DOI: https://doi.org/10.17816/EID627198

# Прогнозирование исходов COVID-19 у пациентов с продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции: подход, основанный на создании предсказательной модели

А.Э. Цыганкова[1], В.П. Чуланов[1], А.Н. Герасимов[2], Е.В. Волчкова[1], А.А. Приваленко[2], В.А. Бахтина[3], В.А. Хабудаев[4], Д.В. Баймухамбетова[1]

[1] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;
[2] Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Российская Федерация;
[3] Специализированная клиническая инфекционная больница, Краснодар, Российская Федерация;
[4] Иркутская областная клиническая больница, Иркутск, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** В настоящее время повсеместно внедряются системы поддержки принятия врачебных решений. Одним из таких инструментов может быть прогностическая модель, способная выделять пациентов высокого риска, которым необходима госпитализация и клинический мониторинг. В этой статье предлагается прогностическая модель исходов COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний, поскольку эти пациенты являются группой риска неблагоприятного исхода и требуют особого подхода.

**Цель исследования** — создание прогностической модели предикторов неблагоприятных исходов COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний.

**Материалы и методы.** Проведён анализ 500 историй болезней госпитализированных пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний и подтверждённым COVID-19, проходивших стационарное лечение в инфекционной клинической больнице № 2 г. Москвы с 1 марта 2020 года по 31 декабря 2022 года.

**Результаты.** В качестве возможных предикторов неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с COVID-19 были оценены 167 показателей укаждого из 500 пациентов. Затем были выделены 50 факторов, которые достоверно различались в группах пациентов с COVID-19 и ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний с благоприятным и летальным исходом. Наиболее значимым фактором, имеющим корреляционную силу с летальным исходом у пациентов с COVID-19 и ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний, стала необходимость в кислородной поддержке. Отбор последующих предикторов производился пошаговым методом, чтобы при добавлении факторов возрастала предсказательная точность полученной модели.

В итоговую модель вошли 7 факторов: необходимость в осуществлении кислородной поддержки, число CD4+ лимфоцитов менее 50 кл/мкл, манифестная цитомегаловирусная инфекция с поражением лёгких, показатель уровня лактатдегидрогеназы выше нормы, энцефалит неуточнённой этиологии, уровень мочевины, показатель уровня фибриногена выше нормы. Для оценки практической значимости полученной прогностической модели был рассчитан прогноз для имеющихся данных и построена ROC-кривая. Площадь под кривой составила 90,9%, что подтверждает точность прогнозирования, имеющую практическую значимость.

**Заключение.** Созданная прогностическая модель 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.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция; COVID-19; SARS-CoV-2.

**Как цитировать**
Цыганкова А.Э., Чуланов В.П., Герасимов А.Н., Волчкова Е.В., Приваленко А.А., Бахтина В.А., Хабудаев В.А., Баймухамбетова Д.В. Прогнозирование исходов COVID-19 у пациентов с продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции: подход, основанный на создании предсказательной модели // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2024. Т. 29, № 1. С. 5–17. DOI: https://doi.org/10.17816/EID627198

**Рукопись получена:** 20.02.2024 **Рукопись одобрена:** 28.02.2024 **Опубликована online:** 05.03.2024

ЭКО • ВЕКТОР
Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International license
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/EID627198

# Predicting COVID-19 outcomes in patients at advanced stages of HIV infection: a model-based approach

Anna E. Tsygankova[1], Vladimir P. Chulanov[1], Andrey N. Gerasimov[2], Elena V. Volchkova[1], Anton A. Privalenko[2], Viktoriya A. Bakhtina[3], Vladimir A. Khabudaev[4], Dina V. Baimukhambetova[1]

[1] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;
[2] Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation;
[3] Specialized Clinical Infectious Hospital, Krasnodar, Russian Federation;
[4] Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russian Federation

***ABSTRACT***

***BACKGROUND:*** Today, clinicians and their decisions extensively rely on specific treatment algorithms. These algorithms include prognostic models to identify high risk patients requiring hospital admission and clinical monitoring. This study suggests a prognostic model for forecasting COVID-19 outcomes in patients with advanced HIV infection, considering the high risk of unfavorable outcomes and the need for a specialized approach.

***AIM:*** To develop a prognostic model that combines predictors of unfavorable COVID-19 outcomes in patients with advanced HIV infection.

***MATERIALS AND METHODS:*** The study was based on 500 medical records of patients with advanced HIV infection admitted for confirmed COVID-19 between March 1, 2020, and December 31, 2022, and inpatient treatment at the Infectious Diseases Hospital in Moscow.

***RESULTS:*** All 500 patients were evaluated for 167 predictive markers for unfavorable COVID-19 outcomes, outlining 50 indicators that significantly varied across the subgroups of patients with both advanced HIV infection and COVID-19 depending on the presence of favorable or poor outcomes. Oxygen therapy was the most significant factor showing a strong correlation with poor outcomes in patients with advanced HIV infection and COVID-19. Subsequently, predictors were selected stepwise to enhance the predictive accuracy of the resulting model by adding more factors.

The resulting model included seven factors: oxygen therapy requirements, CD4+ count under 50 cells/μL; manifested CMV infection with lung damage; elevated levels of lactate dehydrogenase, urea, and fibrinogen; and the presence of unspecified encephalitis. Using the available data in the calculations, a prognostic scenario and a receiver operating characteristic (ROC) curve were created to assess the practical significance of the proposed prognostic model. The area under the ROC curve was 90.9%, confirming the prediction accuracy and overall practical significance of the model.

***CONCLUSIONS:*** The proposed prognostic model enables the assessment of potential outcomes and planning of adequate therapies in patients with HIV and COVID-19 co-infection admitted to hospitals at advanced stages of the disease.

**Keywords:** HIV; COVID-19; SARS-CoV-2.

**To cite this article**

Tsygankova AE, Chulanov VP, Gerasimov AN, Volchkova EV, Privalenko AA, Bakhtina VA, Khabudaev VA, Baimukhambetova DV. Predicting COVID-19 outcomes in patients at advanced stages of HIV infection: a model-based approach. *Epidemiology and Infectious Diseases.* 2024;29(1):5–17. DOI: https://doi.org/10.17816/EID627198

**Received:** 20.02.2024 **Accepted:** 28.02.2024 **Published online:** 05.03.2024

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International license
© Eco-Vector, 2024

## ОБОСНОВАНИЕ

Медицинские работники, которые оказывают помощь пациентам с COVID-19 в условиях высокой загруженности медицинских учреждений, когда врачи лечат большее, чем ожидалось, количество пациентов и/или работают за пределами своей стандартной практики, нуждаются в системе поддержки принятия врачебных решений.

