



АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ

Д.М. Урунова¹, З.И. Ахмеджанова², Р.И. Ахмеджанов²

¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных болезней, Ташкент, Узбекистан

² Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан

Analysis of survival of HIV-infected patients depending on various factors

D.M. Urunova¹, Z.I. Akhmedjanova², R.I. Akhmedjanov²

¹ Republican specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases, Tashkent, Uzbekistan

² Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

Резюме

Цель: выявление предикторов выживаемости ВИЧ-инфицированных пациентов для дальнейшей оптимизации оказания медицинской помощи.

Материалы и методы: проведено ретроспективное исследование данных 458 умерших ВИЧ-инфицированных пациентов, находившихся на диспансерном учете в Республиканском центре по борьбе со СПИД с 2000 по 2021 г. Анализировались возраст пациента, стадия ВИЧ-инфекции, индекс коморбидности, длительность диспансерного наблюдения, длительность антиретровирусной терапии ко времени смерти пациента и причины летального исхода.

Результаты: антиретровирусная терапия способствовала увеличению длительности жизни пациентов, при этом 46,5 % пациентов в момент достижения конечной точки жизни были в возрасте от 40 до 49 лет, 23 % — от 50 до 59 лет и 8,5 % — старше 60 лет. Во время смерти 11,5 % пациентов находились на начальных стадиях, 88,5 % на продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции ($P < 0,05$). Длительность жизни после установления диагноза у 28,6 % больных составляла от 1 до 5 лет, у 25,3 % — от 6 до 10 лет, у 24,6 % — от 11 до 15 лет и у 9,1 % — от 15 до 20 лет. Высокий индекс коморбидности был ассоциирован с худшей выживаемостью пациентов. Медиана выживаемости у пациентов с индексом коморбидности 6 и более баллов равнялась 7 годам, при ИК 1–5 баллов — 6 годам и при 0 баллов — 11 годам.

Заключение: впервые в Узбекистане проведен анализ выживаемости ВИЧ-инфицированных пациентов в долгосрочном наблюдении (более 20 лет), который выявил, что вирусологическая эффективность через 13–20 лет после начала антиретровирусной терапии установлена у 95 % пациентов. Установлено, что даже при низком исходном уровне CD4 лимфоцитов (< 200 клеток/мкл) при начале антиретровирусной терапии происходит положительная динамика, но она ослабевает по мере продолжительности жизни. Индекс коморбидности Чарлсона при выявлении был высоким у 59 % — 6 и более

Abstract

Purpose of the study: Identification of predictors of survival of HIV-infected patients for further optimization of medical care.

Materials and methods. A retrospective study of data from 458 deceased HIV-infected patients who were registered at the Republican AIDS Center from 2000 to 2021 was conducted. The patient's age, stage of HIV infection, comorbidity index, duration of follow-up, duration of ART at the time of the patient's death and causes of death were analyzed.

Results. ART contributed to an increase in patient life expectancy, with 46.5 % of patients aged 40 to 49 years at the time of reaching the end point of life, 23 % — from 50 to 59 years, and 8.5 % — over 60 years. At the time of death, 11.5 % of patients were in the initial stages, 88.5 % were in advanced stages of HIV infection ($P < 0.05$). Life expectancy after diagnosis in 28.6 % of patients ranged from 1 year to 5 years, in 25.3 % — from 6 to 10 years, in 24.6 % — from 11 to 15 years, and in 9.1 % — from 15 to 20 years. A high comorbidity index was associated with worse patient survival. The median survival in patients with IC scores of 6 or more was 7 years, with IC scores of 1–5 — 6 years, and with IC scores of 0 — 11 years.

Conclusion. For the first time in our country, a survival analysis of HIV-infected patients in long-term follow-up (more than 20 years) was carried out, which revealed that virological effectiveness 13–20 years after the start of ART was established in 95 % of patients. It has been established that even with a low initial level of CD4 lymphocytes (< 200 cells/ μ l), positive dynamics occur at the start of ART, but they weaken with life expectancy. The Charlson comorbidity index at detection was high in 59 % — 6 or more points, despite the young and middle age of the patients. By the time of death, the comorbidity index had increased. It was found that survival of more than 15 years with ART was in 54 % of HIV-infected patients, and without ART in 26 % of patients, which shows the need to study factors that make it possible to live without ART.

