



Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией и предикторы неблагоприятного исхода в условиях стационара

Н.Д. УРУШАДЗЕ¹, Н.Ю. ПШЕНИЧНАЯ², Л.Е. ПАРОЛИНА¹, И.А. ЛИЗИНФЕЛЬД¹, И.А. ВАСИЛЬЕВА¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» Минздрава России, Москва, РФ

² Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявление особенностей течения COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией и факторов риска неблагоприятного исхода у них.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное обсервационное исследование пациентов с COVID-19 независимо от ВИЧ-статуса, госпитализированных в стационар.

Результаты. У пациентов с ВИЧ-инфекцией наблюдалось более тяжелое течение COVID-19, включая более обширное поражение легочной ткани и тяжелую степень дыхательной недостаточности. У пациентов с ВИЧ-инфекцией чаще встречалась одышка. По результатам лабораторных анализов отмечался пониженный противовирусный иммунный ответ, признаки анемии и поражения печени, а также склонность к тромбообразованию. При построении прогностической модели логистической регрессии у пациентов с COVID-19 и ВИЧ-инфекцией было выявлено, что риск наступления неблагоприятного исхода был связан с такими факторами, как снижение относительного количества лимфоцитов и уровня общего белка в периферической крови на момент госпитализации.

Выводы. Учитывая повышенный риск тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19 при сочетании с ВИЧ-инфекцией, у этих пациентов необходимо контролировать симптомы дыхательной недостаточности, и при их появлении принимать решение о госпитализации на более ранних сроках болезни.

Ключевые слова: COVID-19, ВИЧ-инфекция, тяжесть течения, предикторы летального исхода.

Для цитирования: Урушадзе Н.Д., Пшеничная Н.Ю., Паролина Л.Е., Лизинфельд И.А., Васильева И.А. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией и предикторы неблагоприятного исхода в условиях стационара // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 6. – С. 98–107. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-98-107>

The Novel Coronavirus Infection of COVID-19 in HIV Positive Patients and Predictors of an Unfavorable Outcome in In-Patient Settings

N.D. URUSHADZE¹, N.YU. PSHENICHNAYA², L.E. PAROLINA¹, I.A. LIZINFELD¹, I.A. VASILYEVA¹

¹ National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

² Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to identify specific features of the COVID-19 course in HIV positive patients and risk factors for unfavourable outcomes in such patients.

Subjects and Methods. Patients with COVID-19 regardless of their HIV status admitted to hospital were enrolled in a retrospective observational study.

Results. HIV positive patients experienced a more severe course of COVID-19 including more extensive lung tissue damage and severe respiratory failure. Shortness of breath was more common of patients with HIV infection. Laboratory tests revealed a decreased antiviral immune response, signs of anemia and liver damage, and a tendency to develop blood clots. When developing a prognostic logistic regression model in patients with COVID-19 and HIV infection, it was revealed that the risk of an unfavorable outcome was associated with such factors as a decrease in the relative number of lymphocytes and level of total protein in peripheral blood at the moment of admission to hospital.

Conclusions. Given the elevated risk of a severe course and unfavorable outcome of COVID-19 in case of concurrent HIV infection, it is necessary to monitor symptoms of respiratory failure in these patients, and if they appear, make a decision about hospitalization at an earlier stage of the disease.

Key words: COVID-19, HIV infection, severity, predictors of a lethal outcomes.

For citation: Urushadze N.D., Pshenichnaya N.Yu., Parolina L.E., Lizinfeld I.A., Vasilyeva I.A. The novel coronavirus infection of COVID-19 in HIV positive patients and predictors of an unfavorable outcome in in-patient settings. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 6, pp. 98–107. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-98-107>

Для корреспонденции:

Урушадзе Наталья Дмитриевна
E-mail: nataliu98@mail.ru

Correspondence:

Natalia D. Urushadze
Email: nataliu98@mail.ru

Введение

Вспышка COVID-19, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, привела к одной из самых разрушительных пандемий в истории человечества [9]. По состоянию на 15 января 2024 г. во всем мире зарегистрировано около 702 миллионов подтвержденных случаев заболевания и почти 7 миллионов смертей [21]. Благодаря созданию и применению вакцин от COVID-19 и лучшему пониманию методов лечения, общая смертность от COVID-19 составила 0,99% [21]. Однако население с ослабленным иммунитетом подвергается повышенному риску неблагоприятного исхода заболевания. ВИЧ вызывает у человека иммунодепрессию за счет истощения клеток CD4, тем самым снижая способность организма противостоять бактериальной, грибковой, паразитарной и вирусной инфекциям, в том числе SARS-CoV-2 [12, 20]. Уязвимость к инфекции, в том числе оппортунистической инфекции, возрастает при прогрессировании иммуносупрессии, если пациент не принимает антиретровирусную терапию (АРТ) [13, 18]. В то же время у ВИЧ-позитивных лиц при длительном приеме АРТ больше шансов заболеть различными хроническими заболеваниями, такими как гипертония, чем у ВИЧ-негативной популяции, что ухудшает их прогноз при развитии COVID-19. Информация о связи ВИЧ-инфекции с неблагоприятными исходами при COVID-19 в настоящее время противоречива [8, 14, 15, 17].

Цель исследования

Выявление у пациентов с ВИЧ-инфекцией особенностей течения COVID-19 и факторов неблагоприятного ее исхода.

Материалы и методы

Было проведено ретроспективное обсервационное исследование с анализом историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу COVID-19 в период с января 2021 г. по декабрь 2022 г., когда в России наблюдалась циркуляция геновариантов SARS-CoV-2 дельта и омикрон [19]. Критерии включения пациентов в исследование: лабораторное подтверж-

дение COVID-19, возраст 18-69 лет, наличие или отсутствие ВИЧ-инфекции. У всех пациентов COVID-19 была подтверждена в соответствии с актуальной версией временных методических рекомендаций Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» (выявление РНК SARS-CoV-2 с применением МАНК, антигенов коронавируса с применением иммунохимических или иммунохроматографических методов, IgA, IgM и IgG к SARS-CoV-2 с применением иммунохимических методов). Возраст 70 лет и старше был исключен как известный предиктор неблагоприятного исхода COVID-19 [6, 2]. Критериями не включения пациентов в исследование являлись: наличие туберкулеза, микобактериоза, других инфекционных заболеваний, кроме ВИЧ-инфекции и COVID-19.