Простой веб-инструмент, используемый при осмотре пациента, может облегчить принятие решений за счёт упрощения интеграции многочисленных клинических переменных. При использовании комбинации факторов неблагоприятного исхода повышается её прогностическая ценность. Чем выше прогностическая ценность модели, тем с большей вероятностью она правильно выделит пациентов, для которых могут быть целесообразными госпитализация и тщательный клинический мониторинг.

Шкала NEWS, впервые представленная в 2012 году и обновлённая в 2017 году (NEWS2), используется для раннего предупреждения об ухудшении состояния пациентов с острыми респираторными заболеваниями в Великобритании [1]. NEWS/NEWS2 — это система оценки, основанная на рутинных физиологических параметрах, которые можно легко и быстро получить у постели больного. Каждому показателю присваивается балл, где 0 считается нормальным, а простое сложение позволяет получить общий балл от 0 до 23. Оценка 5 или более представляет собой ключевой порог для госпитализации, и пациенты с оценкой 7 или более будут иметь высокий риск тяжёлого течения и неблагоприятного исхода. Поскольку было доказано, что некоторые компоненты (например, температура, насыщение кислородом и зависимость от дополнительного кислорода) связаны с прогрессированием COVID-19 [2, 3], Королевский колледж врачей и Швейцарское общество интенсивной терапии Care Medicine выступили за использование NEWS2 для первоначального обследования пациентов с COVID-19, что было принято многими системами здравоохранения, в том числе и системой здравоохранения в Российской Федерации [4].

Впоследствии были созданы и апробированы более 700 различных прогностических моделей для прогнозирования тяжести течения, неблагоприятного исхода и времени выздоровления от COVID-19 [5].

Мы не нашли в литературе отдельной прогностической модели для пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и COVID-19, в то же время это имеет важное клиническое значение. Данный инструмент позволит помочь врачам расставить приоритеты среди пациентов, выделить группу с высоким риском неблагоприятного исхода и принять решение о госпитализации в отделение интенсивной терапии, где будет проведено обследование в более краткие сроки и назначено лечение, соответствующее характеристикам пациента.

**Цель исследования** — создание прогностической модели предикторов неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний.

### База проведённого исследования

Исследование проведено на базе инфекционной клинической больницы № 2 (ИКБ № 2) г. Москвы в 2020–2022 годах, являющейся одним из центров оказания помощи больным с COVID-19.

### Продолжительность исследования

Проведён анализ 500 историй болезней госпитализированных пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний и подтверждённым COVID-19, проходивших стационарное лечение в инфекционной больнице г. Москвы с 1 марта 2020 года по 31 декабря 2022 года.

### 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.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования было проанализировано 500 историй болезни пациентов, подобранных методом случайной выборки. В исследование вошли пациенты мужского и женского пола старше 18 лет с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний (стадии 4А, 4Б, 4В) с подтверждённым COVID-19 среднетяжёлого и тяжёлого течения, проходившие стационарное лечение в инфекционной больнице г. Москвы в 2020–2022 годах.

У всех пациентов ВИЧ-инфекция была диагностирована на основании клинико-эпидемиологических данных и подтверждена с помощью лизантного иммунного блоттинга (ИБ) к белкам вируса иммунодефицита человека (ProfiBlot 48 TECAN, АвтоБлот 3000).

Стадия ВИЧ-инфекции устанавливалась в соответствии с клинической классификацией ВИЧ-инфекции по В.И. Покровскому, предложенной в 2006 году. Подтверждением COVID-19 являлись одновременно ПЦР-положительный результат на COVID-19 в образце смывов носо- и ротоглотки и радиографические инфильтраты, характерные для COVID-19 (КТ ОГК). (В ИКБ № 2 исследование выполнялось с толщиной срезов 0,3 мм на томографе Toshiba Aquilion 64.)

*Критериями исключения* стали: туберкулёз любой локализации, беременность, терминальная стадия почечной и печёночной недостаточности и другие тяжёлые состояния, которые потенциально могут сместить результаты исследования (ОНМК, кровотечения из различных источников и др.).

*Дизайн исследования* представлен на рис. 1.

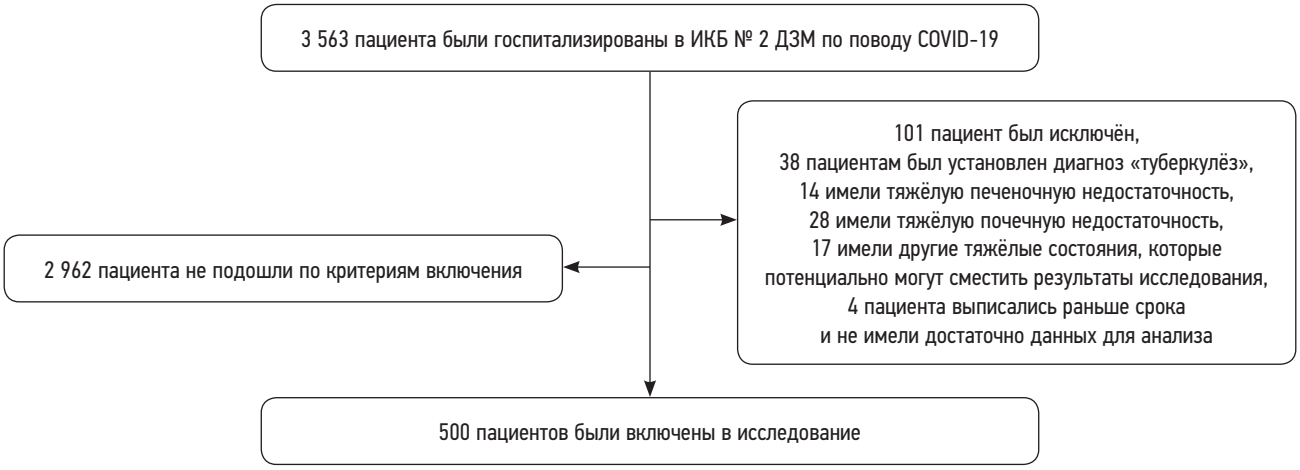


**Рис. 1.** Дизайн исследования.
**Fig. 1.** Study design.

### Основной исход исследования

В настоящем исследовании была запланирована одна первичная точка — летальный исход за 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 — выписной или посмертный эпикриз.

### 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 09.12.2021.

### 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 «хи-квадрат» (для табл. 2 на 2 — в точном решении Фишера), достоверность различия функций распределения — критериев Манна–Уитни и Колмогорова–Смирнова; достоверность различия средних — при помощи дисперсионного анализа. Наличие статистических связей между истинно числовыми показателями исследовалось посредством 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

Всего в исследование вошло 500 пациентов — 170 женщин и 330 мужчин. Возраст пациентов колебался от 21 года до 76 лет, медиана составила 43 года. Преобладала возрастная группа от 40 до 49 лет как у мужчин, так и у женщин. Не было получено достоверных различий по полу и возрасту между группами выживших пациентов и пациентов с летальным исходом.

