

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID110907>

Прогностическая модель исходов COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией на продвинутых стадиях заболевания

А.Э. Цыганкова^{1, 2}, А.Н. Герасимов³, С.А. Потекаева^{1, 2}, С.В. Краснова², Н.А. Цветкова², Н.В. Малолетнева¹, Е.В. Волчкова¹, В.П. Чуланов¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² Инфекционная клиническая больница № 2, Москва, Российская Федерация

³ Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Анализ международных и отечественных публикаций показал практически полное отсутствие исследований по течению и исходам COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях заболевания, что послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования — выявление предикторов неблагоприятных исходов COVID-19 у пациентов с ВИЧ на стадии вторичных заболеваний для разработки прогностической модели исходов с целью упрощения принятия решений по тактике их ведения врачам практического здравоохранения в зависимости от клинико-лабораторных показателей и результатов инструментальных исследований на момент госпитализации.

Материалы и методы. В исследование вошли 300 пациентов старше 18 лет с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний со среднетяжелым или тяжелым течением COVID-19. Исследование носило одноцентровый характер и проходило на базе Инфекционной клинической больницы № 2 г. Москвы в 2020–2021 гг.

Результаты. Летальность в исследуемой группе пациентов составила 27,3% (95% доверительный интервал 22,7–32,4%). Неблагоприятными (в рамках многофакторной прогностической модели) стали факторы, отражающие дыхательную недостаточность, иммунодефицит, снижение уровня белка, альбумина и повышение уровня мочевины. Получена прогностическая модель неблагоприятных исходов COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях заболевания.

Заключение. Разработана математическая модель, направленная на помощь врачу практического здравоохранения в принятии быстрого, обоснованного решения о госпитализации пациента в палату интенсивного наблюдения и проведении активных терапевтических мер.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; COVID-19; SARS-CoV-2; иммунодефицит; вторичные заболевания; многофакторная прогностическая модель.

Как цитировать

Цыганкова А.Э., Герасимов А.Н., Потекаева С.А., Краснова С.В., Цветкова Н.А., Малолетнева Н.В., Волчкова Е.В., Чуланов В.П. Прогностическая модель исходов COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией на продвинутых стадиях заболевания // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2022. Т. 27, № 3. С. 148–163. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID110907>

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID110907>

Predictive model of COVID-19 outcomes in patients with advanced HIV infection

Anna E. Tsygankova^{1, 2}, Andrey N. Gerasimov³, Svetlana A. Potekaeva^{1, 2}, Svetlana V. Krasnova², Natalia A. Tsvetkova², Natalia V. Maloletneva¹, Elena V. Volchkova¹, Vladimir P. Chulanov¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Infectious Diseases Clinical Hospital No 2, Moscow, Russian Federation

³ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: No studies have examined the course and outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in patients with advanced HIV infection, which prompted this analysis.

AIM: To identify predictors of the adverse outcomes of COVID-19 in patients with HIV at the stage of secondary diseases to develop a predictive model of outcomes. This will help simplify the decision-making on the management of patients with COVID-19 and HIV infection at advanced stages.

MATERIALS AND METHODS: This single-center study included 300 patients aged >18 years with HIV infection at advanced disease stage and moderate-to-severe COVID-19 requiring in-patient treatment.

RESULTS: The mortality rate was 27.3% (95% CI, 22.7%–32.4%). Factors reflecting respiratory failure, immunodeficiency, decreased levels of protein and albumin, and increased levels of urea became unfavorable. A predictive model of adverse outcomes of COVID-19 in patients with advanced HIV infection has been obtained.

CONCLUSIONS: The proposed predictive model can help a practical healthcare doctor make a quick, informed decision on hospitalization of a patient in the intensive care unit and active therapeutic actions.

Keywords: HIV; COVID-19; SARS-CoV-2; immunodeficiency; secondary diseases; multivariate predictive model.

To cite this article

Tsygankova AE, Gerasimov AN, Potekaeva SA, Krasnova SV, Tsvetkova NA, Maloletneva NV, Volchkova EV, Chulanov VP. Predictive model of COVID-19 outcomes in patients with advanced HIV infection. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2022;27(3):148–163. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID110907>

ОБОСНОВАНИЕ

31 декабря 2019 г. китайские власти впервые сообщили о вспышке пневмонии среди 44 пациентов в провинции Ухань [1]. Новая инфекция распространялась по миру, и уже 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [2].

Имеются сообщения о том, что особенно тяжело COVID-19 протекает у лиц с иммуносупрессией [3]. Значительной по численности группой с иммунодефицитом являются пациенты с ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), и эта группа, особенно пациенты вне приёма антиретровирусной терапии (АРТ), были приняты многими исследователями как группа риска тяжёлого течения COVID-19 [4].

По состоянию на 31 декабря 2021 г. в России живут 1 137 596 человек с лабораторно подтверждённым диагнозом ВИЧ-инфекции [5], в 13 регионах страны ВИЧ-инфекция имеет статус эпидемии, т. е. количество инфицированных превышает 1% [6]. Скорость инфицирования в России одна из самых высоких в мире и самая высокая в Европе [7], что даёт возможность говорить о совпадении и взаимном влиянии этих двух эпидемий с далеко идущими последствиями.

Было продемонстрировано, что в общей популяции появление антител IgG к спайковому белку SARS-CoV-2 связано с лучшей выживаемостью при тяжёлой инфекции COVID-19 [8]. У людей, живущих с ВИЧ-инфекцией на фоне высокой вирусной нагрузки ВИЧ, активируются Т-лимфоциты за счёт увеличения популяции цитотоксических Т-лимфоцитов CD8, что приводит к усилению воспалительных реакций и лимфоцитарному истощению [9]. Нормализация показателей клеточного звена иммунитета в этой группе пациентов происходит с началом АРТ, особенно если лечение начато в ранние сроки с момента инфицирования ВИЧ [9].

У ВИЧ-инфицированных пациентов выявляются функциональные нарушения В-клеток: поликлональная активация, отсутствие и дисфункция В-клеток памяти, причём эти проявления могут не исчезать полностью с началом АРТ [10]. Сниженный ответ на неоантигены или антигены, к которым уже есть сенсibilизация, может сохраняться у пациентов с ВИЧ и снижать эффективность вакцинации против COVID-19 [11].

Изменения в функционировании Т- и В-клеток потенциально могут приводить к более тяжёлому течению COVID-19 у пациентов с ВИЧ, особенно на фоне низкого уровня CD4⁺ и высокой вирусной нагрузки. В доступной литературе в настоящее время отсутствуют данные по особенностям течения COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией на различных стадиях инфекционного процесса на основании анализа историй болезни, отражающих течение заболевания в реальной клинической практике.

