

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИИ ВИЧ/SARS-COV-2 В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ

А. Ф. Олейник<sup>1,2</sup>✉, Ч. Г. Реватхи<sup>2</sup>, В. Х. Фазылов<sup>1,3</sup><sup>1</sup> Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Казань, Россия<sup>2</sup> Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия<sup>3</sup> Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Известно, что некоторые группы пациентов тяжело переносят COVID-19. В обзоре представлены последние данные об особенностях течения COVID-19 у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Установлено, что у людей с ВИЧ, находящихся на непрерывной антиретровирусной терапии (АРВТ), имеющих подавленную вирусную нагрузку и число CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов более 200 клеток/мкл, риск заражения и течение COVID-19 сопоставимы с таковыми в общей популяции. Пациенты с ВИЧ-инфекцией демонстрируют меньшую частоту госпитализаций, чем ожидалось, что предположительно может быть связано с бессимптомным течением COVID-19 на фоне слабого иммунного ответа у этих больных. Кроме того, сравнительно легкое течение заболевания у пациентов с коинфекцией, вызванной ВИЧ/SARS-CoV-2, может быть связано с применением АРВТ. Несмотря на отсутствие протективного действия АРВТ в отношении заражения вирусом SARS-CoV-2, исследователи предполагают, что АРВТ может стабилизировать иммунный ответ у коинфицированных пациентов, что препятствует прогрессированию заболевания до тяжелых форм.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, ВИЧ, вирус иммунодефицита человека, антиретровирусная терапия, ВИЧ/SARS-CoV-2-коинфекция, лица живущие с ВИЧ, ЛЖВ

**Вклад авторов:** А. Ф. Олейник, Ч. Г. Реватхи — обзор литературы, подготовка рукописи; В. Х. Фазылов — подготовка рукописи.

✉ **Для корреспонденции:** Альфия Фаридовна Олейник  
ул. Гвардейская, д. 31/42-42, г. Казань, 420073; alfyaoleinik@yandex.ru

**Статья получена:** 19.12.2020 **Статья принята к печати:** 26.01.2021 **Опубликована онлайн:** 08.02.2021

**DOI:** 10.24075/vrgmu.2021.004

## THE FEATURES OF HIV AND SARS-COV-2-COINFECTION IN A PANDEMIC

Oleynik AF<sup>1,2</sup>✉, Revathy CG<sup>2</sup>, Fazylov VH<sup>1,3</sup><sup>1</sup> Republic Center for AIDS and Infectious Diseases Prevention and Control, Kazan, Russia<sup>2</sup> Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia<sup>3</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russia

COVID-19 is known to undertake a severe course in several groups of patients. The review presents the latest data on the main features of COVID-19 course in HIV patients. People living with HIV, have not been found to be at a higher risk for acquiring COVID-19 and the disease runs a similar course compared to the general population in HIV patients on continuous antiretroviral therapy (ART) with a suppressed viral load and CD4<sup>+</sup>-T-lymphocytes count > 200cells/μl. Fewer than expected HIV patients have been reported to be hospitalised, this leads to hypothesize that infection may be majorly asymptomatic in this group of patients owing to their weak immune response. The patient's use of ART might also explain the comparatively milder disease course of COVID-19 seen in patients with HIV/SARS-CoV-2 coinfection. While ART use cannot be considered to be a protective factor against contracting the SARS-CoV-2, researchers assume that the therapy could stabilize the immune response in coinfecting patients and thus prevent progression of the disease to the severe forms.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, HIV, human immunodeficiency virus, antiretroviral therapy, HIV/SARS-CoV-2-coinfection, PLHIV

**Author contribution:** Oleynik AF, Revathy Govindarajan C — literature review, manuscript authoring; Fazylov VH — manuscript authoring.

✉ **Correspondence should be addressed:** Alfya F. Oleynik  
Gvardeyskaya, 31/42-42, Kazan, 420073; alfyaoleinik@yandex.ru

**Received:** 19.12.2020 **Accepted:** 26.01.2021 **Published online:** 08.02.2021

**DOI:** 10.24075/brsmu.2021.004

Пандемия коронавирусной инфекции, объявленная Всемирной организацией здравоохранения в 2020 г., играет центральную роль в дестабилизации систем здравоохранения во всем мире, что связано с быстрым распространением инфекции и способностью вызывать неблагоприятные исходы. Несмотря на определение групп высокого риска заражения вирусом SARS-CoV-2, беременные, дети и хронические больные остаются группами с «неясной» уязвимостью, как в социальном, так и клиническом плане, что вызывает беспокойство у медицинского сообщества. Пациенты с ВИЧ-инфекцией представляют среди них отдельную категорию из-за иммунодефицитного характера заболевания и особенности лечения. Более того, большинство ВИЧ-инфицированных пациентов испытывают трудности с доступом к медицинской помощи во многих частях мира, и соблюдение лечебного протокола может стать затруднительным из-за коинфекции с SARS-CoV-2. Уже

известно, что проявления коронавирусной инфекции (CoV) у ВИЧ-инфицированных пациентов в основном ограничивались кишечными проявлениями, такими как диарея, и редко приводили к тяжелым респираторным симптомам [1]. Во время вспышки атипичной пневмонии в 2003 г. было зафиксировано всего несколько случаев заболевания у ВИЧ-инфицированных, все из которых протекали в легкой форме [2]. Ближневосточный респираторный синдром, вызванный MERS-CoV в 2012 г. и демонстрировавший наиболее тяжелое течение и высокую смертность, не оказал значительного воздействия на людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ): описано выздоровление пациента в зарегистрированном случае заболевания [3]. Мимолетный характер вышеупомянутых вспышек не позволил провести широкомасштабные исследования в отношении перспектив использования антиретровирусной терапии (АРВТ) против коронавируса. Таким образом, важно прояснить все возможные аспекты

коинфекции двумя потенциально опасными вирусами, их силу, взаимодействие, влияние АРБТ и другие вопросы.

### Ключевые особенности COVID-19 и ВИЧ-инфекции

Случаи COVID-19 (от *англ.* Coronavirus Disease 2019) впервые были зарегистрированы в декабре 2019 г. в Ухане (провинция Хубэй, Китай). Инфекционный агент, идентифицированный как новый РНК-содержащий бета-коронавирус с оболочкой, получивший название коронавируса 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), вызвал более 93 млн случаев заболевания по всему миру по состоянию на январь 2021 г. Несмотря на высокую восприимчивость, риск тяжелого течения COVID-19 увеличивается с возрастом, оставаясь наивысшим у лиц старше 65 лет. Исследования показали, что мужчины могут быть более восприимчивы к инфекции, чем женщины, а частота заражения детей ниже, чем взрослых [4]. Показано, что сопутствующие заболевания, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет, хроническую обструктивную болезнь легких, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, повышают риск заражения и осложнений COVID-19 [5, 6].

Основные пути передачи заболевания от человека к человеку — воздушно-капельный и контактный при переносе вируса с загрязненной поверхности на слизистую оболочку хозяина. У 70% больных COVID-19 протекает бес- или малосимптомно, в то время как 30% пациентов демонстрируют лихорадку и респираторный синдром вплоть до тяжелой дыхательной недостаточности, требующей интенсивной терапии [7]. Нередки сердечно-сосудистые, неврологические и желудочно-кишечные проявления заболевания. Наиболее широко используемый метод диагностики ПЦР (полимеразная цепная реакция) основан на обнаружении нуклеиновой кислоты вируса SARS-CoV-2. Серологические методы применяют для обнаружения антител к SARS-CoV-2 в плазме и цельной крови [7]. Разработанный недавно Т-клеточный тест T-Detect Assay позволяет с большей точностью идентифицировать перенесенную инфекцию по сравнению с детекцией антител, поэтому может служить чувствительным и надежным методом диагностики перенесенной инфекции, подтверждая особую роль Т-клеток в формировании иммунитета к SARS-CoV-2 [8].