Из историй болезни в базу данных для проведения анализа вносились сведения о состоянии пациента при поступлении в стационар, симптомы, характеризующие тяжесть течения COVID-19, результаты физикального и лабораторно-инструментальных исследований: лучевой диагностики (рентгенография, компьютерная томография), общий анализ крови, стандартные биохимические показатели, коагулограмма. В связи с целесообразностью назначения того или иного метода исследования, в зависимости от степени тяжести состояния для некоторых лабораторных показателей количество пациентов (*n*), охваченных соответствующим методом, может отличаться.

В соответствии с критериями включения/не включения были отобраны 123 пациента, из которых сформированы: группа COVID-19 – 73 пациента с COVID-19 (ВИЧ-негативные) и группа COVID-19/ВИЧ+ – 50 пациентов с COVID-19 (ВИЧ-позитивные). В обеих группах женщин было больше, чем мужчин, и имелась статистически значимая разница по числу женщин в группах (в группе COVID-19 было 56/73 (76,7%) женщин, а в группе COVID-19/ВИЧ+ – 28/50 (57,1%), $p=0,022$). При сравнении групп по возрасту не было статистически значимых различий ($p=0,981$). Медианы возраста пациентов в группах COVID-19/ВИЧ+ и COVID-19 составили 38 (Q1–Q3: 35–45) и 40 (Q1–Q3: 32,3–52,5) лет соответственно.

У пациентов группы COVID-19/ВИЧ+ были следующие стадии ВИЧ-инфекции: у 35 (70,0%) – 4 (А-В) стадия, у 7 (14,0%) – стадия СПИДа, у 3 (6,0%) – 3 стадия, у 5 (10%) – стадия не отражена в истории болезни.

Для выявления предикторов неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией группа COVID-19/ВИЧ+ была разделена на две подгруппы в зависимости от исхода во время госпитализации: 32 пациента выписались с улучшением и 18 – умерли. В группе COVID-19 летальности не было, все 79 пациентов выписались с улучшением состояния.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы SPSS Statistics Base 26.0. Нормальность распределения была проверена с помощью теста Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Межгрупповые различия количественных переменных оценивались с помощью t-критерия Стьюдента при нормальном распределении и с помощью U-критерия Манна-Уитни при распределении, отличном от нормального. Переменные описывались с помощью медианы (Me), квартилей (Q1-Q3) и интерквартильного размаха (IQR). Сравнительный анализ категориальных переменных был выполнен с применением критерия χ^2 либо точного теста Фишера. Значение p менее 0,05 считалось статистически значимым. Для оценки степени влияния факторов на исход болезни было рассчитано отношение шансов (ОШ). ОШ считали статистически значимым, если 95% доверительный интервал не включал единицу. Для построения прогностической модели использовался метод бинарной логистической регрессии.

Результаты

Была выявлена сопоставимость групп по числу сопутствующих заболеваний: более трех комор-

бидных состояний наблюдалось у 26 (35,6%) пациентов группы COVID-19, и у 24 (48,0%) группы COVID-19/ВИЧ+ ($p=0,136$). При анализе структуры сопутствующих заболеваний выявлены различия в группах по следующим нозологиям (рис. 1):

- 1) Артериальная гипертензия ($p=0,001$), хронический бронхит ($p=0,002$) и сахарный диабет ($p<0,001$) встречались статистически значимо чаще в группе COVID-19;
- 2) Гепатит ($p<0,001$) и анемия ($p=0,002$) встречались статистически значимо чаще в группе COVID-19/ВИЧ+.

При сравнении групп по продолжительности COVID-19 до госпитализации получены статистически значимые различия ($p=0,041$): пациенты из группы COVID-19/ВИЧ+ поступали в стационар на более поздних сроках болезни, чем из группы COVID-19 (медианы составили 7 дней (Q1-Q3: 3,0-9,0) и 5 дней (Q1-Q3: 3,0-19,0) соответственно).

При анализе степени тяжести течения COVID-19 в группах были выявлены статистически значимые различия по большей распространенности легкого ($p=0,001$) и среднетяжелого ($p<0,001$) вариантов течения в группе COVID-19 и тяжелого – в группе COVID-19/ВИЧ+ ($p=0,001$) (табл. 1).

Таблица 1. Степень тяжести течения COVID-19 в изучаемых группах

Table 1. Severity of COVID-19 in the studied groups

Степень тяжести COVID-19	Группы				p между группами
	COVID-19 (n=73)		COVID-19/ВИЧ+ (n=50)		
	абс.	%	абс.	%	
Легкая (1)	10	13,7	3	6,0	<0,001
Средняя (2)	57	78,1	26	52,0	<0,001
p внутри группы	p ₁₋₃ = 0,001; p ₂₋₃ < 0,001		p _{3-1,2} = 0,001		–
Тяжелая (3)	6	8,2	21	42,0	<0,001

