS-CoV-2 virus shedding were compared in 170 patients, titers of virus neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 were identified in 68 patients; pathogen genotyping was performed in 36 patients. Statistical analysis was carried out using the IBM SPSS Statistics package.

**Results and discussion:** there were no significant differences in the duration of SARS-CoV-2 virus shedding in patients with varying severity grade of COVID-19; a negative relationship between the titer of virus neutralizing antibodies to SARS-CoV-2

and viral shedding duration was revealed. In 35.9% of patients (61 persons), the persistence of the virus lasted for more than 21 days, this group was characterized by an unfavorable course of HIV infection in the absence of ART, significantly lower CD4 cell values and a higher HIV viral load in the blood. Virus shedding was shown to be significantly longer in patients with B.1.1 strain versus other SARS-CoV-2 gene variants. Mutations in the Spike protein gene that increase the infectious ability of the pathogen and reduce its sensitivity to neutralizing antibodies were found in 4 patients.

**Conclusion:** the severity of COVID-19 did not affect the duration of SARS-CoV-2 virus shedding in patients with HIV infection. Long-term persistence of the virus was discovered in patients with severe immunodeficiency ( $CD4 < 200 \text{ cl}/\mu\text{l}$ ) in the absence of ART. Patients with prolonged viral shedding pose an epidemiological risk in regard to developing new mutational variants of the pathogen.

**Keywords:** HIV infection, COVID-19, SARS-CoV-2, prolonged virus shedding

\* Contact: Lioznov Dmitry Anatolyevich, [dlionov@yandex.ru](mailto:dlionov@yandex.ru)

© Лioзнов Д.А. и соавт., 2024 г.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Лioзнов Д.А., Побегалова О.Е., Сабаш Н.В., Карнаухова Е.Ю., Антонова Т.В., Комиссаров А.Б., Иванова А.А. Длительность вирусывыделения SARS-CoV-2 у больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 4. С. 99–106, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-99-106>.

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

**For citation:** Lioznov D.A., Pobegalova O.E., Sabadash N.V., Karnaukhova E.Yu., Antonova T.V., Komissarov A.B., Ivanova A.A. Duration of SARS-CoV-2 virus shedding in COVID-19 patients with HIV infection // *HIV infection and immunosuppression*. 2024. Vol. 16, No. 4. P. 99–106, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-99-106>.

**Введение.** При изучении течения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у больных с иммуносупрессией было показано, что в условиях фонового иммунодефицита может длительно сохраняться персистенция возбудителя. Такие случаи были описаны для возбудителей гриппа, парагриппа и других респираторных инфекций [1–4].

Установлено, что продолжительность вирусывыделения у больных COVID-19 составляет в среднем не более 20 дней [5–7], преимущественно в пределах 15–18 дней [8, 9]. Однако сообщалось об отдельных случаях более длительной репликации возбудителя и его выделения, в основном у иммунокомпрометированных больных [10–15]. Так, отсутствие клиренса SARS-CoV-2 дольше 40 дней было описано у ВИЧ-инфицированных пациентов со снижением количества CD4-лимфоцитов в крови (менее 200 кл/мкл) [16]. В исследовании J. Huang и соавт. (2020) медиана вирусывыделения у лиц, живущих с ВИЧ, без учета выраженности иммуносупрессии, составила 30 дней, при этом у одного пациента, не получавшего антиретровирусную терапию (АРТ), период выделения возбудителя достиг 77 дней [17].

Очевидно, что длительное вирусывыделение имеет большое эпидемиологическое значение. Больные длительно остаются резервуаром возбу-

дителя, а следовательно, и источником инфекции. Кроме того, в результате длительной персистенции в организме пациента патоген приобретает новые свойства путем накопления мутаций в вирусном геноме [18], позволяющие ему избегать действия цитотоксических CD8-лимфоцитов [19] и вируснейтрализующих антител [20]. Так, у иммунокомпрометированного больного, у которого положительный результат ПЦР на SARS-CoV-2 сохранялся более 140 дней, было обнаружено накопление мутаций в гене Spike-белка SARS-CoV-2, типичных для варианта B.1.1.7 (Alpha) [21]. Происхождение геноварианта Omicron связывают с длительной персистенцией вируса в организме ВИЧ-инфицированного пациента, не получавшего АРТ [22, 23]. Таким образом, пациенты с иммуносупрессией, являясь резервуарами вируса продолжительное время, могут становиться источником новых разновидностей патогена, в том числе его «вариантов, вызывающих обеспокоенность» (по определению ВОЗ) [24, 25].

