



# ДЕТСКИ И ИНФЕКЦИОЗНИ БОЛЕСТИ

## CHILD and INFECTIOUS DISEASES

### Редакционна колегия

#### ДЕТСКИ БОЛЕСТИ

*Доц. д-р А. Анадолийска, дмн, научен редактор*

*Д-р Р. Георгиева, дм, научен секретар*

*Д-р Д. Илиев, дм, д-р М. Гайдарова*

#### ИНФЕКЦИОЗНИ БОЛЕСТИ

*Проф. д-р Р. Аргирова, дмн, научен редактор*

*Проф. д-р Р. Комитова, дм, научен секретар*

*Проф. д-р М. Тихолова, дм, доц. д-р Р. Маркова, дм,*

*доц. д-р Б. Маркова, дм, доц. д-р Л. Андонова, дм, д-р П. Рачев, дм*

Оригинални статии, литературни обзори и реферати на чуждестранни научни медицински публикации в областта на:  
ДЕТСКИТЕ БОЛЕСТИ – алергология, ендокринология и болести на обмяната, кардиология, неврология и психиатрия,  
неонатология, нефрология, онкология, пневмология и фтизиатрия, ревматология, хематология и хирургия,  
ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА ИНФЕКЦИОЗНИТЕ БОЛЕСТИ, ИНФЕКЦИОЗНИ БОЛЕСТИ, ВИРУСОЛОГИЯ,  
МИКРОБИОЛОГИЯ, МЕДИЦИНСКА ПАРАЗИТОЛОГИЯ, HIV/СПИН

---

Списанието се обработва във:

**EBSCO**

**БД БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА**

---

Детски и инфекц. бол.
-----------------------

Detski i Infects. bol.
------------------------

## СЪДЪРЖАНИЕ

### ДЕТСКИ БОЛЕСТИ

#### АВТОРСКИ СТАТИИ

*Р. Алексовска, Ив. Христова, В. Александрова, Е. Христова, В. Маджова.* Инфекции на пикочните пътища в детска възраст и ролята на общопрактикуващия лекар в профилактиката и лечението им..... 3

#### ОБЗОРИ

*Р. Алексовска, Ив. Христова, В. Александрова, Е. Христова, В. Маджова.* Оценка на рисковите фактори за инфекции на пикочните пътища в детска възраст..... 9

### ИНФЕКЦИОЗНИ БОЛЕСТИ

#### ОБЗОРИ

*Ж. Чернева, Р. Чернева.* COVID-19 пневмония: различно респираторно лечение за различните фенотипове?..... 13

*Р. Чернева, Ж. Чернева.* SARS-CoV-2 – фармакотерапия и биологично лечение..... 17

*В. Войнова-Георгиева, В. Дойчева, Й. Митова-Минева, В. Воденичаров, В. Георгиев.* За нормативните технически, функционални и хигиенни изисквания към сградите, вътрешните сградни инсталации и дейността на лечебните заведения в условията на COVID-19 ..... 26

*М. Баев.* Ваксинация срещу SARS-CoV-2 и риск от COVID-19 при хора, живеещи с HIV ..... 34

### ИЗ ИСТОРИЯ НА МЕДИЦИНАТА

#### ЖЕНИТЕ В НАУКАТА

*Р. Комитова.* Gertrude Belle Elion – жената, която промени науката ..... 43

---

## CONTENTS

### CHILD DISEASES

#### ORIGINAL ARTICLES

*R. Aleksovska, Iv. Hristova, V. Aleksandrova, E. Hristova, V. Madjova.* Urinary tract infections in childhood and the role of general practitioner in their prevention and treatment ..... 3

#### REVIEWS

*R. Aleksovska, Iv. Hristova, V. Aleksandrova, E. Hristova, V. Madjova.* Assessment of risk factors for urinary tract infections in childhood ..... 9

### INFECTIOUS DISEASES

#### REVIEWS

*Zh. Cherneva, R. Cherneva.* COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes?..... 13

*R. Cherneva, Zh. Cherneva.* SARS-CoV-2 – pharmacotherapy and biological treatment..... 17

*V. Voynova-Georgieva, V. Doycheva, J. Mitova-Mineva, V. Vodenicharov, V. Georgiev.* The regulated technical, functional and hygienic requirements to the buildings, internal building installations and the activity of the healthcare establishments in the conditions of COVID-19..... 26

*M. Baev.* Vaccination against SARS-CoV-2 and the risk of COVID-19 in people living with HIV ..... 34

### EXCERPTS FROM HISTORY OF MEDICINE

#### WOMEN IN SCIENCE

*R. Komitova.* Gertrude Belle Elion – a woman who changed science..... 43

---

ДЕТСКИ И ИНФЕКЦИОЗНИ БОЛЕСТИ 1/2021

ISSN 1313-762X УДК 616-0.53.2; 616.9

Организационен секретар *Св. Цветанова*

Стилова редакция и корекция *Д. Танчева, В. Цъклева*

Редакция на англ. резюмета *В. Колев*

Страниране *О. Маркова*

Централна медицинска библиотека

1431 София, ул. "Св. Г. Софийски" № 1

тел.: 952 16 45, e-mail: s.tsvetanova@cml.mu-sofia.bg

Списание и издателят не носят отговорност за изложените в публикациите авторски мнения и становища, както и за достоверността на представените от авторите данни.

Авторите запазват всички некомуерсиални права върху публикуваните си текстове.

The journal and the publisher are not legally responsible for the author's opinions and statements expressed in their publications as well as for the accuracy and the sources of data to which the authors refer in their publications.

Authors retain all rights on his/her intellectual property rights on their respective publications, except the rights of publication and commercial use.