баллов, несмотря на молодой и средний возраст пациентов. Ко времени смерти индекс коморбидности увеличился. Обнаружено, что выживаемость более 15 лет на фоне АРТ было у 54 % ВИЧ-инфицированных пациентов, а без АРТ у 26 % пациентов, что показывает необходимость изучения факторов дающих возможность жить без АРТ.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, выживаемость, антиретровирусная терапия, коморбидность.

Введение

ВИЧ-инфекция является глобальной мировой проблемой и наносит огромный ущерб обществу и экономике. По данным UNAIDS, на конец 2022 г. число людей, живущих с ВИЧ, составляло 39,0 млн [32,9 – 51,3 млн] человек, на июль 2023 г. – 40,4 млн [32,9 – 51,3 млн] [1]. Отмечена тенденция роста числа новых случаев в ряде стран, в то время как ранее это показатель снижался. По состоянию на конец декабря 2021 г. 28,7 млн людей получали антиретровирусную терапию (АРТ) (по сравнению с 7,8 млн в 2010 г.). Широкое применение АРТ привело к снижению числа смертей, связанных с ВИЧ-ассоциированными заболеваниями [2].

Число людей, умерших вследствие связанных со СПИДом болезней, снизилось на 68% относительно пикового показателя 2004 г. и на 52% относительно показателя 2010 г. [1, 3]. После внедрения в клиническую практику комбинированной высокоактивной антиретровирусной терапии данное заболевание перешло в разряд хронических контролируемых инфекций [5, 6].

С увеличением продолжительности жизни возросло и количество заболеваний, сопровождающих ВИЧ-инфекцию и отягощающих её течение. По данным ряда исследователей, в последние годы ВИЧ-инфекция приобретает новое качество, при котором увеличиваются коморбидные заболевания, отягощённые различными оппортунистическими инфекциями и хроническими заболеваниями со стороны различных систем организма [7 – 10], растёт количество пациентов на продвинутых стадиях инфекции, требующих назначения АРТ [11 – 15].

Коморбидные состояния – это сочетание двух или нескольких протекающих одновременно заболеваний, характерных для многих хронических патологических процессов, которые оказывают негативное влияние на качество жизни и увеличивают вероятность летального исхода, ухудшая прогноз заболевания [16, 17]. В 1970 г. Feinstein впервые предложил термин «Коморбидность» (comorbidity), который отражает сосуществование «любых заболеваний, которые выявляются или выявлялись в анамнезе заболевания пациента» [18 – 20].

Key words: HIV-infection, survival, antiretroviral therapy, comorbidity.

Одновременное сочетание нескольких заболеваний затрудняет проведение научных исследований и требует особых методических подходов. Для стандартизации научных исследований сочетанных заболеваний предложено несколько индексов коморбидности. Самый популярный – индекс Чарлсона (Charlson Index) – используется для прогноза летальности [21 – 23].

Цель исследования – выявление предикторов выживаемости ВИЧ-инфицированных пациентов для дальнейшей оптимизации оказания медицинской помощи.

Материалы и методы исследования

Проведены анализ и обработка данных 458 умерших ВИЧ-инфицированных пациентов, находившихся на диспансерном учете в Республиканском центре по борьбе со СПИД Республики Узбекистан с 2000 по 2021 г. Анализировались возраст пациента, стадия ВИЧ-инфекции, показатели CD4 лимфоцитов, вирусная нагрузка, индекс коморбидности, длительность диспансерного наблюдения, наличие вторичных и сопутствующих заболеваний, прием АРТ, длительность АРТ ко времени смерти пациента и причины летального исхода. Стадия ВИЧ-инфекции установлена в соответствии с утвержденными Министерством здравоохранения Республики Узбекистан адаптированными национальными клиническими протоколами, основанными на рекомендациях ВОЗ от 2012 г. Индекс коморбидности (ИК) пациентов оценивали с помощью индекса Чарлсона, который используется для оценки отдаленного прогноза больных с длительными сроками наблюдения и позволяет рассчитать прогноз риска смерти в ближайшие 10 лет. Расчет ИК проводился по суммированию баллов определенных заболеваний и добавляется по 1 баллу на каждую декаду жизни после 40-летнего возраста. Индекс Чарлсона включает спектр различных заболеваний, оказывающих потенциальное влияние на смертность [21, 23].