Еще одним из неблагоприятных результатов длительной персистенции вирусов является способность приобретать резистентность к противовирусным препаратам. Ранее появление мутаций, связанных с лекарственной резистентностью, было описа-

но у больных с иммунодефицитом при ряде респираторных вирусных инфекций [26] и подтверждено A. S. Ahmadi и соавт. (2023) для SARS-CoV-2 [27].

Таким образом, накопленная информация свидетельствует, что больные с фоновым иммунодефицитом могут являться источником возбудителя ОРВИ с измененными свойствами и представляют особую группу в отношении эпидемиологических рисков и подходов к тактике ведения.

**Цель:** охарактеризовать продолжительность вирусовыделения SARS-CoV-2 у лиц, живущих с ВИЧ, и выявить факторы, ассоциированные с длительным вирусовыделением.

**Материалы и методы.** В проспективное исследование включены 170 больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, находившихся под наблюдением в СПб ГБУЗ «КИБ им. С. П. Боткина» и СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (далее Центр СПИД) с марта 2020 г. по январь 2022 г. Большинство пациентов (164 человека; 96,5%) госпитализированы по клиническим показаниям, связанным с тяжестью течения COVID-19 или ВИЧ-инфекции. Оценка клинико-лабораторных показателей течения COVID-19 проводили на основании Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версии, актуальной на момент проведения исследования.

Для характеристики течения ВИЧ-инфекции учитывали длительность установленного заболевания, клиническую стадию (на основании Российской клинической классификации), вирусную нагрузку ВИЧ (ВН ВИЧ) в сыворотке крови, количество CD4-лимфоцитов в крови, получение АРТ. 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.

Длительность вирусовыделения SARS-CoV-2 определяли как временной интервал между первым положительным и первым отрицательным результатами ПЦР на РНК SARS-CoV-2 в материале из верхних или нижних дыхательных путей. Образцы с пороговым числом циклов (Ct) менее 30 были отобраны для полногеномного секвенирования в лаборатории ФГБУ «НИИ гриппа имени А. А. Смородинцева» Минздрава России по протоколу ARTIC V3.

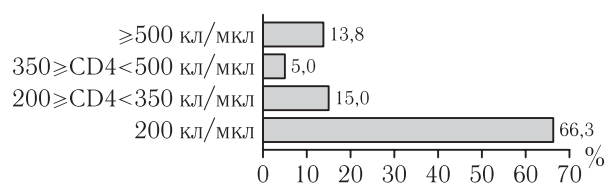
У 68 пациентов определены титры вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 в реакции микро-

нейтрализации стандартным методом (лаборатория ФГБУ «НИИ гриппа имени А. А. Смородинцева» Минздрава России).

Статистическая обработка результатов выполнена на программном обеспечении IBM SPSS Statistics 22 с использованием параметрических и непараметрических методов.

**Результаты и их обсуждение.** Средний возраст больных, включенных в исследование, составил 42 года, преобладали пациенты мужского пола (108 человек; 63,5%), медиана длительности ВИЧ-инфекции составила 9 лет. У большинства пациентов (155 человек; 91,2%) была зарегистрирована 4 стадия ВИЧ-инфекции, из них у 85 больных — стадия 4В.

На момент заболевания COVID-19 АРТ получали лишь 38% больных, при этом достижение супрессии ВН ВИЧ было зарегистрировано лишь у 25%. Данные о количестве CD4-лимфоцитов на момент заболевания COVID-19 были доступны для 160 больных; у большинства (106 человек; 62,4%) этот показатель составил менее 200 кл/мкл (рис. 1).



**Рис. 1.** Доля больных ВИЧ-инфекцией с различным количеством CD4-лимфоцитов в периферической крови на момент заболевания COVID-19

**Fig. 1.** The proportion of HIV-infected patients with varying CD4-cell counts in peripheral blood when experiencing COVID-19 disease

Таким образом, у значительной доли больных на момент заболевания COVID-19 отмечался выраженный иммунодефицит на фоне отсутствия адекватной АРТ и супрессии ВИЧ в крови.

