

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.89:616-036.8+314.4

### ПРИЧИНЫ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, ПРИНИМАВШИХ ВААРТ. Часть 1

<sup>1</sup>Н.Г.Захарова, <sup>1</sup>С.И.Дворак, <sup>2</sup>С.Л.Плавинский, <sup>1</sup>С.Э.Торопов, <sup>1,3,4</sup>В.В.Рассохин, <sup>1,3,4</sup>Н.А.Беляков

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Россия

<sup>2</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П.Павлова, Россия

<sup>4</sup>Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

### THE CAUSES OF UNFAVORABLE OUTCOMES AMONG PATIENTS TAKING HAART. Part 1

<sup>1</sup>N.G.Zakharova, <sup>1</sup>S.I.Dvorak, <sup>2</sup>S.L.Plavinski, <sup>1</sup>S.E.Toropov, <sup>1,3,4</sup>V.V.Rassokhin, <sup>1,3,4</sup>N.A.Belyakov

<sup>1</sup>Saint-Petersburg Center for Control of AIDS and Infectious Diseases, Russia

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup>First Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup>Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2015 г.

Проведено ретроспективное исследование анализа причин смерти больных с ВИЧ-инфекцией, принимавших ВААРТ в период 2010–2013 гг., и клинически значимых факторов, повлиявших на смертельные исходы. Материал и методы. Проанализированы материалы компьютерной базы данных 647 больных (мужчин — 72,3%, женщин — 27,7%). Кодирование причин смерти проводилось согласно Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10). Определена структура причин смертельных исходов, выживаемости. При статистической обработке был использован метод четырехпольных таблиц сопряженности признаков с расчетом отношения шансов odds ratio (OR). Для анализа выживаемости была определена продолжительность наблюдения за пациентами в месяцах, рассчитывалась по методу Каплана-Мейера. Результаты. Предполагаемый путь заражения парентеральный у 73% при введении наркотических средств (ПИН); половой (гетеросексуальный — у 17%, гомосексуальный (МСМ) — у 1% больных). Среди заразившихся ПИН, умерших мужчин, в 3,1 раза больше, чем женщин. Также они прерывали терапию чаще в два раза, чем заразившиеся половым путем. Пациенты, прерывавшие ВААРТ, имели на 35% выше риск ассоциированной с ВИЧ-инфекцией смерти по сравнению с лицами, не прерывавшими лечение. Общая летальность за данный период составила от 2,5 до 3% в год. Среди начавших терапию в 2010–2013 умерли в первые 2–3 года 83% больных. Средний возраст на момент смерти у мужчин — 36,5 лет (ДИ95% 35,8–37,2) у женщин — 34,8 лет (ДИ95% 33,7–35,9). Основной причиной смертельных исходов у 72% (466 чел.) являлась прогрессия ВИЧ-инфекции до стадии СПИД, в том числе у 49% туберкулез. Другими причинами были сердечно-сосудистые заболевания — 7,4%, патология печени (не связанная с ВИЧ-инфекцией) — 5,4%; внешние причины — 6,3%; в их числе причины социального характера, онкологические заболевания, не связанные с ВИЧ — 4%, другие соматические заболевания — 2,8%, медикаментозные причины — 0,5%, 4% — сведения отсутствовали. Выявлена ассоциация уровня CD4-лимфоцитов в момент назначения ВААРТ и причина летального исхода. При уровне CD4-лимфоцитов от 200, и более 350 клеток/мкл, преобладали причины смерти, не связанные с ВИЧ-инфекцией, при уровне CD4-лимфоцитов меньше 200 клеток/мкл от ВИЧ-ассоциированной смерти умирали чаще в 2,31 раза, чем больные, начавшие ВААРТ, с уровнем CD4-лимфоцитов более 200 клеток/мкл. СПИД, как причина смерти, был ассоциирован с низким уровнем CD4-лимфоцитов меньше 50 клеток/мкл. Заключение. Не было установлено причинно-следственной связи фактора причины смерти с длительностью дожития ( $p > 0,005$ ) в исследованной группе умерших пациентов, принимавших ВААРТ. Средняя выживаемость с момента постановки диагноза ВИЧ-инфекции у пациентов составила 8,3 года.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, ВААРТ, смертность.

The present retrospective study of the causes of death among HIV patients taking HAART in 2010–2013 and of the significant factors of the lethal outcomes is based on a digital database comprising case histories of 647 patients including men (72,3%) and

