

УДК 616.981.21/.958.7

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-4-51-59>

## КЛИНИЧЕСКИЕ, ВОЗРАСТНЫЕ И ГЕНДЕРНЫЕ ФАКТОРЫ И ПРИЧИНЫ СМЕРТНОСТИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

© <sup>1</sup>Н. В. Матиевская\*, <sup>1</sup>Т. И. Кашевник, <sup>1</sup>А. В. Копыцкий, <sup>2</sup>А. Э. Сказка<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь<sup>2</sup>Гродненская областная инфекционная клиническая больница, Гродно, Беларусь

*Цель исследования:* представить причины смертности ВИЧ-инфицированных пациентов с учетом возрастных и гендерных аспектов.

*Материалы и методы.* Проанализированы причины и частота летальных исходов в группе 284 ВИЧ-инфицированных пациентов. Среди них было 190 (66,9%) мужчин, 94 (33,1%) женщины. Средний возраст пациентов составил  $45,3 \pm 4,2$  года. В группу включены пациенты, умершие с 2001 г. по 01.02.2019 г. Проанализированы протоколы вскрытия, а также имевшаяся медицинская документация (амбулаторные карты, истории болезней).

*Результаты.* В анализируемой группе умерших ВИЧ-инфицированных пациентов подавляющее большинство составили лица молодого возраста — до 40 лет (61,6%), в возрасте 41–50 лет умерли 73 (25,7%) человека, в возрасте 51 года и старше — 36 (12,7%) человек ( $p < 0,05$ ). Во всех возрастных группах доля умерших мужчин значительно (более чем в 2 раза) превышала долю женщин. Среди молодых лиц мужского пола чаще отмечалось наличие коинфекции вирусами парентеральных гепатитов, туберкулеза и злоупотребление алкоголем. Около 70% умерших пациентов не получали АРВТ или находились на коротких курсах терапии (менее 1 года). Средняя продолжительность жизни умерших после постановки диагноза ВИЧ-инфекции составила  $5,8 \pm 4,4$  года и не различалась в зависимости от пола и возраста пациентов. СПИД-ассоциированные причины смерти составили 141 (49,6%) случай, СПИД-неассоциированные — 143 (50,4%). Среди СПИД-ассоциированных причин наиболее часто встречался туберкулез (59/20,8%). Среди СПИД-неассоциированных причин ведущее место занимала смерть, связанная с декомпенсацией течения цирроза печени. Установлено значимое влияние на формирование СПИД-ассоциированной летальности комплекса факторов — коинфекции вирусами парентеральных гепатитов, наличия «продвинутых» стадий ВИЧ-инфекции, алкоголизма и продолжительности жизни с ВИЧ-инфекцией, что необходимо учитывать в мониторинге ВИЧ-инфицированных пациентов.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, летальность, АРВТ, вирусные гепатиты, алкоголизм, коморбидность

\*Контакт: Матиевская Наталья Васильевна, [natamati@mail.com](mailto:natamati@mail.com)

## AGE AND GENDER ASPECTS OF HIV-INFECTED PATIENTS MORTALITY

© <sup>1</sup>Natalya V. Matsiyevskaya\*, <sup>1</sup>Tat'yana I. Kashevnik, <sup>1</sup>Andrey V. Kopytski, <sup>2</sup>Andrey E. Shkha<sup>1</sup>Grodno Medical State University, Grodno, Republic of Belarus<sup>2</sup>Grodno Regional Clinical Hospital of Infectious Diseases, Grodno, Republic of Belarus

*Aim of study:* to present the causes of mortality in HIV-infected patients, taking into account age and gender aspects.

*Materials and methods.* The frequency, causes of mortality in the group of 284 HIV-infected patients are analyzed. Among them were 190 (66,9%) men, 94 (33,1%) women. The average age of patients was  $45,3 \pm 4,2$  years. The medical documentation of patients were retrospectively analyzed.

*Results.* In the analyzed group of deceased HIV-infected patients, the overwhelming majority were young people under 40 years old (61.6%) compared with people who died between the ages of 41–50 years old — 73 (25,7%) and 51 years old and older — 36 (12,7%) ( $p < 0,05$ ). In all age groups, the proportion of deceased men significantly (more than 2 times) exceeded the proportion of women. Among young males, co-infection with viruses of parenteral hepatitis, tuberculosis and alcohol abuse is more common. Over 70% of deceased patients did not receive ART or were on short courses of therapy (less than 1 year). The average life expectancy after HIV-infection diagnosis was  $5,8 \pm 4,4$  years and did not differ depending on the gender and age of the patients. AIDS-related causes of death accounted for 141 (49,6%) cases, nonAIDS-associated — 143 (50,4%). Among AIDS-related causes, tuberculosis was the most frequent (59/20,8%). Among non AIDS-associated causes, death was associated

with the decompensation of liver cirrhosis. A significant influence on the formation of AIDS-associated mortality of a complex of factors — co-infection with viruses of parenteral hepatitis, the presence of «advanced» stages of HIV infection, alcoholism and life expectancy with HIV infection, must be taken into account when monitoring HIV-infected patients.