Большинство пациентов перенесли COVID-19 в легкой (69 человек; 40,6%) или среднетяжелой (85 человек; 50%) форме. Проанализирована связь степени тяжести COVID-19 с основными лабораторными характеристиками ВИЧ-инфекции и длительностью вирусовыделения SARS-CoV-2 (n=158). Данные табл. 1 демонстрируют тенденцию к более неблагоприятным показателям ВН ВИЧ и количества CD4-лимфоцитов в подгруппе больных с тяжелым или крайне тяжелым течением COVID-19, однако статистически значимых различий получено не было.

Обращает на себя внимание отсутствие достоверных различий длительности вирусовыделения SARS-CoV-2 у больных с разной степенью тяжести COVID-19.

При оценке характеристик течения ВИЧ-инфекции отмечалось, что группы с различной длительностью вирусовыделения SARS-CoV-2 статистически значимо различались, как видно из таблицы 2,

Таблица 1

Тяжесть течения COVID-19 и длительность вирусовыделения SARS-CoV-2 у больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией

Table 1

COVID-19 severity and duration of SARS-CoV-2 virus shedding in HIV-infected patients

| Течение COVID-19                                               | Легкое               | Среднетяжелое       | Тяжелое + крайне тяжелое | p*    |
|----------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------|--------------------------|-------|
| Число больных, абс./%                                          | 67/42,4              | 77/48,7             | 14/8,9                   |       |
| Вирусная нагрузка ВИЧ в сыворотке крови (копий/мл), Ме (Q1;Q3) | 65 431 (41; 407 251) | 6 1207 (0; 533 762) | 100 957 (453; 397 059)   | 0,999 |
| Кол-во CD4-лимфоцитов в крови (кл/мкл), Ме (Q1;Q3)             | 123 (37; 251)        | 109 (24; 266)       | 48 (11; 238)             | 0,306 |
| Дней вирусовыделения                                           | 13 (9; 36)           | 13 (10; 36)         | 18 (9; 51)               | 0,881 |

\* Анализ с использованием критерия Краскела–Уоллиса; статистическая значимость при  $p < 0,05$ .

\* The Kruskal–Wallis test was used; statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

Данные о титре вируснейтрализующих антител против SARS-CoV-2 через 1 месяц от начала заболевания были доступны для 68 пациентов. Высокие титры антител ( $>1:160$ ) были обнаружены у 11 человек (16,2%). Корреляционный анализ по Спирману показал наличие отрицательной связи величины титра антител с длительностью вирусовыделения (коэффициент корреляции — 0,237) при  $p = 0,052$ .

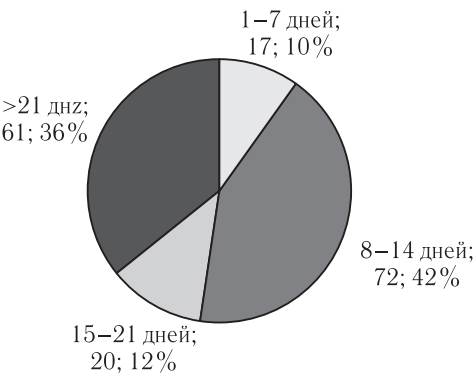


Рис. 2. Длительность вирусовыделения SARS-CoV-2 у больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией

Fig. 2. Duration of SARS-CoV-2 virus shedding in COVID-19 patients with concomitant HIV infection

При разделении больных на группы по длительности вирусовыделения (рис. 2) было обнаружено, что почти у половины больных (72 человека; 42,4%) результат ПЦР на SARS-CoV-2 оставался положительным от 8 до 14 дней, у 35,9% пациентов (61 человек) — более 21 дня (из них у 20 человек РНК SARS-CoV-2 выявляли на сроках от 60 до 155 дней от начала заболевания).

по количеству CD4-лимфоцитов (критерий Краскела–Уоллиса,  $p = 0,001$ ).

Последующие попарные сравнения групп с поправкой Бонферрони и использованием U-критерия Манна–Уитни выявили достоверно более низкие значения CD4-лимфоцитов в группе с длительной репликацией SARS-CoV-2 по сравнению с группами с вирусовыделением 8–14 дней ( $p = 0,001$ ) и 15–21 день ( $p = 0,001$ ) и достоверно более высокие значения ВН ВИЧ в группе с длительной репликацией SARS-CoV-2 по сравнению с группой с вирусовыделением 8–14 дней ( $p = 0,01$ ).

Анализ по Каплану–Мейеру с лог-ранговым тестом (рис. 3) подтвердил достоверно более поздние сроки клиренса SARS-CoV-2 у пациентов с глубоким иммунодефицитом.

