

## **СОЧЕТАНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТА С ИММУНОСУПРЕССИЕЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)**

Байгозина Е.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**DOI:** 10.61634/2782-3024-2023-9-11-17

### **Автор:**

Байгозина Евгения Александровна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, эндокринологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ

### **Автор, ответственный за переписку:**

Байгозина Евгения Александровна, профессор кафедры госпитальной терапии, эндокринологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12. pulmonology55@mail.ru

На фоне высокого уровня заболеваемости новой коронавирусной инфекцией повсеместно возрастает частота сочетанной патологии, в частности, с ВИЧ-инфекцией. Сложности дифференциальной диагностики инфекционных заболеваний в подобной ситуации заключаются в похожей клинической картине, аналогичными рентгенологическими изменениями в легких (прежде всего, при пневмоцистной пневмонией и вирусным поражением, вызванным SARS-CoV-2), уменьшении доступности медицинских диагностических процедур в условиях пандемии. В представленном клиническом наблюдении продемонстрировано редкое сочетание ко-инфекции - COVID-19, пневмоцистной пневмонии и туберкулеза - у пациента с вирусом иммунодефицита человека; описаны особенности течения данных инфекционных осложнений. У больного с низким уровнем CD4+ -Т – лимфоцитов, высокой вирусной нагрузкой, сопутствующей почечно-печеночной патологией наблюдалась длительная персистенция SARS-CoV-2 (лонг-ковид). Наличие «трио» инфекционных заболеваний затруднило своевременную диагностику туберкулеза. В период пандемии COVID-19 наблюдение за лицами, живущими с ВИЧ, должно включать спектр исследований для исключения туберкулеза и оппортунистических инфекций, особенно у людей с низким уровнем CD4-клеток, высокой вирусной нагрузкой, отсутствием антиретровирусной терапии и

клинического улучшения при стандартной терапии COVID-19 для своевременной терапии и уменьшения смертности таких пациентов.

**Ключевые слова:** ко-инфекция, COVID-19, ВИЧ, пневмоцистная пневмония, туберкулез.

## COMBINATION OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN A PATIENT WITH IMMUNOSUPPRESSION (CLINICAL CASE)

Baigozina E.A.

Omsk State Medical University

Against the background of high incidence of new coronavirus infection there is a widespread increase in the incidence of co-infections, in particular, with HIV infection. Difficulties of differential diagnosis of infectious diseases in such a situation are similar clinical picture, similar radiological changes in the lungs (primarily with pneumocystis pneumonia and viral lesions caused by SARS-CoV-2), reduced availability of medical diagnostic procedures in a pandemic. The presented clinical case demonstrates a rare combination of co-infection - COVID-19, pneumocystis pneumonia and tuberculosis - in a patient with human immunodeficiency virus; the course of these infectious complications is described. A patient with a low level of CD4+ -T - lymphocytes, a high viral load, concomitant renal and hepatic pathology had long-term persistence of SARS-CoV-2 (longcoid). The presence of a "trio" of infectious diseases made timely diagnosis of tuberculosis difficult. During the COVID-19 pandemic, surveillance of individuals living with HIV should include a spectrum of investigations to rule out tuberculosis and opportunistic infections, especially in individuals with low CD4 cell counts, high viral load, lack of antiretroviral therapy, and clinical improvement with standard COVID-19 therapy for timely therapy and reduced mortality in such patients.

**Key words:** co-infection, COVID-19, HIV, pneumocystis pneumonia, tuberculosis.

В период глобальной пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 актуализация изучения особенностей течения SARS-CoV-2 у особой группы иммунокомпрометированных пациентов, а именно у лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), в контексте диагностики и терапии ко-инфекции у данной когорты

больных является одной из приоритетных медицинских задач. В настоящее время в мире насчитывается около 40 млн. человек с ВИЧ-инфекцией, из них более 1,1 млн. – в Российской Федерации [4]. Распространенность ВИЧ среди пациентов с COVID-19, по данным мета-анализа, проведенного Danwang С. с

соавторами, составила 2,69% и была наиболее высокой в странах Африки (11,8%) по сравнению с другими странами (1,1%) [2].