Лечение COVID-19 сводится в основном к поддерживающей и симптоматической терапии, профилактике последующей передачи инфекции. В качестве противовирусных средств рассматривают ремдесивир, фавипиравир ввиду их способности подавлять SARS-CoV-2, вызывать клиническое улучшение и сокращать период восстановления [9, 10]. Кроме того, основываясь на предыдущем опыте с SARS и MERS, а также результатах *in vitro*, были использованы такие препараты, как рибавирин, интерферон, хлорохин/гидроксихлорохин, лопинавир-ритонавир, и последний, по-видимому, дает несколько лучшие результаты, чем первый [11]. В тяжелых случаях рекомендуется применение кортикостероидов [12].

ВИЧ, передающийся во время незащищенного полового контакта, через кровь при использовании общего нестерильного инструментария и переливании зараженных продуктов крови, при рождении ребенка ВИЧ-инфицированной матерью, стал причиной миллионов смертей во всем мире и продолжает распространяться среди населения и в настоящее время. После проникновения в организм ВИЧ реплицируется в

активированных Т-клетках, мигрирует в лимфатические узлы, что приводит к снижению общего количества CD4<sup>+</sup>-Т-клеток и инверсии соотношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-Т-клеток. Это ослабевает иммунный ответ, делая хозяина восприимчивым к различным оппортунистическим заболеваниям, преимущественно вирусным и к микозам. АРБТ подавляет вирусную нагрузку, что приводит к снижению риска передачи ВИЧ, восстановлению иммунной системы, препятствует тем самым возникновению вторичных заболеваний, увеличивая продолжительность и качество жизни ВИЧ-инфицированных.

Коинфекция, вызванная ВИЧ/SARS-CoV-2, представляет собой комбинацию двух отдельных заболеваний, как в клиническом, так и диагностическом плане, поэтому рассмотрение особенностей этих заболеваний имеет решающее значение для понимания их взаимодействия. Клиническая картина заболевания и протокол лечения этой группы пациентов могут отличаться от таковых в общей популяции, в связи с чем тщательное изучение случаев заболевания в этой группе больных может дать нам ценную информацию о «поведении» вирусов в пределах одного и того же хозяина, нюансах прогрессирования заболевания, эффективных стратегиях лечения.

### Течение и исходы COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией: описание случаев и обсуждение

До настоящего времени число ЛЖВ, инфицированных SARS-CoV-2, оставалось невысоким. Однако этот факт следует интерпретировать с осторожностью, поскольку он не гарантирует, что ВИЧ-положительные люди меньше заражаются, это может просто означать, что пациенты с ВИЧ-инфекцией предпринимают более серьезные меры предосторожности для ограничения воздействия SARS-CoV-2 [13].

Один из первых случаев коинфекции, вызванной ВИЧ и SARS-CoV-2, был зарегистрирован в Ухане у 61-летнего мужчины с многолетним «стажем» курения с диабетом 2-го типа, проявившимся продолжительным сухим кашлем и лихорадкой. Легкая лимфопения, диагностированная в анализе крови вначале, прогрессировала до тяжелой степени с числом лимфоцитов  $0,56 \times 10^9/\text{л}$  и относительным значением CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов 4,75%. Лечение включало прием лопинавира/ритонавира при поступлении, моксифлоксацина, гамма-глобулина и метилпреднизолона. Выздоровление и выписка — через 20 дней после первого обращения в клинику [14].

Популяционное исследование, проведенное в Ухане среди ВИЧ/SARS-CoV-2-коинфицированных, продемонстрировало отсутствие разницы по тяжести заболевания и летальности COVID-19 в группе ВИЧ-инфицированных и общей популяции. Сообщается, что частота COVID-19 среди ЛЖВ на АРБТ составляет 0,52%, 2,20% — среди ЛЖВ, превративших АРБТ, и 0,63% — среди ЛЖВ, никогда не принимавших АРБТ [15].

На основании немногочисленных текущих результатов исследований коинфекции, вызванной ВИЧ/SARS-CoV-2 (см. табл.), международное медицинское сообщество пришло к выводу, что ВИЧ-инфекция не является независимым фактором риска заражения и тяжелого течения COVID-19 [16]. ЛЖВ, получающие АРБТ, с подавленной вирусной нагрузкой ВИЧ и числом CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов более 200 клеток/мкл, демонстрируют сопоставимое с общей популяцией течение COVID-19 [13, 17–19]. При этом тяжесть заболевания у коинфицированных, как

Таблица. Исследования по оценке влияния ВИЧ-инфекции на течение COVID-19

Авторы	Год	Регион	Число пациентов	Дизайн	Основные результаты
Shalev N et al.	2020	США	31	Поперечное	Сопоставимые с общей популяцией течение и исход COVID-19 у ЛЖВ на АРБТ с CD4 более 200
Gudipati S et al.	2020	США	14	Поперечное	Сопоставимые с общей популяцией течение и исход COVID-19 у ЛЖВ
Stoeckle K et al.	2020	США	120	Продольное	Сопоставимые с общей популяцией течение и исход COVID-19 у ЛЖВ
Karmen-Tuohy S et al.	2020	США	63	Продольное	Сопоставимые с общей популяцией течение и исход COVID-19 у ЛЖВ
Inciarte A et al.	2020	Испания	62	Продольное	Сопоставимые с общей популяцией течение и исход COVID-19 у ЛЖВ. Более низкая заболеваемость ЛЖВ, чем в общей популяции
Vizcarra P et al.	2020	Испания	51	Продольное	Риск тяжелого течения COVID-19 у ЛЖВ не ниже, чем в общей популяции
Davies MA	2020	Western Cape Province, Южная Африка	22 308	Продольное	Увеличение вдвое риска смерти ЛЖВ от COVID-19
Huang J et al.	2020	Китай	35	Продольное	Течение и прогноз COVID-19 у ЛЖВ могут быть более неблагоприятными в сравнении с общей популяцией
Suwanwongse K et al.	2020	США	9	Поперечное	ВИЧ-инфекция и низкий иммунный статус могут негативно влиять на исходы COVID-19
Gervasoni C et al.	2020	Италия	47	Поперечное	Снижение риска тяжелого течения и неблагоприятных исходов COVID-19 у ЛЖВ

и у населения в целом, связана с возрастом, полом и наличием сопутствующих заболеваний, таких как диабет и гипертония [18, 19]. Показано, что пациенты с ВИЧ/SARS-CoV-2-коинфекцией часто имеют большее число сопутствующих заболеваний по сравнению с населением в целом [18].

Однако ряд исследователей демонстрируют противоположные результаты. Например, согласно ретроспективному исследованию пациентов с ВИЧ/SARS-CoV-2-коинфекцией в клиниках Нью-Йорка, ВИЧ-положительные пациенты чаще нуждались в интенсивной терапии, искусственной вентиляции легких (ИВЛ), чаще умирали или были выписаны в хоспис по сравнению с когортой без ВИЧ-инфекции. Разнообразные патологические рентгенологические данные при поступлении были частым явлением среди ВИЧ-инфицированных. Три пациента с ВИЧ/SARS-CoV-2-коинфекцией, осложнившейся присоединением бактериальной флоры, скончались. При этом все ВИЧ-инфицированные пациенты, кроме одного, получали АРБТ и имели число CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов более 200 клеток/мкл [20].