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

При анализе подгрупп пациентов в зависимости от получения АРТ было показано, что вирусовыделение продолжалось значимо дольше у пациентов без АРТ (Ме 17 (9;45) дней по сравнению с 11 (9;19) дней в группе получавших АРТ;  $p = 0,018$ , U-критерий Манна–Уитни), что закономерно, поскольку в этой группе был зафиксирован и достоверно более низкий уровень CD4-лимфоцитов (Ме 59,9 (16,5; 160,2) кл/мкл по сравнению с 241,1 (109,7; 510,0) кл/мкл;  $p = 0,001$ , U-критерий Манна–Уитни).

Таблица 2

Количество CD4-лимфоцитов и вирусная нагрузка ВИЧ у пациентов с различной длительностью вирусывыделения SARS-CoV-2

Table 2

CD4-cell count and HIV viral load in patients with different duration of SARS-CoV-2 virus shedding

| Показатель                                          | 1–7 дней                 | 8–14 дней            | 15–21 день           | >21 дня                    | p*    |
|-----------------------------------------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|----------------------------|-------|
| ВН ВИЧ в сыворотке крови (копий/мл), Ме (Q1; Q3)    | 77 826<br>(201; 897 725) | 4427<br>(0; 265 231) | 4340<br>(0; 311 256) | 143 159<br>(2896; 547 602) | 0,052 |
| Кол-во CD4-лимфоцитов в крови (кл/мкл), Ме (Q1; Q3) | 143 (34; 270)            | 211 (53; 492)        | 141 (49; 379)        | 43 (14; 113)               | 0,001 |

\* Анализ с применением критерия Краскела–Уоллиса, статистическая значимость при  $p < 0,05$ .

\* The Kruskal–Wallis test was used; statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

Кроме того, было установлено, что клиренс SARS-CoV-2 наступал достоверно позже у больных, не достигших супрессии ВИЧ ( $p = 0,05$ ) (U-критерий Манна–Уитни,  $p = 0,001$ ).

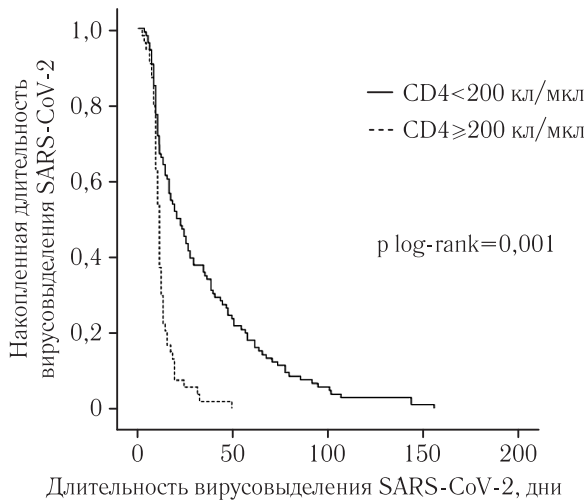


Рис. 3. Длительность вирусывыделения SARS-CoV-2 у больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией в зависимости от выраженности иммунодефицита

Fig. 3. Duration of SARS-CoV-2 virus shedding in HIV-infected patients, depending on the severity of immunodeficiency

У 36 пациентов методом полногеномного секвенирования SARS-CoV-2 были установлены геноварианты, их спектр представлен на рис. 4.

Преобладающими вариантами были Delta (44%) и B.1.1 (29%), анализ с применением критерия Манна–Уитни не показал различий в длительности вирусывыделения для Delta по сравнению с другими штаммами ( $p > 0,05$ ) и продемонстрировал более длительное вирусывыделение для варианта B.1.1 (Ме 95 (56; 106) дней) по сравнению с другими геновариантами SARS-CoV-2 в совокупности (Ме 58 (32; 79) дней,  $p < 0,05$ ).

С целью оценки изменчивости вируса повторное секвенирование SARS-CoV-2 было выполнено у четырех пациентов с длительным вирусывыделением (от 73 до 119 дней).