**Key words:** HIV infection, mortality, ART, viral hepatitis, alcoholism, comorbidity

\*Contact: *Matiyevskaya Natalya Vasilyevna, natamati@mail.com*

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Матиевская Н.В., Кашевник Т.И., Копыцкий А.В., Сказка А.Э. Клинические, возрастные и гендерные факторы и причины смертности ВИЧ-инфицированных пациентов // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020. Т. 12, № 4. С. 51–59, <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-4-51-59>.

**Conflict of interest:** the authors stated that there is no potential conflict of interest.

**For citation:** Matsiyevskaya N.V., Kashevnik T.I., Kopytski A.V., Skhazka A.E. Age and gender aspects of HIV-infected patients mortality // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2020. Vol. 12, No. 4. P. 51–59, <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-4-51-59>.

**Введение.** Социальная значимость ВИЧ-инфекции связана в первую очередь с высокой смертностью инфицированных лиц, часто работоспособного возраста, сокращением продолжительности и снижением качества жизни, экономическими затратами, связанными с наблюдением и лечением ВИЧ-инфицированных пациентов [1, 2]. Смертность при ВИЧ-инфекции связана как непосредственно с прогрессированием ВИЧ-инфекции (СПИД-ассоциированные причины), так и с другими СПИД-неассоциированными причинами, которые либо не связаны с имеющейся ВИЧ-инфекцией (травмы, отравления и др.), либо усугубляются сопутствующей ВИЧ-инфекцией (декомпенсация цирроза печени, сердечно-сосудистая патология). Не вызывает сомнения факт, что в течение последних лет ВИЧ-инфицированные пациенты составляют основную группу, умерших от инфекционных заболеваний без учета туберкулеза [3, 4].

В Республике Беларусь по данным официальной статистики по состоянию на 01.04.2019 г. количество умерших ВИЧ-инфицированных составило 6414 — 23% от всех зарегистрированных случаев<sup>1</sup>. В Российской Федерации на 2017 г. умерли по разным причинам свыше 250 тыс. ВИЧ-инфицированных, что составило также около четверти всех выявленных пациентов. Большинство умерших были в молодом возрасте — 30–40 лет, несмотря на активное вредение к этому времени антиретро-

вирусной терапии [1, 2]. Знание ведущих причин смерти ВИЧ-инфицированных пациентов необходимо для целенаправленного влияния на неблагоприятные исходы заболевания<sup>2</sup> [5, 6].

**Цель исследования:** представить причины смертности ВИЧ-инфицированных пациентов с учетом возрастных и гендерных аспектов.

**Материалы и методы.** Проанализированы частота и причины летальных исходов в группе 284 ВИЧ-инфицированных пациентов, состоявших на учете в Гродненском регионе. Среди них было 190 (66,9%) мужчин, 94 (33,1%) женщины. Средний возраст пациентов составил  $45,3 \pm 4,2$  года. В группу включены пациенты, умершие в регионе с 2001 г. по 01.02.2019 г. (за 18 лет). В соответствии с возрастом наступления летального исхода пациенты были разделены на три группы: 1-ю группу составили умершие в молодом возрасте (до 40 лет) — 175 (61,6%) человек; 2-ю группу — умершие в возрасте 41–50 лет — 73 (25,7%) человека; 3-ю группу — умершие в возрасте 51 года и старше — 36 (12,7%) человек.

Проанализированы протоколы вскрытия пациентов, а также имевшаяся медицинская документация (амбулаторные карты, истории болезней). Анализ данных пациентов проводился с учетом возраста и пола пациентов. Статистический анализ данных был выполнен с помощью пакета «Statistica 10.0», программы «RStudio 1.2»<sup>2</sup> с языком среды «R 3.5.2»<sup>3</sup> [9]; использовались

<sup>1</sup> Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ/СПИД в Беларуси. <https://www.belaid.net/epidsituaciya-po-vichspid-v-belarusi/> [Epidemiological situation on HIV / AIDS in Belarus (In Russ.)] (Дата обращения: 15 июня 2019 г.).

<sup>2</sup> R Studio Team (2018). R Studio: Integrated Development Environment for R [Электронный ресурс]: R Studio. Режим доступа: <http://www.rstudio.com/> (Дата обращения: 10.03.2019 г.).

<sup>3</sup> R CoreTeam. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Электронный ресурс]: R. Режим доступа: <https://www.r-project.org/about.html> (Дата обращения: 01.04.2019 г.).

следующие пакеты расширения: «base», «stats», «NSM3»<sup>1</sup>.

**Результаты и их обсуждение.** Демографическая характеристика умерших пациентов в зависимости от возраста представлена в табл. 1.