## ВАКСИНАЦИЯ СРЕЩУ SARS-CoV-2 И РИСК ОТ COVID-19 ПРИ ХОРА, ЖИВЕЕЩИ С HIV

М. Баев

Фондация "Сингъл Степ"

## VACCINATION AGAINST SARS-CoV-2 AND THE RISK OF COVID-19 IN PEOPLE LIVING WITH HIV

M. Baev

Single Step Foundation

**Резюме.** Статията разглежда риска за хора, живеещи с HIV, от инфектиране с вируса, причиняващ COVID-19 – SARS-CoV-2, и препоръките за прилагане на ваксина срещу коронавируса при тези пациенти. Заради данните, че лицата със съпътстващи или имунокомпрометиращи заболявания са с повишен риск от заболяване с COVID-19 или че при тях заболяването ще протече по-тежко, нуждата от научна информация за тази специфична популация се увеличава. Съществуват малко емпирични данни в световен мащаб за прилагането на ваксини срещу SARS-CoV-2 при лица с HIV, поради което медицинската общност е колеблива в това решение. Тревогата сред пациентите с HIV е увеличена, а медицинското познание за безопасността и ефективността на ваксините при тази група пациенти е малко. Известната информация категорично насърчава ваксинирането срещу COVID-19 при наличие на HIV инфекция и дори демонстрира, че групата трябва да е приоритетна при ваксинация. Редица клинични проучвания в света натрупват информация по въпроса, но нищо от нея не е достъпно на български език, което обоснова необходимостта от този обзор.

**Ключови думи:** HIV, COVID-19, SARS-CoV-2, ваксини

**Abstract.** The article presents an overview of the risk for people living with HIV of infection with the virus causing COVID-19 – SARS-CoV-2, and recommendations for vaccination against the coronavirus for the same groups of patients. Due to data showing that people with comorbidities or immunocompromising conditions are exposed to an increased risk of contracting COVID-19 or that the disease would have a more severe progression in those patients, the need for scientific information for this specific group of patients is increased. Limited empirical data for vaccines application against SARS-CoV-2 on people living with HIV is available worldwide which makes the medical community hesitant in such decision. Worries among patients with HIV are increased, while the medical knowledge about safety and efficacy of the vaccines in this particular group of patients is little. The available information so far is assertive that vaccine against COVID-19 should be encouraged for people with HIV infection and even demonstrates that the group should be a priority in vaccination programs. Number of clinical trials worldwide are compiling data on the matter, but none of it is available in Bulgaria which justifies the need for this review.

**Key words:** HIV, COVID-19, SARS-CoV-2, vaccines

### ВЪВЕДЕНИЕ

В контекста на провеждащи се имунизационни кампании срещу коронавирусната инфекция, която порази всички части на света, медицинските специалисти, работещи с пациенти с имунокомпрометиращи заболявания, са изправени пред предизвикателството, от една страна, да опазят здравето им, а от друга – да преценят и понесат отговорността за ваксинирането им срещу вируса при малко налична информация. Няколко производители на

ваксини срещу COVID-19 включват лица с HIV в своите проучвания, но по-голямата част от тази информация не е публикувана. В настоящата статия са разгледани някои достъпни данни от проведени изпитвания. Анализирани е също информация за употребата на антиретровирусни препарати за лечение на COVID-19 заради зачестилите предположения, че HIV медикаментите може да повлияят положително изхода от заболяване с COVID-19. Голяма част от информацията се анализира и

обобщава от Европейското клинично дружество по СПИН (EACS), Британската асоциация по HIV (BHIVA) и други научни организации. Част от тази информация е представена тук.

Целта на настоящия обзор е да представи обективен преглед и анализ на научна информация за риска от заболяване от COVID-19 сред HIV-позитивни лица и някои препоръки за ваксинация срещу SARS-CoV-2 при същата група пациенти, които да подпомогнат медицинските специалисти, консултиращи или полагащи грижи за лица с HIV.

Направен е преглед на научна литература от наукометрични платформи и са анализирани данни от клинични проучвания в Европейския и Американския регистър за клинични проучвания.

Повечето първоначални клинични проучвания и кохортни анализи при хора, живеещи с HIV (ХЖ HIV), с COVID-19 [1-17] не показват ясни доказателства за по-висока разпространяемост или за различия в протичането на болестта между лица със и без HIV. Тези продължаващи проучвания обаче не са особено силни и често проучват помлади хора с HIV, отколкото лица на средна възраст сред хоспитализираните HIV-негативни пациенти с COVID-19, което позволява допускането, че пациенти с компрометирана имунна система може да прекарат по-тежко боледуване от коронавирусната инфекция.

При повече данни, все по-голям брой проучвания сочат по-висок риск за неблагоприятен изход от COVID-19 при инфектирани с HIV хора. Две големи кохортни проучвания от Великобритания показват увеличена смъртност при ХЖ HIV. Анализ върху хоспитализираните пациенти установява коригиран коефициент на риска (adjusted hazard ratio [aHR]) от 1.69 (95% доверителен интервал [CI] 1.15-2.48;  $p = 0.008$ ), макар и без данни за това дали лицата са на антиретровирусна терапия, за вирусния им товар или нивата им на CD4 клетки [18]. На второ място, анализ на данни от първичната медицинска помощ във Великобритания, при контролиране на променливите възраст, пол, социоикономически статус, етнос, пушене и затлъстяване, показва коригиран коефициент на риска от 2.59 (95% CI 1.74-3.84;  $p < 0.0001$ ), макар че също не е коригиран за всички променливи, включително и за свързаните с HIV; важно е да се каже, че повечето починали ХЖ HIV са имали съпътстващи заболявания [19]. Скорошни данни от щата Ню Йорк демонстрират по-висока хоспитализация при COVID-19 сред ХЖ HIV (RR [95%