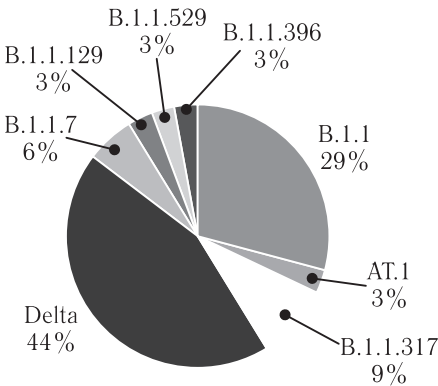


Рис. 4. Геноварианты SARS-CoV-2 у больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией

Fig. 4. SARS-CoV-2 gene variants in HIV-infected patients

Течение ВИЧ-инфекции у этих больных характеризовалось чрезвычайно низким числом CD4-лимфоцитов в крови (табл. 3). Тяжелое течение COVID-19 было зарегистрировано в одном случае, который закончился летальным исходом на фоне сочетанного поражения легких SARS-CoV-2, *M. avium*, цитомегаловирусом.

Полногеномное секвенирование образцов от этих четырех пациентов показало, что у больных с геновариантом B.1.1 происходило более интенсивное накопление мутаций в геноме вируса относительно референсного образца и по сравнению с первоначальным образцом, чем у больного с вариантом Delta. При этом большинство мутаций наблюдалось в гене Spike-белка (рис. 5).

Наиболее активно этот процесс происходил в геноме вируса, выделенного от пациента 1, у которого на 28-й день болезни было обнаружено 5 мутаций относительно референсного образца, в том числе две мутации в участке, кодирующем Spike-белок; на 72-й день болезни в гене Spike-белка было выявлено уже 5 мутаций относительно референсного образца и три новые относительно исходного варианта возбудителя. На 98-й день болезни в гене Spike-белка произошли 4 мутации относительно



Таблица 3

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

Table 3

Characteristics of COVID-19 patients with concomitant HIV infection and the results of SARS-CoV-2 sequencing over time

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

| Пациент 1 |                   |                   |                   | Пациент 2 |                   |                   | Пациент 3 |                   |                    | Пациент 4 |                   |                   |
|-----------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------|-------------------|-------------------|-----------|-------------------|--------------------|-----------|-------------------|-------------------|
| B.1.1     |                   |                   |                   | B.1.1     |                   |                   | B.1.1     |                   |                    | Delta     |                   |                   |
|           | 28-й день болезни | 72-й день болезни | 98-й день болезни |           | 13-й день болезни | 82-й день болезни |           | 34-й день болезни | 112-й день болезни |           | 20-й день болезни | 33-й день болезни |
| Spike     | D614G             | D614G             | D215H             | Spike     | D614G             | D614G             | Spike     | D614G             | D614G              | Spike     | D614G             | D614G             |
|           | G142del           | G142del           | D614G             |           | H655Y             | H655Y             |           | M153T             | E484K              |           | D950N             | D950N             |
|           | L141del           | L141del           | E583Q             |           |                   | F490S             |           | N5O1Y             | M153T              |           | E484Q             | E484Q             |
|           | T19I              | S71C              | G142del           |           |                   | G142D             |           |                   | N5O1Y              |           | G142D             | G142D             |
|           | V143del           | T588A             | L141del           |           |                   | N501T             | N         | G204R             | G204R              |           | L452R             | L452R             |
|           | Y144del           | T1027I            | T19A              |           |                   | P9L               |           | R2O3K             | R2O3K              |           | P681R             | P681R             |
|           |                   | V143del           | T859I             |           |                   | V143del           | NS3       | T32I              | T32I               |           | T19R              | T19R              |
|           |                   | V367L             | V143del           |           |                   | Y144del           | NS8       | E92stop           | E92stop            |           | T478K             | T478K             |
|           |                   | Y144del           | V367L             |           |                   | Y145del           | NSP3      |                   | T820I              |           | M                 | I82T              |
| N         | G204R             | G204R             | Y144del           | E         | L73F              | L73F              | NSP12     | P323L             | P323L              | N         | D63G              | D63G              |
|           | P326L             | P326L             | G204R             | N         | G204R             | G204R             | NSP13     | S80G              | S80G               |           | D377Y             | D377Y             |
|           | R2O3K             | R2O3K             | P326L             |           | K1OOR             | K1OOR             | NSP6      |                   | K8E                |           | G215C             | G215C             |
| NS3       | L1O6F             | L1O6F             | R2O3K             |           | R2O3K             | R2O3K             |           |                   |                    |           | P326T             | P326T             |
| NSP1      | M85del            |                   | L1O6F             | NS8       | 19V               | 19V               |           |                   |                    |           | R203M             | R203M             |
|           | V86del            |                   | K487N             | NSP3      | A85V              | A85V              |           |                   |                    | NS3       | S26L              | S26L              |
| NSP3      | K487N             | K487N             | A231V             |           | S126L             | S126L             |           |                   |                    |           | P45V              | P45V              |
| NSP4      | A231V             | A231V             | D217G             | NSP6      | F108del           | F108del           |           |                   |                    | NS7a      | T120I             | T120I             |
|           | D217G             | D217G             | F39OC             |           | G107del           | G107del           |           |                   |                    |           | V82A              | V82A              |
|           | F39OC             | F39OC             |                   |           | S106del           | S106del           |           |                   |                    | NS7b      | T40I              | T40I              |
|           |                   | S386F             | K4E               | NSP12     | A529V             | A529V             |           |                   |                    | NSP2      | K81N              | K81N              |
| NSP6      | K4E               |                   | P323L             |           | P323L             | P323L             |           |                   |                    | NSP3      | A488S             | A488S             |
| NSP12     | P323L             | P323L             |                   |           | T366M             | T366M             |           |                   |                    |           | P1228L            | P1228L            |
| NS7a      |                   | S81P              |                   |           |                   |                   |           |                   |                    |           |                   | P1469S            |
| NSP7      |                   | L56F              | L297F             |           |                   |                   |           |                   |                    | NSP4      | V167L             | T492I             |
|           |                   |                   |                   |           |                   |                   |           |                   |                    |           |                   | V167L             |
|           |                   |                   |                   |           |                   |                   |           |                   |                    | NSP6      | T77A              | T77A              |
|           |                   |                   |                   |           |                   |                   |           |                   |                    | NSP12     | G671S             | G671S             |
|           |                   |                   |                   |           |                   |                   |           |                   |                    |           | P323L             | P323L             |
|           |                   |                   |                   |           |                   |                   |           |                   |                    | NSP13     | P77L              | P77L              |
|           |                   |                   |                   |           |                   |                   |           |                   |                    | NSP14     | A394V             | A394V             |