При поступлении всем пациентам проводилось стандартное клинико-эпидемиологическое обследование (сбор жалоб и анамнеза, данные физикального осмотра), лабораторная и инструментальная диагностика в соответствии с «Временными методическими рекомендациями. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версии 3–14 в зависимости от их актуальности на момент госпитализации) [4]

и Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 года № 758н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)» [6].

Оценивались лабораторные показатели: наличие лейкопении, лимфопении и тромбоцитопении в общем анализе крови, а также уровень С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, креатинина, мочевины, АСТ, АЛТ в биохимическом анализе крови, показатели коагулограммы (D-димер, активированное частичное тромбопластиновое время) и т.д.

Кроме того, всем пациентам был определён иммунный статус (включая количество CD4+ кл/мкл, CD4+ %, CD8+ кл/мкл, CD8+ %, CD4+/CD8+), осуществлено определение наличия и уровня РНК ВИЧ в сыворотке крови (анализатор для проведения ПЦР Abbott m2000rt 9K 1501).

Изучался вклад оппортунистических заболеваний, особенно с поражением лёгких, таких как пневмоцистная пневмония, цитомегаловирусная инфекция с поражением лёгких, бактериальная, грибковая пневмонии, а также известные для COVID-19 факторы риска: сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почки, подагра.

## Основные результаты исследования

Для получения прогностической модели необходимо проведение 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 качестве возможных предикторов неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с COVID-19 и ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний были оценены 167 показателей у каждого из 500 пациентов.

Среди них присутствовали клинико-демографические факторы: пол, возраст; клинико-анамнестические факторы: день с момента появления симптомов на момент госпитализации, госпитализация в непрофильный или профильный по ВИЧ стационар, введение иммунобиологических препаратов по поводу COVID-19, вакцинация от COVID-19 и т.д.; лабораторные показатели: показатели общего анализа крови, снижение уровня лейкоцитов, лимфоцитов, показатели биохимического анализа крови, коагулограммы и снижение показателей иммунного статуса: уровня CD4+ и CD8+ лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс, уровень вирусной нагрузки ВИЧ в плазме крови и т.д.; результаты инструментальных методов обследования: процент поражения лёгких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК); сопутствующие заболевания и оппортунистические инфекции.

Затем при анализе всей группы пациентов были выделены факторы, которые достоверно различались в группах пациентов с COVID-19 и ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний с благоприятным и летальным исходом. Данные представлены в табл. 1.

Положительная корреляция показывает, что наличие этого фактора увеличивало вероятность летального исхода, а если фактор измерялся количественно, например балл по шкале NEWS2, то увеличение значения по этой шкале увеличивало вероятность летального исхода.

Первые три фактора в приведенной табл. 1: высокопоточная оксигенация аппаратом AirVo или Aventa, искусственная вентиляция лёгких и кислородная поддержка через маску, которые имеют наибольшую корреляционную силу с летальным исходом у пациентов с COVID-19 и ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний, — были объединены и заменены фактором «Необходимость в осуществлении кислородной поддержки». Отбор последующих предикторов совершался пошаговым методом, чтобы при добавлении факторов возрастала предсказательная точность полученной модели.

В итоговую модель вошли 7 факторов. Данные приведены в табл. 2.

**Таблица 1.** Наиболее значимые факторы, увеличивающие вероятность летального исхода у пациентов с COVID-19 и ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний

**Table 1.** Most crucial parameters associated with death outcome in patients with COVID-19 and advanced HIV co-infection

| Выявленный фактор риска | Коэффициент корреляции фактора риска с летальным исходом * | *p*-value ** |
|---|---|---|
| 1. Высокопоточная оксигенация аппаратом AirVo или Aventa | 0,373 | <0,0001 |
| 2. Искусственная вентиляция лёгких | 0,369 | <0,0001 |
| 3. Кислородная поддержка через маску | 0,359 | <0,0001 |
| 4. Балл по шкале NEWS | 0,341 | <0,0001 |
| 5. Стадия ВИЧ-инфекции | 0,331 | <0,0001 |
| 6. Уровень $SpO_2$ на атмосферном кислороде | -0,331 | <0,0001 |
| 7. Пневмоцистная пневмония *** | 0,316 | <0,0001 |

**Таблица 1.** Продолжение
**Table 1.** Continuation

| Выявленный фактор риска | Коэффициент корреляции фактора риска с летальным исходом * | *p*-value ** |
|---|---|---|
| 8. CD4+ <50, кл/мкл | 0,316 | <0,0001 |
| 9. Лактатдегидрогеназа, Ед/л | 0,315 | <0,0001 |
| 10. Общий белок, г/л | -0,314 | <0,0001 |
| 11. Необходимость в кислородной поддержке | 0,313 | <0,0001 |
| 12. Манифестная цитомегаловирусная инфекция с поражением лёгких **** | 0,297 | <0,0001 |
| 13. Лактатдегидрогеназа, Ед/л выше нормы | 0,283 | <0,0001 |
| 14. Лимфоциты, % | -0,283 | <0,0001 |
| 15. Нахождение в отделении реанимации и интенсивной терапии | 0,258 | <0,0001 |
| 16. Нейтрофилы, % | 0,255 | <0,0001 |
| 17. Процент поражения легких по КТ ОГК (КТ1–КТ4) | 0,251 | <0,0001 |
| 18. ВИЧ-инфекция, впервые диагностированная | 0,246 | <0,0001 |
| 19. Частота дыхательных движений, в мин | 0,243 | <0,0001 |
| 20. Лимфоциты (абсолютное количество), $10^9$/л | -0,240 | <0,0001 |
| 21. День заболевания на момент госпитализации | 0,239 | <0,0001 |
| 22. Энцефалит неуточнённый | 0,221 | <0,0001 |
| 23. Лимфоциты (абсолютное количество), $10^9$/л меньше 1 | 0,220 | <0,0001 |
| 24. CD4+, % | -0,211 | <0,0001 |
| 25. CD4+, кл/мкл | -0,208 | <0,0001 |
| 26. Дефицит массы тела <10% | 0,206 | <0,0001 |
| 27. Ферритин количественно, нг/мл выше 600 нг/мл | 0,204 | 0,001 |
| 28. Мочевина, г/л | 0,201 | <0,0001 |
| 29. Прошло лет с установления диагноза ВИЧ-инфекции | -0,195 | <0,0001 |
| 30. Госпитализация в непрофильный по ВИЧ-инфекции центр | 0,194 | <0,0001 |
| 31. Орофарингеальный кандидоз | 0,192 | <0,0001 |
| 32. D-димер, нг/мл | 0,189 | <0,0001 |
| 33. LogV ВИЧ в плазме крови | 0,182 | <0,0001 |
| 34. CD8+, кл/мкл | -0,181 | <0,0001 |
| 35. Бактериальная пневмония | 0,178 | <0,0001 |
| 36. Вирусная нагрузка ВИЧ, коп/мл | 0,176 | 0,003 |
| 37. Вирусная нагрузка ВИЧ меньше определяемого уровня | -0,172 | 0,003 |
| 38. Кандидоз желудочно-кишечного тракта, органов дыхания, мочеполовой системы | 0,164 | <0,0001 |
| 39. Иммунорегуляторный индекс | -0,162 | <0,0001 |
| 40. Приём антиретровирусной терапии | -0,155 | 0,001 |
| 41. Саркома Капоши | 0,140 | 0,002 |
| 42. Диастолическое артериальное давление | -0,140 | 0,002 |
| 43. Гемоглобин, г/л | -0,139 | 0,002 |
| 44. Активная цитомегаловирусная инфекция | 0,130 | 0,004 |