CI]: 2.61 [2.45-2.79], sRR [95% CI]: 1.38 [1.29-1.47], 896 ХЖ HIV), както и по-висока смъртност при хоспитализираните [20]. Трябва да се отбележи, че по-напреднал стадий на HIV и несупресирани вирусен товар са били значително асоциирани с увеличен риск от хоспитализация [20]. Анализ на данни от Западен Кейп, ЮАР, след контролиране на променливите на други рискови фактори, също показва, че HIV увеличава риска от смъртност при COVID-19 с 2.14 пъти (95% CI 1.70-2.70) [21]. По-голямото разпространение на HIV в Африка позволява проучването на по-големи популации. Може обаче да съществуват важни разлики в базовите характеристики и рискови фактори, влияещи върху смъртността при COVID-19, сравнено с други части на света, включително възраст, коморбидности (вкл. туберкулоза), затлъстяване и социоикономически статус (данни за последните две не са събрани). Много по-малък анализ от Западен Лондон, Великобритания, индикира за възможна значително увеличена заболяемост и смъртност от COVID-19 сред чернокожи ХЖ HIV, дори и сред тези на супресивна антиретровирусна терапия [22]. Подобни данни има и във Франция [23]. Това наблюдение повдига въпроса дали африканските райони с широко разпространение на HIV може да са особено уязвими на COVID-19.

Забележимо е, че с нарастването на информацията за ХЖ HIV започва да се откроява по-изразена асоциация между имунодефицит (дефиниран като ниво на CD4  $< 350/\mu\text{L}$ ) и увеличен риск от тежко протичане на COVID-19 (adjusted odds ratio 2.85, 95% CI 1.26-6.44,  $p = 0.01$ ) [24]. Единственият, свързан с HIV фактор, асоцииран със смъртност в това проучване, е бил ниско минимално ниво на CD4 клетки [24]. Също така в проучването сред хоспитализирани от Западен Кейп, ЮАР, нива на CD4 под  $200/\mu\text{L}$  са били асоциирани с увеличен риск от смъртност [21].

Настоящите доказателства индикират, че рискът от тежък COVID-19 се увеличава с възрастта, при мъжки пол и при определени хронични състояния като артериална хипертония, сърдечно-съдови заболявания, хронични белодробни заболявания, затлъстяване и диабет. Почти половината ХЖ HIV в Европа са на възраст над 50 години и коморбидностите при тях са по-чести. Трябва да се отбележи, че във Великобритания проучването увеличават риска от смъртност при хора с HIV, спрямо хора без HIV, се забелязва при лица с допълнителни коморбидности.

Накратко, последните открития предполагат, че при ХЖ HIV, при неконтролирана HIV инфекция или напреднал имунен дефицит и при наличието на коморбидности може да има увеличен риск от смърт от COVID-19. Следователно ХЖ HIV трябва да се разглеждат като приоритетна група относно ваксинацията срещу SARS-CoV-2. Въпреки това необходимостта от събиране на данни за ХЖ HIV и COVID-19 коинфекция трябва да се подчертае, за да се намалят съмненията относно рисковите фактори за по-лош изход от COVID-19 и да се дефинират по-добре специфичните нужди на ХЖ HIV от ваксинация.

Пушенето е рисков фактор за респираторни инфекции и спирането му трябва да се насърчава за всички. Ваксинациите за инфлуенца и пневмококови инфекции трябва да се спазват съгласно препоръките на BHIVA/EACS.

Въпреки че не всички проучвания са демонстрирали връзка между сурогатните маркери за HIV и смъртността от COVID-19, продължава да се счита, че имунната супресия, индикирана от ниски нива на CD4 ( $< 200$  кл./ $\mu$ L), или неприемането на антиретровирусна терапия са рискови фактори. При ХЖ HIV с ниски нива на CD4 ( $< 200$  кл./ $\mu$ L) или при тези, при които те паднат по време на COVID-19 инфекция, трябва да започне профилактика срещу опортюнистични инфекции с цел предотвратяване на усложнения. Повече информация относно профилактиката и терапиите за специфични опортюнистични инфекции може да се намери в препоръките за HIV/СПИН на BHIVA/EACS.

Потенциалът за вертикална трансмисия на COVID-19 остава спорен. Въпреки че има докладвани случаи с предполагаема перинатална трансмисия, други големи проследяващи проучвания не са успели да открият никакви случаи на вертикална трансмисия [28-32]. При бременни жени с критичен COVID-19, които раждат по време на болестта, раждането най-често е преди термина с цезарово сечение [32]. Въпреки че повечето майки са изписани без значителни усложнения, има докладвани тежка заболяемост на майката поради COVID-19 и случаи на перинатална смърт. Оправдани са особеното внимание към бременните с COVID-19 и мерките за предотвратяване на перинатална инфекция.

Съществуващите национални препоръки относно намаляване на риска от заразяване с COVID-19 и симптоматично третиране трябва да се спазват [33-36].

## Лечение на COVID-19: индивидуални антиретровирусни препарати, използвани при HIV инфекция

Продължава дискусиата дали определени антиретровирусни препарати могат да предпазят от инфекция с COVID-19. В испанско проучване, оценяващо разпространението на COVID-19 и риска от хоспитализация сред 77 590 ХЖ HIV на антиретровирусна терапия, рискът от хоспитализация е най-нисък при TDF/FTC сред терапиите с нуклеотидните инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI) [25]. Забележително е, че за ХЖ HIV, които остават на TDF/FTC, е по-малка вероятността от бъбречни заболявания, артериална хипертония и диабет – коморбидности, свързани с по-тежко протичане на инфекция с COVID-19 [26]. В наскоро публикуван допълнителен анализ на испанската кохорта се предполага, че поради неизмерени клинични характеристики не се обяснява напълно асоциацията между TDF/FTC и по-рядкото диагностициране на COVID-19 и хоспитализация [27]. В проучването от Западен Кейп, ЮАР, на COVID-19 пациенти с HIV на антиретровирусна терапия, при получаващите TDF (сравнено с други терапии) също има асоциация с по-ниска смъртност от COVID-19, дори след контролиране на променливите за бъбречни заболявания, вирусна супресия и продължителност на антиретровирусната терапия [21].