Рис. 5. Мутации в геноме SARS-CoV-2 у больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией  
Fig. 5. Mutations in the SARS-CoV-2 genome in COVID-19 patients with concomitant HIV infection

референсного образца и 4 относительно предыдущего выделенного у пациента вируса.

Важной находкой является обнаружение в гене Spike-белка мутации D614G, повышающей инфицирующую способность возбудителя (у всех четырех больных) [16], и мутации E484Q у пациента 4 (вариант Delta), ассоциированной со снижением чувствительности вируса к действию нейтрализующих антител [26]. При этом указанные мутации сохранялись на протяжении всего периода вирусывыделения у всех пациентов, за исключением последнего образца, полученного от пациента 1.

**Заключение.** Длительная (>21 дня) персистенция SARS-CoV-2 зарегистрирована у 36% больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, при этом у 23 человек (13,5%) результат ПЦР сохранялся положительным более 60 дней. Показано формирование мутаций в геноме SARS-CoV-2.

Тяжесть COVID-19 не влияла на длительность вирусывыделения SARS-CoV-2 у больных ВИЧ-инфекцией. Нами показано, что доминирующим фактором, определявшим длительную персистенцию возбудителя, был выраженный Т-клеточный иммунодефицит ( $CD4 < 200$  кл/мкл). Закономерно, что вирусывыделение сохранялось значимо дольше у пациентов, не получавших АРТ и имевших достоверно более низкий уровень CD4-лимфоцитов.