Продолжительность жизни умерших пациентов после установления диагноза ВИЧ-инфекции составила в среднем  $5,8 \pm 4,4$  года и в группах сравнения достоверно не различалась. Однако продолжительность жизни более 10 лет отмеча-

Таблица 1

## Демографическая характеристика умерших пациентов

Table 1

## Demographic characteristics of deceased patients

Показатель	1-я группа (n=175)	2-я группа (n=73)	3-я группа (n=36)
Женщины, абс. число/%	62/35%	23/31,5%	9/25%
Мужчины, абс. число/%	113/64,6%*	50/68,5%*	27/75%*
Возраст установления диагноза ( $M \pm SD$ ), годы	$28,6 \pm 4,9$	$37,3 \pm 6,2$	$52,6 \pm 6,5$
Возраст смерти, годы ( $M \pm SD$ ), годы	$33,9 \pm 4,3$	$44,3 \pm 2,9$	$57,8 \pm 5,4$
Продолжительность жизни после постановки диагноза, годы ( $M \pm SD$ ), годы	$5,4 \pm 4,4$	$6,9 \pm 5,0$	$5,2 \pm 3,9$
Продолжительность жизни до 5 лет, абс. число/%	102/58,3	28/38,4	20/55,6
Продолжительность жизни от 5 до 10 лет, абс. число/%	49/28,0	25/34,2	11/30,6
Продолжительность жизни более 10 лет, абс. число/%	24/13,7	20/27,4***	5/13,9
Парентеральные наркотики, абс. число/%	92/52,8	32/43,8	6/16,6**
Алкоголизм, абс. число/%	79/45****	24/33	9/25
Места лишения свободы, абс. число/%	9/5	4/5,5	5/13,9

Примечания: \*  $p < 0,05$  при сравнении по полу в группе; \*\*  $p < 0,05$  при сравнении с 1-й и 2-й группой; \*\*\*  $p < 0,05$  при сравнении с 1-й группой; \*\*\*\*  $p < 0,05$  при сравнении с 3-й группой тест  $\chi^2$ .

Note: \*  $p < 0,05$  when compared by gender in the group, \*\*  $p < 0,05$  when compared with groups 1 and 2, \*\*\*  $p < 0,05$  when compared with group 1, \*\*\*\*  $p < 0,05$  when compared with the 3rd group test  $\chi^2$ .

Наиболее обширная группа среди умерших пациентов — это лица молодого возраста до 40 лет, которые составили 61,6%; лиц среднего возраста умерло 73 (25,7%) и старшего возраста — 36 (12,7%)  $p < 0,05$ . Среди умерших пациентов количество мужчин превышало количество женщин более чем в 2 раза: доля женщин составила 33,1% (94 человек), мужчин — 66,9% (190 человек),  $p < 0,05$ , данная тенденция также прослеживается во всех анализируемых группах. При этом среди пациентов 3-й группы доля мужчин превышала долю женщин в 3 раза. Возраст младшего умершего пациента составил 23 года, старшего — 75 лет. На момент установления диагноза ВИЧ-инфекции средний возраст женщин был  $38,7 \pm 5,8$  года, мужчин —  $39,8 \pm 5,9$  года,  $p > 0,05$ . На момент наступления летального исхода средний возраст женщин составил  $44,5 \pm 3,6$  года, мужчин —  $45,7 \pm 4,2$  года,  $p > 0,05$ .

достоверно чаще у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й группой: 20/27,4 и 24/13,7 случаев соответственно,  $p < 0,05$ . В 130 (45,8%) случаях инфицирование ВИЧ произошло парентеральным путем при употреблении наркотических препаратов, при этом у мужчин достоверно чаще, чем у женщин, — 96/50,5% и 34/36% соответственно,  $p < 0,05$ . У лиц старшей возрастной группы инфицирование при парентеральном введении наркотических препаратов встречалось достоверно реже, чем у пациентов молодого и среднего возраста: 6 (16,6%) против 92 (52,6%) и 32 (43,8%) случаев соответственно,  $p < 0,05$ . Среди лиц, умерших в молодом возрасте, число злоупотреблявших алкоголем, было достоверно больше, чем в старшей возрастной группе: 79/45% и 9/25% соответственно,  $p < 0,05$ .

В табл. 2 представлены клинические данные пациентов с учетом пола и возраста.

<sup>1</sup> Schneider G. NSM3: Functions and Datasets to Accompany Hollander, Wolfe, and Chicken — Nonparametric Statistical Methods, Third Edition [Электронный ресурс]: NSM3. Режим доступа: <https://CRAN.R-project.org/package=NSM3>. (Дата обращения: 25.07.2019 г.).

Таблица 2

## Клинические данные пациентов в группах (абс. число/%)

Table 2

## Clinical data of patients in groups (абс. число/%)

Показатель	1-я группа (n=175)		2-я группа (n=73)		3 группа (n=36)	
	женщины (n=62)	мужчины (n=113)	женщины (n=23)	мужчины (n=50)	женщины (n=9)	мужчины (n=27)
1-я клиническая стадия <sup>1</sup>	11/17,7*	36/31,9**	4/17,4	7/14	—	4/14,8
2-я клиническая стадия	2/3,2	—	1/4,3	1/2	—	2/7,4
3-я клиническая стадия	18/29	39/34,5	9/39,1	16/32	3/33,3	10/37
4-я клиническая стадия	31/50	38/33,6	9/39,1	26/52	6/66,7	11/40,7
Антиретровирусная терапия <sup>2</sup>	21/33,9	30/26,5**	11/47,8%	24/48	4/44,4	16/59,2
Коинфекция вирусами парентеральных гепатитов <sup>3</sup>	24/38,7	52/46	8/34,8	26/52	2/22,2***	5/18,5***
Туберкулез	14/22,6*	45/39,8	5/21,7	20/40	2/22,2*	11/40,7
Наличие коморбидной патологии <sup>4</sup>	34/54,8	68/60,2	17/73,9	27/54	6/66,7	15/55,6
1 коморбидная патология	22/35,5	43/38,1	10/43,5	16/32	4/44,4	13/48,1
2 коморбидная патология	9/14,5	21/18,6	6/26,1	6/12	2/22,2	1/3,7
3 и более коморбидная патология	3/4,8	4/3,5	1/4,3	5/10	—	1/3,7

Примечание: <sup>1</sup> клиническая стадия ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ; \*  $p < 0,05$  при сравнении по полу в группе; \*\*  $p < 0,05$  при сравнении со 2-й и 3-й группой пациентов одного пола, test  $\chi^2$ ; \*\*\*  $p < 0,05$  при сравнении с 1-й и 2-й группой.