women (27,7%). The causes of death were categorized according ICD-10. The profiles of the causes of death and survival were determined. Odds ratios were calculated using fourfold contingency tables. Kaplan-Meier curves were built to determine patients' survival time (months). Results. Tentative infection routes are: parenteral, associated with intravenous drug use (IDU, 73%), heterosexual (17%) and homosexual (MSM, 1%). Among IDUs, death rate is 3,1 times higher in men than in women. IDUs discontinued therapy twice as often as patients who contracted HIV by the heterosexual route. In those who discontinued HAART the risk of death attributed to HIV is by 33% higher than in those who adhered to therapy. The total annual death rate in the period under study was 2,5% to 3,0%. Among those who started therapy in 2010–2013, 83% died in the first two years of treatment. The mean age at death was 36,5 years in men (95% CI: 35,8 to 37,2 years) and 34,8 years in women (95% CI: 33,7 to 35,9 years). The main cause of death in 72,0% of cases (n=466) was progression of HIV infection to AIDS. TB was found in 49% of these cases. Other causes included cardiovascular diseases (7,4%), liver pathology unrelated to HIV (5,4%), external causes (6,3%) including social circumstances, cancer unrelated to HIV (4%), other somatic conditions (2,8%), and iatrogenic causes (0,5%). No data were available in 4%. An association between CD4 cell counts at the onset of HAART and the causes of death was found. At baseline CD4 cell counts above  $200 \mu\text{L}^{-1}$ , causes unrelated to HIV predominated. At baseline CD4 cell counts  $<200 \mu\text{L}^{-1}$ , patients died of HIV 2,31 times more often than at  $\geq 200 \mu\text{L}^{-1}$ . AIDS as the cause of death was regularly associated with low CD4 cell counts ( $<50 \mu\text{L}^{-1}$ ). No association between the causes of death and the times of survival was found ( $p>0,005$ ) among patients treated with HAART. The mean time of survival after HIV diagnosis was 8,3 years.

**Key words:** HIV-infection, HAART.

**Введение.** С момента появления комбинированной высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) ВИЧ-инфекция стала контролируемым хроническим заболеванием, а риск смерти среди ВИЧ-инфицированных пациентов снизился. ВААРТ способствовала увеличению выживаемости и повышению качества жизни больных главным образом за счет сокращения смертности в стадии СПИДа [1, 2]. Однако к настоящему времени риск смерти среди ВИЧ-инфицированных людей остается более высоким, чем в общей популяции [3]. Повышение риска смертельных исходов может быть вызвано причинами, условно не связанными с ВИЧ, но имеющими отношение к особенностям протекания ВИЧ-инфекции в том числе, в виде развития нежелательных побочных явлений в период приема антиретровирусных препаратов (АРП) [4]. Назначение комплекса антибактериальных препаратов на фоне выраженного иммунодефицита может вызывать тяжелые реакции гиперчувствительности со смертельным исходом [5, 6]. Развитие воспалительного процесса, плохой контроль над вирусной активностью ВИЧ и снижение CD4-лимфоцитов, особенно при прерывании терапии [7], также, как и формирование резистентности ВИЧ к препаратам в условиях прерывания ВААРТ могут иметь определяющее значение в смертельном исходе заболевания [8, 9]. Причинами смертельных исходов также могут являться заболевания печени на фоне ВААРТ у больных с коинфекцией ВИЧ и вирусными гепатитами [10], а также активное потребление наркотических препаратов [11].

Причины смерти ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших ВААРТ, активно изучаются во всех странах. По данным исследований по изучению причин смерти, проведенных в ряде ведущих стран мира [12], основной причиной являлась смерть от СПИДа от 15% во Франции до 49,5% и 42,4% в Канаде и Италии (соответственно). Удельный вес смертельных исходов от других причин, не связанных с ВИЧ, таких, как онкологические заболевания, был наибольшим в Италии — 35,3%, во Франции — 24% и был более чем в 3 раза ниже в сравнении с Италией в Канаде — 11%. Инфекции, не связанные со СПИДом, имели наибольший удельный вес в Италии — 21%, в 2,5 и в 3 раза меньше во Франции — 9% и Канаде — 8,2%. Смерть от внешних причин в Канаде и во Франции была зарегистрирована достаточно часто — у 7,7% и 11%, соответственно. Заболевания печени вызывали наиболее часто смертельные исходы в Италии 18%, в 1,6–2,6 раза реже во Франции и Канаде (11% и 7%, соответственно). Смертельные исходы вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 2 раза чаще были во Франции — 15% по сравнению с Канадой и Италией (6,5% и 6,9% соответственно).

Эпидемическая ситуация в Российской Федерации на начало 2015 года характеризуется сохранением высокого уровня заболеваемости ВИЧ-инфекцией, кумулятивным увеличением количества ВИЧ-инфицированных пациентов и числа смертей среди них [13–15]. К этому же времени ВААРТ была назначена 252 148 пациентам, из них умерли 32 488 человек, общая — смертность составила 12,9%.

В Санкт-Петербурге основными причинами смерти среди этих больных в стадии СПИДа, которые проходили лечение в профильных стационарах города, являлись СПИД-индикаторные заболевания, септикопиемия у активных ПИН, хронические вирусные заболевания печени в цирротической стадии, микобактериальные инфекции и онкогематологические заболевания [16–19].

**Целью данного исследования** явился анализ причин смерти больных с ВИЧ-инфекцией в период 2010–2013 гг. принимавших ВААРТ, и выявление клинически значимых факторов, повлиявших на смертельные исходы. К ним были отнесены клиничко-эпидемиологическая характеристика умерших больных, принимавших ВААРТ за 4-летний период, структура причин смертельных исходов, а также выживаемость.