Особенностью иммунодефицита у ВИЧ-инфицированных по сравнению с другими иммунокомпрометированными пациентами является возможность восстановления функции иммунной системы в результате эффективной АРТ. Таким образом, у больных ВИЧ-инфекцией эффективной стратегией предотвращения длительного вирусывыделения SARS-CoV-2, а также, вероятно, других возбудителей респираторных инфекций, является ранее назначение АРТ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Greninger A.L., Rybkina K., Lin M.J. et al. Human parainfluenza virus evolution during lung infection of immunocompromised individuals promotes viral persistence // *J. Clin. Invest.* 2021. Dec 1. Vol. 131, No. 23. P. e150506. doi: 10.1172/JCI150506.
2. Lehnert N., Tabatabai J., Prifert C. et al. Long-Term Shedding of Influenza Virus, Parainfluenza Virus, Respiratory Syncytial Virus and Nosocomial Epidemiology in Patients with Hematological Disorders // *PLoS One*. 2016. Feb 11. Vol. 11, No. 2. P. e0148258. doi: 10.1371/journal.pone.0148258.
3. Ison M.G., Gubareva L.V., Atmar R.L., Treanor J., Hayden F.G. Recovery of drug-resistant influenza virus from immunocompromised patients: a case series // *J. Infect. Dis.* 2006. Mar. 15. Vol. 193, No. 6. P. 760–764. doi: 10.1086/500465.
4. Memoli M.J., Athota R., Reed S. et al. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts // *Clin. Infect. Dis.* 2014. Jan. Vol. 58, No. 2. P. 214–224. doi: 10.1093/cid/cit725.
5. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet*. 2020. Mar. 28. Vol. 395, No. 10229. P. 1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
6. Young B.E., Ong S.W.X., Kalimuddin S. et al. Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore // *JAMA*. 2020. Apr 21. Vol. 323, No. 15. P. 1488–1494. doi: 10.1001/jama.2020.3204.
7. Cevik M., Tate M., Lloyd O. et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Microbe*. 2021. Jan; Vol. 2, No. 1. P. e13–e22. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30172-5.
8. Van Kampen J.J.A., van de Vijver D.A.M.C., Fraaij P.L.A. et al. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) // *Nat. Commun.* 2021. Jan 11. Vol. 12, No. 1. P. 267. doi: 10.1038/s41467-020-20568-4.
9. Rahmani A., Dini G., Leso V. et al. Duration of SARS-CoV-2 shedding and infectivity in the working age population: a systematic review and meta-analysis // *Med. Lav.* 2022. Apr 26. Vol. 113, No. 2. P. e2022014. doi: 10.23749/mdl.v113i2.12724.
10. Chen C.F., Tsai T.Y., Yu C.H., Cheng H.L., Yeh T.Y. Prolonged viral shedding and new mutations of COVID-19 could complicate the control of the pandemic // *Access Microbiol.* 2020. May 27. Vol. 2, No. 7. P. acmi000133. doi: 10.1099/acmi.0.000133.
11. Avanzato V.A., Matson M.J., Seifert S.N. et al. Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer // *Cell*. 2020. Dec 23. Vol. 183, No. 7. P. 1901–1912. e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.049.
12. Wang M., Luo L., Bu H., Xia H. One case of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a patient co-infected by HIV with a low CD4<sup>+</sup> T-cell count // *Int. J. Infect. Dis.* 2020. Jul. Vol. 96. P. 148–150. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.06.
13. Sepulcri C., Dentone C., Mikulska M. et al. The Longest Persistence of Viable SARS-CoV-2 With Recurrence of Viremia and Relapsing Symptomatic COVID-19 in an Immunocompromised Patient-A Case Study // *Open Forum Infect Dis.* 2021. Apr. 28. Vol. 8, No. 11. P. ofab217. doi: 10.1093/ofid/ofab217.
14. Corey L., Beyrer C., Cohen M.S. et al. SARS-CoV-2 Variants in Patients with Immunosuppression // *N. Engl. J. Med.* 2021. Aug 5. Vol. 385, No. 6. P. 562–566. doi: 10.1056/NEJMs2104756.