Note: 1 the clinical stage of HIV infection according to the WHO classification; \*  $p < 0,05$  when compared by gender in the group; \*\*  $p < 0,05$  when compared with the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> groups of patients of the same sex, test  $\chi^2$ ; \*\*\*  $p < 0,05$  when comparison with the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> group.

Большинство умерших пациентов были на стадиях клинических проявлений ВИЧ-инфекции, при этом СПИД был диагностирован у 57% пациентов. Ранние клинические стадии ВИЧ-инфекции были установлены у 68/23,9% умерших пациентов. При этом у мужчин молодого возраста 1 клиническая стадия ВИЧ (классификация ВОЗ) на момент наступления летального исхода встречалась достоверно чаще, чем у женщин из 1-й группы (31,9% против 17,7%) и мужчин 2-й и 3-й группы (31,9% против 14% и 14,8%,  $p < 0,05$ ), что связано с высокой частотой летальных исходов у этих пациентов, обусловленных травматическими факторами и отравлениями. У пациентов 2-й группы 1 стадия ВИЧ встречалась достоверно реже, чем у пациентов 1-й группы: 15% против 26,9%,  $p < 0,05$ . У пациентов, умерших в возрасте старше 50 лет коинфекция парентеральными вирусными гепатитами наблюдалась достоверно реже, чем у пациентов молодого и среднего возраста: 19,4% против 43,4% и 46,6% соответственно ( $p < 0,05$ ), что объясняется низкой частотой парентерального пути инфицирования ВИЧ в старшей возрастной группе пациентов. Коинфекция вирусами парентеральных гепатитов была представлена преимущественно гепатитом С — 39,1% пациентов, в 1% случаев — ВГВ, в 1% случаев — ВГВ+ВГС. В группах умерших в молодом возрасте и старше 50 лет туберкулез встречался достоверно чаще у мужчин по сравнению с женщи-

нами: 39,8% и 22,6% в 1-й группе,  $p < 0,05$ ; 40,7% и 22,2% — в 3-й группе ( $p < 0,05$ ).

АРВТ была назначена в 37,3% случаев, из них в 90,6% случаев — с 2007 г. Высокоактивная антиретровирусная терапии (АРВТ) на территории Республики Беларусь начала широко внедряться с 2005–2006 гг. Основной схемой терапии была комбинация 2 НИОТ и 1 ННИОТ. Умершие мужчины молодого возраста достоверно реже получали АРВТ по сравнению с мужчинами 2-й и 3-й групп: 30 (26,5%) против 24 (48% и 59,2% соответственно) ( $p < 0,05$ ). Различий в частоте получения АРВТ в зависимости от пола пациентов в группах не выявлено,  $p > 0,05$ . Сроки получения терапии у 36,8% умерших пациентов составляли менее 1 года, средняя продолжительность АРВТ —  $2,8 \pm 2,3$  года.

Более половины умерших имели коморбидную патологию, в основном заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и органов дыхания. Эта закономерность была прослежена ранее в других регионах Восточной Европы [4–6]. При этом у 38% пациентов наблюдалась одна сопутствующая патология, у 15,8% — два, у 4,9% — три коморбидных состояния. Достоверных возрастных и половых различий в частоте наличия коморбидной патологии у пациентов не установлено.

Причины летальности ВИЧ-инфицированных пациентов были условно разделены на СПИД-

ассоциированные и не связанные с развитием СПИД.

В группу СПИД-ассоциированных причин вошел 141 (49,6%) случай, в нее были включены

Частота СПИД-ассоциированных и не связанных со СПИД причин существенно не различалась в группах наблюдения ( $p > 0,05$ ). Группу причин смерти, не связанных с развитием СПИД