**Материалы и методы исследования.** Исследование ретроспективное, в котором проанализированы материалы компьютерной базы данных, сформированной на основе постоянной регистрации больных с ВИЧ инфекцией, получавших ВААРТ, и умерших в 2010–2013 гг. Общее число смертельных исходов за этот период времени составило 647 человек.

Отбор и анализ демографических, лабораторных и клинических показателей производился из первичной медицинской документации ф-023/у. Данные о причинах смерти больных умерших с 2010 по 2013 год были проанализированы на основании посмертных клинических и патологоанатомических диагнозов.

В базу анализируемых причин смерти были включены клинические, эпидемиологические и клиничко-лабораторные показатели. Данные о больных были разделены и проанализированы по полу, возрасту, предполагаемому пути инфицирования, стадии ВИЧ-инфекции (классификация CDC), уровню CD4-лимфоцитов; годам начала ВААРТ, длительности лечения. Кроме того, был включен признак наличия пропусков в приеме ВААРТ от 1 месяца и более.

Кодирование причин смерти в базе данных проводилось согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Причины смертельных исходов были разделены на 9 кодов.

Код 1 (B20–24) — болезни, вызванные ВИЧ-инфекцией.

В отдельный код 2 (B20.0) были выделены причины смерти от ВИЧ-инфекции с проявлением туберкулеза. Причины смерти, не связанные с ВИЧ-инфекцией, были отнесены к кодам 3–9.

Код 3 (S00-T98) — внешние причины (передозировка наркотических средств, насильственная смерть, суицид, автотравма).

Код 4 (K70-K77) — заболевания печени,

Код 5 (I10-I99) — болезни системы кровообращения: острый инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца (ИБС), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), кардиомиопатии,

Код 6 (J00-J-99; K00-K93) — прочие соматические заболевания: болезни органов дыхания, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе желудочные кровотечения, исключаящие заболевания печени.

Код 7 — причина смерти неизвестна.

Код 8 (L51.2, T88.7) — медикаментозные причины: токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и неуточненная лекарственная токсикодермия (патологическая реакция на лекарственное средство или медикаменты).

Код 9 (C00-C97) — онкологические заболевания, не связанные с ВИЧ-инфекцией, (злокачественные новообразования, болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз).

При статистической обработке был произведен расчет показателя отношения шансов odds ratio (OR) [20] и оценена взаимосвязь:

— прерывания ВААРТ больным и риска ассоциированной с ВИЧ смерти;

— пути заражения (наркотический/половой) и вероятности прерывания терапии;

— позднего начала ВААРТ (CD4<200 клеток/мкл) и ВИЧ-ассоциированной смерти;

— пути заражения и позднего начала ВААРТ.

Данные для эпидемиологического анализа были сгруппированы в четырехпольную таблицу сопряженности признаков («2x2 таблицу») (табл. 1).

Таблица 1  
Четырехпольная таблица сопряженности признаков («2x2 таблица»)

	Исход есть	Исхода нет
Фактор риска есть	a	b
Фактора риска нет	c	d

Рассчитывались шансы возникновения исхода среди пациентов с фактором риска (a/b) и шансы исхода среди пациентов с отсутствием фактора риска (c/d).

OR рассчитывалось, как соотношение этих двух шансов (формула 1)

$$OR = (a/b) / (c/d) \quad (1),$$

Для устранения различий сравниваемых групп по полу и возрасту больных при изучении влияния

пути заражения на прерывание терапии данные были разделены на серию страт (групп) по полу и возрасту и рассчитано отношение шансов, скорректированное по данным показателям (Mantel-Haenszel Pooled odds ratio).

$$\text{Mantel-Haenszel Pooled OR} = \frac{(\sum a_i \times d_i / T_i)}{(\sum b_i \times c_i / T_i)} \quad (2),$$

Где,  $a_i$ ,  $d_i$ ,  $b_i$ ,  $c_i$  — клетки каждой стратифицированной 2x2 таблицы;

$T_i$  — общее число больных, попавших в каждую стратифицированную таблицу.

Для анализа выживаемости была определена продолжительность наблюдения за пациентами в месяцах, далее вероятность прожить определенный период времени рассчитывалась по методу Каплана-Мейера, в рамках которого пациенты сортируются в порядке возрастания времени дожития, и в каждый период, когда регистрируется выбывание пациента из группы (смерть), оценивается процент доживших до этого периода (точнее, вероятность прожить период между предшествующим и нынешним периодами, а затем все эти вероятности перемножаются). На основании этих данных и строится кривая выживаемости [21].

Статистический анализ выполнялся с помощью статистической системы SAS версии 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, США).

**Результаты исследования.** С 2010 по 2013 гг. были зарегистрированы летальные исходы у 647 больных с ВИЧ-инфекцией, принимавших ВААРТ (табл. 2).