Результаты крупного когортного исследования с участием 22 308 пациентов, проведенного в Южной Африке, также свидетельствуют о двукратном увеличении риска смерти пациентов с ВИЧ-инфекцией от COVID-19. Однако автор не исключал эффект конфаундинга, что может ставить результаты под сомнение [21].

Среди факторов, потенциально способных влиять на исход, помимо сопутствующих заболеваний, рассматривают низкий иммунный статус, расу, схему АРБТ. Так, авторы одного из проспективных когортных исследований с участием 51 пациента с контролируемой ВИЧ-инфекцией делают вывод, что неблагоприятный исход (тяжелое течение COVID-19 и смерть), вероятно, связан с числом CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл [22].

В публикации серии случаев госпиталя King's College (Великобритания) описаны клинические характеристики 18 ЛЖВ со средним возрастом 52 года, госпитализированных с подтвержденным COVID-19.

Обнаружено, что большинство пациентов принадлежат к негроидной расе с более низким медианным числом CD4<sup>+</sup>-Т-клеток и тенденцией к более широкому использованию ингибиторов протеазы в качестве схемы АРБТ в сравнении с амбулаторными пациентами [23].

По результатам исследования, проведенного в Турции, из 1224 ВИЧ-инфицированных только четыре пациента мужского пола инфицированы SARS-CoV-2, из которых трое не имели сопутствующих заболеваний и полностью выздоровели. Все три пациента получали АРБТ, и у них развилась легкая форма COVID-19. Четвертый, 44-летний пациент, получавший АРБТ, с низкой вирусной нагрузкой ВИЧ и высоким числом CD4<sup>+</sup>-Т-клеток, а также несколькими сопутствующими заболеваниями, умер, что доказывает сходство предикторов неблагоприятного исхода болезни с населением в целом с точки зрения сопутствующих заболеваний [24].

О сходстве в течении COVID-19 у пациентов с контролируемой ВИЧ-инфекцией (о чем свидетельствуют высокий уровень CD4<sup>+</sup>-Т-клеток и низкая вирусная нагрузка) и населения в целом упоминается еще в нескольких исследованиях, авторы которых заключают, что зарегистрированные летальные случаи обусловлены пожилым возрастом и наличием множественных сопутствующих заболеваний [25, 26].

Примечательно, что анализ всей совокупности госпитализаций ЛЖВ с ВИЧ/SARS-CoV-2-коинфекцией свидетельствует, что большинство пациентов длительно находились на АРБТ, имели подавленную или минимальную вирусную нагрузку ВИЧ и число CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов более 200 клеток/мкл. Лишь небольшое число пациентов не получали АРБТ, имели определяемую вирусную нагрузку ВИЧ, число CD4<sup>+</sup>-Т-клеток менее 200 клеток/мкл, демонстрируя при этом скорое клиническое выздоровление [25].

В результатах исследований из Испании, описывающих пять случаев коинфекции, представлено интересное наблюдение: пациент без АРБТ и уровнем CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл, нуждавшийся

только в неинвазивной вентиляции, выписан без каких-либо осложнений, в то время как другой пациент с числом CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов более 200 клеток/мкл и подавленной вирусной нагрузкой ВИЧ нуждался в инвазивной механической вентиляции [18].

Схожий случай ВИЧ/SARS-CoV-2-коинфекции у 28-летнего мужчины без сопутствующих заболеваний описывает отсутствие прогрессирования болезни и плавное выздоровление в течение 9 дней, несмотря на отсутствие должного контроля иммунного статуса в отсутствие АРБТ (число CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов 194 клеток/мкл) [27].

Подобная тенденция была прослежена и в другом ретроспективном когортном исследовании 23 пациентов с ВИЧ/SARS-CoV-2-коинфекцией, в котором три пациента со СПИДом были выписаны домой без осложнений, а пациенты с неопределяемой вирусной нагрузкой и относительно высоким уровнем CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов (более 400 клеток/мкл) продемонстрировали неблагоприятный исход. CD4<sup>+</sup>-Т-клеточная лимфопения в этой серии случаев признана протективным фактором в отношении развития тяжелого течения COVID-19, а схема АРБТ — не имеющей влияния на исход [28].

В одноцентровом проспективном исследовании, проведенном в Италии, в котором отслеживали исходы ВИЧ-инфицированных пациентов с COVID-19, также не было обнаружено связи между иммуносупрессией и тяжелым течением заболевания. Сообщается, что единственным пациентом, тяжело перенесшим COVID-19, был мужчина европеоидной расы с оптимальным иммунологическим профилем (исходный уровень CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов 438 клеток/мкл), в то время как два пациента негроидной расы с тяжелым иммунодефицитом и сопутствующими заболеваниями демонстрировали бессимптомное течение [29].

В другом исследовании, проведенном ретроспективно, когорты коинфицированных с подавленной вирусной нагрузкой у большинства пациентов и приемлимым числом CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов была в среднем на 10 лет моложе ВИЧ-отрицательной когорты и имела несколько сопутствующих заболеваний. Показало, что риск тяжелого течения COVID-19, госпитализации в отделение интенсивной терапии и смерти был значительно ниже у ВИЧ-положительных пациентов. Однако необходимо учитывать, что в это исследование были включены ВИЧ-положительные пациенты с вероятными COVID-19, не подтвержденными лабораторными методами, поэтому результаты исследования могут быть сомнительными [30].

В представленных сообщениях предполагалось, что ВИЧ-ассоциированная иммуносупрессия может парадоксальным образом защищать от тяжелых проявлений COVID-19 [17, 30, 31]. В одной из работ в группе ВИЧ-инфицированных были выявлены низкие пиковые уровни СРБ, что, по мнению исследователей, свидетельствует о затруднении формирования выраженного иммунного ответа. Относительная иммунная дисфункция, по-видимому, играет защитную роль при COVID-19, что выражается в меньшей потребности ЛЖВ в неинвазивной и инвазивной ИВЛ [19].

Однако результаты более поздних исследований показали, что пациенты с ВИЧ/SARS-CoV-2-коинфекцией со смертельным исходом имели более высокие уровни растворимых маркеров иммунной активации и воспаления, чем выжившие, что позволяет предположить, что ЛЖВ остаются способными к глубокой воспалительной реакции в ответ на SARS-CoV-2-инфицирование [13, 22, 32].

Отмечена обратная зависимость между числом CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов и уровнем смертности. В серии случаев госпитализации пациентов с ВИЧ/SARS-CoV-2-коинфекцией в госпитале Южного Бронкса (штат Нью-Йорк) описаны девять участников (семь из них — мужчины) в возрасте 58 лет со множественными сопутствующими заболеваниями, числом CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов 179–1827 клеток/мкл и вирусной нагрузкой ВИЧ от очень низкой до неопределяемой [33]. Исследователями сделан вывод, что предикторы прогрессирования заболевания до тяжелой формы и смерти одинаковы как в группе ВИЧ-инфицированных, так и в группе ВИЧ-негативных. Сопоставляя с данными других работ, авторы заключили, что пациенты в текущем исследовании имели число CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов значительно ниже, но уровень смертности выше, что служит основанием опровержения протективного действия иммуносупрессии. Результаты исследования, однако, должны быть интерпретированы с осторожностью, так как большинству пациентов с неблагоприятными исходами в этом исследовании не проводили АРБТ, уровень CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов у них был более 200 клеток/мкл, и присутствовали множественные сопутствующие заболевания [33].