Ускорени проучвания и публикации се приемат в научни платформи с предупреждението, че резултатите може да бъдат разпространени преди публикация и/или публикувани без обичайното рецензиране (peer review) и впоследствие да бъдат изменени или оттеглени. Рандомизирани клинични проучвания, включително голямото проучване RECOVERY, изследващо lopinavir, бустиран с ritonavir (LPV/r), демонстрира липса на ползи пред стандартните терапии за възрастни, хоспитализирани с COVID-19 [37, 38]. Няма доказателства, поддържащи употребата и на други протеазни инхибитори (PIs); структурен анализ демонстрира липса на свързване на darunavir (DRV) с протеазата на SARS-CoV-2, което е консистентно и с наблюдаваната липса на въздействие върху риска от заболяване с COVID-19 или тежестта на заболяването в италианско продължаващо проучване [39].

Данните относно ефективността на TDF срещу SARS-CoV-2 са противоречиви. Данни от ком-



потърни симулации предполагат, че TDF може да се свързва с Nsp1 протеина на SARS-CoV-2 [40]. Същото сочи и непубликуван доклад, базиран на безклетъчно изпитване [41]. Лабораторни изследвания дават противоречиви резултати: едно *in vitro* проучване демонстрира антивирусна активност на TDF [42] и животински модели предполагат по-краткотрайна симптоматика, и вероятно инфекциозност [43]. Две изследвания обаче не са демонстрирали никаква *in vitro* активност на *tenofovir* срещу SARS-CoV-2 [44, 45], поради което са необходими повече данни.

В момента се провежда голямо рандомизирано проучване в 3-та фаза с плацебо-контролна група в Испания и Латинска Америка, използващо TDF/FTC и ниска доза *hydroxychloroquine* (HCQ) като профилактика за COVID-19 сред здравни работници [46]. Провежда се и проучване на TDF/FTC като терапия за леки случаи на COVID-19.

В момента няма доказателства смяната на настоящите антиретровирусни терапии на ХЖ HIV да е оправдана. Предекспозиционната профилактика за HIV (PrEP) трябва да се използва според предписанието и няма настоящи доказателства да е ефективна срещу COVID-19.

Съществуват предположения, че CCR5 инхибиторите имат активност срещу SARS-CoV-2 и се очаква *maraviroc* (MVC) да се свързва със SARS-CoV-2 протеаза [47]. Към януари 2021 г. има две клинични проучвания, набиращи участници, и едно планирано, изследващо MVC като терапия за COVID-19. PRO 140 (*lemonlimab*) е хуманизирано моноклонално антитяло, насочено към CCR5 рецептора на човешките Т-лимфоцити, което се изследва за потенциално лечение на HIV инфекция, COVID-19 и рак на гърдата. Резултати от 10 души, третирани с PRO 140 (*lemonlimab*), за критично тежка COVID-19 инфекция (две дози *lemonlimab* по индивидуални индикации за спешна употреба), са показали статистически значимо намаляване на интерлевкин-6 (IL-6) в плазмата, възстановяване на съотношението CD4/CD8 и справяне със свързаната със SARS-CoV-2 плазмена виремия [48]. Обещаващи данни за безопасност и високи нива на клинично възстановяване на хоспитализирани тежки/критични пациенти с COVID-19, получаващи *lemonlimab* експериментално, извън проучване, оправдават провеждането на такива по-големи клинични проучвания [49].

## Грижа за пациенти с HIV по време на пандемията от COVID-19

Въвеждането на карантина, социално дистанциране и обществени мерки за предотвратяване разпространението на COVID-19 създава трудности при достъпа до рутинно тестване за HIV, което пречатства изпълнението на първия 90-90-90 таргет на UNAIDS в световен мащаб [50]. Освен това навременния достъп до медицински грижи за хората с HIV и за продължаване на антиретровирусната терапия е затруднена по време на пандемията от COVID-19, тъй като много лекари от HIV клиници поемат COVID-19 дежурства, както докладваха наскоро от Euroguidelines in Central and Eastern Europe (ECEEE) Network Group за повече от 50% от клиниките в Централна и Източна Европа [51]. Сходна е ситуацията и в България, където функционират пет специализирани отделения за продобита имунна недостатъчност (ОПИН). Част от техния персонала се наложи да бъде насочен към отделения за лечение на COVID-19, което стесни ресурса на ОПИН. В много страни с висока COVID-19 заболяемост е необходима подготовка за работа при минимални медицински ресурси с цел осигуряване продължаването на антиретровирусната терапия.

Неправителствените организации са крайно необходими, за да подпомагат медицинските усилия за осигуряване продължаването на доставката на антиретровирусната терапия, за лечение и за превенция. В България пациентски и общностни организации продължиха критично важната си дейност по консултиране, подкрепа, насочване към лечение и изпращане на антиретровирусните лекарства до пациентите. Пандемичната ситуация почти напълно преустанови тестването за HIV в действащите към Министерството на здравеопазването центрове за тестване (КАБКИС), разположени в Регионалните здравни инспекции в 13 области на страната. Това наложи стартирането на програма за самотестване, фокусирана към групата в най-голям риск от инфектиране с HIV – мъжете, които правят секс с мъже (МСМ), от страна на Фондация "Сингъл Степ". Програмата стартира в началото на август 2020 г. и продължава и през 2021 г. Всички услуги, свързани с HIV, трябва да осигурят план при непредвидими обстоятелства за осигуряването на минимален стандарт на

грижи и наблюдение на лечението. Пациентският опит е крайно необходим, за да се направлява отговорът към бъдещи вълни от COVID-19 и други подобни пандемии, които са възможни в бъдещето. В Испания GeSIDA издаде насоки за телеконсултации [52], а в България Фондация "Сингъл Степ" предоставя дигитално консултиране и гореща линия за подкрепа на новодиагностицирани лица с HIV.