В зависимости от наличия или отсутствия коморбидных заболеваний пациенты были разделены на следующие группы: 1) пациенты без коморбидных заболеваний; 2) пациенты с коморбидны-

ми заболеваниями: ИК 1 – 4 балла, ИК 6 и более баллов. В случае, если у 1 пациента было выявлено 2 и более сопутствующих состояний, такой пациент относился к группе с мультиморбидными состояниями.

Также изучались временные показатели, влияющие на летальность в течение года после установления ВИЧ-статуса пациента, и влияние поздней диагностики на раннюю смертность.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.1.2 (разработчик – ООО «Статтех», Россия) и программы EXCEL 2010 из стандартного пакета MS OFFICE. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Среди обследованных пациентов преобладали лица мужского пола: 69,2% (317) (95% ДИ 64,8 – 73,4 и 30,8% (141) женщин (95% ДИ 26,6 – 35,2).

Анализ возрастной структуры умерших пациентов показал, что медиана возраста в момент установления диагноза ВИЧ-инфекции составила 37 лет, с интервалом от 20 до 79 лет, а при смерти – 45 лет, с интервалом от 22 до 89 лет. В момент установления диагноза ВИЧ-инфекции большинство пациентов (83,2%) были в возрасте от 19 до 49 лет. Благодаря АРТ длительность жизни пациентов увеличилась, число пациентов пожилого и старческого возраста в динамике ВИЧ-инфекции возросло, при этом 46,5% пациентов в момент достижения конечной точки жизни были в возрасте от 40 до 49 лет, 23% – от 50 до 59 лет и 8,5% – старше 60 лет (рис. 1).



Рис. 1. Динамика изменения возрастной структуры умерших ВИЧ-инфицированных пациентов (%) (n = 458)

Был проанализирован код обследования пациентов на ВИЧ-инфекцию. Как видно из рисунка 2, у большинства пациентов ВИЧ-инфекция была выявлена при оказании медицинской помощи по клиническим показаниям (40,6%) ($P < 0,001$). 12,6% по 112 коду (в местах лишения свободы), 12,6% по 102 коду (ПИН), 11% по 104 коду (пациенты с венерическими заболеваниями), 4,8% по 108 коду (доноры), 3% по 109 коду (беременные), 2,3% по 117 и другим кодам.

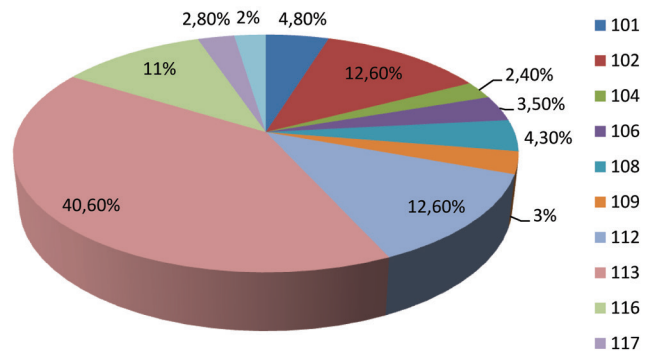


Рис. 2. Доля пациентов в зависимости от кода обследования на ВИЧ-инфекцию (%) (n = 458)

Анализ клинической стадии ВИЧ-инфекции показал, что в момент установления диагноза 26% пациентов были на первой клинической стадии болезни, и они были выявлены при обследовании без клинических показаний, 18% находились на второй клинической стадии, доля пациентов на продвинутых стадиях (3 и 4 клиническая стадия) ВИЧ-инфекции составила 56%. Позднее выявление пациентов на продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции значительно повышает риск развития летальных исходов. Во время смерти 11,5% пациентов находились на начальных стадиях, 88,5% – на продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции ($p < 0,001$) (используемый метод – критерий Уилкоксона) (рис. 3).