Восприимчивость к заражению SARS-CoV-2 и риск смертности ЛЖВ, достаточно противоречивы. Так, в одном из мета-анализов, включавшем 22 исследования, Ssentongo P. и соавторами показано, что ЛВЖ имели значительно более высокий риск заражения SARS-CoV-2 и летальности (более 80%), чем ВИЧ-негативные пациенты с COVID-19 [6]. С другой стороны, результаты обзора Danwang C. и соавторов продемонстрировали лишь большую вероятность госпитализации в стационар ЛЖВ с COVID-19 при отсутствии связи с повышенным риском смертности или развития тяжелого заболевания в нескорректированном анализе (то есть без учета возраста и пола) у данной категории пациентов [2]. Подобные противоречия, по-видимому, связаны с разнородностью групп пациентов без учета стратификации по стадиям ВИЧ-инфекции, наличию/отсутствию/режима антиретровирусной терапии (АРТ), количеству CD4+-Т-лимфоцитов, возрасту и другим сопутствующим заболеваниям.

Одной из вероятных причин отсутствия влияния ко-инфекции ВИЧ и SARS-CoV-2 на увеличение риска развития тяжелых форм COVID-19 авторы объясняют наличием иммунодепрессии, препятствующей развитию так называемого «цитокинового шторма», однако это утверждение было бы справедливо только для пациентов с низким количеством CD4+-Т-лимфоцитов и высокой вирусной нагрузкой [2]. Подчеркивается необходимость проведения мета-анализа, стратифицирующего исходы в соответствии с количеством CD4+-Т-лимфоцитов, который позволил бы определить, имеют ли пациенты с тяжелым иммунодефицитом меньшую вероятность развития тяжелой формы COVID-19 по сравнению с пациентами,

получающими АРТ, с количеством CD4+-Т-лимфоцитов выше 200 клеток/мкл. Более того, есть данные, свидетельствующие о неблагоприятном прогнозе у пациентов с количеством CD4+-Т-лимфоцитов ниже 200 клеток/мкл [3].

Вторичные заболевания, связанные с поражением легких при ВИЧ-инфекции, весьма многообразны: туберкулез, пневмоцистная пневмония, аспергиллез, вирусные инфекции и т.д. Можно предполагать, что на прогноз течения SARS-CoV-2 у ЛЖВ оказывают влияния сопутствующие заболевания другой инфекционной природы, в частности вызываемые *Pneumocystis jirovecii* и микобактериями туберкулеза (МБТ). Так, в одном из систематических обзоров рассматривается тройное бремя COVID-19, туберкулеза и ВИЧ-инфекции как одна из основных глобальных проблем стран с высокой распространенностью туберкулеза [7]. Инфекция SARS-CoV-2 также истощает клеточный NAD+, который может быть основной детерминантой тяжести течения COVID-19 и риском смертности, т.к. предшествующая туберкулезная инфекция может усилить прогрессирование COVID-19 и наоборот [5,8]. В современных публикациях сочетание COVID-19 и пневмоцистной пневмонии у ЛЖВ встречается достаточно редко [1].

Литературных данных о комбинации COVID-19, туберкулеза легких и пневмоцистной пневмонии у ЛЖВ до настоящего времени не было.

В описанном ниже клиническом случае представлено именно подобное сочетание инфекционных заболеваний и сложности их диагностики и терапии.

Пациент Т., 32 л., в августе 2022 г. госпитализирован в отделение для взрослого населения с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 Омской областной клинической больницы с жалобами на повышение температуры тела до 38° С, продуктивный кашель, одышку при физической нагрузке, общую слабость.

Из анамнеза заболевания известно, что у пациента в 2014 г. диагностированы ВИЧ-инфекция (с 2017 г. проводилась АРТ (эфаиренз – 600 мг/сут. и ламивудин – 300 мг/сут.) и хронический вирусный гепатит С. Находился под наблюдением врача-инфекциониста. В марте 2022 г. обратился за медицинской помощью в связи с появлением лихорадки, кашля, одышки. Проведено рентгенологическое исследование органов дыхания (обзорная рентгенограмма) с выявлением очаговых (фиброзных) изменений в легочной ткани, осуществлена консультация фтизиатра. По данным отрицательных результатов проб Манту и «Диаскинтест», дано заключение об отсутствии туберкулеза легких. После курса антибактериальной терапии лихорадка и кашель сохранялись длительное время. В июне 2022 г. госпитализирован в один из городских стационаров г. Омска с диагностированной коронавирусной инфекцией COVID-19 тяжелого течения и почечной недостаточностью, где общая продолжительность лечения составила более 2-х месяцев. На фоне комплексного лечения, включая заместительную почечную терапию, температура тела нормализовалась, уменьшились кашель и одышка. В связи с сохраняющейся гиперазотемией и констатацией факта хронической почечной недостаточности сформирован постоянный сосудистый доступ для проведения гемодиализа. Спустя 3 дня после выписки из стационара у пациента повторно повышение температуры тела до 38° С, усиление кашля и одышки. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки от 29.08.2022 г., - признаки левосторонней верхнедолевой бронхопневмонии и бронхоолита. ПЦР-тест на SARS-CoV-2 положительный. Дальнейший диагностический поиск и терапия проводились в условиях Омской областной клинической больницы. При осмотре пациента состояние средней степени тяжести; обращали на себя внимание бледность кожного покрова и