Целью научного исследования является выявление предикторов неблагоприятных исходов COVID-19

у пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний с целью разработки рекомендаций по ведению этой группы пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное одноцентровое когортное исследование 300 пациентов старше 18 лет с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний и подтверждённым COVID-19, подобранных методом случайной выборки. Ввиду отсутствия полных аналогов предварительная оценка размера выборки не проводилась.

Критерии соответствия

Критериями включения явилось среднетяжёлое и тяжёлое течение COVID-19, потребовавшее госпитализации в соответствии с Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (версии 11–14 в зависимости от их актуальности на момент госпитализации) [12–15]; положительный результат теста ПЦР (полимеразная цепная реакция) на SARS-CoV-2 в образце смывов носо- и ротоглотки и радиологические инфильтраты, характерные для COVID-19 (компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК): до 25% поражения — КТ 1, до 50% — КТ 2, до 75% — КТ 3, более 75% — КТ 4), а также установленный диагноз ВИЧ-инфекции в стадии вторичных заболеваний (положительный иммунный блот, стадии 4А, 4Б, 4В) [16].

Критерии исключения: пациенты с туберкулёзом, беременные женщины, пациенты с терминальной стадией почечной и печеночной недостаточности, пациенты моложе 18 лет.

База проведённого исследования

Исследование проведено в 2020–2021 гг. на базе Инфекционной клинической больницы (ИКБ) № 2 г. Москвы, являющейся одним из центров оказания помощи больным COVID-19, а также единственным профильным центром в Москве, занимающимся лечением коинфекции ВИЧ/COVID-19, в связи с чем исследование носит одноцентровый характер.

Продолжительность исследования

Проведён анализ 300 историй болезней госпитализированных пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний и подтверждённым COVID-19, проходивших стационарное лечение в ИКБ № 2 г. Москвы в 2020–2021 гг.

Описание работы

Отбор архивных историй болезни пациентов с ВИЧ и COVID-19 в соответствии с критериями включения

и исключения. Оценка клинико-лабораторных данных пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний и COVID-19 на момент госпитализации с целью определения факторов риска неблагоприятного исхода.

Статистическая обработка полученных данных

Описательная статистика, сравнение частот встречаемости признаков и средних значений числовых характеристик в группах выживших и умерших, нелинейное шкалирование, прогнозирование вероятности неблагоприятного исхода по методу линейной регрессии, оценка точности прогноза при помощи ROC-кривой.

Материалы и методы исследования

Были проанализированы следующие данные: пол, возраст, день заболевания на момент госпитализации, сопутствующие соматические заболевания, оппортунистические инфекции, уровень лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, С-реактивный белок, ферритин, D-димер, показатели коагулограммы, уровень антител к COVID-19 на момент поступления [клинико-диагностическая лаборатория и клинико-диагностическая лаборатория (экспресс-диагностики) ИКБ № 2], уровень CD4⁺, CD8⁺, иммунорегуляторный индекс, уровень вирусной нагрузки ВИЧ (Центральная лаборатория диагностики ВИЧ-инфекции Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом); данные клинического осмотра: артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания, температура, сатурация на атмосферном кислороде, балл по шкале NEWS (National Early Warning System — протокол оценки тяжести состояния пациента); инструментальные данные: распространённость поражений лёгочной ткани на КТ ОГК (КТ 1–4) (В ИКБ № 2 исследование выполнялось с толщиной срезов 0,3 мм на томографе Toshiba Aquilion 64), наличие или отсутствие вакцинации против COVID-19, приём АРТ, приём в схеме АРТ противовирусных препаратов, которые оценивались как потенциально возможные к использованию по поводу COVID-19.

Исходы исследования

Основной исход: в настоящем исследовании была запланирована единственная первичная точка — летальный исход во время госпитализации.

Анализ в подгруппах

Проведён сравнительный анализ демографических, клинико-лабораторных показателей и результатов инструментальных методов в группах выживших пациентов и пациентов с летальным исходом.

Методы регистрации исходов

Исходы регистрировались по данным истории болезни — выписному или посмертному эпикризу.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), протокол № 22-21 от 9 декабря 2021 г.

Статистический анализ

Принципы расчёта размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался ввиду отсутствия прямых аналогов работы.

Методы статистического анализа данных: накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22.0.

Для описания категориальных переменных рассчитывались частоты с доверительными границами, истинно числовых — функции распределения и статистические параметры.

Достоверность различия частот определялась при помощи критерия χ^2 (для таблиц 2×2 — в точном решении Фишера). Достоверность различия функций распределения определялась при помощи непараметрических критериев Манна–Уитни и Колмогорова–Смирнова; достоверность различия средних — при помощи дисперсионного анализа. Наличие статистических связей между истинно числовыми показателями исследовалось при помощи корреляционного анализа.

Для прогнозирования индивидуального риска неблагоприятного исхода использовался многофакторный анализ. Точность и практическая значимость полученных прогнозов были проанализированы при помощи ROC-кривых.

Применимость методов параметрической статистики была исследована на основании расчёта коэффициентов асимметрии и эксцесса.

Различия считались статистически достоверными (статистически значимыми) при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

2804 пациента находились на госпитализации в отделениях ИКБ № 2, оказывающих помощь пациентам с COVID-19 в период исследования.

2423 не подошли по критериям включения. У них не было положительного результата теста ПЦР на SARS-CoV-2 в образце смывов носо- и ротоглотки и радиологических инфильтратов, характерных для COVID-19 (КТ ОГК), или установленного диагноза ВИЧ-инфекции на стадии вторичных заболеваний (положительный иммунный блот, стадии 4А, 4Б, 4В).

81 пациент был исключён в связи с критериями исключения: 32 пациентам поставлен диагноз «туберкулёз», 11 пациентов исключены в связи с тяжёлой печёночной недостаточностью, 27 — тяжёлой почечной недостаточностью, 11 — другими различными тяжёлыми состояниями, которые могут сместить результаты исследования.

Таким образом, 300 пациентов вошли в исследование.

Клинико-демографические и лабораторные показатели и факторы, отягчающие течение COVID-19 и ВИЧ-инфекцию на стадии вторичных заболеваний, представлены в табл. 1–4.

Качественные данные по типу да/нет представлены в виде числа пациентов, у которых этот фактор присутствовал (*n*), числа пациентов, у которых известны данные по этому фактору (*N*) и процентному соотношению пациентов, у которых фактор присутствовал к общему числу пациентов, у которых эти данные известны.

Количественные данные представлены в виде медианы (*Me*), минимального и максимального значения.

У некоторых пациентов за время госпитализации были использованы разные методы кислородной поддержки для коррекции дыхательной недостаточности.