Среди них мужчин — 72,3%, женщин — 27,7%. У большинства больных (73%) человек предполагаемый путь заражения парентеральный при введении наркотических средств (ПИН). Половой (гетеросексуальный) путь — у 17%, гомосексуальный (МСМ) — у 1% человек. В 10% случаев путь инфицирования не был установлен. Средний возраст больных на момент назначения ВААРТ составлял — 34,8 лет (от 19 до 72 лет).

Более половины больных начали принимать терапию в возрасте от 30 до 39 лет (55,2%), удельный вес пациентов в возрасте от 19 до 29 лет составил — 24,9%. Каждый пятый больной (19,9%) в начале ВААРТ был старше 40 лет.

Среди заразившихся наркотическим путем умерших мужчин было в 3,1 раза больше, чем женщин (OR-3,1). При этом больные, заразившиеся наркотическим путем, прерывали терапию в два раза

чаще, чем заразившиеся половым путем (OR-2,1). Наблюдалась зависимость причин смерти от прерывов терапии за 4-летний анализируемый период от ВИЧ-ассоциированного или не ассоциированного с ВИЧ заболевания (OR-1,35). Больные, прерывавшие ВААРТ, имели на 35% выше риск ассоциированной с ВИЧ-инфекцией смерти, чем пациенты, не прерывавшие терапию.

Таблица 2  
Характеристика пациентов, на начало ВААРТ, умерших в 2010–2013 гг., (n= 647)

Больные с ВИЧ-инфекцией	Число (человек), (%)
Всего	647
Пол:	
мужчины	468 (72,3)
женщины	179 (27,7)
Предполагаемый путь передачи:	
ПИН	470 (73,0)
МСМ	7 (1,0)
гетеросексуальный	107 (17,0)
другой	64 (10,0)
Возраст (лет):	
19–29	161 (24,9)
30–39	357 (55,2)
40–49	93 (14,4)
≥50	36 (5,6)
Стадии на начало ВААРТ (по CDC):	
А/В	311 (48,1)
С	336 (51,9)
Кол-во CD4-лимфоцитов:	
>350 клеток/мкл	12 (1,9)
200–350 клеток/мкл	72 (11,1)
50–199 клеток/мкл	160 (24,7)
<50 клеток/мкл	144 (22,3)
Нет данных	259 (40,0)
Длительность приема ВААРТ, (лет):	
>1	244 (37,7)
1–3	343 (53,0)
4–6	53 (8,2)
≥7	7 (1,1)
Годы начала ВААРТ:	
1999–2004	2 (0,3)
2005–2006	14 (2,2)
2007–2008	61 (9,4)
2009–2010	192 (29,7)
2011–2012	303 (46,8)
2013	75 (11,6)

ВИЧ-инфекция согласно классификации CDC на момент назначения терапии соответствовала стадиям А/В у — 311 (48,1%). На стадии СПИДа — «С» начали получать ВААРТ — 336 человек (51,9%).

Уровень CD4-лимфоцитов на момент начала ВААРТ у 144 больных (22,3%) был менее

50 клеток/мкл, то есть больные были в стадии глубокого иммунодефицита. У 160 человек (24,7%) определялись в диапазоне — 50–199 клеток/мкл, у 72 (11,1%) — 200–350 клеток/мкл. Только у 12 (1,9%) человек число CD4-лимфоцитов на начало лечения превышало 350 клеток/мкл. У 40,3% сведений о количестве CD4-лимфоцитов на начало терапии не оказалось. Больные, достаточно поздно начавшие ВААРТ (CD4 < 200 клеток/мкл), умирали ВИЧ-ассоциированной смертью чаще в 2,31 раза

внешние причины — у 6,3%. В перечне внешних причин наиболее часто встречались причины социального характера, не относящиеся к характеру течения ВИЧ-инфекции: передозировка наркотических средств, насильственная смерть, самоубийство, автотравма. Онкологические заболевания, не связанные с ВИЧ-инфекцией, были причиной смерти — у 4% пациентов, другие соматические заболевания (болезни легких, ЖКТ, в том числе желудочные кровотечения) — у 2,8% больных.

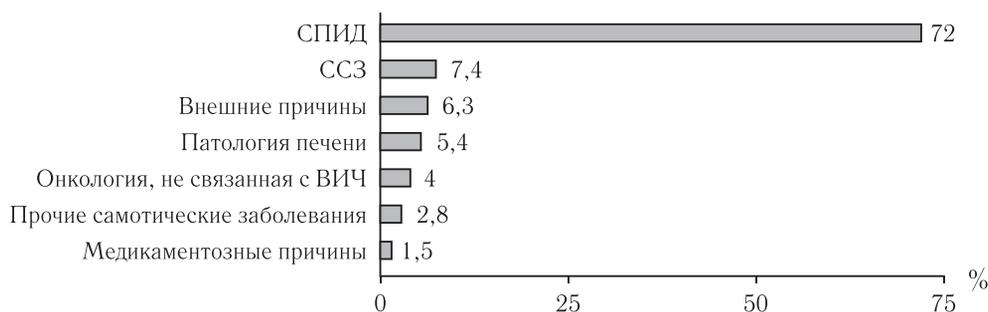


Рис. 1. Основные причины смерти больных на фоне ВААРТ (% от общего числа умерших).