слизистых оболочек; дефицит массы тела (индекс массы тела – 18,0 кг/м<sup>2</sup>); одышка (частота дыхания – 20 в мин.); тахикардия (частота сердечных сокращений – 119 в мин.); показатель SpO<sub>2</sub> без дополнительной кислородной поддержки – 96%.

В лабораторных тестах наблюдались лейкоцитоз до 11 x 10<sup>9</sup>/л с лимфопенией 3%; анемия – гемоглобин 75 г/л; увеличение показателей креатинина до 449 мкмол/л, СРБ до 59 мг/л, лактатдегидрогеназы до 300 ЕД/л; прокальцитонина – ≥0,5 нг/мл; ферритина до 509 мг/л; D-димера до 3,5 мг/л (N-0,55 мг/л); фибриногена до 4,8 г/л; NT-proBNP ->2440 пг/мл. Исследование сыворотки крови на антитела коронавируса SARS-CoV-2: SARS-CoV-2 IgG spike-количественный 6,27 BAU/мл («Имбиан»); SARS-CoV-2 IgM- отрицательный («Вектор – Бест»). Результаты трехкратного исследования мокроты на кислотоустойчивые микобактерии отрицательные. Показатели иммунного статуса и вирусной нагрузки: содержание CD4+ -Т - лимфоцитов в 1 мкл – 72,09; вирусная нагрузка – 2,0803 x10<sup>6</sup> копий/мл. Результат качественной диагностики ДНК *Pneumocystis jirovecii* в мокроте показал положительный результат. На фоне проведенной терапии - ванкомицин, меропенем, котримоксазол, умифеновир, эноксапарин, трансфузия антиковидной плазмы, гемотрансфузии, сеансы гемодиализа № 4 – температура тела снизилась до нормы, одышка уменьшилась, кашель и общая слабость сохранялись. При повторном (четырёхкратном) тестировании на SARS-CoV-2 методом ПЦР-диагностики фиксировался положительный результат.

При проведении рентгенологического исследования органов дыхания в динамике спустя 2 недели с момента начала терапии данные компьютерной томографии высокого разрешения указали на следующие изменения: на фоне очаговой диссеминации в легких значительно увеличились по площади

участки "матового стекла" в верхних долях обоих легких (описанные зоны неоднородные, сливные); площадь поражения легочной ткани - около 35-40%. В средних и нижних отделах легких с двух сторон выявлялись многочисленные перибронхиальные очаги до 3 мм в диаметре по типу «дерево в почках». В S 6 справа определялась зона альвеолярной инфильтрации. Выпот в плевральных полостях не определялся; внутригрудные лимфоузлы не увеличены. Заключение: признаки двусторонних полисегментарных интерстициально-инфильтративных, диссеминированных мелкоочаговых изменений легких, средняя вероятность вирусной пневмонии (в том числе COVID-19), в сочетании с диссеминированным процессом в легких (рис. 1-4).

Учитывая на подозрительные в отношении туберкулеза легких КТ-признаки, пациенту впервые проведена метод ПЦР-диагностики выявления ДНК микобактерий туберкулеза, который показал положительный результат, что позволило установить диагноз «Диссеминированный туберкулез легких, двусторонний. КУМ «-» в сочетании с коронавирусной инфекцией COVID-19 средней степени тяжести, пневмоцистной пневмонией и бактериальной пневмонией» у пациента с ВИЧ-инфекцией 4В стадии. Для

дальнейшей терапии пациент был переведен в стационар туберкулезного профиля.