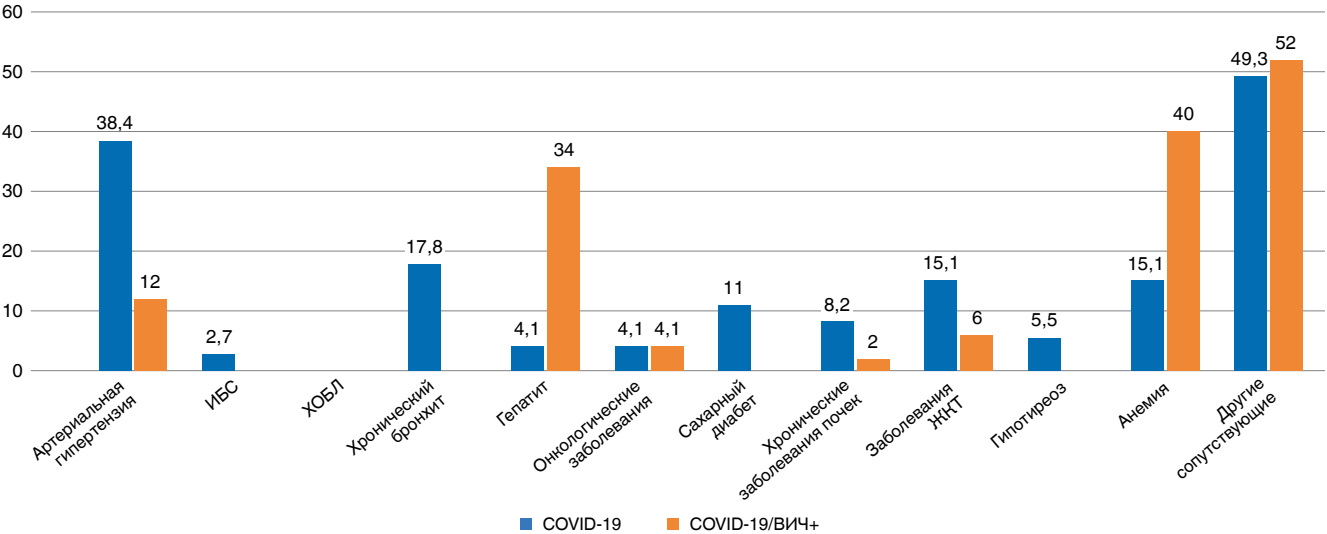


Рис. 1. Структура сопутствующих заболеваний в группах (%)

Fig. 1. Structure of concomitant diseases in groups (%)

Для визуализации объема и характера поражения легких пациентам проводились рентгенография органов грудной клетки (Р ОГК) и/или компьютерная томография (КТ ОГК). При КТ ОГК использовалась градация: КТ0 – отсутствие поражения легких, КТ1 – 0-25% поражения, КТ2 – 25-50%, КТ3 – 50-75%, КТ4 – 75-100% поражения. КТ-исследование было проведено 70/73 (96%) пациентам из группы COVID-19 и 42/50 (84%) – из группы COVID-19/ВИЧ+. При сравнении степени поражения легких между группами были получены статистически значимые различия ($p<0,016$), обусловленные более высокой распространенностью КТ0 среди больных в группе COVID-19 ($p=0,04$). При этом наибольший объем поражения легочной ткани (КТ4) отмечался у 4/42 (9,5%) пациентов, все из группы COVID-19/ВИЧ+.

Оценка степени дыхательной недостаточности (ДН) во время госпитализации (по худшему показателю) в группе COVID-19 и группе COVID-19/ВИЧ+ была следующей: ДН 1 степени – у 36 (49,3%) против 16 (32,0%) пациентов, ДН 2 – у 6 (8,2%) против 14 (28,0%), ($p=0,003$), ДН 3 – 0 пациентов против 7 (14,3%) ($p<0,01$) соответственно.

При оценке уровня насыщения крови кислородом при поступлении (табл. 2) не было обнаружено статистически значимых различий между показателями двух групп ($p=0,110$).

Таблица 2. Оценка уровня насыщения крови кислородом при поступлении, %

Table 2. Results of blood saturation testing upon admission

	Группы				<i>p</i>
	COVID-19 (<i>n</i> =73)		COVID-19/ВИЧ+ (<i>n</i> =50)		
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
SpO ₂	97	95-98	95	94-97,5	0,110

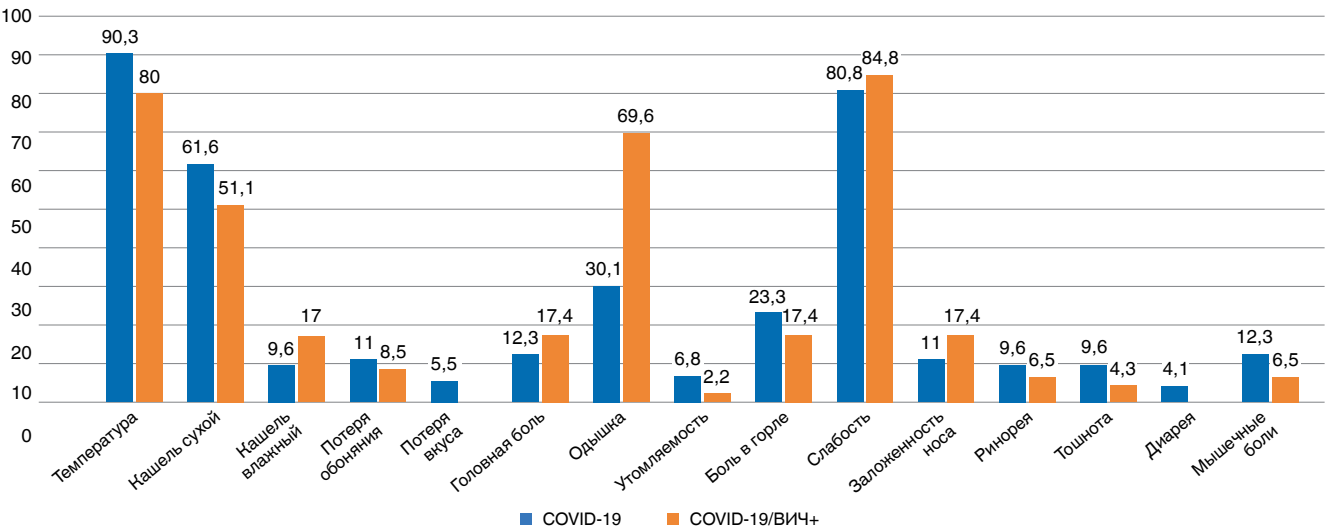


Рис. 2. Частота развития симптомов COVID-19 в группах (%)

Fig. 2. Incidence of the COVID-19 symptoms in the groups (%)

Учитывая, что в структуре сопутствующих заболеваний у пациентов в группе COVID-19/ВИЧ+ часто встречалась анемия, было проведено сравнение ее с другими проявлениями (между пациентами данной группы с анемией и без нее). Установлено: анемия не связана со степенью тяжести COVID-19 ($p=0,161$), объемом поражения легких по КТ ОГК ($p=0,668$), наличием дыхательной недостаточности ($p=0,287$), уровнем насыщения кислородом крови ($p<0,699$).

При сравнении характеристик функционального состояния пациентов при поступлении (частота дыхательных движений (ЧДД), систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление, частота сердечных сокращений (ЧСС)) между группами были обнаружены статистически значимые различия только по ЧСС ($p=0,001$) – в группе COVID-19/ВИЧ+ пульс был ниже, чем в группе COVID-19 (Me = 82,0; Q1-Q3: 73,0-88,5) и 90,0 (Q1-Q3: 85,0-96,0) соответственно).