Таблица 1. Клинико-демографические показатели и распределение в соответствии с результатами инструментальных исследований пациентов с COVID-19 и ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний

Table 1. Clinical and demographic indicators and distribution in accordance with the results of instrumental studies of patients with COVID-19 and HIV infection at the stage of secondary diseases

Показатель	Значение (<i>N</i> =300)
Возраст, <i>Me</i> (мин. — макс.), лет	44,53 (21–76)
Женский пол, <i>n/N</i> (%)	97/300 (32,3%)
День заболевания COVID-19 на момент госпитализации, <i>Me</i> (мин. — макс.)	17,9 (1–171)
Повторная госпитализация, <i>n/N</i> (%)	51/300 (17%)
Перевод из другого лечебно-профилактического учреждения, <i>n/N</i> (%)	140/300 (44,67%)
Введение иммунобиологических препаратов, <i>n/N</i> (%)	39/289 (13,49%)
Впервые выявленная ВИЧ-инфекция, <i>n/N</i> (%)	83/299 (27,76%)
Длительность госпитализации, <i>Me</i> (мин. — макс.), дни	18,67 (1–106)
Потребность в инсуффляции кислорода, <i>n/N</i> (%)	158/300 (52,67%)
Трансфузия плазмы реконвалесцентов COVID-19, <i>n/N</i> (%)	18/296 (6,08%)
Вакцинация против COVID-19, <i>n/N</i> (%)	23/300 (7,67%)
Вакцинация против COVID-19 вакциной «КовиВак», <i>n/N</i> (%)	5/176 (2,84%)
Вакцинация против COVID-19 вакциной «Гам-КОВИД-Вак», <i>n/N</i> (%)	6/175 (3,43%)
Доля поражения лёгочной ткани по результатам компьютерной томографии лёгких, <i>n/N</i> (%)	
КТ 1 (до 25%)	134/300 (44,6%)
КТ 2 (до 50%)	63/300 (21%)
КТ 3 (до 75%)	57/300 (19%)
КТ 4 (больше 75%)	46/300 (15,3%)

Таблица 2. Распределение пациентов с COVID-19 и ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний в соответствии с проводимой им вспомогательной кислородной поддержкой, *n/N* (%)

Table 2. Distribution of patients with COVID-19 and HIV infection at the stage of secondary diseases in accordance with the auxiliary oxygen support provided to them, *n/N* (%)

Показатель	Значение (<i>N</i> =300)
Потребность в инсуффляции кислорода	158/300 (52,67%)
Инсуффляция кислорода через кислородный флоуметр	136/300 (45,33%)
Проведение высокопоточной оксигенации с помощью аппарата AIRVO	23/300 (7,67%)
Проведение высокопоточной оксигенации с помощью аппарата «Авента-М»	11/300 (3,67%)
Проведение искусственной вентиляции лёгких	16/300 (5,33%)

Таблица 3. Клинико-лабораторные показатели пациентов с COVID-19 и ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний**Table 3.** Clinical and laboratory parameters of patients with COVID-19 and HIV infection at the stage of secondary diseases

Показатель	Значение (N=300)
Стадия ВИЧ-инфекции, n/N (%)	
4А	71/300 (23,6%)
4Б	57/300 (19%)
4В	172/300 (57,3%)
Иммунный статус, Me (мин. — макс.)	
CD4 ⁺ (абсолютное количество), кл/мкл	65 (0–1248)
CD4 ⁺ , %	9 (0–49)
CD8 ⁺ (абсолютное количество), кл/мкл	383 (13–2251)
CD8 ⁺ , %	53 (1–91)
Вирусная нагрузка ВИЧ в плазме, коп/мл	105 367 (0–10 000 000)
Вирусная нагрузка ВИЧ меньше определяемого уровня, n/N (%)	36/142 (25,35%)
Число лет с момента установления диагноза ВИЧ-инфекции	6 (0–30)
Антиретровирусная терапия, n/N (%)	
Приём АРТ	112/300 (37,33%)
Приём АРТ нерегулярно / на старте	19/149 (12,75%)
Приём ламивудина в схеме АРТ	78/285 (27,37%)
Приём тенофовира в схеме АРТ	69/285 (24,21%)
Приём лопинавира/ритонавира в схеме АРТ	24/284 (8,45%)
Оппортунистические заболевания, n/N (%)	
Токсоплазмоз	11/300 (3,67%)
Пневмоцистная пневмония	96/300 (32%)
Активная цитомегаловирусная инфекция	35/300 (11,67%)
Манифестная цитомегаловирусная инфекция с поражением лёгких	61/299 (20,40%)
Манифестная цитомегаловирусная инфекция с поражением центральной нервной системы	9/299 (3,07%)
Орофарингеальный кандидоз	118/300 (39,9%)
Кандидоз желудочно-кишечного тракта, органов дыхания, мочеполовой системы	42/299 (14,05%)
Дефицит массы тела более 10%	104/300 (34,67%)
Опоясывающий лишай	3/296 (1,01%)
Энцефалит	33/300 (11%)
Криптококковый менингоэнцефалит	3/299 (1%)
Лимфопролиферативное заболевание	3/300 (1%)
Бактериальная пневмония	104/300 (34,67%)
Грибковая пневмония	56/300 (18,67%)
Саркома Капоши	5/300 (1,67%)

Таблица 4. Встречаемость дополнительных неблагоприятных факторов и коморбидных состояний у пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний на фоне COVID-19, *n/N* (%)**Table 4.** The incidence of additional adverse factors and comorbid conditions in patients with HIV infection at the stage of secondary diseases against the background of COVID-19, *n/N* (%)

Характеристика	Значение (<i>N</i> =300)
Артериальная гипертензия	13/300 (4,3%)
Хроническая болезнь почек	6/300 (2,01%)
Подагра	3/300 (1%)
Указание на злоупотребление алкоголем в анамнезе	19/300 (6,35%)
Туберкулёз в анамнезе	31/299 (10,37%)
Полихимиотерапия по поводу онкологического заболевания	4/300 (1,33%)
Хронический гепатит С	114/299 (38,13%)
Хронический гепатит С пролеченный	3/300 (1%)
Хронический гепатит В	14/300 (4,67%)
Сепсис	19/297 (6,4%)
Зависимость от наркотиков, активное употребление	38/300 (12,67%)
Инфекции мочевыводящих путей	21/300 (7%)
Острое нарушение мозгового кровообращения	5/300 (1,67%)

Результаты исследования

Летальность в исследуемой группе пациентов составила 27,3% [95% доверительный интервал (ДИ) 22,7–32,4%].

Из 70 пациентов со стадией 4А летальный исход наступил у 4 пациентов (5,71%), из 57 пациентов со стадией 4Б — у 5 (8,77%), тогда как из 172 пациентов со стадией 4В — у 72 пациентов, или 41,86%. Различия

в летальности у пациентов со стадиями 4А и 4Б были незначительны, а со стадией 4В — достоверно выше с $p < 0,001$.