Данный клинический случай показал несколько особенностей течения инфекционных заболеваний различной этиологии у пациента с ВИЧ-инфекцией с поздней стадией. Во-первых, их редкое сочетание («трио») – коронавирусная инфекция COVID-19, пневмоцистная пневмония и туберкулез. Во-вторых, длительная персистенция SARS-CoV-2 и клиническая картина у пациента с выраженной иммуносупрессией (лонгковид). В-третьих, наличие сочетания инфекционных заболеваний «маскировало» и затрудняло своевременную диагностику каждой патологии в отдельности. В-четвертых, наличие у пациента хронической болезни почек в стадии 5Д ограничивало применение ряда противовирусных и антимикробных препаратов в терапевтических дозах или было противопоказано вообще (ремдесевир и фавипиравир). Возможное сочетание инфекционных заболеваний у ЛЖВ/СПИД диктует необходимость специалистам здравоохранения проведение одномоментных исследований на COVID-19, туберкулез и оппортунистические инфекции при наличии очагово-инфильтративных и др. изменений в легких для улучшения прогноза у данной категории больных.

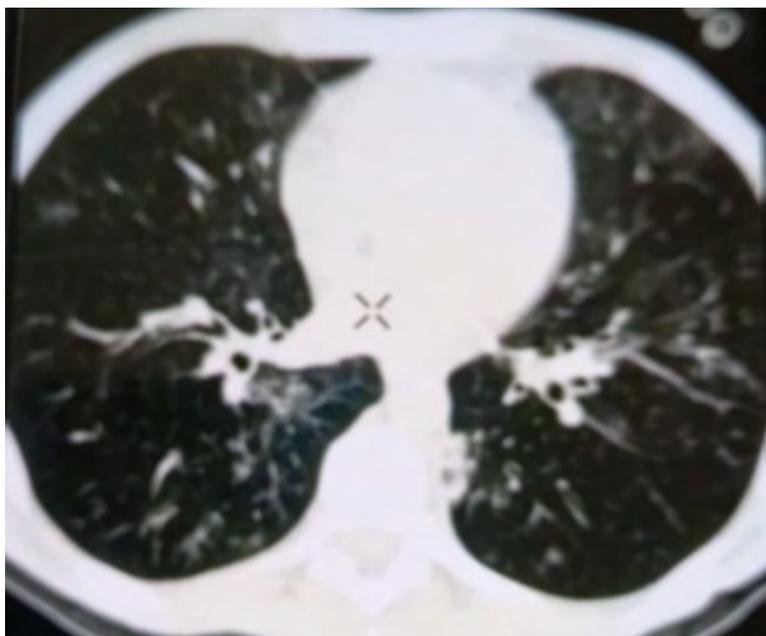


Рисунок 1

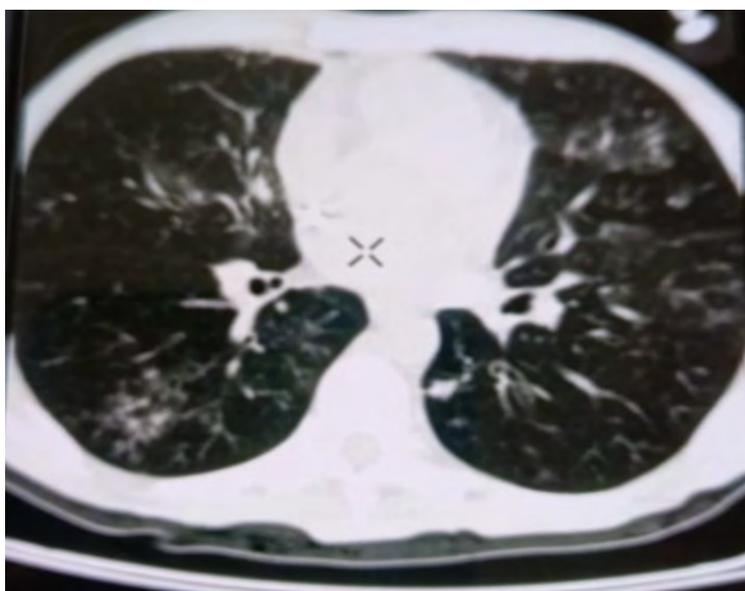


Рисунок 2

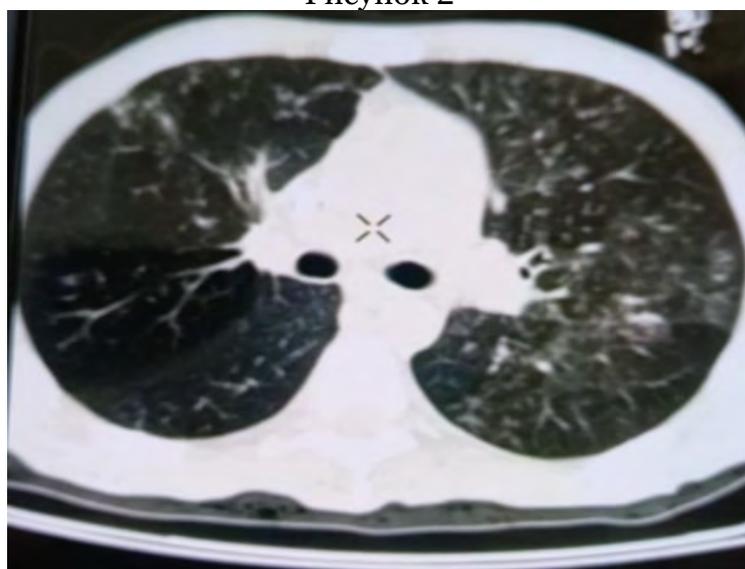


Рисунок 3

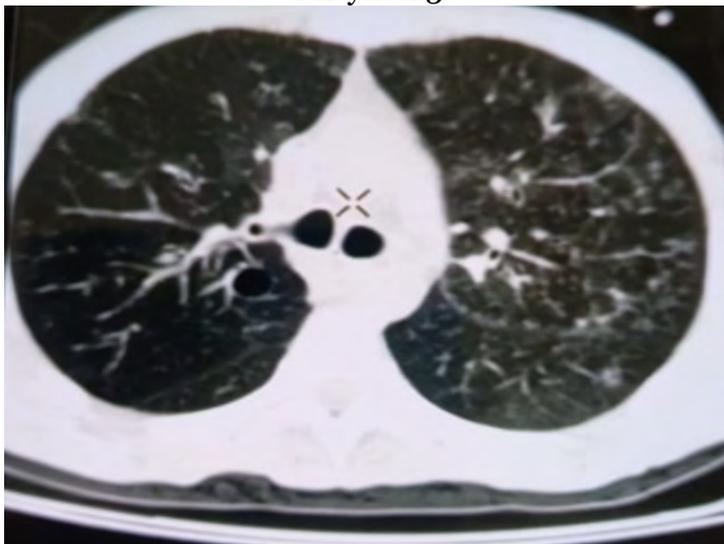


Рисунок 4

Рис. 1-4. Компьютерная томограмма пациента Т., с ВИЧ: чередование участков «матового стекла» с диссеминированным процессом, инфильтрацией легочной ткани справа, наличие симптома «дерево в почках» (респираторный бронхиолит).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Anggraeni A.T., Soedarsono S., Soeprijanto B., et al. Concurrent COVID-19 Pneumocystic jirovecii pneumonia : The importance of radiological diagnostic and HIV testing. *Radiology Care Reports*, 2021, Vol. 16, pp. 3685-3689.