Наравне с противоречивыми сообщениями об особенностях течения COVID-19 при ВИЧ-инфекции, необходимо рассмотреть еще одну теорию, согласно которой, благодаря возможным преимуществам использования лопинавира/ритонавира в отношении SARS-CoV-2 время инициации и режим АРБТ могут уравновешивать иммунный ответ и клиренс коронавируса, предотвращая тем самым развитие неблагоприятного гипервоспалительного состояния у коинфицированных пациентов [34].

Мы предполагаем, что пациенты с тяжелым иммунодефицитом сами по себе не защищены от COVID-19, они лишь бессимптомны/малосимптомны, поскольку не состоятельны развить достаточно сильный воспалительный ответ, чтобы вызвать симптоматическое заболевание, что приводит к снижению частоты госпитализаций. Такую иммуносупрессию нельзя назвать протективной, поскольку она может приводить к длительному вирусному клиренсу. В зависимости от нескольких факторов, например сопутствующих заболеваний, возраста пациента, своевременности лечения, схемы АРБТ, с учетом отсроченного клиренса вируса бессимптомная форма может прогрессировать от легких до тяжелых форм, приводя иногда к летальному исходу.

Широкомасштабная детекция антител негоспитализированных ВИЧ-инфицированных пациентов помогла бы прояснить, действительно ли все пациенты с иммуносупрессией остаются бессимптомными [31].

В то же время большинство представленных в исследованиях ВИЧ/SARS-CoV-2-коинфицированных пациентов имели уровень CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов более 200 клеток/мкл, что, как мы предполагаем, могло приводить к симптоматической форме заболевания. В этой группе пациентов COVID-19-индуцированная лимфопения накладывалась на имеющуюся легкую или умеренную иммуносупрессию, что возможно вызывало более сильный ответ на фоне ранее назначенной АРБТ, увеличивало тем самым число лимфоцитов до уровня стабилизированного иммунного ответа, при котором невозможно ни серьезное воспалительное, ни вирус-опосредованное повреждение.

Согласно другой гипотезе, более легкое течение заболевания может быть обусловлено механизмом

вирусной интерференции, когда ВИЧ изменяет клетки хозяина, создавая неблагоприятную среду для других вирусов, модифицируя тем самым течение COVID-19.

### Иммунологическая характеристика пациентов с ВИЧ/SARS-CoV-2-коинфекцией

Преходящая лимфопения является частым явлением при COVID-19, однако в сочетании с прогрессирующей ВИЧ-ассоциированной лимфопенией уровень лимфоцитов у пациентов с ВИЧ/SARS-CoV-2-коинфекцией улучшается лишь незначительно после выздоровления от COVID-19 [35].

Сравнительно более низкое число CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов у пациентов, инфицированных ВИЧ/SARS-CoV-2, может быть одной из причин стертой клинической картины, а также замедленной и недостаточной продукции антител против SARS-CoV-2. Более того, низкие уровни IgM и IgG к SARS-CoV-2 были связаны с более высокой вирусной нагрузкой ВИЧ ( $\geq 20$  копий/мл) по сравнению с пациентами с нагрузкой менее 20 копий/мл [15].

Ретроспективное исследование COVID-19 у ЛЖВ выявило тяжелую лимфопению и снижение числа CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов, в то время как уровни СРБ, фибриногена, D-димера, интерлейкина-6, интерлейкина-8 и TNF $\alpha$  были повышены. Сообщалось о более высоком уровне воспалительных маркеров и более тяжелой лимфопении в случае неблагоприятных исходов COVID-19 у ЛЖВ в сравнении с выздоровевшими [36]. В то время как увеличение уровня интерлейкина-6 и d-димера в общей популяции связано с тяжестью COVID-19, у ЛЖВ они могут служить биомаркерами хронической ВИЧ-инфекции [37]. Тем не менее не обнаружены различия в содержании биомаркеров у людей с ВИЧ/SARS-CoV-2-коинфекцией в сравнении с общей популяцией.

Тяжелая лимфопения может быть объяснена ускоренным апоптозом лимфоцитов на фоне вирусной инфекции, вызывающей их активацию и участие в противовирусном ответе [38]. Другим объяснением лимфопении может быть прямое действие SARS-CoV-2 на лимфоциты через ACE2-зависимые и ACE2-независимые пути. Сообщалось, что менее 5% лимфоцитов слизистой оболочки полости рта могут экспрессировать ACE2 [39]. Кроме того, SARS-CoV-2 может использовать для проникновения в Т-клетки такие рецепторы, как CD147 [40].

### COVID-19 и антиретровирусная терапия

Пациенты с контролируемой на АРВТ ВИЧ-инфекцией демонстрируют сопоставимый с общей популяцией риск заражения COVID-19 [14], однако эффект АРВТ при ВИЧ/SARS-CoV-2-коинфекции недостаточно исследован. Основная причина, по которой более ранние исследования позволили выдвинуть гипотезу о протективном действии АРВТ в отношении COVID-19 у ЛЖВ, заключалась в том, что такие противовирусные препараты, как тенофовир и лопинавир, показали активность против SARS-CoV-2 *in vitro* [41, 42]. Косвенно это подтверждают результаты ретроспективного исследования, включавшего 20 пациентов с ВИЧ/SARS-CoV-2-коинфекцией, в ходе которого обнаружены более низкие показатели СОЭ и СРБ у пациентов на АРВТ в сравнении с пациентами, у которых не проводили терапию [43].

Клиническое испытание с участием госпитализированных взрослых ВИЧ-отрицательных пациентов с подтвержденной новой коронавирусной

инфекцией продемонстрировало отсутствие значимой разницы в сроках достижения клинического улучшения на фоне лечения лопинавиром/ритонавиром. Тем не менее уровень смертности в течение 28 дней, длительность пребывания в отделении интенсивной терапии и госпитализации в целом были ниже, кроме того, большее число пациентов демонстрировало клиническое улучшение на 14-й день в группе с применением лопинавира/ритонавира по сравнению с группой со стандартным лечением. Добавление лопинавира/ритонавира в протокол лечения снижает нагрузку ПНК SARS-CoV-2 и длительность обнаружения вирусной ПНК по сравнению со стандартным поддерживающим лечением [44]. Несмотря на полученные результаты о потенциальной клинической пользе применения лопинавира, необходимо оценить эффективность этого препарата у ВИЧ/SARS-CoV-2-коинфицированных пациентов [34].

В исследовании другой серии случаев ВИЧ/SARS-CoV-2-коинфекции сообщается, что большинству пациентов проводили антиретровирусную терапию, содержащую ингибитор протеазы, преимущественно дарунавир, усиленный ритонавиром или кобициклатом [23].

Также сообщается, что дарунавир в дозе 800 мг не имеет протекторного действия в отношении заражения и прогрессирования дыхательной недостаточности, тогда как благоприятные исходы COVID-19 были зарегистрированы у пациентов, получавших в основном ингибиторы интегразы [30].