**Таблица 1.** Окончание
**Table 1.** Ending

| Выявленный фактор риска | Коэффициент корреляции фактора риска с летальным исходом * | *p*-value ** |
|---|---|---|
| 45. Систолическое артериальное давление | -0,129 | 0,004 |
| 46. Грибковая пневмония | 0,121 | 0,007 |
| 47. Возраст | 0,118 | 0,008 |
| 48. Положительный прокальцитониновый тест | 0,117 | 0,088 |
| 49. Введение иммунобиологических препаратов | 0,113 | 0,013 |
| 50. Фибриноген, г/л выше нормы | -0,110 | 0,018 |

* Для сравнения силы связи предполагаемых факторов риска с неблагоприятным исходом между ними был рассчитан коэффициент корреляции Пирсона. Положительный коэффициент корреляции означает, что увеличение значения фактора повышает вероятность летального исхода, а отрицательный коэффициент корреляции означает, что повышение величины фактора снижает вероятность летального исхода. В частности, фактором риска является не увеличение показателя сатурации, а его снижение. ** Различия считались статистически значимыми при значении *p*-value <0,05. *** Диагноз пневмоцистной пневмонии считался подтверждённым в случае наличия специфичных для пневмоцистной пневмонии радиологических инфильтратов по данным КТ ОГК и положительного результата ПЦР-исследования мокроты и/или бронхоальвеолярного лаважа. **** Диагноз цитомегаловирусной инфекции с поражением лёгких считался подтверждённым в случае наличия специфичных для цитомегаловирусного пневмонита радиологических инфильтратов по данным КТ ОГК и положительного результата методом ПЦР в бронхоальвеолярном лаваже более 10 000 копий (дополнительные критерии — положительный результат ПЦР более чем 100 000 копий и/или положительный результат методом ПЦР в мокроте).

* To compare the strength of the relationship between the putative risk factors and an unfavorable outcome, the coefficient was calculated between them. Pearson correlation factor. A positive correlation coefficient means that increasing the value of the factor increases the probability of a fatal outcome, and a negative correlation coefficient means that an increase in the value of the factor reduces the probability mortality rate. In particular, the risk factor is not an increase in saturation, but its decrease. ** Time Differences were considered statistically significant with a *p*-value <0.05. *** The diagnosis of Pneumocystis pneumonia was considered sub-confirmed in the presence of radiological infiltrates specific to Pneumocystis pneumonia according to chest CT data and a positive result of PCR testing of sputum and/or bronchoalveolar lavage. **** Diagnosis of cytomegalovirus infection with pulmonary involvement was considered confirmed in the presence of cytomegalovirus pneumonitis-specific radiological infiltrates according to chest CT and a positive result using PCR in bronchoalveolar lavage more than 10,000 copies (additional criteria positive PCR result more than 100,000 copies and/or positive result by PCR in sputum).

**Таблица 2.** Коэффициенты линейной регрессионной модели прогноза риска среди пациентов с COVID-19 и ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний
**Table 2.** Linear regression coefficients of the risk prediction model in advanced HIV and COVID-19 co-infection

| Фактор | B | Статистическая погрешность B | β | *p*-value |
|---|---|---|---|---|
| (Константа) | -0,14273 | 0,046845 | – | 0,002524 |
| Необходимость в осуществлении кислородной поддержки | 0,782731 | 0,080609 | 0,4513 | <0,00001 |
| CD 4+ менее 50 кл/мкл | 0,112599 | 0,042149 | 0,1255 | 0,007975 |
| Манифестная цитомегаловирусная инфекция с поражением лёгких | 0,155922 | 0,048086 | 0,1497 | 0,001321 |
| Лактатдегидрогеназа, Ед/л выше нормы | 0,124956 | 0,046431 | 0,1205 | 0,007528 |
| Энцефалит | 0,204946 | 0,061375 | 0,1465 | 0,000949 |
| Мочевина, ммоль/л ** | 0,009848 | 0,002621 | 0,1629 | 0,000208 |
| Фибриноген, г/л выше нормы | -0,1323 | 0,039011 | -0,1469 | 0,000791 |

* Различия считались статистически значимыми при значении *p*-value <0,05. ** Мочевина крови измерялась в ммоль/л. Остальные факторы имеют тип «да/нет», и принято, что они равны 1, если это условие выполнено, и 0 в противном случае.

* Differences were considered statistically significant with a *p*-value <0.05. ** Blood urea was measured in mmol/l. The remaining factors are of the yes/no type and it is assumed that they are equal to 1 if this condition is met and 0 otherwise.

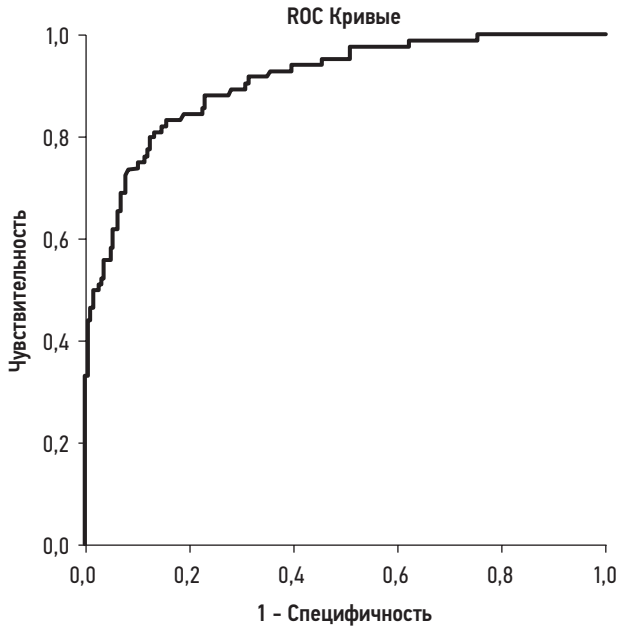


**Рис. 2.** ROC-кривая прогноза летального исхода пациентов с COVID-19 и ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний.