Была проведена оценка частоты наиболее характерных для COVID-19 симптомов в группах (рис. 2). Статистически значимые различия получены только для одышки, которая чаще встречалась в группе COVID-19/ВИЧ+ ($p<0,001$, ОШ: 5,3; ДИ: 2,4-11,8).

Анализ результатов лабораторных показателей между группами проводился в 2 этапа: на первом этапе сравнивались фактические значения (табл. 3), на втором – для показателей, у которых были статистически значимые различия, оценивалась разница в частоте пациентов, имевших отклонения от референсных значений (табл. 4).

Общий анализ крови. На первом этапе обнаружены статистически значимые различия: в группе COVID-19/ВИЧ+ средние показатели количества эритроцитов, гемоглобина, относительное содержание лимфоцитов были ниже, чем в группе COVID-19, а относительное число нейтрофилов

Таблица 3. Данные лабораторных исследований в группах
Table 3. Results of laboratory testing in the groups

Лабораторные показатели	Группы				p
	COVID-19		COVID-19/ВИЧ+		
	Me (n)	Q1-Q3	Me (n)	Q1-Q3	
Общий анализ крови					
Эритроциты, *10 ¹² /л	4,5 (72)	4,1-4,7	3,9 (48)	3,4-4,3	<0,001
Гемоглобин, г/л	131,0 (72)	122,2-141,0	113,0 (49)	99,0-128,0	<0,001
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	6,4 (72)	4,5-8,8	6,5 (49)	5,3-9,9	0,513
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	185,5 (72)	139,5-237,7	194,0 (48)	126,0-291,7	0,195
Нейтрофилы, %	70,7 (71)	60,0-70,7	82,1 (46)	68,8-88,5	<0,001
Лимфоциты, %	19,6 (71)	13,0-28,0	10,1 (44)	7,1-21,0	<0,001
Моноциты, %	7,5 (71)	4,8-13,6	5,9 (44)	3,9-8,9	0,080
СОЭ, мм/ч	25,0 (21)	16,0-33,0	57,0 (40)	32,0-82,0	<0,001
Биохимический анализ крови					
Мочевина, ммоль/л	4,6 (67)	3,3-6,4	6,3 (48)	4,0-8,1	0,021
Креатинин, ммоль/л	68,0 (73)	58,5-78,5	81,0 (48)	71,2-95,5	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (66)	4,8-6,8	5,8 (49)	4,9-7,0	0,799
АЛТ, Ед/л	21,5 (72)	13,0-42,5	26,3 (48)	16,2-40,9	0,302
АСТ, Ед/л	26,0 (72)	19,0-44,7	42,1 (48)	30,9-55,8	0,001
Билирубин общий	8,0 (70)	6,0-11,2	8,4 (46)	4,4-11,3	0,868
Общий белок, г/л	69,0 (68)	65,0-71,0	67,6 (45)	62,3-75,6	0,727
Ферритин, мкг/л	155,0 (46)	67,0-335,7	292,7 (23)	128,9-1237,0	0,018*
СРБ, мг/л	37,0 (59)	8,0-88,0	38,5 (45)	6,5-73,3	0,740
Na, ммоль/л	136,0 (65)	133,0-139,0	137,7 (39)	133,0-140,1	0,314
K, ммоль/л	3,8 (64)	3,4-4,2	4,2 (39)	3,9-4,8	<0,001
Коагулограмма					
АЧТВ, сек	32,9 (68)	29,0-37,1	32,1 (48)	28,1-35,2	0,329
ПТВ, сек	13,8 (49)	12,5-15,1	12,4 (34)	11,4-12,9	<0,001
ПТИ, %	0 (0)	0	91,0 (9)	83,0-95,5	-
МНО	1,2 (33)	1,1-1,3	1,1 (45)	0,9-1,2	0,004
Фибриноген, г/л	4,7 (68)	3,9-5,4	4,4 (48)	3,5-5,9	0,855
D-димер, нг/л	289,7 (33)	153,7-719,0	485,0 (25)	176,3-1406,9	0,236
Прокальцитонин					
Прокальцитонин, нг/мл	0,093 (20)	0,034-0,148	0,0 (12)	0,0-0,970	0,182

и СОЭ выше (табл. 3). Необходимо отметить, что показатель СОЭ в группе COVID-19 имелся лишь у 21/73 (28,7%) пациента (табл. 3).

На втором этапе были выявлены статистически значимые различия, так, в группе COVID-19/ВИЧ+ было больше пациентов с отклонениями в анализах: снижение количества эритроцитов ($p<0,001$), гемоглобина ($p<0,001$), относительного содержания лимфоцитов ($p=0,008$) и повышение относительного содержания нейтрофилов ($p=0,022$), чем в группе COVID-19. Частота превышения показателя СОЭ в обеих группах не различалась ($p=0,320$) (табл. 4).

Биохимический анализ крови. На первом этапе были обнаружены статистически значимые раз-

личия: в группе COVID-19/ВИЧ+ в крови медиана уровня мочевины, креатинина, АСТ, ферритина, калия была выше, чем в группе COVID-19 (табл. 3).

Второй этап подтвердил некоторые различия: в группе COVID-19/ВИЧ+ было больше пациентов с повышением концентрации мочевины ($p=0,025$), АСТ ($p=0,023$) и калия ($p=0,011$) по сравнению с группой COVID-19. Частота пациентов с превышением нормы ферритина в обеих группах не различалась ($p=0,136$). Пациенты с повышенным креатинином чаще встречались в группе COVID-19 (табл. 4).