за анализируемый 4-летний период, по сравнению с больными, начавшими ВААРТ при уровне CD4-лимфоцитов более 200 клеток/мкл (OR-2,3). Не было явной зависимости между путем заражения и поздним началом ВААРТ (OR-1,1).

В группе пациентов длительность лечения ВИЧ-инфекции имела короткий период времени и соответствовала в среднем 1,3 года с момента начала ВААРТ до наступления летального исхода; в том числе: до одного года — у 244 (37,7%), от 1 года до 3 лет — у 343 (53%), от 4 до 6 лет — у 53 (8,2%) больных, 7 лет и более получали терапию только — 1,1% больных.

Начало лечения относилось к периоду с 1999 по 2013 гг. В 1999 по 2004 гг. ВААРТ получали — 2 человека (0,3%), в 2005–2006 гг. — 14 человек (2,2%), в 2007–2008 гг. — 61 человек (9,4%). В 2009–2010 гг. терапию начали получать 192 (29,7%) человека; в 2011–2012 — 303 (46,8%), в 2013 году лечение начали 75 (11,6%) человек.

СПИД являлся основной причиной смертельных исходов у 72% (466 человек), в том числе у 49% причиной смерти явился туберкулез, как СПИД-индикаторное заболевание (рис. 1).

Среди других заболеваний, непосредственно явившихся причиной смерти, ССЗ были — у 7,4% умерших. В их числе зарегистрированы острый инфаркт миокарда, ИБС, ОНМК, кардиомиопатии. Патология печени, не связанная с ВИЧ-инфекцией, была причиной смерти — у 5,4%,

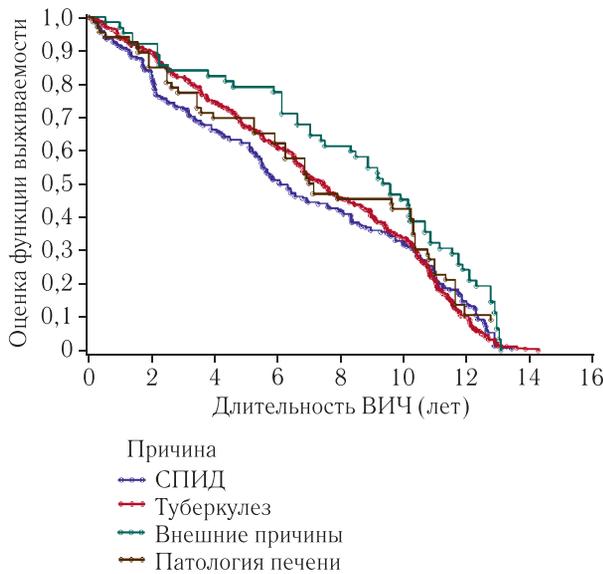
Медикаментозная причина смерти, непосредственно связанная с действием препаратов, была зарегистрирована — у 0,5% пациентов, у 4% сведений о причине смерти отсутствовали.

Вероятность прожить определенный промежуток времени после постановки диагноза ВИЧ (период времени в годах), в том числе то, от какой причины или заболевания, наступит смерть пациента, не оказывало влияния на длительность жизни (рис. 2 и 3).

Большая часть больных умерли спустя 100 месяцев (8,3 года) после постановки диагноза. Риск смертельного исхода от СПИДа при парентеральном или половом пути заражения был одинаков в обеих группах (OR=0,94).

**Обсуждение исследования.** С 1996 по 2013 год в Санкт-Петербурге в Центре СПИД получали ВААРТ 7995 больных с ВИЧ-инфекцией: женщин — 3438 (43%), мужчин — 4557 (57%). Всего умерли к концу 2013 года 817 человек (10,2%). Общая летальность за данный период составила от 2,5 до 3% в год. По сравнению со средней продолжительностью жизни в общей популяции населения Санкт-Петербурга среди мужчин — 68,5 лет и женщин — 78 лет, средний возраст на момент смерти больных с ВИЧ-инфекцией в 2 раза был короче: у мужчин — 36,5 лет (ДИ95% 35,8–37,2), у женщин — 34,8 (ДИ95% 33,7–35,9).