**Fig. 2.** The prognostic value to mortality correlation according to the derived prognostic model for advanced HIV patients co-infected with COVID-19.

В табл. 2 величина B имеет значения коэффициентов, на которые надо умножить, чтобы получить прогноз, а статистическая погрешность B — статистическая погрешность этих коэффициентов. B — коэффициент, на который нужно умножать значение фактора при расчёте, тогда как величина вклада фактора в общий прогноз — это β. В частности, вторая по силе вклада — мочевина, хотя коэффициент B у нее самый маленький по модулю [7].

Рассчитанная в соответствии с табл. 2 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 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. 3.

В соответствии с процедурой, описанной выше, мы распределили пациентов по полученному прогнозу на 4 группы. Например, в группе с прогнозом менее 0,2 оказалось 145 пациентов, из которых у 6 наступил летальный исход, составив летальность 4,14%. Величину прогноза можно перевести в вероятность исхода по табл. 3. Для её построения используются данные не 500, а 301 пациента, которые имели полный набор факторов из базы данных, используемых в прогнозе.

Для оценки практической значимости полученной прогностической модели мы рассчитали значения прогноза для имеющихся данных, сравнили их с исходом и построили ROC-кривую (рис. 2). Если менять величину критического значения, будет меняться чувствительность и специфичность. ROC-кривая — это графическое изображение всех наборов «чувствительность / специфичность».

ROC AUC (площадь под ROC-кривой) показывает долю ложноположительных предсказанных результатов в сравнении с долей истинно положительных. Безупречный классификатор будет иметь площадь под ROC-кривой, равную 1, тогда как чисто случайный классификатор — 0,5. Площадь под кривой составила 90,9%, что подтверждает точность прогнозирования, имеющую практическую значимость.

Приводим клинический пример практического применения созданной прогностической модели.

Пациентка В., 42 года, 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 инфекционную больницу на 27-й день болезни.

**Таблица 3.** Соответствия величины прогноза по данным полученной прогностической модели и летальности среди пациентов с COVID-19 и ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний

**Table 3.** The prognostic value to mortality correlation according to the derived prognostic model for advanced HIV patients co-infected with COVID-19

| Величина прогноза | Число пациентов, соответствующее величине прогноза | Летальность среди пациентов, соответствующая величине прогноза | |
|---|---|---|---|
| | | число пациентов | % |
| <0,2 | 145 | 6 | 4,14 |
| 0,2–0,4 | 71 | 15 | 21,13 |
| 0,4–0,6 | 44 | 24 | 54,55 |
| >0,6 | 41 | 39 | 95,12 |
| Всего | 301 | 84 | 27,91 |

**Таблица 4.** Применение многофакторной модели на примере конкретного пациента
**Table 4.** Applying the multifactor model to a patient case

| Фактор | Показатели пациентки В. (А) | В | А×В |
|---|---|---|---|
| Константа | – | -0,14273 | -0,14273 |
| Необходимость в осуществлении кислородной поддержки | 1 | 0,782731 | 0,782731 |
| CD4+ менее 50 кл/мкл | 1 | 0,112599 | 0,112599 |
| Манифестная цитомегаловирусная инфекция с поражением лёгких | 0 | 0,155922 | 0 |
| Лактатдегидрогеназа, Ед/л выше нормы | 1 | 0,124956 | 0,124956 |
| Энцефалит | 0 | 0,204946 | 0 |
| Мочевина, ммоль/л | 28 | 0,009848 | 0,275744 |
| Фибриноген, г/л выше нормы | 1 | -0,1323 | -0,1323 |
| Индекс тяжести | – | – | 1,021 |

При поступлении состояние тяжёлое, по шкале NEWS — 7 баллов, частота дыхания — 24 в мин, $SpO_2$ на атмосферном кислороде — 84%, через кислородную маску — до 97%.

Лабораторные показатели: общий белок 61,3 г/л, мочевина 28 ммоль/л, альбумин 30,7 г/л, CD4+ 0 кл/мкл, CD4 0%, фибриноген 5,4 г/л.

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. 4).

Таким образом, прогноз для данной пациентки оказался равным 1,021. В соответствии с табл. 3 она отнесена к группе пациентов со значением прогноза >0,6. Это группа крайне высокого риска, летальность в ней составила 95,12%. Неблагоприятный исход у пациентки В. наступил через 5 дней после госпитализации.

Созданная прогностическая модель (табл. 4) 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: маршрутизация в палату интенсивного наблюдения, отделение реанимации, а также безотлагательная расширенная диагностика оппортунистических инфекций.

# ОБСУЖДЕНИЕ

Первые исследования, которые показали, что ВИЧ-инфекция не влияет на течение и исходы COVID-19, были проведены с участием пациентов, принимающих антиретровирусную терапию (АРТ) и имеющих нормальный иммунный статус [8].

В настоящем исследовании впервые комплексно были оценены демографические, анамнестические, лабораторные и инструментальные данные и вклад сопутствующих оппортунистических инфекций в смертность от COVID-19 пациентов с ВИЧ-инфекцией на продвинутых стадиях.

## Резюме основного результата исследования

Была получена прогностическая модель исхода COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний с использованием предикторов, известных на момент госпитализации. Для оценки практической значимости созданной прогностической модели был рассчитан прогноз для имеющихся данных и построена ROC-кривая. Площадь под кривой составила 90,9%, что подтверждает точность прогнозирования, имеющую практическую значимость.

## Обсуждение основного результата исследования

Исследование показало, что следующие факторы имеют существенное влияние на неблагоприятный исход COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний: необходимость в осуществлении кислородной поддержки (через лицевую маску или с помощью аппарата высокопоточной оксигенации), глубочайший иммунодефицит (число CD4+ лимфоцитов менее 50 кл/мкл), манифестная цитомегаловирусная инфекция с поражением лёгких, энцефалит неуточнённый и лабораторные показатели: повышение лактатдегидрогеназы и фибриногена выше нормы, а также повышение уровня мочевины количественно.

Полученная модель представляет собой уникальный набор факторов риска неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний и имеет ряд сходств и различий с уже существующими моделями прогноза COVID-19.