В табл. 5 приведены данные по факторам, для которых частота встречаемости достоверно различалась у выживших и у пациентов с летальным исходом. Данные представлены в виде характеристики типа да/нет, где *N* отражает число пациентов, для которых данные были определены

Таблица 5. Характеристика факторов, влияющих на выживание и летальный исход у пациентов с COVID-19 и ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний**Table 5.** Characterization of factors affecting survival and mortality in patients with COVID-19 and HIV infection at the stage of secondary diseases

Показатель	Статус пациента	<i>N</i>	<i>n</i>	Летальность, %	Относительный риск	<i>p</i>
Впервые выявленная ВИЧ-инфекция	Выжил	216	43	19,91	2,30	<0,001
	Умер	83	38	45,78		
Нахождение в отделении реанимации и интенсивной терапии	Выжил	262	58	22,14	2,85	<0,001
	Умер	38	24	63,16		
Введение иммунобиологических препаратов	Выжил	250	58	23,20	2,10	0,001
	Умер	39	19	48,72		
Вирусная нагрузка ВИЧ меньше определяемого уровня	Выжил	106	25	23,58	0,35	<0,001
	Умер	36	3	8,33		
Приём тенофовира в схеме антиретровирусной терапии	Выжил	216	69	31,94	0,54	0,013
	Умер	69	12	17,39		

Таблица 5. Окончание

Table 5. Ending

Показатель	Статус пациента	N	n	Летальность, %	Относительный риск	p
Приём антиретровирусной терапии	Выжил	188	63	33,51	0,51	0,001
	Умер	112	19	16,96		
Потребность в инсуффляции кислорода	Выжил	142	12	8,45	5,24	<0,001
	Умер	158	70	44,30		
Инсуффляция кислорода через кислородный флоуметр	Выжил	164	23	14,02	3,09	<0,001
	Умер	136	59	43,38		
Проведение высокопоточной оксигенации с помощью аппарата AIRVO	Выжил	277	64	23,10	3,39	<0,001
	Умер	23	18	78,26		
Проведение высокопоточной оксигенации с помощью аппарата «Авента-М»	Выжил	289	74	25,61	2,84	0,002
	Умер	11	8	72,73		
Проведение искусственной вентиляции лёгких	Выжил	284	66	23,24	4,30	<0,001
	Умер	16	16	100,00		
Токсоплазмоз	Выжил	289	76	26,30	2,07	<0,001
	Умер	11	6	54,55		
Пневмоцистная пневмония	Выжил	204	35	17,16	2,85	<0,001
	Умер	96	47	48,96		
Активная цитомегаловирусная инфекция	Выжил	265	65	24,53	1,98	0,004
	Умер	35	17	48,57		
Орофарингеальный кандидоз	Выжил	182	31	17,03	2,54	<0,001
	Умер	118	51	43,22		
Кандидоз желудочно-кишечного тракта, органов дыхания, мочеполовой системы	Выжил	257	62	24,12	1,97	<0,001
	Умер	42	20	47,62		
Сепсис	Выжил	278	73	26,26	1,80	<0,001
	Умер	19	9	47,37		
Бактериальная пневмония	Выжил	196	39	19,90	2,08	<0,001
	Умер	104	43	41,35		
Грибковая пневмония	Выжил	244	56	22,95	2,02	0,001
	Умер	56	26	46,43		
Дефицит массы тела более 10%	Выжил	196	36	18,37	2,41	<0,001
	Умер	104	46	44,23		
Энцефалит	Выжил	267	59	22,10	3,15	<0,001
	Умер	33	23	69,70		
Туберкулёз в анамнезе	Выжил	268	78	29,10	0,33	0,013
	Умер	31	3	9,68		
Саркома Капоши	Выжил	295	77	26,10	3,83	0,001
	Умер	5	5	100,00		

по конкретному показателю (например, среди пациентов, у которых ВИЧ-инфекция была выявлена впервые, данные известны на 216 человек, из которых летальный исход наступил у 43). Числом n обозначено число пациентов с летальным исходом, в следующей графе — во сколько раз риск летального исхода повышается при наличии этого фактора и p -value, показывающий достоверность различий в группе выживших пациентов и с летальным исходом.

Таким образом, неблагоприятными факторами, определяющими тяжесть инфекционного процесса, явилась потребность в кислородной поддержке различными методами, а также наличие оппортунистических заболеваний, из которых наиболее значимыми стали саркома Капоши, энцефалиты различной этиологии, токсоплазмоз и пневмоцистная пневмония.

Данные по количественному распределению пациентов по отдельным демографическим и клинико-лабораторным показателям представлены в табл. 6, где N — число пациентов, по которым известны данные по отдельному показателю, M — среднее значение показателя, m — статистическая погрешность среднего, Me — медиана показателя.

На основании данных табл. 6 можно сделать вывод, что у выживших пациентов и с летальным исходом наблюдались достоверные различия в показателях иммунного статуса, в вирусной нагрузке, перераспределении лейкоцитарной формулы (изменение соотношения нейтрофилов и лимфоцитов).

Следовательно, полученные нами данные, отражённые в таблицах, свидетельствуют, что на исход заболевания влияет множество факторов. Комбинация факторов, повышающих риск летального исхода, имеет большую предсказательную ценность, чем каждый по отдельности, что потребовало проведения многофакторного анализа, задачей которого является создание уравнения регрессии, которое описывает поведение исхода заболевания при изменении интенсивности влияния включённых в исследование факторов и, соответственно, может использоваться для прогнозирования вероятности летального исхода по данным, известным на момент госпитализации.

В основу табл. 7 легли показатели, выявленные нами при анализе клинико-лабораторных и демографических показателей (табл. 5, 6). Для переменных типа да/нет значение признака равно 1, если он есть, и 0, если его нет. Для числовых величин приведены их количественные значения. Далее нами разработана прогностическая модель неблагоприятного исхода. Отбор предикторов для прогностической модели осуществлялся пошаговым методом.

В табл. 7 величина B имеет значения коэффициентов, на которые надо умножить, чтобы получить прогноз, а статистическая погрешность B — статистическая погрешность этих коэффициентов. Так как величина B зависит не только от вклада фактора в прогностическую модель, но и от единиц измерения (например, если заменить рост в сантиметрах на рост в метрах, то B увеличится в 100 раз), то, для сравнения, для величины вклада используется нормализованный показатель β .