Испанскими исследователями показана более высокая распространенность SARS-CoV-2 среди пользователей предэкспозиционной профилактики на основе тенофовира дизопроксилфумарата или тенофовира алафенамида и эмтрицитабина (TDF/TAF + FTC) без существенных различий в клинических проявлениях по сравнению с контрольной группой [45], что опровергает гипотезу о протективном эффекте тенофовира в отношении инфекции, вызываемой SARS-CoV-2 [42]. В нескольких других работах также есть данные о большей доле ВИЧ/SARS-CoV-2-коинфицированных пациентов, получающих АРВТ на основе TDF, по сравнению с ВИЧ-моноинфицированными пациентами [17, 22].

Необходимы дополнительные исследования в отношении мезилата нелфинавира, ингибитора протеазы ВИЧ, являющегося, как недавно было обнаружено, эффективным ингибитором S-белка SARS-CoV-2 — основного детерминанта вирусной инфекционности [46].

### Заключение

COVID-19, вероятно, имеет сопоставимое с общей популяцией течение у ВИЧ-положительных пациентов, находящихся на вирусологически и иммунологически эффективной АРВТ. По всей видимости, АРВТ не снижает риск заражения SARS-CoV-2, однако стабилизация иммунной системы на фоне терапии может способствовать снижению частоты неблагоприятных исходов COVID-19. SARS-CoV-2-ассоциированная лимфопения, «накладывающаяся» на текущее иммунодефицитное состояние может служить причиной стертой клинической картины, замедленной и недостаточной продукции антител против SARS-CoV-2 и отсроченного вирусного клиренса. Неясно, влечет ли за собой SARS-CoV-2-ассоциированная лимфопения развитие оппортунистических заболеваний. Вышеперечисленное является мощным аргументом в пользу соблюдения всех мер предосторожности ВИЧ-инфицированными пациентами.

Доступная информация о ВИЧ/SARS-CoV-2-коинфекции представляется довольно противоречивой и имеющей множество пробелов. Эта ситуация может быть связана с недостаточным размером выборки ВИЧ/SARS-CoV-2-пациентов в некоторых исследованиях, отсутствием ширококомасштабной диагностики бессимптомных форм, недоучета предрасполагающих факторов при сравнении ВИЧ/SARS-CoV-2-коинфицированных и

ВИЧ-моноинфицированных, что приводит к недооценке конфаундинга коморбидных состояний, режима АРВТ на развитие неблагоприятного исхода при коинфекции и, соответственно, искажению результатов исследования. Таким образом, необходимы дополнительные исследования для подтверждения или опровержения некоторых из предложенных гипотез, а также оценки эффективности проведения АРВТ при ВИЧ/SARS-CoV-2-коинфекции.

## Литература

- Eis-Hübinger AM, Stifter G, Schneweis KE. Opportunistic infections with coronavirus-like particles in patients infected with the human immunodeficiency virus? *Zentralbl Bakteriol.* 1989 Sep; 271 (3): 351–5. DOI: 10.1016/s0934-8840(89)80034-9. PMID: 2553042; PMCID: PMC7135704.
- Chen XP, Cao Y. Consideration of highly active antiretroviral therapy in the prevention and treatment of severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis.* 2004 Apr 1; 38 (7): 1030–2. DOI: 10.1086/386340. Epub 2004 Mar 15. PMID: 15034838.
- Shalhoub S, AlZahrani A, Simhairi R, Mushtaq A. Successful recovery of MERS CoV pneumonia in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: a case report. *J Clin Virol.* 2015 Jan; 62: 69–71. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.11.030. Epub 2014 Nov 29. PMID: 25542475; PMCID: PMC7128447.
- Channappanavar R, Fett C, Mack M, Ten Eyck PP, Meyerholz DK, Perlman S. Sex-Based Differences in Susceptibility to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *J Immunol.* 2017 May 15; 198 (10): 4046–53. DOI: 10.4049/jimmunol.1601896. Epub 2017 Apr 3. PMID: 28373583; PMCID: PMC5450662.
- Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY).* 2020 Apr 8; 12 (7): 6049–57. DOI: 10.18632/aging.103000. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32267833; PMCID: PMC7185114.
- Promislow DEL. A Geroscience Perspective on COVID-19 Mortality. *J Gerontol A BiolSci Med Sci.* 2020 Sep 16; 75 (9): e30–e33. DOI: 10.1093/gerona/glaa094. PMID: 32300796; PMCID: PMC7184466.
- Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus. [Updated 2020 Oct 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>.
- Gittelman RM, Lavezzo E, Snyder TM, Zahid HJ, Elyanow R, Dalai S, et al. Diagnosis and Tracking of Past SARS-CoV-2 Infection in a Large Study of Vo', Italy Through T-Cell Receptor Sequencing. *medRxiv [Preprint]* 2020.11.09.20228023; 2020 [cited 2020 Nov 10] Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.09.20228023v1>.
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020 Nov 5; 383 (19): 1813–26. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764. Epub 2020 Oct 8. PMID: 32445440; PMCID: PMC7262788.
- Балькова Л. А., Грановская М. В., Заславская К. Я., Симакина Е. Н., Агафьина А. С., Иванова А. Ю. и др. Новые возможности направленной противовирусной терапии COVID-19: результаты многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Арепливир. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2020. 3 (34): 16–29. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-3-16-29.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020 Feb 15; 395 (10223): 507–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007143; PMCID: PMC7135076.
- World Health Organization (2020 Sep 2) [cited 2020 Nov 19] Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-updates-clinical-care-guidance-with-corticosteroid-recommendations>.
- Kanwugu ON, Adadi P. HIV/SARS-CoV-2 coinfection: A global perspective. *J Med Virol.* 2020 Jul 21. DOI: 10.1002/jmv.26321. Epub ahead of print. PMID: 32692406; PMCID: PMC7404432.
- Zhu F, Cao Y, Xu S, Zhou M. Co-infection of SARS-CoV-2 and HIV in a patient in Wuhan city, China. *J Med Virol.* 2020 Jun; 92 (6): 529–30. DOI: 10.1002/jmv.25732. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32160316; PMCID: PMC7228399.
- Huang J, Xie N, Hu X, Yan H, Ding J, Liu P, et al. Epidemiological, virological and serological features of COVID-19 cases in people living with HIV in Wuhan City: A population-based cohort study. *Clin Infect Dis.* 2020 Aug 17: ciaa1186. DOI: 10.1093/cid/ciaa1186. Epub ahead of print. PMID: 32803216; PMCID: PMC7454403.
- European AIDS Clinical Society. EACS-BHIVA, G. B statement (1 April 2020) [cited 2020 Nov 19]. Available from: <https://www.eacsociety.org/home/eacs-bhiva-statement-1-april.html>.
- Shalev N, Scherer M, LaSota ED, Antoniou P, Yin MT, Zucker J, et al. Clinical Characteristics and Outcomes in People Living With Human Immunodeficiency Virus Hospitalized for Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020 Nov 19; 71 (16): 2294–7. DOI: 10.1093/cid/ciaa635. PMID: 32472138; PMCID: PMC7314170.
- Blanco JL, Ambrosioni J, Garcia F, Martínez E, Soriano A, Mallolas J, et al. COVID-19 in patients with HIV: clinical case series. *Lancet HIV.* 2020 May; 7 (5): e314–e316. DOI: 10.1016/S2352-3018(20)30111-9. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32304642; PMCID: PMC7159872.
- Stoeckle K, Johnston CD, Jannat-Khah DP, Williams SC, Ellman TM, Vogler MA, et al. COVID-19 in Hospitalized Adults With HIV. *Open Forum Infect Dis.* 2020 Aug 1; 7 (8): ofaa327. DOI: 10.1093/ofid/ofaa327. PMID: 32864388; PMCID: PMC7445584.
- Karmen-Tuohy S, Carlucci PM, Zervou FN, Zacharioudakis IM, Rebick G, Klein E, et al. Outcomes Among HIV-Positive Patients Hospitalized With COVID-19. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020 Sep 1; 85 (1): 6–10. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002423. PMID: 32568770; PMCID: PMC7446982.
- Davies MA. HIV and risk of COVID-19 death: a population cohort study from the Western Cape Province, South Africa. *medRxiv [Preprint]*. 2020 Jul 3; 2020.07.02.20145185. DOI: 10.1101/2020.07.02.20145185. PMID: 32637972; PMCID: PMC7340190.
- Vizcarra P, Pérez-Eliás MJ, Quereda C, Moreno A, Vivancos MJ, Dronda F, et al. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort. *Lancet HIV.* 2020 Aug; 7 (8): e554–e564. DOI: 10.1016/S2352-3018(20)30164-8. Epub 2020 May 28. PMID: 32473657; PMCID: PMC7255735.
- Childs K, Post FA, Norcross C, Ottaway Z, Hamlyn E, Quinn K, et al. Hospitalized Patients With COVID-19 and Human Immunodeficiency Virus: A Case Series. *Clin Infect Dis.* 2020 Nov 5; 71 (8): 2021–2. DOI: 10.1093/cid/ciaa657. PMID: 32459833; PMCID: PMC7314116.
- Altuntas Aydin O, Kumbasar Karaosmanoglu H, Kart Yasar K. HIV/SARS-CoV-2 coinfecting patients in Istanbul, Turkey. *J Med Virol.* 2020 Nov; 92 (11): 2288–90. DOI: 10.1002/jmv.25955. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32347975