### **СЪВЕТИ ЗА ЛИЦА С HIV НАД 18 ГОДИНИ ОТНОСНО ВАКСИНАЦИЯ СРЕЩУ SARS-CoV-2 (COVID-19)**

Като цяло ХЖ HIV, тези с по-изразен имунодефицит (дефиниран като нива на  $CD4 < 350/\mu L$ ), доловима виремия и тези с коморбидности може да са с увеличен риск от тежко протичане на коронавирусната инфекция и затова се препоръчва приоритизирана ваксинация срещу COVID-19. Освен това приоритизирана ваксинация се препоръчва за всички ХЖ HIV с рискови фактори за лош изход при COVID-19, както при общото население – възраст, коморбидности, социоикономическа неравностойност и др.

Първите резултати от изпитанията на ваксини срещу SARS-Cov-2 чрез метод на mRNA, проследяващи режим от две дози на ваксината с работно име BNT162b2 (tozinameran; 2 ваксинации през 3 седмици) на Pfizer-BioNTech и mRNA-1273 (2 ваксинации през 28 дни) на Moderna при възрастни, удостоверяват респективно 95% и 94,1% защита срещу COVID-19 [53, 54]. Безопасността за период от около 2 месеца след апликацията и в двете изпитвания е била подобна на безопасността на други противовирусни ваксини. Трябва да се отбележи, че сериозни алергични реакции са отбелязани в редки случаи след ваксинация с ваксината на Pfizer-BioNTech, но основно при пациенти с история за множество алергии. И двете mRNA ваксини са одобрени от Европейската агенция по лекарствата (EMA) и се прилагат активно навсякъде в Европа, включително и в България.

В крайна сметка **ХЖ HIV бяха включени в изпитанията** на Pfizer-BioNTech, Moderna и Astra Zeneca – Oxford, но отделен анализ за ефикасност и безопасност при тази подгрупа все още не е представен. Като част от изследваните популации за ваксината на Pfizer-BioNTech са включени 196 лица с „добре контролирана“ HIV инфекция. Сред тях не се докладват разлики в безопасност-

та в сравнение с останалите изследвани лица. В доклад на СЗО [59], обоснован от специализирана група експерти, се посочва, че HIV-позитивни лица, които са с добре контролирана инфекция и са на високоактивна антиретровирусна терапия, и са част от група, препоръчана за ваксинация, могат да бъдат ваксинирани. Няма данни за лица с HIV, които не са с добре контролирана инфекция и на антиретровирусна терапия, защото такива не са включвани в клиничните изпитвания на ваксината. Отчитайки факта, че ваксината под търговско наименование Comirnaty не съдържа жив вирус и mRNA не навлиза в ядрото на клетката, и се разгражда бързо, информацията и консултиране за това, че липсват доказателства за безопасността и ефективността на ваксината при лица с недобре контролирана HIV инфекция, трябва да бъдат предоставени на пациентите, за да се направи оценка полза-риск.

**Трета ваксина, от Astra Zeneca – Oxford**, получи одобрение от европейския регулатор в края на януари 2021 г., но по-рано беше лицензирана и се прилага във Великобритания. Тази ваксина използва вирусен вектор на аденовирус и в изпитанията е показала 82,4% ефикасност при поставяне на втората доза 12 седмици след първата [55]. Клиничното проучване на ваксина срещу HIV – STEP HIV, показва, че необрязани мъже, които са получили HIV ваксина, базирана на активен вирусен вектор аденовирус (и които са били естествено изложени преди това на Ad5), са имали малко по-голям риск да се инфектират с HIV, което е предупреждение относно ваксините срещу COVID-19, използващи аденовирусен вектор (и по-специално Ad5) [56, 57]. Въпросът дали използването на подобна на Ad5 платформа за ваксина срещу COVID-19 може да увеличи риска от инфектиране с HIV в държави, където HIV е много разпространен, все още няма отговор. Няма данни, които да предполагат и че този вектор може да увеличи риска от инфекция с коронавирус.

Рандомизирано клинично проучване на Astra Zeneca – Oxford [60], изследващо ваксината с работно име ChAdOx1 nCoV-19, което се провежда във Великобритания и се очаква да приключи през септември 2021 г., включва 12 390 участници. Сред тях са лица с HIV инфекция на възраст 18-55 години. Не се съобщава какъв е броят на HIV-позитивните сред всички участници. Условието за включване на имунокомпрометираните в проучването е да приемат антиретровирусна те-

рапия, да имат неоткриваем вирусен товар и ниво на CD4 клетки  $> 350/\mu\text{L}$ . Оценката на ваксината се провежда в следните посоки: 1) безопасност; 2) наличие на имунен отговор към ваксината; 3) взаимовръзка на ниски нива на CD4 клетки със степента на ваксинален имунен отговор и 4) взаимовръзка на възрастта към момента на включване в проучването със степента на ваксинален имунен отговор.

**Четвърта ваксина**, обект на тази статия, в проучванията на която са включени лица с HIV, е тази на американската **Novavax**. Биотехнологичната компания специализира в разработката на ваксини за инфекциозни заболявания и изследва ваксина с работното име SARS-CoV-2 rS with Matrix-M1™ адювант (NVX-CoV2373) срещу COVID-19 [61]. Едно от проучванията ѝ се провежда в Южна Африка и обхваща между 2960 и 4164 здрави HIV-негативни лица и около 240 HIV-позитивни лица в медицински стабилно състояние, в 15 изследователски центъра в Южна Африка. Проучването включва и контролна плацебо-група, като предвижда 2 приложения в интервал от време помежду им. Очаква се то да приключи през ноември 2021 г.