Коагулограмма. Первый этап. Обнаружены статистически значимые различия: в группе

Таблица 4. Описание групп по частоте отклонения от референсных значений результатов лабораторных исследований
Table 4. Description of the groups according to abnormal results of laboratory tests

Показатель (отклонение от РЗ)	Группы		Референсные значения (РЗ)		p
	COVID-19 (n=73)	COVID-19/ВИЧ+ (n=50)			
	Абс. (%)	Абс. (%)	мужчины	женщины	
Эритроциты, *10 ¹² /л (ниже РЗ)	2 (2,8)	16 (33,3)	3,9-5,6	3,5-5,0	<0,001
Гемоглобин, г/л (ниже РЗ)	16 (22,5)	36 (73,5)	130-160	120-140	<0,001
Нейтрофилы, % (выше РЗ)	32 (45,1)	32 (69,6)	47-72		0,022
Лимфоциты, % (ниже РЗ)	34 (47,9)	33 (75,0)	19-37		0,008
СОЭ, мм/ч (выше РЗ)	17 (81,0)	36 (90,0)	2-10	2-15	0,320
Мочевина, ммоль/л (выше РЗ)	9 (13,4)	16 (34,0)	3,2-7,3	2,6-6,7	0,025
Креатинин, ммоль/л (выше РЗ)	8 (11,0)	4 (8,5)	62-115	53-97	0,023
АСТ, Ед/л (выше РЗ)	23 (31,9)	26 (55,3)	10-40	7-35	0,011
Ферритин, мкг/л (выше РЗ)	23 (50,0)	16 (72,7)	20-250	10-120	0,136
Калий, ммоль/л (выше РЗ)	1 (1,6)	2 (5,1)	3,5-5,2		0,006
ПТВ, сек (выше РЗ)	9 (18,4)	1 (2,9)	11-16		0,008
МНО (ниже РЗ)	0 (0,0)	1 (2,2)	0,85-1,35		0,493

COVID-19/ВИЧ+ значение протромбинового времени (ПТВ) было выше, а значение МНО – ниже, чем в группе COVID-19, что свидетельствовало о более высоком риске тромбозов в группе с коинфекцией (табл. 3).

При сравнении групп по частоте отклонения от референсных значений показателей коагулограммы были выявлены статистически значимые различия только в отношении протромбинового времени: несмотря на то, что в целом значения данного показателя были выше в группе пациентов с сочетанной патологией, превышение референсных значений чаще наблюдалось в группе пациентов без ВИЧ (табл. 4).

Далее для определения предикторов неблагоприятного исхода COVID-19/ВИЧ+ был проведен анализ ряда характеристик в подгруппе «умершие» – 18 пациентов и в подгруппе «улучшение» – 32 пациента (выписанных из стационара с улучшением состояния). Данные подгруппы были сопоставимы по полу ($p=0,301$), возрасту ($p=0,287$) и по числу сопутствующих заболеваний ($p=0,837$). По структуре сопутствующих заболеваний также не было обнаружено статистически значимой разницы.

Из всех проверенных показателей статистически значимые различия между подгруппами группы COVID-19/ВИЧ+ были выявлены по:

1. частоте дыхательных движений при поступлении: в подгруппе «умершие» (Ме 23 ($n=18$), Q1-Q3:19,2-23) против (Ме 18 ($n=22$), Q1-Q3 18,0-20,0) в подгруппе «улучшение», $p=0,008$;
2. частоте одышки при поступлении, в подгруппе «умершие» (у 15/18 (93,8%), против 17/32 (56,7%) в подгруппе «улучшение», ОШ 1,6; ДИ 95% 1,2–2,3, $p=0,016$);

3. степени дыхательной недостаточности за время госпитализации. ДН 1 степени встречалась только в подгруппе «улучшение» ($n=16$ (50,0%)), ДН 2 ($n=9$ (50,0%)) и ДН3 ($n=6$ (33,3%)) чаще встречались у пациентов с летальным исходом ($p=0,009$ и 0,003 соответственно).

Статистически значимыми различиями (на момент поступления в стационар) характеризовались следующие лабораторные показатели у пациентов подгруппы «умершие» по сравнению с подгруппой «улучшение»:

1. количество нейтрофилов было выше (Ме 90,4 ($n=18$), Q1-Q3: 81,9-95,2), $p=0,002$;
2. количество лимфоцитов было ниже (Ме 5,4 ($n=18$), Q1-Q3: 2,1-9,9), $p=0,001$;
3. количество моноцитов было ниже (Ме 4,2 ($n=18$), Q1-Q3: 0,7-7,8), $p=0,017$;
4. концентрация мочевины была выше (Ме 9,1 ($n=18$), Q1-Q3: 7,5-13,3), $p=0,002$;
5. концентрация общего белка была ниже (Ме 61,4 ($n=18$), Q1-Q3: 53,5-67,7), $p=0,001$;
6. концентрация ферритина была выше (Ме 918,5 ($n=9$), Q1-Q3: 277,6-1877,3), $p=0,013$;
7. уровень СРБ был выше (Ме 39,4 ($n=18$), Q1-Q3: 16,1-94,6), $p=0,020$;
8. уровень D-димера был выше (Ме 1305,0 ($n=11$), Q1-Q3: 485,0-3679,0), $p=0,013$.

Таким образом, на основании полученных данных установлены факторы, значимые для развития летального исхода при COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией. Исходя из них была построена с использованием метода бинарной логистической регрессии прогностическая модель определения вероятности наступления летального исхода у этой категории пациентов. В нашу прогностическую модель не включена концентрация ферритина и уро-

вень D-димера, так как эти данные были не у всех пациентов. То есть были отобраны и использованы в регрессионной модели (1) 8 предикторов:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$
$$z = 8,54 + 1,65*XA + 0,75*XB - 0,18*XC - 0,30*XD - 0,18*XE + 0,27*XF - 0,15*XG + 0,001*XH, (1)$$

где P – вероятность наступления летального исхода при COVID-19 у больных с ВИЧ-инфекцией, 0 – отсутствие симптомов, 1 – наличие симптомов; XA – одышка (0,1); XB – ЧДД (кол-во/мин), XC – относительное количество нейтрофилов (%), XD – относительное количество лимфоцитов (%), XE – относительное количество моноцитов (%), XF – мочевины (ммоль/л), XG – общий белок (г/л), XH – СРБ (мг/л), e – число Эйлера, математическая константа (примерно равная 2,718).

Методом пошагового отбора факторов по результатам регрессии статистически значимое положительное влияние на вероятность летального исхода при COVID-19 у больных с ВИЧ-инфекцией оказывали следующие характеристики: относительное количество лимфоцитов и концентрация общего белка в сыворотке крови (рис. 3). Окончательная модель логистической регрессии (2) выглядит следующим образом:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$
$$z = 8,54 - 0,12*XA - 0,14*XB, (2)$$

где P – вероятность наступления летального исхода COVID-19 у больных с ВИЧ-инфекцией; XA – относительная количество лимфоцитов (%), XB – общий белок (г/л).