25. Inciarte A, Gonzalez-Cordon A, Rojas J, Torres B, de Lazzari E, de la Mora L, et al. Clinical characteristics, risk factors, and incidence of symptomatic coronavirus disease 2019 in a large cohort of adults living with HIV: a single-center, prospective observational study. *AIDS*. 2020 Oct 1; 34 (12): 1775–80. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002643. PMID: 32773471; PMCID: PMC7493771.
26. Gudipati S, Brar I, Murray S, McKinnon JE, Yared N, Markowitz N. Descriptive Analysis of Patients Living With HIV Affected by COVID-19. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020 Oct 1; 85 (2): 123–6. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002450. PMID: 32675771; PMCID: PMC7446990.
27. Nakamoto T, Kutsuna S, Yanagawa Y, Kanda K, Okuhama A, Akiyama Y, et al. A case of SARS-CoV-2 infection in an untreated HIV patient in Tokyo, Japan. *J Med Virol*. 2020 Jun 3: 10.1002/jmv.26102. DOI: 10.1002/jmv.26102. Epub ahead of print. PMID: 32492188; PMCID: PMC7300885.
28. Nagarakanti SR, Okoh AK, Grinberg S, Bishburg E. Clinical outcomes of patients with COVID-19 and HIV coinfection. *J Med Virol*. 2020 Sep 19. DOI: 10.1002/jmv.26533. Epub ahead of print. PMID: 32949148; PMCID: PMC7537324.
29. Mondini A, Cimini E, Colavita F, Cicalini S, Pinnetti C, Matusali G, et al. COVID-19 in people living with HIV: Clinical implications of dynamics of the immune response to SARS-CoV-2. *J Med Virol*. 2020 Sep 25. DOI: 10.1002/jmv.26556. Epub ahead of print. PMID: 32975842; PMCID: PMC7537181.
30. Gervasoni C, Meraviglia P, Riva A, Giacomelli A, Oreni L, Minisci D, et al. Clinical Features and Outcomes of Patients With Human Immunodeficiency Virus With COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 19; 71 (16): 2276–78. DOI: 10.1093/cid/ciaa579. PMID: 32407467; PMCID: PMC7239244.
31. Zhao J, Liao X, Wang H, Wei L, Xing M, Liu L, et al. Early Virus Clearance and Delayed Antibody Response in a Case of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With a History of Coinfection With Human Immunodeficiency Virus Type 1 and Hepatitis C Virus. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 19; 71 (16): 2233–35. DOI: 10.1093/cid/ciaa408. PMID: 32270178; PMCID: PMC7184426.
32. Hu Y, Ma J, Huang H, Vermund SH. Coinfection With HIV and SARS-CoV-2 in Wuhan, China: A 12-Person Case Series. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020 Sep 1; 85 (1): 1–5. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002424. PMID: 32568771; PMCID: PMC7446977.
33. Suwanwongse K, Shabarek N. Clinical features and outcome of HIV/SARS-CoV-2 coinfecting patients in The Bronx, New York city. *J Med Virol*. 2020 Nov; 92 (11): 2387–9. DOI: 10.1002/jmv.26077. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32462663; PMCID: PMC7283854.
34. Mascolo S, Romanelli A, Carleo MA, Esposito V. Could HIV infection alter the clinical course of SARS-CoV-2 infection? When less is better. *J Med Virol*. 2020 Oct; 92 (10): 1777–8. DOI: 10.1002/jmv.25881. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32293709; PMCID: PMC7262314.
35. Yang R, Gui X, Zhang Y, Xiong Y, Gao S, Ke H. Clinical characteristics of COVID-19 patients with HIV coinfection in Wuhan, China. *Expert Rev Respir Med*. 2020 Oct 27: 1–7. DOI: 10.1080/17476348.2021.1836965. Epub ahead of print. PMID: 33074039; PMCID: PMC7605649.
36. Ho HE, Peluso MJ, Margus C, Matias Lopes JP, He C, Gaisa MM, et al. Clinical outcomes and immunologic characteristics of Covid-19 in people with HIV. *J Infect Dis*. 2020 Jun 30: jiaa380. DOI: 10.1093/infdis/jiaa380. Epub ahead of print. PMID: 32601704; PMCID: PMC7337732.
37. Neuhaus J, Jacobs DR Jr, Baker JV, Calmy A, Duprez D, La Rosa A, et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Infect Dis*. 2010 Jun 15; 201 (12): 1788–95. DOI: 10.1086/652749. PMID: 20446848; PMCID: PMC2872049.
38. Feng X, Li S, Sun Q, Zhu J, Chen B, Xiong M, et al. Immune-Inflammatory Parameters in COVID-19 Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Jun 9; 7: 301. DOI: 10.3389/fmed.2020.00301. PMID: 32582743; PMCID: PMC7295898.
39. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020 Feb 24; 12 (1): 8. DOI: 10.1038/s41368-020-0074-x. PMID: 32094336; PMCID: PMC7039956.
40. Biegler B, Kasinrerker W. Reduction of CD147 surface expression on primary T cells leads to enhanced cell proliferation. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2012 Dec; 30 (4): 259–67. PMID: 23393905.
41. Chan KS, Lai ST, Chu CM, Tsui E, Tam CY, Wong MM, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J*. 2003 Dec; 9 (6): 399–406. PMID: 14660806.
42. Elfiky AA. Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): a molecular docking study. *Life Sci*. 2020 Jul 15; 253: 117592. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117592. Epub 2020 Mar 25. Erratum in: *Life Sci*. 2020 Oct 1; 258: 118350. PMID: 32222463; PMCID: PMC7102646.
43. Liu J, Zeng W, Cao Y, Cui Y, Li Y, Yao S, et al. Effect of a Previous History of Antiretroviral Treatment on Clinical Picture of Patients with Co-infection of SARS-CoV-2 and HIV: A Preliminary Study. *Int J Infect Dis*. 2020 Nov; 100: 141–8. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.08.045. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32829051; PMCID: PMC7439831.
44. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 7; 382 (19): 1787–99. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32187464; PMCID: PMC7121492.
45. Ayerdi O, Puerta T, Clavo P, Vera M, Ballesteros J, Fuentes ME, et al. Preventive efficacy of Tenofovir/Emtricitabine against severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 among pre-exposure prophylaxis users. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Sep 25; 7 (11): ofaa455. DOI: 10.1093/ofid/ofaa455. PMID: 33200081; PMCID: PMC7543639.
46. Musarrat F, Chouljenko V, Dahal A, Nabi R, Chouljenko T, Jois SD, et al. The anti-HIV drug nelfinavir mesylate (Viracept) is a potent inhibitor of cell fusion caused by the SARSCoV-2 spike (S) glycoprotein warranting further evaluation as an antiviral against COVID-19 infections. *J Med Virol*. 2020 Oct; 92 (10): 2087–95. DOI: 10.1002/jmv.25985. Epub 2020 May 17. PMID: 32374457; PMCID: PMC7267418.