Установлено, что наиболее значимым фактором риска неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний стала дыхательная недостаточность, то есть необходимость в проведении кислородной поддержки. В настоящем

исследовании больше половины (60,8%, 365/500) пациентов имели дыхательную недостаточность, а среди пациентов с летальным исходом — 85,9% (116/135). Необходимость в кислородной поддержке была одним из факторов риска летального исхода и увеличивала риск неблагоприятного исхода в 3,94 раза. Этот результат согласуется с аналогичными исследованиями на общей популяции пациентов с COVID-19, однако величина вклада данного фактора отличается в зависимости от исследуемой группы пациентов, а также временнóго отрезка пандемии COVID-19 [8].

Что касается факторов, связанных с ВИЧ-инфекцией, то отсутствие приёма АРТ, неподавленная вирусная нагрузка ВИЧ и падение уровня CD4+ лимфоцитов стали факторами риска неблагоприятного исхода среди пациентов с COVID-19 и ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний.

В настоящем исследовании риск неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 и ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний повышается с падением уровня CD4+ лимфоцитов: показатель менее 50 кл/мкл увеличивал риск неблагоприятного исхода в 3,24 раза, а менее 200 кл/мкл — в 3,21 раза. Поскольку мы не встретили в литературе данных, посвящённых течению COVID-19 у пациентов с продвинутой ВИЧ-инфекцией, то сравнивали полученные результаты с исследованиями течения и исходов COVID-19 в общей когорте пациентов, живущих с ВИЧ. Так, например, в исследовании М.В. Нагибиной и соавт. было показано, что одним из предикторов неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией стало число CD4+ лимфоцитов <200 клеток/мкл [9], а D. Dandachi и соавт. показали, что снижение количества CD4+ <200 клеток/мкл в 5,22 раза повышает вероятность госпитализации [10], а в исследовании G.A. Yendewa и соавт. отмечалось, что снижение количества CD4+ <200 клеток/мкл связано с 8-кратным увеличением риска летального исхода [11]. Различия в данных можно объяснить тем, что в приведённых исследованиях были пациенты на разных стадиях и в исследовании G.A. Yendewa и соавт. 81,6% пациентов имели число CD4+ ⩾200 клеток/мкл, тогда как в нашем исследовании таких пациентов было 21,2%.

Также были получены данные, что у пациентов с COVID-19 и ВИЧ-инфекцией вирусная нагрузка ВИЧ более 20 000 коп/мл увеличивала риск неблагоприятного исхода в 3,37 раза. Большинство крупных когортных исследований не включали данные о вирусной нагрузке ВИЧ [10, 12, 13]. По данным R. Kassanjee и соавт., не было различий в исходах в зависимости от вирусной нагрузки ВИЧ [14], хотя число пациентов с неподавленной вирусной нагрузкой было небольшим — 209 выживших и 12 пациентов с летальным исходом, при общей выборке 22 308 пациентов с COVID-19 и ВИЧ-инфекцией, а также не было разделения пациентов по стадиям ВИЧ.

Отсутствие приёма АРТ среди пациентов с COVID-19 и ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний увеличивало риск неблагоприятного исхода в 1,88 раза. В исследовании J. Sun и соавт. было показано, что отсутствие приёма АРТ было фактором риска развития тяжёлого течения COVID-19 среди пациентов с ВИЧ-инфекцией [15]. Отношение шансов тяжёлого течения COVID-19 было в 5,06 раза больше у пациентов, которые не принимают АРТ.

Несмотря на то что приведённые факторы риска повышают вероятность неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 и продвинутой ВИЧ-инфекцией в достаточно большое число раз, при проведении многофакторного анализа сочетание этих факторов не увеличивало значимости предсказательной модели. В связи с этим в неё вошёл только фактор «число CD4+ лимфоцитов менее 50 кл/мкл».

В опубликованной в настоящий момент литературе отсутствуют данные о том, с какой частотой встречаются и какой вклад в неблагоприятный исход COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией вносят оппортунистические инфекции. В данном исследовании установлено, что пациенты с COVID-19 и ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний имели от 1 до 7 сопутствующих оппортунистических заболеваний и в 81% случаев отмечалось сочетанное поражение лёгких другими инфекционными агентами. Были выявлены сопутствующие заболевания и оппортунистические инфекции, которые достоверно повышают вероятность летального исхода у пациентов с COVID-19 и ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний: саркома Капоши, пневмоцистная пневмония, цитомегаловирусная инфекция с поражением лёгких, энцефалит неуточнённый и др. Наличие этих заболеваний увеличивало риск неблагоприятного исхода в 3,17, 2,74, 2,56 и 2,32 раз соответственно. Аналогично с факторами риска, связанными с ВИЧ-инфекцией, в предсказательную модель вошли факторы, которые повысили её прогностическую ценность, — цитомегаловирусная инфекция с поражением лёгких и энцефалит неуточнённый.

В лабораторные данные прогностической модели были включены факторы «повышение уровня лактатдегидрогеназы и фибриногена выше верхнего порога референсного значения» и «уровень мочевины сыворотки крови». Лактатдегидрогеназа широко присутствует в цитоплазме и митохондриях различных тканей и является ключевым ферментом в процессе гликолиза, который может приводить к повреждению клеток тканей. Многие патологические состояния, включая некоторые инфекции, печёночный фиброз, острый инфаркт миокарда и злокачественные опухоли, могут вызывать повышение уровня и активности лактатдегидрогеназы [16]. Возможный механизм заключается в том, что во время воспаления в условиях гипоксии осуществляется переход на анаэробный гликолиз и вырабатываемый в этом процессе аденозинтрифосфат активирует макрофаги, что высвобождает большое количество медиаторов воспаления [17]. Фибриноген является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также представляет собой белок острой фазы, уровень которого может увеличиваться в ответ на инфекции и другие стрессовые события [18]. Уровень мочевины как отражение интенсивности катаболических процессов в результате инфекции используется с 2003 года в самой известной шкале оценки тяжести пневмонии — CURB-65 [19].

Примечательно, что уровень С-реактивного белка имел достоверные различия среди выживших пациентов с COVID-19 и продвинутой ВИЧ-инфекцией и пациентов с летальным исходом, однако не вошёл в многофакторный анализ, поскольку при его добавлении предсказательная ценность прогностической модели не возрастала.

Возраст пациентов, как наиболее часто указываемый в исследованиях фактор риска неблагоприятного исхода COVID-19, для пациентов с COVID-19 и продвинутой ВИЧ-инфекцией в нашем исследовании не играл роль фактора риска, несмотря на то, что в исследовании был представлен довольно широкий возрастной спектр — от 21 года до 76 лет. Также не было получено данных о вкладе «классических» сопутствующих заболеваний — факторов риска (ожирения, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний) в связи с небольшим количеством пациентов с такими диагнозами.