Таблица 3

## СПИД-ассоциированные причины летальности ВИЧ-инфицированных пациентов (абс. число/%)

Table 3

## AIDS-associated causes of mortality in HIV-infected patients (n/%)

Причины летальности	1-я группа (n=175)		2-я группа (n=73)		3-я группа (n=36)	
	женщины (n=62)	мужчины (n=113)	женщины (n=23)	мужчины (n=50)	женщины (n=9)	мужчины (n=27)
Туберкулез, n=58	9/14,5	30/26,5	2/8,7	9/18	1/11,1	7/25,9
Кахексия, полиорганная недостаточность, n=20	4/6,5	5/4,4	3/13	1/2	2/22,2	5/18,5
Менингоэнцефалиты, нейро-СПИД, n=19	6/9,7	6/5,3	1/4,3	6/12	—	—
Лимфомы головного мозга, n=8	1/1,6	5/4,4	—	2/4	—	—
Бактериальные пневмонии, n=8	1/1,6	2/1,8	2/8,7	2/4	1/11,1	—
Неходжкинская лимфома, n=7	3/4,8	1/0,9	—	—	—	3/11,1
Сепсис, n=6	4/6,5	1/0,9	—	1/2	—	—
Злокачественные опухоли, n=6	3/4,8	1/0,9	1/4,3	—	—	1/3,7
Токсоплазмоз головного мозга, n=4	1/1,6	1/0,9	—	1/2	—	1/3,7
Пневмоцистная пневмония, n=4	1/1,6	1/0,9	—	1/2	1/11,1	—
МАК-инфекция, n=1	1/1,6	—	—	—	—	—
Всего, n=141	34/54,8	53/46,9	9/39	23/46	5/55,6	17/63

ВИЧ-ассоциированные опухоли, манифестация оппортунистических инфекций, а также тяжелые бактериальные инфекции на фоне выраженной иммуносупрессии (сепсис, пневмонии), нейро-

(СПИД — неассоциированные заболевания), составили 143 (50,4%) случая (табл. 4).

Гепатологические причины летальности занимали второе место в структуре общей летальности

Таблица 4

## СПИД-неассоциированные причины летальности ВИЧ-инфицированных пациентов (абс. число/%)

Table 4

## AIDS-unassociated causes of mortality in HIV-infected patients (n/%)

Причины летальности	1-я группа (n=175)		2-я группа (n=73)		3-я группа (n=36)	
	женщины (n=62)	мужчины (n=113)	женщины (n=23)	мужчины (n=50)	женщины (n=9)	мужчины (n=27)
«Печеночные» причины (n=38)	10/16,1	17/15	4/17,4	5/10	—	2/7,4
Асфиксия, травмы, утопления (n=32)	5/8,1	18/15,9	2/8,7	6/12	—	1/3,7
Поражения сердечно-сосудистой системы (n=29)	5/8,1	11/9,7	3/13	5/10	2/22,2	3/11,1
Опухоли (n=16)	4/6,5	3/2,7	2/8,7	1/2	2/22,2	4/14,8
Отравления токсичными веществами (n=11)	2/3,2	7/6,2	—	2/4	—	—
Пневмонии (n=6)	—	2/1,8	2/8,7	2/4	—	—
ОНМК (n=9)	1/1,6	1/0,9	1/4,3	6/12	—	—
Язвенный колит (n=1)	—	1/0,9	—	—	—	—
Саркоидоз легких (n=1)	1/1,6	—	—	—	—	—
Всего (n=143)	28/45,2	60/53,1	14/60,9	27/54	4/44,4	10/37

СПИД, а также формирование кахексии и полиорганной недостаточности на 4 клинической стадии ВИЧ-инфекции.

и первое место среди СПИД-неассоциированных причин. При линейном регрессионном анализе факторов, влияющих на формирование СПИД-

ассоциированной летальности у 275 включенных в исследование пациентов, была установлена высокая диагностическая значимость комплексного влияния 4 факторов — продолжительность жизни после постановки диагноза ВИЧ-инфекции, стадии ВИЧ-инфекции, наличия алкоголизма и коинфекции вирусами парентеральных гепатитов (табл. 5).

ВИЧ-инфекции также негативно влияла на формирование СПИД-ассоциированной летальности — OR 0,89 (95% ДИ 0,82–0,96).

В настоящее время достигнут существенный прогресс в контроле над ВИЧ-инфекцией: разработаны и внедрены высокоэффективные антиретровирусные препараты, позволяющие получать

Таблица 5

**Отношение шансов возникновения СПИД-ассоциированной летальности при комплексном влиянии факторов: продолжительность жизни с диагнозом «ВИЧ-инфекция», стадия ВИЧ-инфекции, алкоголизм и коинфекция вирусами парентеральных гепатитов**

Table 5

**The odds ratio of AIDS-associated mortality with the complex influence of factors: life expectancy with a diagnosis of HIV infection, stage of HIV infection, alcoholism and co-infection with parenteral hepatitis viruses**

Фактор	OR	95% доверительный интервал	p
Стадия ВИЧ-инфекции (ВОЗ)	7,07	4,46–12,26	<0,001
Кoineкция вирусами парентеральных гепатитов	2,86	1,4–6,01	0,004
Продолжительность жизни с диагнозом «ВИЧ-инфекция»	0,89	0,82–0,96	0,002
Алкоголизм	0,51	0,26–0,99	0,049

Как видно из табл. 5, шансы СПИД-ассоциированной летальности увеличивались: при наличии коинфекции вирусами парентеральных гепатитов в 2,86 раза (95% ДИ 1,4–6,01). Данное заключение закономерно, так как среди умерших от СПИД-ассоциированных причин коинфекция парентеральными гепатитами отмечена в 69 (48,9%) случаях из 141, а при СПИД-неассоциированной летальности — в 48 (33,6%) случаях,  $p < 0,05$ . При этом у пациентов, умерших от декомпенсации поражения печени, частота коинфекции вирусами парентеральных гепатитов составила 50%. Наличие более «продвинутой» стадии ВИЧ-инфекции еще более значимым увеличивало шансы СПИД-ассоциированной летальности в 7,07 раза (95% ДИ 4,46–12,26).