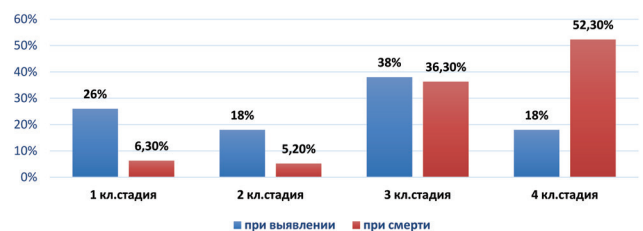


Рис. 3. Доля умерших пациентов в зависимости от клинической стадии при выявлении ВИЧ-инфекции и при смерти

По данным ряда авторов, доля впервые выявленных пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции в развитых странах колеблется от 15% до 45% [24, 25].

Необходимо также отметить, что 11,5% пациентов с летальным исходом находились на начальных

стадиях заболевания, и смерть этих больных не была связана с ВИЧ-инфекцией.

Нами была проанализирована выживаемость пациентов после выявления ВИЧ-инфекции (рис. 4).

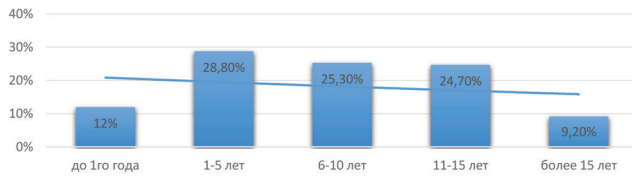


Рис. 4. Доля умерших пациентов в динамике ВИЧ-инфекции (458 пациентов)

Доля пациентов, умерших в течение 1 года с момента установления диагноза ВИЧ-инфекции, составила 12%, у 9,6% из них смерть наступила в течение 1 – 2 месяцев и была связана с обнаружением болезни на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Доля умерших ВИЧ-инфицированных пациентов, состоявших на диспансерном наблюдении более 1 года, составила 88%, при этом у 28,6% больных длительность жизни после установления диагноза составила от 1 до 5 лет, у 25,3% – от 6 до 10 лет, у 24,6% – от 11 до 15 лет и у 9,1% – от 15 до 20 лет.

Среди 458 пациентов 42,4% (194) категорически отказались от приема АРТ (95% ДИ 37,8 – 47,0), 57,6% начали прием АРТ. При этом 11,6% (53) (95% ДИ 8,8 – 14,9) бросили терапию, 2,4% (11) бросили, но затем возобновили, 43,7% (200) принимали АРТ.

Исследование, связанное с длительностью жизни пациентов после установления диагноза ВИЧ-инфекции и влиянием приема антиретровирусной терапии (АРТ), выявило следующие результаты:

– длительность жизни до 1 года: 73,2% (41) пациентов не принимали АРТ ($P < 0,001$), длительность жизни от 1 до 5 лет: 49,6% (65) пациентов не принимали АРТ, 40,5% (53) принимали АРТ, оставшиеся 9,9% (13) пациентов были распределены следующим образом: 6,2% (8) бросили АРТ, 3,7% (5) возобновили прием АРТ после перерыва ($P = 0,02$);

– длительность жизни 6 – 10 лет: 16,4% (19) пациентов бросили прием АРТ, 2,6% (3) возобновили

прием АРТ после перерыва, оставшиеся 81% (94): 57% (66) принимали АРТ, 24% (28) не принимали АРТ ($P = 0,03$);

– длительность наблюдения 11 – 15 лет: 51,3% (58) пациентов принимали АРТ, 31,9% (36) не принимали АРТ ($P = 0,04$), 12,4% (14) бросили прием АРТ, 4,4% (5) бросили и затем вновь возобновили прием АРТ;

– длительность наблюдения более 15 лет: 54,8% (23) пациентов, принимавших АРТ, имели более длительную жизнь ($P < 0,001$), 26,2% (11) пациентов не принимали АРТ, остальные 19% (8) пациентов: 11% (5) бросили АРТ, 8% (3) возобновили прием АРТ после перерыва ($P = 0,05$).