За групата на лицата с HIV се прилагат няколко условия за включване – трябва да приемат антиретровирусна терапия и терапевтичният режим да не е променян поне 8 седмици преди включване в проучването, макар че изключения се допускат; да имат вирусен товар  $< 1000/\mu\text{L}$  и CD4 клетки  $> 300/\mu\text{L}$  45 дни, преди да бъдат рандомизирани в проучването; да не са имали опортюнистични инфекции през последната 1 година, предхождаща първата апликация на ваксината, за да бъдат включени в изследването.

Ваксината на Novavax показва ефективност от 89,3% при предварителни резултати от друго клинично изпитване в Обединеното кралство [62]. В същото време според данни от споменатото проучване в Южна Африка ваксината изглежда значително по-малко ефективна срещу южноафриканския вариант на вируса. Важно е да се отбележи, че там проучването цели да установи колко е ефективна и безопасна ваксината при лица с HIV инфекция (при сравнение с HIV-негативни лица), което не е експлицитно посочено в статията на STAT news. Това трябва да се отчете предвид компрометирания имунитет на лицата с HIV, поради което е възможно да се очаква по-слаб имунен отговор към ваксината.

В проучването от Обединеното кралство са участвали 15 000 доброволци, като ваксината предотвратява 90% от случаите, включително срещу новия вариант на вируса, който циркулира там. В проучването с 4400 доброволци в Южна Африка обаче ваксината се оказва ефективна при 49%. При 94% от изследваната популация, която не е била с HIV, ефикасността е 60%.

Съотношение на случаите в двете проучвания на Novavax:

- В проучването от Обединеното кралство:
  - От 62 случая на симптоматичен COVID-19, 56 са в плацебо-групата и 6 – сред ваксинираните. Един пациент на плацебо е развил тежък COVID-19, а в групата на ваксинираните – нито един. Според компанията сериозните странични ефекти са редки и балансирани между ваксинираната група в проучванията и тази с плацебо.
- В проучването от ЮАР:
  - Наблюдавани са 29 случая на симптоматичен COVID-19 в групата с плацебо и 15 случая в групата на ваксинираните.

Резултатите също подчертават необходимостта от разработване на бустерни дози срещу нови варианти, особено като се има предвид, че вариантът от Южна Африка, B.1.3.5.1, е открит в Южна Каролина, САЩ. Novavax заяви, че вече работи по нова версия на ваксината, предназначена за борба с по-заразни варианти на SARS-CoV-2, която може да работи като бустерна доза за хора, които вече са били ваксинирани. Клиничното изпитване се очаква едва през второто тримесечие на тази година. Novavax провежда още две проучвания под името PREVENT-19 на препарата си в САЩ и Мексико.

Данните за ваксините срещу SARS-CoV-2 при ХЖ HIV са малко, но на базата на техния профил за безопасност досега и на естеството на ваксините, няма причина за допълнителни притеснения. ХЖ HIV, и особено тези с по-напреднал имунодефицит (дефиниран като CD4  $< 200/\mu\text{L}$ ), може да имат по-слаб имунен отговор към някои ваксини, но засега не е категорично ясно дали това важи и за SARS-CoV-2 ваксините.

В същото време Националният институт по здравеопазване на САЩ чрез своята платформа за клинична информация за HIV категорично препоръчва поставяне на ваксина на всички хора с HIV, независимо от броя на CD4 клетките им или вирусния им товар, поради по-голямата тежест на потенциалните ползи от ваксината пред потенциалните рискове от нея [58].



## Изводи и заключение

Въпросът колко силно трябва да бъдат приоритизирани ХЖ HIV за ваксинация срещу SARS-CoV-2 все още няма единодушен отговор в Европа. Някои държави препоръчват всички ХЖ HIV да бъдат приоритизирани за ваксинация срещу COVID-19 заедно с хората с коморбидности, след като най-уязвимите групи като възрастните на 80 г. и здравните работници на първа линия получат своите ваксини. В Германия всички ХЖ HIV ще бъдат включени в 3-та приоритетна група за ваксинация заедно с хора на възраст над 60 г., хора с коморбидности като хронични сърдечни, бъбречни и чернодробни заболявания и тези, работещи в ключови сектори като образованието. Във Великобритания ХЖ HIV на възраст от 16-65 г. ще бъдат включени в 6-а приоритетна група за ваксинация, която е след тези на над 65-годишните, здравните работници и хората с голяма клинична уязвимост. В Португалия ХЖ HIV не са приоритизирани по параметър HIV инфекция и ваксинацията ще се извърши по критериите на националния план и коморбидностите при ХЖ HIV.