Прогностическая модель была статистически значимой ($p < 0,001$) на основе F-теста. В со-

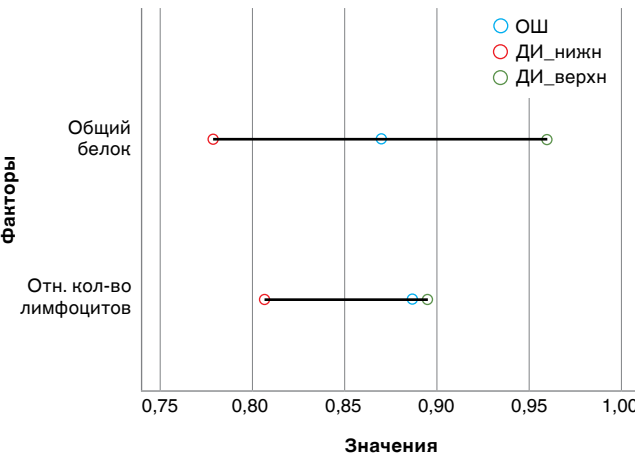


Рис. 3. Диаграмма forest plot с факторами, влияющими на наступление летального исхода
Fig. 3. Forest plot diagram with factors influencing development of a lethal outcome

ответствии с коэффициентом детерминации R^2 Найджела Кирка предикторы, входящие в его состав, составляют 50,2% факторов, влияющих на зависимую переменную. Чувствительность разработанной модели (1) составила 83,3% (15 правильных прогнозов из 18 случаев летальных исходов COVID-19/ВИЧ+), специфичность – 87,5% (28 правильных прогнозов из 32 случаев улучшения состояния COVID-19/ВИЧ).

Заключение и обсуждение

Несмотря на АРТ, пациенты с ВИЧ-инфекцией во всем мире по-прежнему подвергаются значительному риску респираторных инфекций. Доказано, что прогрессирование до тяжелой формы COVID-19 связано с сопутствующими заболеваниями, такими как ожирение, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания [3, 4, 16], однако данные о связанных рисках коинфекции ВИЧ и COVID-19 по-прежнему противоречивы. При этом, крупные популяционные исследования демонстрируют худшие результаты, в то время как небольшие сравнительные исследования показывают лучшие результаты. Более того, процессы, лежащие в основе иммунопатологических изменений в легких и других органах и тканях, обуславливающие взаимодействие с другими оппортунистическими инфекциями (ОИ), остаются в значительной степени неопределенными [23].

Наше исследование согласуется с результатами, полученными в крупных популяционных исследованиях [1, 5, 10, 11] и свидетельствует о нескольких закономерностях.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией наблюдается более тяжелое течение COVID-19 и более частый летальный исход. На это в своем систематическом обзоре и метаанализе также указывают Danwang С. с соавторами (2022 г.) [7] на основе В-мета анализа, скорректированного по возрасту и полу отношения шансов 2-х исследований – многоцентрового Geretti А.М. (2021 г.) [10], включившего 122 пациентов с коинфекцией COVID-19/ВИЧ и 47470 с моноинфекцией COVID-19, и национального из ЮАР [22], в которое вошли 3978 пациентов с коинфекцией COVID-19/ВИЧ и 18330 с COVID-19. В результате анализа Danwang С. с соавторами (2022 г.) получили, что ВИЧ-инфекция связана с повышенным риском неблагоприятного исхода COVID-19 (ОШ = 1,76, 95% CI 1,31-2,35).

При этом тяжесть течения COVID-19 обусловлена более обширным поражением легочной ткани, выявленным с помощью КТ, более тяжелой степенью развивающейся дыхательной недостаточности, а также более частой встречаемостью такого симптома, как одышка. На эти предикторы указывают и другие исследователи [5].

Выявление взаимосвязи ВИЧ-инфекции с летальным исходом от COVID-19 имеет решающее значение для разработки мер своевременной ди-

агностики и рационального лечения COVID-19 у данной группы пациентов. Наше исследование показало, что риск наступления летального исхода при COVID-19 у больных с ВИЧ-инфекцией был связан с такими факторами, как наличие одышки, высокие значения ЧДД, тяжелая степень ДН, повышенное относительное количество нейтрофилов и моноцитов при пониженном количестве лимфоцитов, высокий показатель СРБ, мочевины и сниженного количества общего белка.

В обеих группах наиболее частыми симптомами COVID-19 являлись повышение температуры тела, слабость и наличие сухого кашля. При этом отличительной особенностью группы пациентов с ВИЧ-инфекцией была наиболее часто встречающаяся одышка, которая, как уже было описано выше, связана и с более тяжелым течением заболевания. Учитывая схожесть общей клинической картины COVID-19 в группах пациентов с ВИЧ-инфекцией и без нее и принимая во внимание повышенный риск неблагоприятного исхода у пациентов с коинфекцией, необходимо более настороженно относиться к симптомам, характеризующим нарастающую дыхательную недостаточность у лиц

данной категории, и при их появлении проводить госпитализацию на более ранних сроках болезни для своевременного начала необходимой терапии. К данному выводу также пришли Жумабеков Е. с соавторами (2022 г.) в своем исследовании [1].

Результаты общего анализа крови у больных с коинфекцией указывают на преобладание иммунного ответа против бактериальной инфекции, а не вирусной. Однако при этом следует также учитывать лимфопению, вызванную ВИЧ-инфекцией. Также отмечена более высокая встречаемость анемии и вирусных гепатитов В и С у пациентов с ВИЧ-инфекцией. В исследовании Степановой Е.В., Леоновой О.Н. с соавторами (2021 г.) отмечена особая роль поражения печени и наличия парентеральных гепатитов в утяжелении течения COVID-19 у пациентов с коинфекцией [3]. Также полученные данные указывают на склонность к тромбообразованию в группе COVID-19/ВИЧ по сравнению с группой без ВИЧ-инфекции [11].