Проведен анализ связи между клинической стадией заболевания при установлении диагноза и выживаемостью (табл. 1).

В результате анализа было выявлено, что медиана выживаемости пациентов с 1 и 2 стадией ВИЧ-инфекции существенно выше, чем у больных с 3 и 4 стадией; медиана выживаемости при 1 стадии составила 9 лет, при 2 стадии – 8 лет, при 3 стадии – 7 лет, при 4 стадии – 1 год.

При проведении корреляционного анализа между клинической стадией ВИЧ инфекции и длительностью жизни после выявления коэффициент корреляции составил по шкале Чеддока $r = -0,42$, что соответствует умеренной отрицательной корреляционной связи. Чем тяжелее стадия ВИЧ-инфекции, тем короче длительность жизни пациентов после выявления заболевания. Для понимания тесноты взаимосвязи между стадией ВИЧ-инфекции и длительностью жизни пациентов после выявления рассчитан коэффициент детерминации R (r^2), который составил $R = 0,12$, то есть у 12% пациентов длительность жизни пациентов зависела от стадии ВИЧ-инфекции при его выявлении.

Анализ индекса коморбидности Чарлсона (рис. 5) в момент установления диагноза показал, что у 59% пациентов выявлено его высокие показатели – 6 и более баллов, несмотря на молодой и средний возраст пациентов (медиана возраста при выявлении пациента – 37 лет, с интервалом от 20 до 79 лет).

Таблица 1

Медиана выживаемости больных с ВИЧ-инфекцией в зависимости от клинической стадии заболевания по адаптированной классификации ВОЗ (2012 г.)

Стадия ВИЧ	1 стадия	2 стадия	3 стадия	4 стадия	p
Медиана выживаемости (годы)	9	8	7	1	$p_{3 \text{ стадия} - 1 \text{ стадия}} < 0,001$
$Q_1 - Q_3$	6 – 14	4 – 13	2 – 12	0 – 8	$p_{4 \text{ стадия} - 1 \text{ стадия}} < 0,001$ $p_{3 \text{ стадия} - 2 \text{ стадия}} = 0,048$ $p_{4 \text{ стадия} - 2 \text{ стадия}} < 0,001$ $p_{4 \text{ стадия} - 3 \text{ стадия}} < 0,001$



Рис. 5. Доля пациентов в зависимости от индекса коморбидности при выявлении ВИЧ-инфекции у пациента и при его смерти

Существует множество работ, посвященных исследованию влиянию возраста пациентов на индекс коморбидности и отдаленные результаты при различных заболеваниях. Так, например, в небольшом исследовании пациенты в возрасте старше 60 лет имеют тенденцию к раннему прогрессированию заболевания, что приводит к крайне низким показателям выживаемости [26, 27].

Позднее выявление ВИЧ-инфекции (на 3 и 4 стадии) у 56% пациентов обусловило значительное повышение индекса коморбидности и снижение выживаемости. При установлении диагноза у 26,6% пациентов ИК составил 0 баллов. При этом в динамике ВИЧ-инфекции у 2,8% пациентов индекс коморбидности оставался на исходном уровне. Причина смерти у этих пациентов не была связана с ВИЧ-состояниями (см. рис. 5). Медиана ИК при выявлении пациента составила 6 с IQR (0–7), при смерти пациента 7 с IQR (6–8) ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Уилкоксона).

На рисунке 6 представлены данные по распределению пациентов в зависимости от индекса коморбидности.

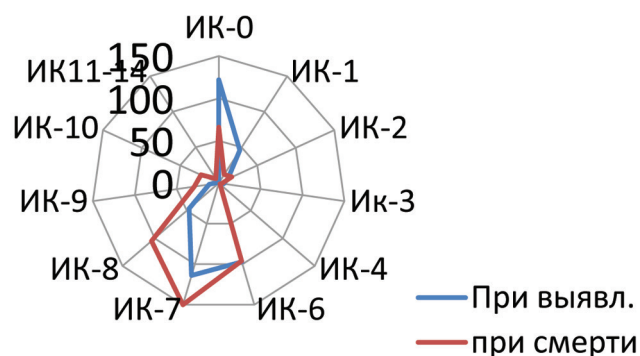


Рис. 6. Распределение пациентов в зависимости от индекса коморбидности Чарлсона в момент установления диагноза и смерти