Таблица 6. Количественное распределение пациентов по отдельным демографическим и клинико-лабораторным показателям
Table 6. Quantitative distribution of patients according to certain demographic and clinical and laboratory parameters

Показатель / референсное значение	Статус пациента	N	M	m	Me	p (Манна – Уитни)
Возраст, лет	Выжил	218	43,6	0,54	43	0,002
	Умер	82	47,01	1,09	44,5	
Койко-дни	Выжил	218	18,33	0,96	14	<0,001
	Умер	82	19,57	1,43	18,5	
День заболевания на момент госпитализации	Выжил	208	14,26	1,08	9	<0,001
	Умер	82	27,45	3,15	19	
Число лет с момента установления диагноза ВИЧ-инфекции	Выжил	217	8,99	0,53	8	<0,001
	Умер	80	4,98	0,79	0,5	
Шкала NEWS, балл (0–10)	Выжил	214	4	0,14	4	<0,001
	Умер	81	5,69	0,26	6	
Антитела IgM к SARS-CoV-2, Ед/мл (<2 — положительно)	Выжил	206	2,0486	0,25671	0,435	<0,001
	Умер	79	0,849	0,21167	0,25	
Антитела IgG к SARS-CoV-2, Ед/мл (<10 — положительно)	Выжил	206	58,312	13,5961	5,115	0,006
	Умер	79	42,3391	21,3748	1,95	

Таблица 6. Окончание

Table 6. Ending

Показатель / референсное значение	Статус пациента	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>m</i>	<i>Me</i>	<i>p</i> (Манна – Уитни)
CD4 ⁺ (абсолютное количество), кл/мкл (600–1900)	Выжил	208	173,28	14,532	105	<0,001
	Умер	75	70,09	18,198	19	
CD4 ⁺ , % (35–65)	Выжил	205	15,66	0,898	13	<0,001
	Умер	74	7,85	1,182	4	
CD8 ⁺ (абсолютное количество), кл/мкл (300–800)	Выжил	201	524,1	29,909	415	<0,001
	Умер	74	351,77	30,222	296,5	
CD8 ⁺ , % (12–30)	Выжил	198	52,19	1,31	51,5	<0,001
	Умер	73	54,41	2,296	54	
Иммунорегуляторный индекс (1,20–2,50)	Выжил	145	0,38	0,03704	0,19	<0,001
	Умер	56	0,20607	0,05264	0,065	
Вирусная нагрузка ВИЧ в плазме, коп/мл	Выжил	138	617 252	134 360	81 996	<0,001
	Умер	35	1 433 706	434 918	325 169	
Частота дыхания (12–20/мин)	Выжил	218	20,31	0,199	20	0,007
	Умер	82	21,88	0,485	21	
SpO ₂ на атмосферном кислороде, % (96–100)	Выжил	216	93,775	0,3394	95	<0,001
	Умер	79	88,823	0,9022	89	
Гемоглобин, г/л (117–161)	Выжил	209	119,48	1,6704	120	0,024
	Умер	80	113,025	2,9691	115,5	
Гематокрит, % (35–47)	Выжил	208	35,519	0,4886	35,75	0,018
	Умер	80	33,344	0,8594	33,35	
Лимфоциты (абсолютное количество), 10 ⁹ /л (1,2–3,8)	Выжил	208	1,1574	0,05389	0,995	<0,001
	Умер	79	0,7951	0,075	0,6	
Лимфоциты, % (19–45)	Выжил	208	19,708	0,8535	18,55	<0,001
	Умер		12,935	1,3642	9	
Нейтрофилы (абсолютное количество), 10 ⁹ /л (1,6–8,9)	Выжил	205	5,266	0,2856	4,1	0,015
	Умер	79	6,457	0,5115	6	
Нейтрофилы, % (47–72)	Выжил	205	69,1912	1,12479	69,6	<0,001
	Умер	79	78,0595	1,91831	82	
Общий белок, г/л (66–83)	Выжил	211	67,555	0,64146	67,7	<0,001
	Умер	81	59,6023	1,3693	59,6	
Альбумин, г/л (35–52)	Выжил	139	32,3763	0,59585	32,2	0,009
	Умер	69	26,7868	0,60819	26,9	
Лактатдегидрогеназа, ЕД/л (0–288)	Выжил	132	470,564	27,9017	391	0,002
	Умер	53	701,813	75,1451	557	
Ферритин, нг/мл (20–300)	Выжил	90	496,096	45,8348	441,55	<0,001
	Умер	48	706,102	86,2563	601	

Таблица 7. Прогностически значимые факторы исходов COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях**Table 7.** Prognostic factors of COVID-19 outcomes in patients with advanced HIV infection

Показатель	B	Статистическая погрешность B	β
Константа	1,12434	0,28043	–
Потребность в инсуффляции кислорода	0,19789	0,09468	0,210
Стадия ВИЧ 4B	0,16494	0,06633	0,172
Проведение искусственной вентиляции лёгких	0,52645	0,10703	0,300
Альбумин, г/л (35–52)	–0,01261	0,00418	–0,189
Общий белок, г/л (66–83)	–0,00529	0,00265	–0,127
Проведение высокопоточной оксигенации с помощью аппарата AIRVO	0,32815	0,09448	0,210
Инсуффляция кислорода через кислородный флоуметр	–0,10146	0,09696	–0,109
Нормализованное распределение мочевины	0,06150	0,02770	0,129
CD4 ⁺ , % (35–65)	–0,00263	0,00252	–0,068
Впервые выявленная ВИЧ-инфекция	0,12910	0,06345	0,128
Частота дыхания (12–20/мин)	–0,01289	0,00830	–0,102
Доля поражения лёгочной ткани по результатам компьютерной томографии лёгких (КТ 1–4)	–0,02782	0,02928	–0,068

Чем больше β по модулю, тем сильнее вклад данного фактора в прогноз [18].

Показатель уровня мочевины (табл. 8) — переменная, распределение которой сильно отличается от нормального (Гауссова), что не позволяет использовать методы параметрической статистики, поэтому для многофакторного анализа исходные значения этой переменной заменены на нормализованное распределение [17].

Для оценки практической значимости полученной прогностической модели мы рассчитали значения прогноза для имеющихся переменных, сравнили их с исходом и построили ROC-кривую (рис. 1).

Рассчитанная в соответствии с табл. 7 величина прогноза — это числовая характеристика: чем больше её значение, тем в среднем больше вероятность летального исхода.

Если произвольным образом задать критическое значение и считать, что для значений прогноза меньше критического будет благоприятный исход, а для значений больше — неблагоприятный, то будет получено деление пациентов по ожидаемому исходу. После сравнения его с фактическим исходом будет возможно рассчитать чувствительность и специфичность прогностического метода.

Если менять величину критического значения, будет меняться чувствительность и специфичность. ROC-кривая — это графическое изображение всех наборов «чувствительность/специфичность».

Если в зависимости от величины прогноза делить пациентов не на две группы, а на несколько, то будет получено деление пациентов на подгруппы с разными

вероятностями летального исхода. В нашем случае было выбрано 4 группы, результаты представлены в табл. 9.

В соответствии с процедурой, описанной выше, мы распределили пациентов по полученному прогнозу на 4 группы. Например, в группе с прогнозом менее 0,2 оказалось 76 пациентов, из которых 1 умер, составив летальность 1,32%.