Настоящее исследование имело некоторые ограничения. В наш анализ были включены случаи COVID-19 только с третьей и выше стадиями ВИЧ-инфекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жумабеков Е., Дмитровский А., Оспанбекова Н., и др. Факторы риска летальных исходов COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции // *Norwegian Journal of Development of the International Science*. – 2022. – № 77-81. – С. 28-32.
2. Старшинова А.А., Кушнарева Е.А., Малкова А.М., Довгалько И.Ф., Кудлай Д.А. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей // *Вопросы современной педиатрии*. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 123-131.
3. Степанова Е.В., Леонова О.Н., Шеломов А.С., Виноградова Т.Н. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у больных с ВИЧ-инфекцией // *Журнал инфектологии*. – 2021. – Т. 13. – № 2. – С. 61-69.
4. Шепелькевич А.П., Дыдышко Ю.В. Ожирение и сахарный диабет как предикторы неблагоприятных исходов COVID-19 // *Медицинский журнал*. – 2021. – № 1. – С. 36-48.
5. Abuladze L.R., Blokhin I.A., Gonchar A.P., Suchilova M.M., Vladzimirsky A.V., Gomboleviskiy V.A., Balanyuk E.A., Ni O.G., Troshchansky D.V., Reshetnikov R.V. CT imaging of HIV-associated pulmonary disorders in COVID-19 pandemic // *Clinical Imaging*. – 2023. – № 95. – P. 97-106.
6. Chen Y., Wang Y., Fleming J., et al. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. 2020. Available at: <https://prereview.org/preprints/doi-10.1101-2020.03.10.20033795> [Accessed January 15, 2024]
7. 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 research and therapy*. – 2022. – Vol. 19. – № 1. – P. 1-12.
8. de Medeiros K.S., da Silva L.A.S., de Macêdo L.T., Sarmento A.C., Costa A.P.F., Eleutério J.J., et al. Potential impact of the COVID-19 in HIV-infected individuals: a systematic review impact of the COVID-19 in HIV-infected individuals // *Rev Assoc Med Bras*. – 2021. – № 67. – P. 127-156.

REFERENCES

1. Zhumabekov E., Dmitrovsky A., Ospanbekova N. et al. Risk factors for COVID-19 deaths due to HIV infection. *Norwegian Journal of Development of the International Science*, 2022, no. 77-81, pp. 28-32. (In Russ.)
2. Starshinova A.A., Kushnareva E.A., Malkova A.M., Dovgalyuk I.F., Kudlay D.A. New coronavirus infection: specific parameters of the clinical course, diagnosis opportunities, treatment and prevention of the infection in adults and children. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*, 2020, vol. 19, no. 2, pp. 123-131. (In Russ.)
3. Stepanova E.V., Leonova O.N., Shelomov A.S., Vinogradova T.N. Coronavirus infection in patients with HIV infection, features of the course. *Journal Infectology*, 2021, vol. 13, no. 2, pp. 61-69. (In Russ.)
4. Shepelkevich A.P., Dydyshko Yu.V. Obesity and diabetes mellitus as predictors of adverse outcomes of COVID-19. *Meditinsky Journal*, 2021, no. 1, pp. 36-48. (In Russ.)
5. Abuladze L.R., Blokhin I.A., Gonchar A.P., Suchilova M.M., Vladzimirsky A.V., Gomboleviskiy V.A., Balanyuk E.A., Ni O.G., Troshchansky D.V., Reshetnikov R.V. CT imaging of HIV-associated pulmonary disorders in COVID-19 pandemic. *Clinical Imaging*, 2023, no. 95, pp. 97-106.
6. Chen Y., Wang Y., Fleming J. et al. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. 2020. Available: <https://prereview.org/preprints/doi-10.1101-2020.03.10.20033795> Accessed January 15, 2024
7. 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 Research and Therapy*, 2022, vol. 19, no. 1, pp. 1-12.
8. de Medeiros K.S., da Silva L.A.S., de Macêdo L.T., Sarmento A.C., Costa A.P.F., Eleutério J.J. et al. Potential impact of the COVID-19 in HIV-infected individuals: a systematic review impact of the COVID-19 in HIV-infected individuals. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 2021, no. 67, pp. 127-156.