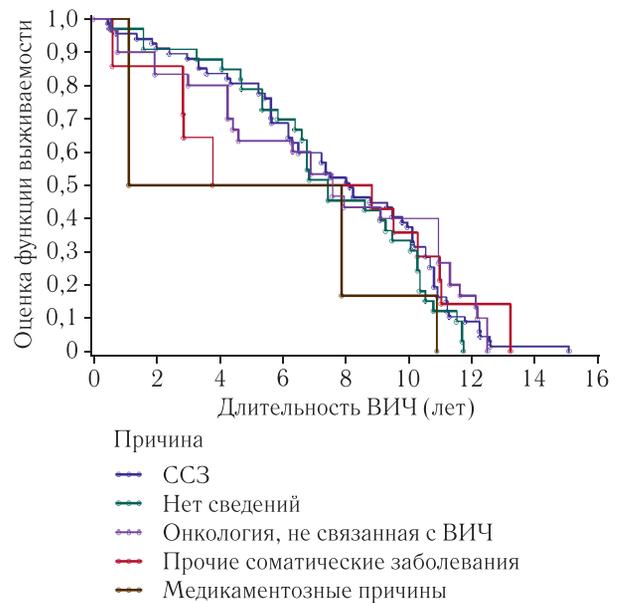
Прогрессия ВИЧ-инфекции до стадии СПИДа являлась основной причиной смертельных исходов, удельный вес которого составлял 72% (466 чел.),



**Рис. 2.** Анализ выживаемости (наиболее частые причины смерти).

в том числе у 49% туберкулез, как СПИД-индикаторное заболевание. Не было установлено причинно-следственной связи фактора причины смерти на длительность дожития ( $p > 0,005$ ). Это не исключает того, что ВИЧ инфекция, являясь хроническим заболеванием вследствие персистенции вируса, вызывает многообразные системные реакции организма, в том числе воспалительного характера, приобретающие хроническое течение, которые часто носят необратимый характер, в том числе нередко на фоне ВААРТ. Эти изменения протекают параллельно с инфекционным процессом и проявляются в виде нарушения функций различных органов и систем больного, которые определяют нозологические формы заболеваний: сердечно-сосудистые, заболевания печени, туберкулез, онкологические процессы и др. Данное положение также подтверждает молодой возраст умерших больных в результате вышеперечисленных заболеваний. В единичных случаях при увеличении длительности жизни (дожитие — 17,5 лет), основной причиной смерти являлась патология печени.

Больные, получающие ВААРТ, могут подвергаться риску смерти от причин непосредственно не связанных с ВИЧ-инфекцией: передозировка наркотиков, отравление неизвестным веществом, самоубийства, хронические вирусные заболевания печени, особенно, среди ВИЧ-инфицированных при употреблении инъекционных наркотиков. Эти причины в отдельности или в совокупности значительно укорачивали длительность жизни. Основной контингент умерших, состоящий из мужчин, инфици-



**Рис. 3.** Анализ выживаемости (более редкие причины смерти).

цированных парентеральным путем, свидетельствует о преобладании этого пути приобретения ВИЧ в прошлые годы, при этом мужчины инфицировались парентеральным путем чаще женщин.

ВИЧ, являясь иммунотропным вирусом, поражает клетки иммунной системы и в первую очередь CD4-лимфоциты. Это клетки хелперы, которые играют ключевую роль в характере течения вирусного процесса при ВИЧ-инфекции и определяют степень прогрессии заболевания. Время назначения ВААРТ, и последующая оценка эффективности лечения, в том числе и необходимость замены схемы терапии, определяется по содержанию в крови CD4-лимфоцитов.

Уровень CD4-лимфоцитов и распределение его по возрастному составу в группе умерших показал равнозначность распределения больных по возрастному признаку в каждой подгруппе в среднем от 35,9 до 36,2 лет (ДИ 32,1—39,7) лет. Учитывая длительность течения хронической ВИЧ-инфекции, эти показатели подтверждают, что инфицирование данных лиц к моменту начала ВААРТ происходило в разном возрасте. Инфицирование ВИЧ в более зрелом возрасте является дополнительным фактором риска появления заболеваний, не связанных непосредственно с ВИЧ-инфекцией, которые могут в различной степени проявиться к моменту начала ВААРТ. Больные, поздно начавшие ВААРТ ( $CD4 < 200$  клеток/мкл), в 2,31 раза чаще погибали от ассоциированной с ВИЧ смерти, чем больные, начавшие ВААРТ раньше.

**Заключение.** Смертельные исходы у 83% больных на ВААРТ в первые 2–3 года лечения (2010–2013 гг.) явились следствием комплекса факторов, и, в первую очередь, употребление инъекционных наркотиков и одновременную коинфекцию ВИЧ/ХГС, которые приводили к патологическим изменениям в различных органах и системах, значительному снижению резервных возможностей организма и неполноценному влиянию ВААРТ. Наиболее частыми причинами смерти являлись СПИД и туберкулез. Основными причинами смерти у больных с ВИЧ в раннем периоде ВААРТ являлись ВИЧ-ассоциированные заболевания, в том числе у половины больных с проявлениями туберкулеза. Средняя выживаемость в исследуемой группе после постановки диагноза ВИЧ составила 8,3 года,