Так, у всех пациентов умерших от СПИД-ассоциированных причин установлена 3 или 4 клиническая стадия ВИЧ-инфекции (классификация ВОЗ), в то время как среди не связанных со СПИДом причин такие стадии отмечены у 75 из 143 (52,4%),  $p < 0,05$ . Наличие алкоголизма имело отрицательное влияние на формирование СПИД-ассоциированной летальности — OR 0,51 (95% ДИ 0,26–0,99), так как у 112 пациентов, злоупотребляющих алкоголем, чаще возникала СПИД-неассоциированная летальность — 60,7% случаев по сравнению со СПИД-ассоциированной летальностью — 39,3%. Продолжительность жизни после установления

стойкую вирусологическую супрессию у приверженных к терапии пациентов. Широко внедряется универсальный доступ к АРВТ во всем мире по принципу: диагностировал и лечи. Так, в Республике Беларусь универсальный доступ к терапии активно внедряется с 2018 года<sup>1</sup>.

Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на начало 2015 г. характеризуется сохранением высокого уровня заболеваемости ВИЧ-инфекцией, кумулятивным увеличением количества ВИЧ-инфицированных пациентов и числа смертей среди них. К этому же времени АРВТ была назначена 252 148 пациентам, из них умерли 32 488 человек, общая летальность составила 12,9% [7]. В целом развитие эпидемического процесса в республике соответствует такому в Восточной Европе, что свидетельствует об общих закономерностях и вероятных неблагоприятных причинах распространения ВИЧ-инфекции и высокой летальности [1–3, 5, 6].

В представленной работе установлена более высокая доля умерших мужчин, чем женщин. Данные тенденции в гендерном распределении умерших ВИЧ-инфицированных пациентов прослеживаются и в других странах, в частности в Китае. Так, считается, что гендерные различия в летальности в Китае связаны с более доброкачественным течением ВИЧ-инфекции у женщин, генетически детерминированной более

<sup>1</sup> Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 41 от 01.06.2017 об утверждении клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с ВИЧ-инфекцией» // <http://minzdrav.gov.by/> Доступ: 19 июля 2019.

сохранной функции иммунной системы, более выраженным ответом на АРВТ, высокой приверженностью к терапии по сравнению с мужчинами [8].

Однако вопрос о том, насколько данные факторы влияют на гендерные различия в летальности ВИЧ-инфицированных пациентов в Беларуси, требует дальнейшего изучения.

Большинство умерших ВИЧ-инфицированных пациентов — 67,2% — не получали АРВТ. У трети из получавших длительность лечения была менее 1 года, в среднем продолжительность АРВТ была достаточно короткой —  $2,8 \pm 2,3$  года. Таким образом, можно считать, что у подавляющего большинства пациентов ВИЧ-инфекция имела естественное течение без влияния антиретровирусной терапии. Группа пациентов, умерших от СПИД-ассоциированных причин, составила 49,6%. Среди СПИД-ассоциированной летальности доминировал туберкулез — 20,8%, который имел агрессивное течение на фоне ВИЧ-инфекции, часто протекал в виде генерализованных форм, сложных для прижизненной диагностики [9, 10]. Второе место в этой группе занимали кахексия и полиорганная недостаточность как исход терминальной стадии ВИЧ-инфекции, при этом у лиц старше 50 лет и женщин среднего возраста данные причины были лидирующими в структуре смерти. Поражения ЦНС, составившие 22,0%, были представлены менингоэнцефалитами различной этиологии, ВИЧ-энцефалопатиями, токсоплазмозом головного мозга, лимфомами головного мозга. СПИД-ассоциированные злокачественные новообразования были представлены инвазивным раком шейки матки, саркомой Капоши, В-клеточными лимфомами. В связи с реализацией цели ВОЗ «90–90–90», широким внедрением высокоэффективных антиретровирусных лекарственных средств по данным Всемирной организации здравоохранения количество СПИД-ассоциированных смертей в мире к 2030 г. должно составить 400 тысяч, что в 3,5 раза меньше по сравнению с 2000 годом<sup>1</sup>.

Группа причин, не связанных с формированием иммуносупрессии, составила 50,4%; в нее вошли травмы, отравления, суициды, а также гепатиты, кар-

диоваскулярные заболевания, опухоли и инфекции, возникшие у пациентов без наличия иммуносупрессии. В связи со старением ВИЧ-инфицированных пациентов за счет вовлечения в эпидемический процесс лиц старшей возрастной группы, удлинением жизни пациентов на фоне АРВТ, естественным старением пациентов следует ожидать увеличение доли не СПИД-ассоциированных причин летальности у ВИЧ-инфицированных пациентов в дальнейшем [1–3]. В анализируемой группе пациентов среди причин, не связанных с развитием СПИДа, в целом ведущей причиной была «печеночная» летальность, составившая 26,6%. Лидирующую позицию декомпенсация поражения печени сохраняла у женщин молодого и среднего возраста, в то время как у мужчин этих возрастных категорий ведущую позицию занимал травматизм и отравления (22,43%). На третьем месте по частоте встречаемости были алкогольные кардиопатии, острая сердечно-сосудистая недостаточность, ИБС, составившие в целом 20,3% случаев.