2. Danwang C., Noubiap J.J., Robert A., et al. Outcomes of patients with HIV and COVID-19 co-infection: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Research and Therapy*, 2022, Vol. 19, no. 3 ; <https://doi.org/10.1186/s12981-021-00427-y>.
3. 5th Joint Conference of the British HIV Association (BHIVA) with the British Association for Sexual Health and HIV (BASHH) ; Accessed 3 Nov 2021 ; <https://www.bhiva.org/AnnualConference2021>.
4. HIV/AIDS. WHO Regional Ofce for Africa . Accessed 3 Nov 2021; <https://www.afro.who.int/health-topics/hivaids>.
5. Miller R., Wentzel A.R., Richards G.A., et al. COVID-19 : NAD + deficiency may predispose the aged, obese and type 2 diabetics to mortality through its effect on SIRT1 activity. *Med Hypotheses*, 2020, Vol.144; doi: 10. 1016/j.mehy.2020.110044.
6. Ssentongo P., Heilbrunn, E.S., Ssentongo, A.E., et al. Epidemiology and outcomts of COVID-19 in HIV infected individuals : a systematic review and meta analysis. *Sci Rep*, 2021, Vol. 11, no. 6283 ; <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85359-3>.
7. Tamuzi J.L., Ayele B.T., Shumba C.S., et al. Implications of COVID-19 in high burden countries for HIV/TB : A systematic review of evidence. *BMC Infectious Diseases*, 2020, Vol. 20, no. 744 ; <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05450-4>.
8. Udoakang A.J., Zune A.L.D., Tapela K., et al. The COVID-19, tuberculosis and HIV/AIDS : Menage a Trois. *Front. Immunol*, 2023, Vol. 14 ; <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85359-3>.