также не было установлено причинно-следственной связи фактора влияния причины смерти на длительность дожития ( $p > 0,005$ ). Выявлена ассоциация уровня CD4-лимфоцитов в момент назначения ВААРТ с причиной летального исхода. Так, при уровне CD4-лимфоцитов меньше 200 клеток/мкл от ВИЧ-ассоциированной смерти больные умирали в 2,31 раза чаще, чем пациенты, начавшие ВААРТ с уровнем CD4-лимфоцитов больше 200 клеток/мкл. При уровне CD4-лимфоцитов от 200 клеток/мкл и более 350 клеток/мкл преобладали причины смерти, не связанные с ВИЧ-инфекцией. СПИД, как причина смерти, был закономерно ассоциирован с низким уровнем CD4-лимфоцитов, особенно в подгруппе имевших количество CD4-лимфоцитов меньше 50 клеток/мкл.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Hogg R., Lima V., Grabar S., Bonarek M. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies // *Lancet*. — 2008. — Vol. 372. — P. 293–299.
2. Mocroft A., Brettle R., Kirk O. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study // *AIDS*. — 2002. — Vol. 16. — P. 1663–1671.
3. Obel N., Omland L.H., Kronborg G., Larsen C.S., Pedersen C., Pedersen G., Sørensen H.T., Gerstoft J. Impact of Non-HIV and HIV Risk Factors on Survival in HIV-Infected Patients on HAART: A Population-Based Nationwide Cohort Study // *PLoS One*. — 2011. — Vol. 6 (7). — P. 22698. Published online 2011 July 25. doi: 10.1371/journal.pone.0022698.
4. Friis-Muller N., Sabin C.A., Morfeldt L. Combination Antiretroviral Therapy and the Risk of Myocardial Infarction. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 1993–2003, DOI: 10.1056/NEJMoa030218.
5. Coopman S.A., Johnson R.A., Platt R., Stern R.S. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328. — P. 1670–1674.
6. Knight L., Muloiwa R., Dlamini S., Lehloeny R.J. Factors associated with increased mortality in a predominantly HIV-infected population with Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis // *PLoS One*. — 2014. — DOI: 10.1371/journal.pone.0093543.
7. Lazovski J., Belloso W.H., Losso M.H., Benetucci J.A., Aquilia S., Bittar V., Bogdanowicz E.P., Cahn P.E., Casiró A.D., Cassetti I., Contarelli J.M., Corral J.A., Crinejo A., Daciuk L., David D.O., Guaragna G., Rakhmanova A., Vinogradova E., Yakovlev A., Zakharova N. Inferior Clinical Outcome of the CD4+ Cell Count-Guided Antiretroviral Treatment Interruption Strategy in the SMART Study: Role of CD4+ Cell Counts and HIV RNA Levels during Follow-up, // *J. Inf. Diseases*. — 2008. — Vol. 197 (8). — P. 1145–1155
8. Mocroft A., Brettle R., Kirk O., Blaxhult A., Parkin J.M., Antunes F. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study // *AIDS*. — 2002. — Vol. 16. — P. 1663–1671.
9. Kuller L.H., Tracy R., Belloso W. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection // *PLoS Med.* — 2008. — P. 203.
10. Weis N., Lindhardt B.Ø., Kronborg G., Hansen A-Brit E., Laursen A.L., Christensen P.B., Nielsen H., Møller A., Sørensen H.T., Obel N. Impact of Hepatitis C Virus Coinfection on Response to Highly Active Antiretroviral Therapy and Outcome in HIV-Infected Individuals: A Nationwide Cohort Study // *Clin. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 42 (10). — P. 1481–1487.
11. Larsen M.V., Omland L.H., Gerstoft J., Røge B.T., Larsen C.S., Pedersen G., Obel N., Kronborg G. Impact of injecting drug use on response to highly active antiretroviral treatment in HIV-1-infected patients: A nationwide population-based cohort study // *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. — 2010. — Vol. 42 (11–12). — P. 917–923.
12. Gill J., May M., Saag M., Reiss P., Harris R., Justice A., Casabona J., Khaykin P., Vehreschild J. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration Study Group. Causes of Death in HIV-1-Infected Patients Treated with Antiretroviral Therapy, 1996–2006: Collaborative Analysis of 13 HIV Cohort Studies // *Clin. Infect. Dis.* — 2010. — Vol. 50 (10). — P. 1387–1396.
13. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2014 г. / Федеральный научно-методический Центр по профилактике и борьбе со СПИДом. — 4 с. — URL: <http://www.hivrussia.ru/doc/docs.shtml>. (дата обращения 20.03.2015 г.).