Среди опухолей, отнесенных в данную группу, были рак молочной железы, рак ободочной кишки, рак легких, глиобластома головного мозга, астроцитомы головного мозга, аденокарцинома челюсти, рак желудка, ходжкинская лимфома, недифференцированная опухоль головного мозга.

Учитывая результаты линейного регрессионного анализа, установившего значимое влияние на формирование СПИД-ассоциированной летальности четырех факторов: продолжительности жизни после постановки диагноза ВИЧ-инфекции, стадии ВИЧ-инфекции, наличия алкоголизма и коинфекции вирусами парентеральных гепатитов, — необходимы мероприятия, влияющие на данные факторы. Так, учитывая высокую частоту коинфекции ВПГ среди ВИЧ-инфицированных пациентов, неблагоприятное влияние коинфекции ВГС как на СПИД-ассоциированную, так и не связанную со СПИД летальностью, необходимо рассматривать данную группу как приоритетную в проведении современного высокоэффективного лечения гепатита С препаратами прямого противовирусного действия. Именно такой подход используется в современных стратегиях по элиминации гепатита С во многих странах мира<sup>1,2</sup> [11].

<sup>1</sup> Number of HIV-related death // [www.who.int/hiv/data/2018\\_hiv-mortality-2000-2030.png](http://www.who.int/hiv/data/2018_hiv-mortality-2000-2030.png).ua=1 (Дата обращения: 20.07.2019 г.).

<sup>2</sup> World Health Organization. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016–2021: towards ending viral hepatitis WHO/HIV/2016.06. Available at: <http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/> (Дата обращения: 24.07.2019 г.).

<sup>3</sup> Marshall A.D., Pawlotsky J.M., Lazarus J.V., Aghemo A., Dore G.J., Grebely J. The removal of DAA restrictions in Europe — one step closer to eliminating HCV as a major public health threat. *J. Hepatol.* 2018; 69 (5): 1188–96. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.016> (Дата обращения: 24.07.2019 г.)

**Заключение.** В анализируемой группе умерших ВИЧ-инфицированных пациентов подавляющее большинство составили лица молодого возраста — до 40 лет по сравнению с лицами, умершими в возрасте после 40 лет. Во всех возрастных группах доля умерших мужчин значительно (более чем в 2 раза) превышала долю женщин. Среди молодых лиц мужского пола чаще отмечено наличие гепатита С, туберкулеза и злоупотребления алкоголем. Более 70% умерших пациентов не получали АРВТ или находились на коротких курсах терапии (менее 1 года). Средняя продолжительность жизни умерших после установления диагноза ВИЧ-инфекции составила  $5,8 \pm 4,4$  года и не различалась в зависимости от пола и возраста диагностирования ВИЧ. СПИД-ассоциированные причины смерти составили половину случаев. Среди СПИД-ассоциированных причин наиболее часто встречался туберкулез,

который был ведущей причиной смерти у лиц до 40 лет, а также мужчин среднего и старшего возраста. Среди СПИД-неассоциированных причин ведущее место занимала смерть, связанная с декомпенсацией цирроза печени различной этиологии.

Установлено значимое влияние на формирование СПИД-ассоциированной летальности комплекса факторов: коинфекции, наличия «продвинутых» стадий ВИЧ-инфекции, алкоголизма и продолжительности жизни с ВИЧ-инфекцией, что необходимо учитывать в мониторинге ВИЧ-инфицированных пациентов. Необходимо активное выявление и лечение парентеральных вирусных гепатитов, в первую очередь хронического гепатита С в данной группе пациентов современными препаратами прямого противовирусного действия, а также широкое внедрение универсального охвата АРВТ ВИЧ-инфицированных пациентов.