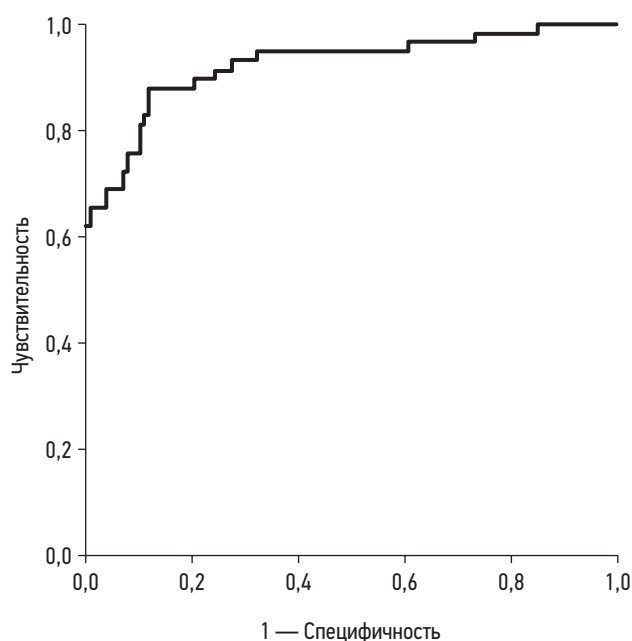
**Рис. 1.** ROC-кривая прогноза летального исхода.**Fig. 1.** ROC-curve for predicting lethal outcome.

Таблица 8. Перевод значений мочевины (ммоль/л) в значения переменной «нормализованное распределение мочевины»**Table 8.** Converting urea values (mmol/l) to the values of the variable “normalized distribution of urea”

Мочевина, ммоль/л (2,8–7,2)	Нормали- зованное значение	Мочевина, ммоль/л (2,8–7,2)	Нормали- зованное значение	Мочевина, ммоль/л (2,8–7,2)	Нормали- зованное значение	Мочевина, ммоль/л (2,8–7,2)	Нормали- зованное значение
1,9	–2,856963	4,8	–0,112	7,8	0,7455	11,8	1,3236
2,1	–2,366358	4,9	–0,064	7,9	0,7742	11,9	1,3552
2,2	–2,107518	5	–0,021	8	0,8034	12,6	1,377
2,3	–2,001506	5,1	0,0257	8,1	0,8334	13	1,3995
2,4	–1,863112	5,2	0,0687	8,2	0,8517	13,1	1,4227
2,5	–1,733669	5,3	0,1074	8,4	0,8641	13,4	1,4467
2,6	–1,678538	5,4	0,142	8,5	0,883	14	1,4715
2,7	–1,596619	5,5	0,1767	8,7	0,9021	14,3	1,4973
2,8	–1,524198	5,6	0,1942	8,8	0,9216	14,8	1,5242
2,9	–1,471536	5,8	0,2293	8,9	0,9482	15,7	1,5522
3,1	–1,399455	5,9	0,2914	9,1	0,9686	17,1	1,5815
3,2	–1,33399	6	0,3455	9,2	0,9893	17,2	1,6122
3,3	–1,264198	6,1	0,3961	9,3	1,0105	18,6	1,6612
3,4	–1,182633	6,2	0,4288	9,4	1,0322	19,5	1,7147
3,5	–1,092545	6,3	0,4382	9,6	1,0619	20,5	1,7533
3,6	–1,01772	6,4	0,4715	9,7	1,0925	21,4	1,7946
3,7	–0,908605	6,5	0,5102	9,9	1,1162	21,7	1,8393
3,8	–0,768385	6,6	0,5348	10,3	1,1405	23,7	1,888
3,9	–0,668445	6,8	0,5647	10,5	1,174	23,7	1,888
4	–0,579845	6,9	0,6106	10,7	1,2001	26,2	1,9707
4,1	–0,510183	7	0,6471	11	1,2001	27,2	2,0696
4,2	–0,481089	7,1	0,6631	11,1	1,2179	28	2,1488
4,3	–0,438189	7,2	0,6106	11,2	1,2361	29,1	2,2444
4,4	–0,377595	7,5	0,6631	11,4	1,2547	–	–
4,6	–0,331921	7,6	0,6846	11,6	1,2738	–	–
4,7	–0,199	7,7	0,712	11,7	1,2933	–	–

Таблица 9. Перевод значений прогноза в вероятность летального исхода**Table 9.** Converting forecast values to probability of death

Прогноз	Всего пациентов	Из них умерло	Летальность, %
<0,2	76	1	1,32
0,2–0,5	68	21	30,88
0,5–0,7	16	12	75,00
>0,7	25	24	96,00
Всего	185	58	31,35

Величину прогноза можно перевести в вероятность исхода по табл. 9. Для её построения используются данные не 300, а 185 пациентов, которые имели полный набор данных, используемых в прогнозе.

Полученная прогностическая модель (табл. 9) позволяет оценить возможный исход инфекционного процесса у пациентов с COVID-19 и ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях на момент поступления в стационар и на основании полученного результата спланировать адекватные терапевтические мероприятия.

Приводим клинический пример практического применения созданной прогностической модели.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка М., 40 лет, больна в течение 3 недель: кашель, недомогание, повышение температуры до 38°C. Лечилась симптоматически. Госпитализирована в Городскую клиническую больницу N г. Москвы, через 1 неделю в связи с выявлением ВИЧ-инфекции переведена в ИКБ № 2 на 27-й день болезни.

При поступлении состояние тяжёлое, по шкале NEWS 7 баллов, частота дыхания 24/мин, SpO₂ на атмосферном кислороде 84%, через кислородный флоуметр — до 97%.

Лабораторные показатели: общий белок 61,3 г/л, мочевины 28 ммоль/л, альбумин 30,7 г/л, CD4⁺ 0 кл/мкл, CD4 0%.

КТ ОГК: в обоих лёгких в верхних и нижних долях, больше справа видны уплотнения лёгочной ткани по типу матового стекла и зоны консолидации неправильной формы с преимущественным субплевральным расположением,

наиболее выраженные в нижней доле правого лёгкого. Объём поражения — до 75% справа и 25% слева (табл. 10).

Таким образом, прогноз для данной пациентки оказался равным 0,748581. В соответствии с табл. 9 она отнесена к группе пациентов со значением прогноза >0,7. Это группа высокого риска, летальность в ней составила 96%. Неблагоприятный исход у пациентки М. наступил через 4 дня после госпитализации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В исследовании нами выявлены предикторы неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний и создана прогностическая многофакторная модель. Ожидаемо неблагоприятными стали факторы, отражающие дыхательную недостаточность: потребность в кислородной поддержке, необходимость её осуществления разными методами, доля поражения лёгочной ткани по результатам КТ ОГК, одышка при объективном осмотре; иммунодефицит — впервые выявленная ВИЧ-инфекция на стадии вторичных заболеваний, ВИЧ в стадии 4В (оппортунистические инфекции, индикаторные для стадии 4В в настоящее время или в анамнезе), процент CD4⁺-клеток на момент поступления, а также снижение уровня белка и альбумина и повышение уровня мочевины, что отражает катаболические и анаболические процессы в организме, вероятность их декомпенсации.