9. European Centre for Disease Prevention and Control. Timeline of ECDC's Response to COVID-19. 2024. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/timeline-ecdc-response> [Accessed January 15, 2024].
10. Geretti A.M., Stockdale A.J., Kelly S.H. et al. Outcomes of COVID-19 related hospitalization among people with HIV in the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol (UK): a prospective observational study // *Clinical Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 73, № 7. – P. e2095-e2106.
11. Goswami N., Fredriksen P.M., Lundin K.E.A. et al. COVID-19 and its effects on endothelium in HIV-positive patients in sub-Saharan Africa: Cardiometabolic risk, thrombosis and vascular function (ENDOCOVID STUDY) // *BMC Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 21. – №. 1. – P. 1-11.
12. HIV/AIDS.WHO. Regional Office for Africa. 2022. Available at: <https://www.afro.who.int/health-topics/hivaids> [Accessed 3 Nov 2021].
13. Kouanfack O.S.D., Kouanfack C., Billong S.C., Cumber S.N., Nkfusai C.N., Bede F. et al. Epidemiology of opportunistic infections in HIV infected patients on treatment in accredited HIV treatment centers in Cameroon // *Int J MCH AIDS*. – 2019. – Vol. 8, № 2. – P.163–172.
14. Lee K.W., Yap S.F., Ngeow Y.F., Lye M.S. COVID-19 in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis // *Int J Environ Res Public Health*. – 2021. – Vol. 18, № 7. – P. 3554.
15. Liang M., Luo N., Chen M., Chen C., Singh S., Singh S. et al. Prevalence and mortality due to COVID-19 in HIV Co-infected population: a systematic review and meta-analysis // *Infect Dis Ther.* – 2021. – Vol. 10, № 3. – P.1267-1285.
16. Liu P.P., Blet A., Smyth D., Li H. The Science Underlying COVID-19 // *Circulation*. – 2020. – P. 142, № 1. – P. 68-78.
17. Mellor M.M., Bast A.C., Jones N.R., Roberts N.W., Ordóñez-Mena J.M., Reith A.J.M., et al. Risk of adverse coronavirus disease 2019 outcomes for people living with HIV // *AIDS*. – 2021. – Vol. 35, № 4. – P. F1-F10.
18. Mellors J.W., Muñoz A., Giorgi J.V., Margolick J.B., Tassoni C.J., Gupta P. et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection // *Ann Intern Med*. –1997. – Vol. 126, № 12. – P. 946-954.
19. Overview of Variants in Countries. 2024. Available at: <https://covariants.org/per-country?country=Russia> [Accessed January 15, 2024].
20. Richman D.D. Normal physiology and HIV pathophysiology of human T-cell dynamics // *J Clin Invest.* – 2000. – Vol. 105, № 5. – P. 565-566.
21. Reported Cases and Deaths by Country or Territory. 2024. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> [Accessed January 15, 2024].
22. Risk factors for coronavirus disease 2019 (COVID-19) death in a population cohort study from the Western Cape Province, South Africa // *Clinical Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 73. – №. 7. – P. e2005-e2015.
23. Venturas J.P. HIV and COVID-19 Disease // *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2023. – Vol. 44. – № 1. – P. 035-049.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Timeline of ECDC's Response to COVID-19. 2024. Available: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/timeline-ecdc-response> Accessed January 15, 2024
10. Geretti A.M., Stockdale A.J., Kelly S.H. et al. Outcomes of COVID-19 related hospitalization among people with HIV in the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol (UK): a prospective observational study. *Clinical Infection Diseases*, 2021, vol. 73, no. 7, pp. e2095-e2106.
11. Goswami N., Fredriksen P.M., Lundin K.E.A. et al. COVID-19 and its effects on endothelium in HIV-positive patients in sub-Saharan Africa: Cardiometabolic risk, thrombosis and vascular function (ENDOCOVID STUDY). *BMC Infectious Diseases*, 2021, vol. 21, no. 1, pp. 1-11.
12. HIV/AIDS.WHO. Regional Office for Africa. 2022. Available: <https://www.afro.who.int/health-topics/hivaids> Accessed November 3, 2021.
13. Kouanfack O.S.D., Kouanfack C., Billong S.C., Cumber S.N., Nkfusai C.N., Bede F. et al. Epidemiology of opportunistic infections in HIV infected patients on treatment in accredited HIV treatment centers in Cameroon. *Int. J. MCH. AIDS*, 2019, vol. 8, no. 2, pp. 163-172.
14. Lee K.W., Yap S.F., Ngeow Y.F., Lye M.S. COVID-19 in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2021, vol. 18, no. 7, pp. 3554.
15. Liang M., Luo N., Chen M., Chen C., Singh S., Singh S. et al. Prevalence and mortality due to COVID-19 in HIV co-infected population: a systematic review and meta-analysis. *Infect. Dis. Ther.*, 2021, vol. 10, no. 3, pp. 1267-1285.
16. Liu P.P., Blet A., Smyth D., Li H. The science underlying COVID-19. *Circulation*, 2020, pp. 142, no. 1, pp. 68-78.
17. Mellor M.M., Bast A.C., Jones N.R., Roberts N.W., Ordóñez-Mena J.M., Reith A.J.M. et al. Risk of adverse coronavirus disease 2019 outcomes for people living with HIV. *AIDS*, 2021, vol. 35, no. 4, pp. F1-F10.
18. Mellors J.W., Muñoz A., Giorgi J.V., Margolick J.B., Tassoni C.J., Gupta P. et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann. Intern. Med.*, 1997, vol. 126, no. 12, pp. 946-954.
19. Overview of Variants in Countries. 2024. Available: <https://covariants.org/per-country?country=Russia> Accessed January 15, 2024
20. Richman D.D. Normal physiology and HIV pathophysiology of human T-cell dynamics. *J. Clin. Invest.*, 2000, vol. 105, no. 5, pp. 565-566.
21. Reported Cases and Deaths by Country or Territory. 2024. Available: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> Accessed January 15, 2024
22. Risk factors for coronavirus disease 2019 (COVID-19) death in a population cohort study from the Western Cape Province, South Africa. *Clinical Infection Diseases*, 2021, vol. 73, no. 7, pp. e2005-e2015.
23. Venturas J.P. HIV and COVID-19 Disease. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 2023, vol. 44. no. 1, pp. 035-049.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2
Тел.: +7 (495) 681-11-66

Урушадзе Наталья Дмитриевна
Младший научный сотрудник научного отдела
инфекционной патологии
Email: nataliu98@mail.ru
Тел.: +7 (905) 704-71-30

Паролина Любовь Евгеньевна
Д. м. н., профессор, руководитель Центра образования
Тел.: +7 (495) 631-15-15, доб. 5009
Email: ParolinaLE@nmrc.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health
Build. 2, 4 Dostoevskiy St., Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 681-11-66*

Natalia D. Urushadze
Junior Researcher of Infectious Pathology Research
Department
Email: nataliu98@mail.ru
Phone: +7 (905) 704-71-30

Lyubov E. Parolina
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Education Center
Phone: +7 (495) 631-15-15, ext. 5009
Email: ParolinaLE@nmrc.ru

Лизинфельд Ирина Александровна

*К. м. н., научный сотрудник научного отдела
инфекционной патологии
Тел.: +7 (495) 631-15-15, доб. 5011
Email: LizinfeldIA@nmrc.ru*

Васильева Ирина Анатольевна

*Д. м. н., профессор, директор,
заведующая кафедрой фтизиатрии
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ
Тел.: +7 (495) 631-15-15, доб. 1003
E-mail: vasil39@list.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0637-7955>*

*ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии
Роспотребнадзора
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А*

Пшеничная Наталья Юрьевна

*Д. м. н., профессор,
заместитель директора
по клинико-аналитической работе
Тел.: +7 (495) 304-22-01, доб. 1205
Email: natalia-pshenichnaya@yandex.ru*

Irina A. Lizinfeld

*Candidate of Medical Sciences, Researcher of Infectious
Pathology Research Department
Phone: +7 (495) 631-15-15, ext. 5011
Email: LizinfeldIA@nmrc.ru*

Irina A. Vasilyeva

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Director,
Head of Phthisiology Department, Pirogov Russian National
Research Medical University, Russian Ministry of Health
Phone: +7 (495) 631-15-15, ext. 1003
Email: vasil39@list.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0637-7955>*

*Central Research Institute of Epidemiology of the Federal
Service for Surveillance on Consumer Rights Protection
and Human Wellbeing
3A Novogireevskaya St., Moscow 111123*

Natalya Yu. Pshenichnaya

*Doctor of Medical Sciences, Professor,
Deputy Director for Clinical and Analytical Activities
Phone: +7 (495) 304-22-01, ext. 1205
Email: natalia-pshenichnaya@yandex.ru*

Поступила 25.03.2024

Submitted as of 25.03.2024