#### Литература/References

1. Рассохин В.В., Бузунова С.А., Врацких Т.В., Пантелеева О.В., Торопов С.Э., Тотрова З.М., Голубкин А.А., Орлов Г.М., Беляков Н.А. Проблема старения и инвалидизации ВИЧ-инфицированных пациентов // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2015. Т. 7, № 1. С. 7–15. [Rassokhin V.V., Buzunova S.A., Vrachikh T.V., Panteleeva O.V., Toropov S.E., Totrova Z.M., Golubkin A.A., Orlov G.M., Belyakov N.A. The problem of senescence and debilitation of HIV patients. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2015, Vol. 7, No. 1, pp. 7–15 (In Russ.). doi: 10.22328/2077-9828-2015-7-1-7-15.]
2. Леонова О.Н., Виноградова Т.Н., Сизова Н.В., Степанова Е.В. Проблемы лечения больных с тяжелыми формами ВИЧ-инфекции // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2013. Т. 5, № 2. С. 58–65. [Leonova O.N., Vinogradova T.N., Sizova N.V., Stepanova E.V. Problems in the therapeutic treatment of patients having severe forms of HIV infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2013, Vol. 5, No. 2, pp. 58–65 (In Russ.).]
3. *Вирус иммунодефицита человека — медицина* / Под ред. Н.А.Белякова и А.Г.Рахмановой. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. 752 с. [*Human immunodeficiency virus: Medicine*. Ed. N.A.Belyakov and A.G.Rakhmanova. Saint-Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2010, 752 p. (In Russ.).]
4. Рахманова А.Г., Яковлев А.А., Дмитриева М.И., Виноградова Т.Н., Козлов А.А. Анализ причин смерти ВИЧ-инфицированных в 2008–2010 гг. по материалам клинической инфекционной больницы им. С.П.Боткина, г. Санкт-Петербург // *Казанский медицинский журнал*. 2012. Т. 93, № 2. С. 522–526. [Rakhmanova A.G., Yakovlev A.A., Dmitrieva M.I., Vinogradova T.N., Kozlov A.A. Analysis of the causes of death of HIV-infected in 2008–2010. Materials of Clinical Infectious Diseases Hospital im. S.P.Botkina, St. Petersburg. *Kazan Medical Journal*, 2012, Vol. 93, No. 2, pp. 522–526 (In Russ.).]
5. Рассохин В.В., Беляков Н.А., Розенталь В.В., Леонова О.Н., Пантелеева О.В. Вторичные и соматические заболевания при ВИЧ-инфекции // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2014. Т. 6, № 1. С. 7–18. [Rassokhin V.V., Belyakov N.A., Rosenthal V.V., Leonova O.N., Panteleyeva O.V. Secondary somatic diseases and HIV infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2014, Vol. 6, No. 1, pp. 7–18 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2014-6-1-7-18>.]
6. Леонова О.Н., Степанова Е.В., Беляков Н.А. Тяжелые и коморбидные состояния у больных с ВИЧ-инфекцией: анализ неблагоприятных исходов // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2017. Т. 9, № 1. С. 55–64. [Leonova O.N., Stepanova E.V., Belyakov N.A. Severe and comorbid conditions in HIV patients: an analysis of adverse outcomes. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2017, Vol. 9, No. 1, pp. 55–64 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-1-55-64>.]
7. Калачева Г.А., Довгополюк Е.С., Левахина Л.И., Пузырева Л.В. Анализ летальности ВИЧ-инфицированных больных в Сибирском федеральном округе // *Медицинский альманах*. 2017. № 4 (49). С. 110–113. [Kalacheva G.A., Dovgopolyuk E.S., Levakhina L.I., Puzyreva L.V. Analysis of mortality in HIV-infected patients in the Siberian Federal district. *Medical Almanac*, 2017, No. 4 (49), pp. 110–113 (In Russ.).]
8. Gao D, Zou Z, Dong B, Zhang W, Chen T, Cui W, Ma Y Secular trends in HIV/AIDS mortality in China from 1990 to 2016: Gender disparities. *PLoS One*. 2019 Jul 18; 14 (7): e0219689. doi: 10.1371/journal.pone.0219689. Accessed 24 Jul. 2019.

9. Матиевская Н.В. *Ко-инфекция ВИЧ/ВГС: этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение: монография.* Гродно: ГрГМУ. 2013. 352 с. [Matsiyenskaya N.V. *Co-infection with HIV/HCV: etiology, epidemiology, pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment: monograph.* Grodno: GrSMU, 2013, 352 p. (In Russ.)].
10. Кошечая Е.Г., Цинзерлинг В.А. Вторичные заболевания в танатогенезе при ВИЧ-инфекции // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2019; № 11 (1). С. 46–55. [Kosheva E.G., Tsinzerling V.A. Secondary diseases in thanatogenesis in HIV-infection. *HIV infection and immunosuppression*, 2019, No. 11 (1), pp. 46–55 (In Russ.)] <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-1-46-55>.
11. Матиевская Н.В., Кашевник Т.И., Казыро Л.М. Гендерные и возрастные особенности течения ВИЧ-инфекции // *Клиническая инфектология и паразитология.* 2018. № 4. С. 498–507. [Matsiyenskaya N.V., Kasheunik T.I., Kaziro L.M. Gender and age-specific features of HIV infection. *Clinical Infectology and Parasitology* 2018, No. 4, pp. 498–507 (In Russ.)].

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 15.08.2019 г.

#### Авторство:

Вклад в концепцию и план исследования — Н.В.Матиевская. Вклад в сбор данных — Т.И.Кашевник, А.Э.Сказка. Вклад в анализ данных и выводы — Н.В.Матиевская, А.В.Копыцкий. Вклад в подготовку рукописи — Т.И.Кашевник.

#### Сведения об авторах:

Матиевская Наталья Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней Учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»; 230009, Республика Беларусь, Гродно, д. 80; e-mail: natamati@mail.com; ORCID: 0000–0001–8492–6377;

Кашевник Татьяна Ивановна — ассистент кафедры инфекционных болезней Учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»; 230009, Республика Беларусь, Гродно, д. 80; e-mail: kasheunik.tatyana@mail.ru; ORCID: 0000–0003–0567–8489;

Копыцкий Андрей Владимирович — старший преподаватель кафедры медицинской и биологической физики Учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»; 230009, Республика Беларусь, Гродно, д. 80; e-mail: andrey\_cor@mail.ru; ORCID: 0000–0002–1862–4300;

Сказка Андрей Эдуардович — заведующий консультативно-диспансерным отделением Учреждения здравоохранения «Гродненская областная инфекционная клиническая больница»; 230030, Республика Беларусь, Гродно, бул. Ленинского Комсомола, д. 57; e-mail: andrej.sk@mail.ru.