## References

1. Eis-Hübinger AM, Stifter G, Schneweis KE. Opportunistic infections with coronavirus-like particles in patients infected with the human immunodeficiency virus? *Zentralbl Bakteriol*. 1989 Sep; 271 (3): 351–5. DOI: 10.1016/s0934-8840(89)80034-9. PMID: 2553042; PMCID: PMC7135704.
2. Chen XP, Cao Y. Consideration of highly active antiretroviral therapy in the prevention and treatment of severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis*. 2004 Apr 1; 38 (7): 1030–2. DOI: 10.1086/386340. Epub 2004 Mar 15. PMID: 15034838.
3. Shalhoub S, AlZahrani A, Simhairi R, Mushtaq A. Successful recovery of MERS CoV pneumonia in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: a case report. *J Clin Virol*. 2015 Jan; 62: 69–71. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.11.030. Epub 2014 Nov 29. PMID: 25542475; PMCID: PMC7128447.
4. Channappanavar R, Fett C, Mack M, Ten Eyck PP, Meyerholz DK, Perlman S. Sex-Based Differences in Susceptibility to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *J Immunol*. 2017 May 15; 198 (10): 4046–53. DOI: 10.4049/jimmunol.1601896. Epub 2017 Apr 3. PMID: 28373583; PMCID: PMC5450662.
5. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020 Apr 8; 12 (7): 6049–57. DOI: 10.18632/

- aging.103000. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32267833; PMCID: PMC7185114.
6. Promislow DEL. A Geroscience Perspective on COVID-19 Mortality. *J Gerontol A BiolSci Med Sci*. 2020 Sep 16; 75 (9): e30–e33. DOI: 10.1093/gerona/glaa094. PMID: 32300796; PMCID: PMC7184466.
  7. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus. [Updated 2020 Oct 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>.
  8. Gittelman RM, Lavezzo E, Snyder TM, Zahid HJ, Elyanow R, Dalai S, et al. Diagnosis and Tracking of Past SARS-CoV-2 Infection in a Large Study of Vo', Italy Through T-Cell Receptor Sequencing. medRxiv [Preprint] 2020.11.09.20228023; 2020 [cited 2020 Nov 10] Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.09.20228023v1>.
  9. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kaili AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5; 383 (19): 1813–26. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764. Epub 2020 Oct 8. PMID: 32445440; PMCID: PMC7262788.
  10. Balykova LA, Granovskaya MV, Zaslavskaya KYa, Simakina EN, Agafina AS, Ivanova AYU, et al. New possibilities for targeted antiviral therapy for COVID-19. Results of a multicenter clinical study of the efficacy and safety of using the drug Areplivir. *Infectious diseases: news, opinions, training*. 2020. 3 (34): 16–29. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-3-16-29.
  11. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15; 395 (10223): 507–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007143; PMCID: PMC7135076.
  12. World Health Organization (2020 Sep 2) [cited 2020 Nov 19] Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-updates-clinical-care-guidance-with-corticosteroid-recommendations>.
  13. Kanwugu ON, Adadi P. HIV/SARS-CoV-2 coinfection: A global perspective. *J Med Virol*. 2020 Jul 21. DOI: 10.1002/jmv.26321. Epub ahead of print. PMID: 32692406; PMCID: PMC7404432.
  14. Zhu F, Cao Y, Xu S, Zhou M. Co-infection of SARS-CoV-2 and HIV in a patient in Wuhan city, China. *J Med Virol*. 2020 Jun; 92 (6): 529–30. DOI: 10.1002/jmv.25732. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32160316; PMCID: PMC7228399.
  15. Huang J, Xie N, Hu X, Yan H, Ding J, Liu P, et al. Epidemiological, virological and serological features of COVID-19 cases in people living with HIV in Wuhan City: A population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 17; ciae1186. DOI: 10.1093/cid/ciae1186. Epub ahead of print. PMID: 32803216; PMCID: PMC7454403.
  16. European AIDS Clinical Society. EACS-BHIVA, G. B statement (1 April 2020) [cited 2020 Nov 19]. Available from: <https://www.eacsociety.org/home/eacs-bhiva-statement-1-april.html>.
  17. Shalev N, Scherer M, LaSota ED, Antoniou P, Yin MT, Zucker J, et al. Clinical Characteristics and Outcomes in People Living With Human Immunodeficiency Virus Hospitalized for Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 19; 71 (16): 2294–7. DOI: 10.1093/cid/ciae635. PMID: 32472138; PMCID: PMC7314170.
  18. Blanco JL, Ambrosioni J, Garcia F, Martínez E, Soriano A, Mallolas J, et al. COVID-19 in patients with HIV: clinical case series. *Lancet HIV*. 2020 May; 7 (5): e314–e316. DOI: 10.1016/S2352-3018(20)30111-9. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32304642; PMCID: PMC7159872.
  19. Stoeckle K, Johnston CD, Jannat-Khah DP, Williams SC, Ellman TM, Vogler MA, et al. COVID-19 in Hospitalized Adults With HIV. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Aug 1; 7 (8): ofaa327. DOI: 10.1093/ofid/ofaa327. PMID: 32864388; PMCID: PMC7445584.
  20. Karmen-Tuohy S, Carlucci PM, Zervou FN, Zacharioudakis IM, Rebick G, Klein E, et al. Outcomes Among HIV-Positive Patients Hospitalized With COVID-19. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020 Sep 1; 85 (1): 6–10. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002423. PMID: 32568770; PMCID: PMC7446982.
  21. Davies MA. HIV and risk of COVID-19 death: a population cohort study from the Western Cape Province, South Africa. medRxiv [Preprint]. 2020 Jul 3: 2020.07.02.20145185. DOI: 10.1101/2020.07.02.20145185. PMID: 32637972; PMCID: PMC7340198.
  22. Vizcarra P, Pérez-Elías MJ, Quereda C, Moreno A, Vivancos MJ, Dronda F, et al. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort. *Lancet HIV*. 2020 Aug; 7 (8): e554–e564. DOI: 10.1016/S2352-3018(20)30164-8. Epub 2020 May 28. PMID: 32473657; PMCID: PMC7255735.
  23. Childs K, Post FA, Norcross C, Ottaway Z, Hamlyn E, Quinn K, et al. Hospitalized Patients With COVID-19 and Human Immunodeficiency Virus: A Case Series. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 5; 71 (8): 2021–2. DOI: 10.1093/cid/ciae657. PMID: 32459833; PMCID: PMC7314116.
  24. Altuntas Aydin O, Kumbasar Karaosmanoglu H, Kart Yasar K. HIV/SARS-CoV-2 coinfecting patients in Istanbul, Turkey. *J Med Virol*. 2020 Nov; 92 (11): 2288–90. DOI: 10.1002/jmv.25955. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32347975
  25. Inciarte A, Gonzalez-Cordon A, Rojas J, Torres B, de Lazzari E, de la Mora L, et al. Clinical characteristics, risk factors, and incidence of symptomatic coronavirus disease 2019 in a large cohort of adults living with HIV: a single-center, prospective observational study. *AIDS*. 2020 Oct 1; 34 (12): 1775–80. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002643. PMID: 32773471; PMCID: PMC7493771.
  26. Gudipati S, Brar I, Murray S, McKinnon JE, Yared N, Markowitz N. Descriptive Analysis of Patients Living With HIV Affected by COVID-19. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020 Oct 1; 85 (2): 123–6. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002450. PMID: 32675771; PMCID: PMC7446990.
  27. Nakamoto T, Kutsuna S, Yanagawa Y, Kanda K, Okuhama A, Akiyama Y, et al. A case of SARS-CoV-2 infection in an untreated HIV patient in Tokyo, Japan. *J Med Virol*. 2020 Jun 3: 10.1002/jmv.26102. DOI: 10.1002/jmv.26102. Epub ahead of print. PMID: 32492188; PMCID: PMC7300885.
  28. Nagarakanti SR, Okoh AK, Grinberg S, Bishburg E. Clinical outcomes of patients with COVID-19 and HIV coinfection. *J Med Virol*. 2020 Sep 19. DOI: 10.1002/jmv.26533. Epub ahead of print. PMID: 32949148; PMCID: PMC7537324.
  29. Mondì A, Cimini E, Colavita F, Cicalini S, Pinnetti C, Matusali G, et al. COVID-19 in people living with HIV: Clinical implications of dynamics of the immune response to SARS-CoV-2. *J Med Virol*. 2020 Sep 25. DOI: 10.1002/jmv.26556. Epub ahead of print. PMID: 32975842; PMCID: PMC7537181.
  30. Gervasoni C, Meraviglia P, Riva A, Giacomelli A, Oreni L, Minisci D, et al. Clinical Features and Outcomes of Patients With Human Immunodeficiency Virus With COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 19; 71 (16): 2276–78. DOI: 10.1093/cid/ciae579. PMID: 32407467; PMCID: PMC7239244.
  31. Zhao J, Liao X, Wang H, Wei L, Xing M, Liu L, et al. Early Virus Clearance and Delayed Antibody Response in a Case of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With a History of Coinfection With Human Immunodeficiency Virus Type 1 and Hepatitis C Virus. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 19; 71 (16): 2233–35. DOI: 10.1093/cid/ciae408. PMID: 32270178; PMCID: PMC7184426.
  32. Hu Y, Ma J, Huang H, Vermund SH. Coinfection With HIV and SARS-CoV-2 in Wuhan, China: A 12-Person Case Series. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020 Sep 1; 85 (1): 1–5. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002424. PMID: 32568771; PMCID: PMC7446977.
  33. Suwanwongse K, Shabarek N. Clinical features and outcome of HIV/SARS-CoV-2 coinfecting patients in The Bronx, New York city. *J Med Virol*. 2020 Nov; 92 (11): 2387–9. DOI: 10.1002/jmv.26077. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32462663; PMCID: PMC7283854.
  34. Mascolo S, Romanelli A, Carleo MA, Esposito V. Could HIV infection alter the clinical course of SARS-CoV-2 infection? When less is better. *J Med Virol*. 2020 Oct; 92 (10): 1777–8. DOI: 10.1002/jmv.25881. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32293709; PMCID: PMC7262314.
  35. Yang R, Gui X, Zhang Y, Xiong Y, Gao S, Ke H. Clinical characteristics of COVID-19 patients with HIV coinfection in Wuhan, China. *Expert Rev Respir Med*. 2020 Oct 27: 1–7. DOI: 10.1080/17476348.2021.1836965. Epub ahead of print. PMID:



- 33074039; PMID: PMC7605649.
36. Ho HE, Peluso MJ, Margus C, Matias Lopes JP, He C, Gaisa MM, et al. Clinical outcomes and immunologic characteristics of Covid-19 in people with HIV. *J Infect Dis*. 2020 Jun 30; jiaa380. DOI: 10.1093/infdis/jiaa380. Epub ahead of print. PMID: 32601704; PMCID: PMC7337732.
  37. Neuhaus J, Jacobs DR Jr, Baker JV, Calmy A, Duprez D, La Rosa A, et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Infect Dis*. 2010 Jun 15; 201 (12): 1788–95. DOI: 10.1086/652749. PMID: 20446848; PMCID: PMC2872049.
  38. Feng X, Li S, Sun Q, Zhu J, Chen B, Xiong M, et al. Immune-Inflammatory Parameters in COVID-19 Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Jun 9; 7: 301. DOI: 10.3389/fmed.2020.00301. PMID: 32582743; PMCID: PMC7295898.
  39. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020 Feb 24; 12 (1): 8. DOI: 10.1038/s41368-020-0074-x. PMID: 32094336; PMCID: PMC7039956.
  40. Biegler B, Kasinrerker W. Reduction of CD147 surface expression on primary T cells leads to enhanced cell proliferation. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2012 Dec; 30 (4): 259–67. PMID: 23393905.
  41. Chan KS, Lai ST, Chu CM, Tsui E, Tam CY, Wong MM, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J*. 2003 Dec; 9 (6): 399–406. PMID: 14660806.
  42. Elfiky AA. Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): a molecular docking study. *Life Sci*. 2020 Jul 15; 253: 117592. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117592. Epub 2020 Mar 25. Erratum in: *Life Sci*. 2020 Oct 1; 258: 118350. PMID: 32222463; PMCID: PMC7102646.
  43. Liu J, Zeng W, Cao Y, Cui Y, Li Y, Yao S, et al. Effect of a Previous History of Antiretroviral Treatment on Clinical Picture of Patients with Co-infection of SARS-CoV-2 and HIV: A Preliminary Study. *Int J Infect Dis*. 2020 Nov; 100: 141–8. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.08.045. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32829051; PMCID: PMC7439831.
  44. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 7; 382 (19): 1787–99. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32187464; PMCID: PMC7121492.
  45. Ayerdi O, Puerta T, Clavo P, Vera M, Ballesteros J, Fuentes ME, et al. Preventive efficacy of Tenofovir/Emtricitabine against severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 among pre-exposure prophylaxis users. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Sep 25; 7 (11): ofaa455. DOI: 10.1093/ofid/ofaa455. PMID: 33200081; PMCID: PMC7543639.
  46. Musarrat F, Chouljenko V, Dahal A, Nabi R, Chouljenko T, Jois SD, et al. The anti-HIV drug nelfinavir mesylate (Viracept) is a potent inhibitor of cell fusion caused by the SARSCoV-2 spike (S) glycoprotein warranting further evaluation as an antiviral against COVID-19 infections. *J Med Virol*. 2020 Oct; 92 (10): 2087–95. DOI: 10.1002/jmv.25985. Epub 2020 May 17. PMID: 32374457; PMCID: PMC7267418.