Таблица 10. Применение многофакторной модели на примере конкретного пациента

Table 10. Application of a multivariate model on the example of a specific patient

Показатель	Показатели пациентки М. (А)	В	А×В
Константа	—	—	1,12434
Потребность в инсуффляции кислорода	1	0,19789	0,19789
Стадия ВИЧ 4В	1	0,16494	0,16494
Проведение искусственной вентиляции лёгких	0	0,52645	0
Альбумин, г/л (35–52)	24,7	–0,01261	–0,31147
Общий белок, г/л (66–83)	51,3	–0,00529	–0,27138
Проведение высокопоточной оксигенации с помощью аппарата AIRVO	0	0,32815	0
Инсуффляция кислорода через кислородный флоуметр	1	–0,10146	–0,10146
Нормализованное распределение мочевины	2,1488	0,0615	0,132151
CD4 ⁺ , % (35–65)	0	–0,00263	–0,068
Впервые выявленная ВИЧ-инфекция	1	0,1291	0,1291
Частота дыхания (12–20/мин)	18	–0,01289	–0,23202
Доля поражения лёгочной ткани по результатам компьютерной томографии лёгких (КТ 1–4)	3	–0,02782	–0,08346
Индекс тяжести	—	—	0,748581

Обсуждение основного результата исследования

Результаты настоящего исследования носят приоритетный характер и не имеют аналогов в доступной нам литературе. В большинстве опубликованных исследований авторы работают с ослеплёнными данными национальных регистров, из которых пациенты с ВИЧ-инфекцией составляют небольшой процент, принимают АРТ и в целом переносят COVID-19 как большинство пациентов без ВИЧ-инфекции [19]. Так, например, в ретроспективное исследование испанских авторов были включены 234 пациента с ВИЧ-инфекцией и COVID-19, что составило 0,2% от общей популяции 117 694 пациентов, проходивших стационарное лечение в связи с COVID-19. Кроме того, в связи с тем что в Испании охват АРТ людей, живущих с ВИЧ, составляет 95%, то показатели иммунного статуса не учитывались [20].

Ограничения исследования

В исследование вошли пациенты с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний (стадии 4А, 4Б, 4В), но внутри этой группы были пациенты, которые когда-то перенесли индикаторное оппортунистическое заболевание, соответствующее 4-й стадии. Согласно настоящей классификации ВИЧ-инфекции стадии болезни не могут изменяться в сторону уменьшения в течение жизни пациента. Некоторые из этих пациентов начали прием АРТ, имеют хороший иммунный статус, соответственно, их показатели и исходы могут смещать результаты исследования. Необходимо провести анализ внутри группы пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний (стадии 4А, 4Б, 4В) в соответствии с показателями иммунного статуса, что будет выполнено в наших дальнейших исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная модель исходов COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях позволит врачу быстро предположить прогноз вероятности неблагоприятного исхода у пациента на момент поступления на основе имеющихся клинических, лабораторных данных и данных инструментального обследования, указанных в табл. 7, и при необходимости предпринять активные терапевтические меры, незамедлительно госпитализировать пациента в палату интенсивного наблюдения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pneumonia of unknown cause — China. Режим доступа: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON229>. Дата обращения: 10.11.2022.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: В.П. Чуланов — разработка дизайна исследования; А.Н. Герасимов — разработка дизайна исследования с использованием математических моделей, статистическая обработка материалов, написание статьи; А.Э. Цыганкова — обработка архивных историй болезни, подбор и анализ литературных источников, статистическая обработка полученных данных, написание статьи; С.А. Потекаева — ведение пациентов, оформление историй болезни; С.В. Краснова, Н.А. Цветкова — подбор и одобрение клинического материала исследования в соответствии с этическими нормами; Н.В. Малолетнева, Е.В. Волчкова — вычитывание статьи, правки, одобрение рукописи на направление на рецензирование, подбор и анализ литературных источников.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентки на публикацию медицинских данных в журнале «Эпидемиология и инфекционные болезни».

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. V.P. Chulanov — study design development; A.N. Gerasimov — development of research design using mathematical models, statistical processing of materials, description of the article; A.E. Tsygankova — processing of archival flows of diseases, selection and analysis of literary sources, statistical processing of data income, description of articles; S.A. Potekaeva — patient management, registration of series of diseases; S.V. Krasnova, N.A. Tsvetkova — selection and approval of clinical research material in accordance with ethical standards; N.V. Maloletneva, E.V. Volchkova — proofreading articles, recommendations, approval of manuscripts for review, selection and analysis of literary sources.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript in *Epidemiology and Infectious Diseases* journal.

2. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 — 11 March 2020. Режим доступа: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general->

s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020/. Дата обращения: 10.11.2022.

3. Shields A.M., Anantharachagan A., Arumugakani G., et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with primary and secondary immunodeficiency in the UK // *Clin Exp Immunol*. 2022. Vol. 209, N 3. P. 247–258. doi: 10.1093/cei/uxac008

4. Nomah D.K., Reyes-Urueña J., Díaz Y., et al.; PISCIS study group. Sociodemographic, clinical, and immunological factors associated with SARS-CoV-2 diagnosis and severe COVID-19 outcomes in people living with HIV: a retrospective cohort study // *Lancet HIV*. 2021. Vol. 8, N 11. P. e701–e710. doi: 10.1016/S2352-3018(21)00240-X

5. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2021 г. Режим доступа: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/03/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2021-g..pdf>. Дата обращения: 10.11.2022.

6. Об эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в РФ, профилактике ВИЧ-инфекции на рабочем месте. Москва: Роспотребнадзор, 2019.

7. Россия и страны мира. 2020. Москва: Росстат, 2020. 385 с.

8. Atyeo C., Fischinger S., Zohar T., et al. Distinct Early Serological Signatures Track with SARS-CoV-2 Survival // *Immunity*. 2020. Vol. 53, N 3. P. 524–532.e4. doi: 10.1016/j.immuni.2020.07.020

9. Fenwick C., Joo V., Jacquier P., et al. T-cell exhaustion in HIV infection // *Immunol Rev*. 2019. Vol. 292, N 1. P. 149–163. doi: 10.1111/imr.12823

10. Moir S., Fauci A.S. B-cell responses to HIV infection // *Immunol Rev*. 2017. Vol. 275, N 1. P. 33–48. doi: 10.1111/imr.12502

11. Lin K.Y., Wu P.Y., Liu W.D., et al. Effectiveness of COVID-19 vaccination among people living with HIV during a COVID-19 outbreak // *J Microbiol Immunol Infect*. 2022. Vol. 55, N 3. P. 535–539. doi: 10.1016/j.jmii.2022.04.006

12. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 11 (07.05.2021). Москва, 2021. 225 с.

13. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 12 (21.09.2021). Москва, 2021. 232 с.

14. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 13 (14.10.2021). Москва, 2021. 237 с.

15. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 14 (27.12.2021). Москва, 2021. 233 с.

16. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 ноября 2018 г. № 802н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи взрослым при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (антиретровирусная терапия третьего ряда)». Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72025248/>. Дата обращения: 10.11.2022.

17. Герасимов А.Н., Морозова Н.И. Параметрические и непараметрические методы в медицинской статистике // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015. Т. 14, № 5. С. 6–12. doi: 10.31631/2073-3046-2015-14-5-6-12

18. Герасимов А.Н. Медицинская статистика. Москва: МИА, 2007. 480 с.

19. Bhaskaran K., Rentsch C.T., 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. Vol. 8, N 1. P. e24–e32. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30305-2

20. Moreno-Torres V., de Mendoza C., Martínez-Urbistondo M., et al. Predictors of in-hospital mortality in HIV-infected patients with COVID-19 // *QJM*. 2022. P. hcac215. doi: 10.1093/qjmed/hcac215

REFERENCES

1. Pneumonia of unknown cause — China. Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON229> Accessed: Nov 10, 2022

2. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 — 11 March 2020. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020/>. Accessed: Nov 10, 2022.

3. Shields AM, Anantharachagan A, Arumugakani G, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with primary and secondary immunodeficiency in the UK. *Clin Exp Immunol*. 2022;209(3):247–258. doi: 10.1093/cei/uxac008

4. Nomah DK, Reyes-Urueña J, Díaz Y, et al.; PISCIS study group. Sociodemographic, clinical, and immunological factors associated with SARS-CoV-2 diagnosis and severe COVID-19 outcomes in people living with HIV: a retrospective cohort study. *Lancet HIV*. 2021;8(11):e701–e710. doi: 10.1016/S2352-3018(21)00240-X

5. HIV infection in the Russian Federation on December 31, 2021. Available from: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/03/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2021-g..pdf>. Accessed: Nov 10, 2022. (In Russ).

6. On the epidemiological situation of HIV infection in the Russian Federation, the prevention of HIV infection at the workplace. Moscow: Rospotrebnadzor; 2019. (In Russ).

7. *Russia and countries of the world*. 2020. Moscow: Rosstat; 2020. 385 p. (In Russ).

8. Atyeo C, Fischinger S, Zohar T, et al. Distinct Early Serological Signatures Track with SARS-CoV-2 Survival. *Immunity*. 2020;53(3):524–532.e4. doi: 10.1016/j.immuni.2020.07.020

9. Fenwick C, Joo V, Jacquier P, et al. T-cell exhaustion in HIV infection. *Immunol Rev*. 2019;292(1):149–163. doi: 10.1111/imr.12823

10. Moir S, Fauci AS. B-cell responses to HIV infection. *Immunol Rev*. 2017;275(1):33–48. doi: 10.1111/imr.12502

11. Lin KY, Wu PY, Liu WD, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccination among people living with HIV during a COVID-19 outbreak. *J Microbiol Immunol Infect*. 2022;55(3):535–539. doi: 10.1016/j.jmii.2022.04.006

12. Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. *Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19): Interim Guidelines. Version 11 (05/07/2021)*. Moscow; 2021. 225 p. (In Russ).

13. Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. *Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19):*

Interim Guidelines. Version 12 (09/21/2021). Moscow; 2021. 232 p. (In Russ).

14. Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. *Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19): Interim Guidelines. Version 13 (10/14/2021)*. Moscow; 2021. 237 p. (In Russ).

15. Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. *Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19): Interim Guidelines. Version 14 (12/27/2021)*. Moscow; 2021. 233 p. (In Russ).

16. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated November 20, 2018 No. 802n "Ob utverzhdenii standarta pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoshchi vzroslym pri bolezni, vyzvannoy virusom immunodefitsita cheloveka (VICH) (antiretrovirusnaya

terapiya tret'yego ryada)". Available from: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72025248/>. (In Russ).

17. Gerasimov AN, Morozova NI. Parametric and Nonparametric Methods in Medical Statistics. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2015;14(5):6–12. (In Russ). doi: 10.31631/2073-3046-2015-14-5-6-12

18. Gerasimov AN. *Medical statistics*. Moscow: MIA; 2007. 480 p. (In Russ).

19. 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. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30305-2

20. Moreno-Torres V, de Mendoza C, Martínez-Urbistondo M, et al. Predictors of in-hospital mortality in HIV-infected patients with COVID-19. *QJM*. 2022;hcac215. doi: 10.1093/qjmed/hcac215

ОБ АВТОРАХ

* Цыганкова Анна Эдуардовна;

адрес: Россия, 105187, Москва, ул. Вольная, д. 28/4, к. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3766-1868>;
SPIN-код: 6583-0476; e-mail: anna.tsygankova.inf@gmail.com

Герасимов Андрей Николаевич, д.ф.-м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4549-7172>;
SPIN-код: 4742-1459; e-mail: andr-gerasim@yandex.ru

Потекаева Светлана Александровна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4771-9616>;
SPIN-код: 6105-8492; e-mail: ikb2@zdrav.mos.ru

Краснова Светлана Васильевна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8592-5624>;
SPIN-код: 3652-3811; e-mail: ikb2@zdrav.mos.ru

Цветкова Наталья Александровна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3323-3401>;
SPIN-код: 5322-6167; e-mail: 3655192@mail.ru

Малолетнева Наталья Викторовна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0430-731X>;
SPIN-код: 8267-9750; e-mail: natalya-maloletneva@yandex.ru

Волчкова Елена Васильевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4581-4510>;
SPIN-код: 3342-4681; e-mail: antononina@rambler.ru

Чуланов Владимир Петрович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6303-9293>;
SPIN-код: 2336-4545; e-mail: vladimir.chulanov@rcvh.ru

AUTHORS' INFO

* Anna E. Tsygankova, MD;

address: 28/4-1, Volnaya St., Moscow, 105187, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3766-1868>;
SPIN-код: 6583-0476; e-mail: anna.tsygankova.inf@gmail.com

Andrey N. Gerasimov, Dr. Sci. (Phys.-Math.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4549-7172>;
SPIN-код: 4742-1459; e-mail: andr-gerasim@yandex.ru

Svetlana A. Potekaeva, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4771-9616>;
SPIN-код: 6105-8492; e-mail: ikb2@zdrav.mos.ru

Svetlana V. Krasnova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8592-5624>;
SPIN-код: 3652-3811; e-mail: ikb2@zdrav.mos.ru

Natalia A. Tsvetkova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3323-3401>;
SPIN-код: 5322-6167; e-mail: 3655192@mail.ru

Natalia V. Maloletneva, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0430-731X>;
SPIN-код: 8267-9750; e-mail: natalya-maloletneva@yandex.ru

Elena V. Volchkova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4581-4510>;
SPIN-код: 3342-4681; e-mail: antononina@rambler.ru

Vladimir P. Chulanov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6303-9293>;
SPIN-код: 2336-4545; e-mail: vladimir.chulanov@rcvh.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author