- Spravka* «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2014 г. / Федеральний научный методический Центр по профилактике и борьбе со СПИДом. — 4 pp. — URL: <http://www.hivru.ru/doc/docs.shtml>. (дата обращения 20.03.2015 г.).
14. *Ермак Т.Н., Кравченко А.В., Шахгильдян В.И., Канестри В.Г., Ладная Н.Н., Юрин О.Г.* Анализ причин летальных исходов больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — М., 2010. — № 3. — С. 19–22.  
*Erma T.N., Kravchenko A.V., Shakhgil'dyan V.I., Kanestri V.G., Ladnaya N.N., Yurin O.G.* Analiz prichin letal'nykh iskhodov bol'nykh VICH-infekciy v Rossiyskoy Federacii // *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. — M., 2010. — No. 3. — P. 19–22
  15. *Пантелеева О.В., Тихонова Е.М., Косенко Ю.Ю., Дельнова Н.А., Гаврилова С.П., Бембева Н.А.* Эпидемиологическая характеристика летальных исходов ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге в 2013 году // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. — 2014. — Т. 6, № 4. — С. 112–113.  
*Panteleeva O.V., Tikhonova E.M., Kosenko Yu.Yu., Del'nova N.A., Gavrilova S.P., Bembeva N.A.* Ehpideologicheskaya kharakteristika letal'nykh iskhodov VICH-infekcii v Sankt-Peterburge v 2013 godu // *VICH-infekciya i immunosupressii*. — 2014. — Vol. 6, No. 4. — P. 112–113.
  16. *Степанова Е.В., Леонова О.Н., Пантелеева О.В.* Причины тяжелого течения и смертей у больных с ВИЧ и коинфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. — 2014. — Т. 6, № 4. — С. 115–116.  
*Stepanova E.V., Leonova O.N., Panteleeva O.V.* Prichin tyazhelogo techeniya i smertey u bol'nykh s VICH i koinfekciy // *VICH-infekciya i immunosupressii*. — 2014. — Vol. 6, No. 4. — P. 115–116.
  17. *Леонова О.Н., Рассохин В.В., Рахманова А.Г.* Анализ летальных исходов у больных с ВИЧ-инфекцией по материалам отделения паллиативной медицины // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. — 2009. — Т. 1, № 2. — С. 63–68.  
*Leonova O.N., Rassokhin V.V., Rakhmanova A.G.* Analiz letal'nykh iskhodov u bol'nykh s VICH-infekciy po materialam otdeleniya palliativnoy medicini. // *VICH-infekciya i immunosupressii*. — 2009. — vol. 1, No. 2. — P. 63–68.
  18. *Рахманова А.Г., Дмитриева М.И., Бубочкин А.Б.* Причины смерти от ВИЧ-инфекции в 2012–2014 гг., кандидоз, как отягчающий фактор // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. — 2014. — Т. 6, № 4. — С. 114.  
*Rakhmanova A.G., Dmitrieva M.I., Bubochkin A.B.* Prichin smerti ot VICH-infekcii v 2012–2014 gg., kandidoz, kak otyagotshayuyiy faktor // *VICH-infekciya i immunosupressii*. — 2014. — Vol. 6, No. 4. — P. 114.
  19. *Яковлев А.А., Мусатов В.Б., Савченко М.А.* Причины летальных исходов у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. — 2015. — Т. 7, № 1. — С. 84–89.  
*Yakovlev A.A., Musatov V.B., Savchenko M.A.* Prichin letal'nykh iskhodov u VICH-inficirovannykh pacientov, poluchayuyikh antiretrovirusnyuyu terapiyu // *VICH-infekciya i immunosupressii*. — 2015. — Vol. 7, No. 1. — P. 84–89.
  20. *Aschengrau A., George R.* *Essentials of Epidemiology in Public Health*. — USA, 2008. — 516 p.
  21. *Плавинский С.Л.* Биостатистика: Планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS. — СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. — 560 с.  
*Plavinskiy S.L.* Biostatistika: Planirovanie, obrabotka i predstavlenie rezul'tatov biomeditsinskikh issledovaniy pri pomothi sistem SAS. — SPb.: Izdatel'skiy dom SPbMAPO, 2005. — 560 pp.

Статья поступила 16.04.2015 г.

Контактная информация: Дворак Светлана Ивановна, e-mail: [sdvogac@mail.ru](mailto:sdvogac@mail.ru)

#### Коллектив авторов:

*Захарова Наталия Георгиевна* — д.м.н., заведующая отделом клинической фармакологии и фармации Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179, (812) 251-27-60;  
*Дворак Светлана Ивановна* — эпидемиолог Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179, (812) 251-27-60;  
*Губа Зоя Валерьевна* — врач-инфекционист Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179, (812) 251-27-60;  
*Плавинский Святослав Леонидович* — д.м.н., заведующий кафедрой педагогики, философии и права Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова, 191152, Санкт-Петербург, ул. Автовская, д.24, (812) 303-50-00, доб. 5401;  
*Торопов Станислав Эдуардович* — инженер-исследователь отдела клинической фармакологии и фармации Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179, (812) 251-27-60; аспирант Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14;  
*Рассохин Вадим Владимирович* — д.м.н., профессор кафедры социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова; в.н.с. отдела экологической физиологии Института экспериментальной медицины; заместитель руководителя Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179, (812) 251-08-53;  
*Беляков Николай Алексеевич* — академик РАН, заведующий кафедрой социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова; главный научный сотрудник Института экспериментальной медицины; руководитель Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179, (812) 251-08-53.