### Библиография

- Blanco JL, Ambrosioni J, Garcia F et al. COVID-19 in HIV Investigators. COVID-19 in patients with HIV: clinical case series. *Lancet HIV*, 2020; 7:e314-e316.
- Härter G, Spinner CD, Roeder J et al. COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus: a case series of 33 patients. *Infection*, 2020;48:681-686.
- Guo, Wei and Ming, Fangzhao and Dong, Yu and Zhang, Qian and Zhang, Xiaoxia and Mo, Pingzheng and Feng, Yong and Liang, Ke, A. Survey for COVID-19 Among HIV/AIDS Patients in Two Districts of Wuhan, China (3/4/2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3550029> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3550029>.
- Wu Q, Chen T, Zhang H. Recovery from COVID-19 in two patients with coexisted HIV infection. *J Med Virol*, 2020; 92(11):2325-2327.
- Karmen-Tuohy S, Carlucci PM, Zacharioudakis IM et al. Outcomes among HIV-positive patients hospitalized with COVID-19. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2020;85:6-10.
- Gervasoni C, Meraviglia P, Riva A et al. Clinical features and outcomes of HIV patients with coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*, 2020; 71:2276-2278.
- Sigel K, Swartz T, Golden E et al. Covid-19 and People with HIV Infection: Outcomes for Hospitalized Patients in New York City. *Clin Infect Dis*, 2020:ciaa880. doi: 10.1093/cid/ciaa880. Epub ahead of print.
- Shalev N, Scherer M, LaSota ED et al. Clinical characteristics and outcomes in people living with HIV hospitalized for COVID-19. *Clin Infect Dis*, 2020; 71:2294-2297.
- 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; 92:2387-2389.
- Vizcarra P, Pérez-Elías MJ, Quereda C, Moreno A, Vivancos MJ, Dronda F, Casado JL; COVID-19 ID Team. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-center, prospective cohort. *Lancet HIV*, 2020; 7:e554-e564.
- Ridgway JP, Schmitt J, Friedman E et al. HIV Care Continuum and COVID-19 Outcomes Among People Living with HIV During the COVID-19 Pandemic, Chicago, IL. *AIDS Behav*, 2020; 24:2770-2772.
- Stoeckle K, Johnston CD, Jannat-Khah DP et al. COVID-19 in Hospitalized Adults With HIV. *Open Forum Infect Dis*, 2020;7(8):ofaa327.
- Cabello A, Zamarro B, Nistal S et al. COVID-19 in people living with HIV: A multicenter case-series study. *Int J Infect Dis*, 2020;102:310-315.
- Park LS et al. COVID-19 in the largest US HIV cohort. *AIDS 2020: Virtual*, July 6-10, 2020. Abst. LBPEC23.
- Inciarte A, Gonzalez-Cordon A, Rojas J et al. (on behalf the COVID-19 in HIV Investigators). 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;34:1775-1780.
- Charre C, Icard V, Pradat P et al. Coronavirus disease 2019 attack rate in HIV-infected patients and in preexposure prophylaxis users. *AIDS*, 2020;34:1765-1770.
- Cooper TJ, Woodward BL, Alom S et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outcomes in HIV/AIDS patients: a systematic review. *HIV Med*, 2020 Oct;21(9):567-577.
- Geretti AM, Stockdale AJ, Kelly SH et al. Outcomes of COVID-19 related hospitalization among people with HIV in the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol (UK): a prospective observational study. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa1605. doi: 10.1093/cid/ciaa1605.
- Bhaskaran K, Rentsch CT, MacKenna B et al. HIV infection and COVID-19 death: a population-based cohort analysis of UK primary care data and linked national death registrations within the OpenSAFELY platform. *Lancet HIV*, 2021;8(1):e24-e32
- Tesoriero JM, Swain CAE, Pierce JL et al. Elevated COVID-19 outcomes among persons living with diagnosed HIV infection in New York State: Results from a population-level match of HIV, COVID-19, and hospitalization databases. *Medrxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.04.20226118>
- Boulle A, Davies MA, Hussey H et al. Risk factors for COVID-19 death in a population cohort study from the Western Cape Province, South Africa. *Clin Infect Dis*, 2020:ciaa1198. doi: 10.1093/cid/ciaa1198.
- Childs K, Post FA, Norcross C et al. Hospitalized Patients With COVID-19 and Human Immunodeficiency Virus: A

- Case Series. *Clin Infect Dis*, 2020;71(8):2021-2022. doi: 10.1093/cid/ciaa657.
23. Etienne N, Karmochkine M, Slama L et al. COVID-19 ID Team. HIV infection and COVID-19: risk factors for severe disease. *AIDS*, 2020;34(12):1771-1774.
  24. Hoffmann C, Casado JL, Härter G et al. Immune deficiency is a risk factor for severe COVID-19 in people living with HIV. *HIV Med*, 2020. doi: 10.1111/hiv.13037.
  25. Del Amo J, Polo R, Moreno S et al. The Spanish HIV/COVID-19 Collaboration. Incidence and Severity of COVID-19 in HIV-Positive Persons Receiving Antiretroviral Therapy: A Cohort Study. *Ann Intern Med*, 2020;173:536-541.
  26. <https://blogs.jwatch.org/hiv-id-observations/index.php/is-covid-19-different-in-people-with-hiv/2020/06/28/>
  27. Del Amo J, Polo R, Moreno S et al. Antiretrovirals and Risk of COVID-19 Diagnosis and Hospitalization in HIV-Positive Persons. *Epidemiol*, 2020;31(6):e49-e51.
  28. Zeng L, Xia S, Yuan W et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr*, 2020;174(7):722-725.
  29. Alzamora MC, Paredes T, Caceres D et al. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. *Am J Perinatol*, 2020;37(8):861-865.
  30. Zamaniyan M, Ebadi A, Aghajanpoor Mir S et al. Preterm delivery in pregnant woman with critical COVID-19 pneumonia and vertical transmission. *Prenat Diagn*, 2020;40:1759-1761.
  31. Pierce-Williams RAM, Burd J, Felder L et al. Clinical course of severe and critical COVID-19 in hospitalized pregnancies: a US cohort study. *Am J Obstet Gynecol MFM*, 2020;2:100134.
  32. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2020;99:823-829.
  33. [www.rki.de](http://www.rki.de)
  34. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>
  35. <https://www.gov.uk/government/collections/wuhan-novel-coronavirus>
  36. [https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/recomendaciones/seimc-rc-2020-RecomendacionesInmunodeprimidos\\_SARS-COV-2.pdf](https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/recomendaciones/seimc-rc-2020-RecomendacionesInmunodeprimidos_SARS-COV-2.pdf)
  37. Cao B, Wang Y, Wen D et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*, 2020;382:1787-1799.
  38. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*, 2020;396(10259):1345-52.
  39. Riva A, Conti F, Bernacchia D et al. Darunavir does not prevent SARS-CoV-2 infection in HIV patients. *Pharmacol Res*, 2020;157:104826.
  40. Wu C, Liu Y, Yang Y et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B*, 2020;10:766-788.
  41. Jockusch S, Tao C, Li X et al. Triphosphates of the Two Components in DESCOVY and TRUVADA are Inhibitors of the SARS-CoV-2 Polymerase. *Biorxiv*, 2020; 22:826-8.
  42. Clososki GC, Soldi R, da Silva R et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate: New Chemical Developments and Encouraging in vitro Biological results for SARS-CoV-2. *J Braz Chem Soc*, 2020; 31: 1552-1556
  43. Park SJ, Yu KM, Kim YI et al. Antiviral efficacies of FDA-approved drugs against SARS-CoV-2 infection in ferrets. *mBio*, 2020;11. doi:10.1128/mBio.01114-20
  44. Choy KT, Wong AYL, Kaewpreedee P et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res*, 2020, 178:104786.
  45. Xie X, Muruato AE, Zhang X et al. A nanoluciferase SARS-CoV-2 for rapid neutralization testing and screening of anti-infective drugs for COVID-19. *BioRxiv*, 2020.06.22.165712. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.165712>
  46. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04334928>; accessed 26th April 2020.
  47. Shamsi A, Mohammad T, Anwar S et al. Glecaprevir and Maraviroc are high-affinity inhibitors of SARS-CoV-2 main protease: possible implication in COVID-19 therapy. *Biosci Rep*, 2020;40(6):BSR20201256.
  48. Patterson BK, Seethamraju H, Dhody K et al. CCR5 inhibition in critical COVID-19 patients decreases inflammatory cytokines, increases CD8 T-cells, and decreases SARS-CoV2 RNA in plasma by day 14. *Int J Infect Dis*, 2020;103:25-32.
  49. Yang B, Fulcher JA, Ahn J et al. Clinical Characteristics and Outcomes of COVID-19 Patients Receiving Compassionate Use Leronlimab. *Clin Infect Dis*, 2020:ciaa1583. doi: 10.1093/cid/ciaa1583.
  50. Jiang H, Zhou Y, Tang W. Maintaining HIV care during the COVID-19 pandemic. *Lancet HIV*, 2020;7(5):e308-e309. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30105-3.
  51. Kowalska JD, Skrzat-Klapaczyńska A, Bursa D et al. ECEE Network Group. HIV care in times of the COVID-19 crisis – where are we now in Central and Eastern Europe? *Int J Infect Dis*, 2020. pii: S1201-9712(20)30319-2.
  52. [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/09/TELECONSULTA\\_Guia\\_GeSIDA.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/09/TELECONSULTA_Guia_GeSIDA.pdf), accessed 13th January 2021.
  53. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N et al. C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*, 2020;383:2603-2615.
  54. Baden LR, El Sahly HM, Essink B et al. COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2035389.
  55. Voysey M, Costa C et al. Oxford COVID Vaccine Trial. I, Single Dose Administration, And The Influence Of The Timing Of The Booster Dose On Immunogenicity and Efficacy Of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Vaccine. *Lancet*, 2021, 397(10277):881-891. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3777268>
  56. Buchbinder SP, Mehrotra DV, Duerr A et al. Step Study Protocol Team. Efficacy assessment of a cell-mediated

- immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial. *Lancet*, 2008;372(9653):1881-1893.
57. Buchbinder SP, McElrath MJ, Dieffenbach C et al. Use of adenovirus type-5 vectored vaccines: a cautionary tale. *Lancet*, 2020;396(10260):e68-e69.
58. National Institute of Health, USA, Clinical Info HIV.gov, <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/covid-19-and-persons-hiv-interim-guidance/interim-guidance-covid-19-and-persons-hiv> accessed 05 March, 2021.
59. WHO. mRNA vaccines against COVID-19: Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine BNT162b2 Prepared by the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization Working Group on COVID-19 vaccines 22 December 2020.
60. National Institute of Health, USA, U.S. National Library of Medicine, Identifier: NCT04400838.
61. National Institute of Health, USA, U.S. National Library of Medicine, Identifier: NCT04533399.
62. STAT news – [https://www.statnews.com/2021/01/28/novavax-says-its-covid-19-vaccine-is-90-effective-but-far-less-so-against-one-variant/?fbclid=IwAR0TsK7wFN-FmVb-bVApE5Gqva61n4Y\\_9k1DHduwFZvSu8FLcTgb-5bL2vbH8](https://www.statnews.com/2021/01/28/novavax-says-its-covid-19-vaccine-is-90-effective-but-far-less-so-against-one-variant/?fbclid=IwAR0TsK7wFN-FmVb-bVApE5Gqva61n4Y_9k1DHduwFZvSu8FLcTgb-5bL2vbH8) accessed 07 March 2021.
- ✉ Адрес за кореспонденция:  
Момчил Баев, дм  
Фондация "Сингъл СТЕП"  
е-mail: momchil.baev@yahoo.com



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ  
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

<http://cml.mu-sofia.bg>

#### АБОНАМЕНТЕН СПИСЪК – 2021

Заглавие	Периодичност	Годишен абонамент в лв.
Acta Medica Bulgarica (на англ. език)	4	40
Акупунктура	2	14
Български медицински журнал	3	30
Детски и инфекциозни болести	2	20
Ендокринни заболявания	2	20
Медицински мениджмънт и здравна политика	3	21
Медицински преглед	6	60
Неврология и психиатрия	2	14
Обща медицина	6	60
Сестринско дело	3	30
Сърдечно-съдови заболявания	3	30

#### За контакт:

Д. Андреева – [d\\_viki@cml.mu-sofia.bg](mailto:d_viki@cml.mu-sofia.bg), ☎ 02 952-59-20, 02 92-30-500

ОТДЕЛ НАУЧНА МЕДИЦИНСКА ИНФОРМАЦИЯ

(сградата пред Администрацията на Александровска болница)

ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

бул. "Св. Г. Софийски" № 1, 1431 София

Стойността на абонамента може да се преведе и с пощенски запис, или по сметка ЦМБ – IBAN BG 31 VPB1 7940 3163 9820 01, ЮРОБАНК И ЕФ ДЖИ БЪЛГАРИЯ, ВИС код: VPB1BGSF, Номер по ДДС: 831385737.