### Ограничения исследования

Исследование проведено в одном клиническом центре и сфокусировано на узкой группе пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний, так как эти пациенты являются особой группой с высоким риском неблагоприятного исхода COVID-19, что не даёт возможности экстраполировать эти данные на всех пациентов с ВИЧ-инфекцией и COVID-19.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для оценки практической значимости полученной прогностической модели был рассчитан прогноз для имеющихся данных и построена ROC-кривая. Площадь под кривой составила 90,9%, что подтверждает точность прогнозирования, имеющую практическую значимость. Созданная прогностическая модель 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 решить вопрос о необходимости госпитализации в общее отделение или отделение интенсивной терапии и спланировать адекватные терапевтические мероприятия.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

**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 и Е.В. Волчкова — идея исследования и разработка его дизайна; А.Н. Герасимов — разработка дизайна исследования с использованием математических моделей, статистическая обработка материалов, написание статьи; А.Э. Цыганкова, А.А. Приваленко и Д.В. Баймухамбетова — обработка архивных историй болезни, подбор и анализ литературных источников, статистическая обработка и анализ полученных данных, написание статьи; В.А. Бахтина и В.А. Хабудаев — подбор и одобрение клинического материала исследования в соответствии с этическими нормами; Е.В. Волчкова — редактирование и одобрение финальной версии рукописи.

## 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 and E.V. Volchkova — study concept and design; A.N. Gerasimov — study design mathematical modelling, statistical data processing, draft manuscript preparation; A.E. Tsygankova, A.A. Privalenko and D.V. Baimukhambetova — patient medical records collection from archive, selection and analysis of publications, statistical data processing and analysis, draft manuscript preparation; V.A. Bakhtina and V.A. Khabudaev — selection and approval of clinical data in conformity with Ethical Standards; E.V. Volchkova — manuscript proofreading and editing.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

**1.** Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS): Standardising the assessment of acuteillness severity in the NHS. London : RCP, 2012.

**2.** Zheng Z., Peng F., Xu B., et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis // J Infect. 2020. Vol. 81, N 2. P. e16–e25. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021

**3.** Zhou Y., Zhang Z., Tian J., Xiong S. Risk factors associated with disease progression in a cohort of patients infected with the 2019 novel coronavirus // Ann Palliat Med. 2020. Vol. 9, N 2. P. 428–436. doi: 10.21037/apm.2020.03.26

**4.** Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версии 3–18 // Министерство здравоохранения Российской Федерации [интернет]. Режим доступа: https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19.

**5.** Wynants L., Van Calster B., Collins G.S., et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of COVID-19: systematic review and critical appraisal // BMJ. 2020. Vol. 369. P. m1328. doi: 10.1136/bmj.m1328

**6.** Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 758н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)» [интернет]. Режим доступа: https://minzdrav.gov.ru/documents/8837-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-

federatsii-ot-9-noyabrya-2012-g-758n-ob-utverzhdenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-bolezni-vyzvannoy-virusom-immunodefitsita-cheloveka-vich-infektsii.

**7.** 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

**8.** Chen R., Liang W., Jiang M., et al. Risk Factors of Fatal Outcome in Hospitalized Subjects With Coronavirus Disease 2019 From a Nationwide Analysis in China // Chest. 2020. Vol. 158, N 1. P. 97–105. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.010

**9.** Нагибина М.В., Смирнов Н.А., Бессараб Т.П., и др. Анализ течения и исходов COVID-19 у ВИЧ-инфицированных пациентов по данным инфекционного стационара города Москвы // Клиническая медицина. 2023. Т. 101, № 2-3. С. 93–100. doi: 10.30629/0023-2149-2023-101-2-3-93-100

**10.** Dandachi D., Geiger G., Montgomery M.W., et al. Characteristics, Comorbidities, and Outcomes in a Multicenter Registry of Patients With Human Immunodeficiency Virus and Coronavirus Disease 2019 // Clin Infect Dis. 2021. Vol. 73, N 7. P. e1964–e1972. doi: 10.1093/cid/ciaa1339

**11.** Yendewa G.A., Perez J.A., Schlick K., Tribout H., McComsey G.A. Clinical Features and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 Among People With Human Immunodeficiency Virus in the United States: A Multicenter Study From a Large Global Health Research Network (TriNetX) // Open Forum Infect Dis. 2021. Vol. 8, N 7. P. ofab272. doi: 10.1093/ofid/ofab272

**12.** Danwang C., Noubiap J.J., Robert A., Yombi J.C. Outcomes of patients with HIV and COVID-19 co-infection: a systematic review and meta-analysis // AIDS Res Ther. 2022. Vol. 19, N 1. P. 3. doi: 10.1186/s12981-021-00427-y

**13.** Geretti A.M., Stockdale A.J., Kelly S.H., et al. Outcomes of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Related Hospitalization Among People With Human Immunodeficiency Virus (HIV) in the ISARIC World Health Organization (WHO) Clinical Characterization Protocol (UK): A Prospective Observational Study // Clin Infect Dis. 2021. Vol. 73, N 7. P. e2095–e2106. doi: 10.1093/cid/ciaa1605

**14.** Kassanjee R., Davies M.A., Ngwenya O., et al. COVID-19 among adults living with HIV: correlates of mortality among public sector healthcare users in Western Cape, South Africa // J Int AIDS Soc. 2023. Vol. 26, N 6. P. e26104. doi: 10.1002/jia2.26104

**15.** Sun J., Jiang R., Shao Y., et al. Antiretroviral therapy-naïve people living with HIV tend to have more severe symptoms of COVID-19 // Chin Med J (Engl). 2023. Vol. 136, N 22. P. 2753–2755. doi: 10.1097/CM9.0000000000002902

**16.** Marmorino F., Salvatore L., Barbara C., et al. Serum LDH predicts benefit from bevacizumab beyond progression in metastatic colorectal cancer // Br J Cancer. 2017. Vol. 116, N 3. P. 318–323. doi: 10.1038/bjc.2016.413

**17.** Lu J., Wei Z., Jiang H., et al. Lactate dehydrogenase is associated with 28-day mortality in patients with sepsis: a retrospective observational study // J Surg Res. Vol. 228. P. 314–321. doi: 10.1016/j.jss.2018.03.035

**18.** Gulhar R., Ashraf M.A., Jialal I. Physiology, Acute Phase Reactants. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2024. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519570.

**19.** Lim W.S, van der Eerden M.M., Laing R., et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study // Thorax. 2003. Vol. 58, N 5. P. 377–382. doi: 10.1136/thorax.58.5.377

## REFERENCES

**1.** Royal College of Physicians. *National Early Warning Score (NEWS): Standardising the assessment of acuteillness severity in the NHS.* London: RCP; 2012.

**2.** Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):e16–e25. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021

**3.** Zhou Y, Zhang Z, Tian J, Xiong S. Risk factors associated with disease progression in a cohort of patients infected with the 2019 novel coronavirus. *Ann Palliat Med*. 2020;9(2):428–436. doi: 10.21037/apm.2020.03.26

**4.** Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versii 3–18. *Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii*. [Internet]. (In Russ). Available at: https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19.