15. Vizcarra P., Pérez-Eliás M.J., Quereda C. et al. COVID-19 ID Team. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort // *Lancet HIV*. 2020. Aug. Vol. 7, No. 8. P. e554–e564. doi: 10.1016/S2352–3018(20)30164–8.
16. Huang J., Xie N., Hu X. et al. Epidemiological, Virological and Serological Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Cases in People Living With Human Immunodeficiency Virus in Wuhan: A Population-based Cohort Study // *Clin. Infect. Dis.* 2021. Oct 5. Vol. 73, No. 7. P. e2086–e2094. doi: 10.1093/cid/ciaa1186.
17. Leung W.F., Chorlton S., Tyson J. et al. COVID-19 in an immunocompromised host: persistent shedding of viable SARS-CoV-2 and emergence of multiple mutations: a case report // *Int. J. Infect. Dis.* 2022 Jan. Vol. 114. P. 178–182. doi: 10.1016/j.ijid.2021.10.045.
18. Stanevich O.V., Alekseeva E.I., Sergeeva M. et al. SARS-CoV-2 escape from cytotoxic T cells during long-term COVID-19 // *Nat. Commun.* 2023. Jan 10. Vol. 14, No. 1. P. 149. doi: 10.1038/s41467-022-34033-x
19. Cele S., Karim F., Lustig G. et al. SARS-CoV-2 prolonged infection during advanced HIV disease evolves extensive immune escape // *Cell Host. Microbe*. 2022. Feb 9. Vol. 30, No. 2. P. 154–162. e5. doi: 10.1016/j.chom.2022.01.005.
20. Weigang S., Fuchs J., Zimmer G. et al. Within-host evolution of SARS-CoV-2 in an immunosuppressed COVID-19 patient as a source of immune escape variants // *Nat. Commun.* 2021. Nov. 4. Vol. 12, No. 1. P. 6405. doi: 10.1038/s41467-021-26602-3.
21. Rana R., Kant R., Huirem R.S., Bohra D., Ganguly N.K. Omicron variant: Current insights and future directions // *Microbiol. Res.* 2022. Dec. Vol. 265. P. 127204. doi: 10.1016/j.micres.2022.127204.
22. Tarcsai K.R., Corolciuc O., Tordai A., Ongrádi J. SARS-CoV-2 infection in HIV-infected patients: potential role in the high mutational load of the Omicron variant emerging in South Africa // *Geroscience*. 2022. Oct. Vol. 44, No. 5. P. 2337–2345. doi: 10.1007/s11357-022-00603-6.
23. Bansal N., Raturi M., Bansal Y. SARS-CoV-2 variants in immunocompromised COVID-19 patients: The underlying causes and the way forward // *Transfus Clin. Biol.* 2022. May. Vol. 29, No. 2. P. 161–163. doi: 10.1016/j.traci.2021.12.006.
24. Goes L.R., Siqueira J.D., Garrido M.M. et al. Evidence of recurrent selection of mutations commonly found in SARS-CoV-2 variants of concern in viruses infecting immunocompromised patients // *Front Microbiol.* 2022. Jul. 26. Vol. 13. P. 946549. doi: 10.3389/fmicb.2022.946549.
25. Memoli M.J., Athota R., Reed S. et al. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts // *Clin. Infect. Dis.* 2014. Jan. Vol. 58, No. 2. P. 214–224. doi: 10.1093/cid/cit725.
26. Ahmadi A.S., Zadehaidar S., Sadeghi K. et al. SARS-CoV-2 intrahost evolution in immunocompromised patients in comparison with immunocompetent populations after treatment // *J. Med. Virol.* 2023. Jun. Vol. 95, No. 6. P. e28877. doi: 10.1002/jmv.28877.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 06.09.2024 г.

**Авторство:** вклад в концепцию и план исследования — Д. А. Лиюзов, О. Е. Побегалова. Вклад в сбор данных — О. Е. Побегалова, Е. Ю. Карнаухова, Н. В. Сабадаш, А. А. Иванова. Вклад в анализ данных и выводы — Т. В. Антонова, О. Е. Побегалова, А. Б. Комиссаров. Вклад в подготовку рукописи — Д. А. Лиюзов, О. Е. Побегалова, Т. В. Антонова.

#### Сведения об авторах:

**Лиюзов Дмитрий Анатольевич** — доктор медицинских наук, директор 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; 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; e-mail: dlioznov@yandex.ru; SPIN-код 3321–6532; ORCID 0000–0003–3643–7354;

**Побегалова Ольга Евгеньевна** — кандидат медицинских наук, 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: pobegalovaoe@gmail.com; SPIN-код 6417–9930; ORCID 0000–0001–9788–4874;

**Карнаухова Елена Юрьевна** — кандидат медицинских наук, доцент 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: elena\_yk@list.ru; SPIN-код 9674–4972; ORCID 0000–0003–1991–1798;

**Сабадаш Надежда Васильевна** — кандидат медицинских наук, доцент 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: nsabadash@mail.ru; SPIN-код 8683–4918; ORCID 0000–0002–4069–0339;

**Антонова Тамара Васильевна** — доктор медицинских наук, 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: antonovaty28@yandex.ru; SPIN-код 6304–5190; ORCID 0000–0002–1784–6235;

**Комиссаров Андрей Борисович** — заведующий лабораторией молекулярной вирусологии 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: andrey.komissarov@influenza.spb.ru; SPIN-код 3792–8290; ORCID 0000–0003–1733–1255;

**Иванова Анна Андреевна** — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии 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: anna.ivanova@influenza.spb.ru; ORCID 0000–0002–3495–4393.