**5.** Wynants L, Van Calster B, Collins GS, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of COVID-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ*. 2020;369:m1328. doi: 10.1136/bmj.m1328

**6.** *Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 9 noyabrya 2012 g. № 758n "Ob utverzhdenii standarta spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi pri bolezni, vyzvannoi virusom immunodefitsita cheloveka (VICh-infektsii)"* [Internet]. (In Russ). Available at: https://minzdrav.gov.ru/documents/8837-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-9-noyabrya-2012-g-758n-ob-utverzhdenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-bolezni-vyzvannoy-virusom-immunodefitsita-cheloveka-vich-infektsii.

**7.** 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

**8.** Chen R, Liang W, Jiang M, et al. Risk Factors of Fatal Outcome in Hospitalized Subjects With Coronavirus Disease 2019 From a Nationwide Analysis in China. *Chest.* 2020;158(1):97–105. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.010

**9.** Nagibina MV, Smirnov NA, Bessarab TP, et al. Analysis of the course and outcomes of COVID-19 in HIV infected patients according to the infectious diseases' hospital of Moscow. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2023;101(2-3):93–100. (In Russ). doi: 10.30629/0023-2149-2023-101-2-3-93-100

**10.** Dandachi D, Geiger G, Montgomery MW, et al. Characteristics, Comorbidities, and Outcomes in a Multicenter Registry of Patients With Human Immunodeficiency Virus and Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2021;73(7):e1964–e1972. doi: 10.1093/cid/ciaa1339

**11.** Yendewa GA, Perez JA, Schlick K, Tribout H, McComsey GA. Clinical Features and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 Among People With Human Immunodeficiency Virus in the United States: A Multicenter Study From a Large Global Health Research Network (TriNetX). *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(7):ofab272. doi: 10.1093/ofid/ofab272

**12.** Danwang C, Noubiap JJ, Robert A, Yombi JC. Outcomes of patients with HIV and COVID-19 co-infection: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Res Ther.* 2022;19(1):3. doi: 10.1186/s12981-021-00427-y

**13.** Geretti AM, Stockdale AJ, Kelly SH, et al. Outcomes of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Related Hospitalization Among People With Human Immunodeficiency Virus (HIV) in the ISARIC World Health Organization (WHO) Clinical Characterization Protocol (UK): A Prospective Observational Study. *Clin Infect Dis.* 2021;73(7): e2095–e2106. doi: 10.1093/cid/ciaa1605

**14.** Kassanjee R, Davies MA, Ngwenya O, et al. COVID-19 among adults living with HIV: correlates of mortality among public sector healthcare users in Western Cape, South Africa. *J Int AIDS Soc.* 2023;26(6):e26104. doi: 10.1002/jia2.26104

**15.** Sun J, Jiang R, Shao Y, et al. Antiretroviral therapy-naïve people living with HIV tend to have more severe symptoms of COVID-19. *Chin Med J (Engl).* 2023;136(22):2753–2755. doi: 10.1097/CM9.0000000000002902

**16.** Marmorino F, Salvatore L, Barbara C, et al. Serum LDH predicts benefit from bevacizumab beyond progression in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2017;116(3):318–323. doi: 10.1038/bjc.2016.413

**17.** Lu J, Wei Z, Jiang H, et al. Lactate dehydrogenase is associated with 28-day mortality in patients with sepsis: a retrospective observational study. *J Surg Res.* 2018;228:314–321. doi: 10.1016/j.jss.2018.03.035

**18.** Gulhar R, Ashraf MA, Jialal I. Physiology, Acute Phase Reactants. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519570.

**19.** Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003;58(5): 377–382. doi: 10.1136/thorax.58.5.377

## ОБ АВТОРАХ

*** Цыганкова Анна Эдуардовна**;
адрес: Россия, 105187, Москва, ул. Вольная д. 28/4, к. 1;
ORCID: 0000-0003-3766-1868;
eLibrary SPIN: 6583-0476;
e-mail: anna.tsygankova.inf@gmail.com

**Чуланов Владимир Петрович**, д.м.н., профессор;
ORCID: 0000-0001-6303-9293;
eLibrary SPIN: 2336-4545;
e-mail: vladimir.chulanov@rcvh.ru

**Герасимов Андрей Николаевич**, д.ф.-м.н., доцент;
ORCID: 0000-0003-4549-7172;
eLibrary SPIN: 4742-1459;
e-mail: andr-gerasim@yandex.ru

**Волчкова Елена Васильевна**, д.м.н., профессор;
ORCID: 0000-0003-4581-4510;
eLibrary SPIN: 3342-4681;
e-mail: antononina@rambler.ru

**Приваленко Антон Алексеевич**;
ORCID: 0009-0001-4827-1673;
e-mail: antochka001@mail.ru

**Бахтина Виктория Александровна**, к.м.н.;
ORCID: 0000-0001-6065-2922;
eLibrary SPIN: 9446-5319;
e-mail: dom-167@mail.ru

**Хабудаев Владимир Анатольевич**, к.м.н.;
e-mail: ioikb@ioikb.ru

**Баймухамбетова Дина Владимировна**;
ORCID: 0000-0002-5518-9301;
eLibrary SPIN: 9039-7431;
e-mail: dbaimukhambietova@bk.ru

## AUTHORS' INFO

*** Anna E. Tsygankova**, MD;
address: 28/4, 1 Volnaya street, 105187 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0003-3766-1868;
eLibrary SPIN: 6583-0476;
e-mail: anna.tsygankova.inf@gmail.com

**Vladimir P. Chulanov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0001-6303-9293;
eLibrary SPIN: 2336-4545;
e-mail: vladimir.chulanov@rcvh.ru

**Andrey N. Gerasimov**, Dr. Sci. (Phys.-Math.), Associate Professor;
ORCID: 0000-0003-4549-7172;
eLibrary SPIN: 4742-1459;
e-mail: andr-gerasim@yandex.ru

**Elena V. Volchkova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0003-4581-4510;
eLibrary SPIN: 3342-4681;
e-mail: antononina@rambler.ru

**Anton A. Privalenko**;
ORCID: 0009-0001-4827-1673;
e-mail: antochka001@mail.ru

**Viktoriya A. Bakhtina**, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0001-6065-2922;
eLibrary SPIN: 9446-5319;
e-mail: dom-167@mail.ru

**Vladimir A. Khabudaev**, MD, Cand. Sci. (Med.);
e-mail: ioikb@ioikb.ru

**Dina V. Baimukhambetova**;
ORCID: 0000-0002-5518-9301;
eLibrary SPIN: 9039-7431;
e-mail: dbaimukhambietova@bk.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author