В нашем исследовании в момент установления диагноза среднее значение индекса коморбидности составляло 4,28 балла. Среднее значение ИК в группе пациентов с ИК 6 и более баллов составил 6,91, при этом более высокий ИК обусловлен СПИД-ассоциированными заболеваниями. В динамике ВИЧ-инфекции частота и степень комор-

бидности менялась и при смерти пациентов была выше (89,3%), по сравнению с показателями при выявлении пациентов (59%). Среднее значение ИК при смерти пациентов составило 6,77 балла, в группе пациентов с ИК 6 и более баллов среднее значение этого показателя составило 7,41 балла. Увеличение степени ИК связано присоединением сопутствующей патологии и возрастом пациентов. Медиана возраста при смерти в нашем исследовании равнялась 45 годам, с интервалом от 22 до 89 лет.

При сравнительном анализе длительности жизни после установления диагноза в зависимости от ИК (табл. 2) установлено, что при ИК 0 баллов медиана длительности жизни после установления диагноза составила 11 лет (максимальное значение 21 год, минимальное — до 1 года), при ИК 1–5 баллов медиана длительности жизни равнялась 6 годам (максимально — 15 и минимально — 1 год), при ИК 6 и более баллов медиана жизни составила 7 лет (максимально — 10 и минимально — 6 лет). Доля пациентов с длительностью жизни 11–15 лет после установления диагноза при ИК 0 баллов составила 32,8%, более 15 лет — 18%, при ИК 1–5 — 19% и 0%, при ИК 6 и более баллов — 22,2% и 7% соответственно. Таким образом, при ИК 0 баллов длительность жизни пациентов после установления диагноза достоверно больше $P < 0,001$ (см. табл. 2).

Таким образом, высокий индекс коморбидности Чарлсона был ассоциирован с худшей выживаемостью пациентов.

Учитывая, что медиана возраста составила 37 лет, мы проанализировали длительность жизни пациента младше и старше 37 лет. Было выявлено, что длительность жизни после выявления ВИЧ-инфекции у пациентов младше 37 лет составила 11,3 года, старше 37 лет — 4,7 лет.

В литературе имеются противоречивые данные о влиянии низкого исходного уровня CD4 лимфоцитов на шанс восстановления CD4 лимфоцитов. В связи с этим мы изучили динамику CD4 лимфоцитов в динамике в зависимости от степени иммунной супрессии.

Как видно из рисунка 7, доля пациентов с глубокой иммуносупрессией ($CD4 < 200$ кл/мкл) достоверно больше, что составило 60,9%, с выраженной иммуносупрессией 28,6% и умеренной 10,4%. При этом среди пациентов с выраженной иммуносупрессией доля пациентов с уровнем $CD4 < 50$ кл/мкл 17,3%. Глубокая иммунная супрессия ассоциируется с тяжелыми оппортунистическими инфекциями и проявлениями, обусловленными самим вирусом. Глубокая иммунная супрессия развивается постепенно с годами, данные показатели еще раз подтверждают, что выявление ВИЧ-инфицированных пациентов происходит на поздних стадиях ВИЧ-

Таблица 2

**Сравнительный анализ длительности жизни после установления диагноза
в зависимости от ИК при выявлении**

Показатель	Доля пациентов (%)			Р		
	ИК 0 (%)	ИК 1–5 (%)	ИК 6 и более (%)	Р (ИК 0 и ИК 1–5)	Р (ИК 0 и ИК 6 и более)	Р (ИК 1–5 и ИК 6 и более)
Длительность жизни до 1 года	0,8	0,0	20,4	<0,001	<0,001	<0,001
Длительность жизни 1–5 лет	15,6	43,9	30,7	<0,001	<0,001	<0,001
Длительность жизни 6–10 лет	32,0	36,4	19,6	0,05	0,03	0,04
Длительность жизни 11–15 лет	32,8	19,7	22,2	0,04	0,05	0,04
Длительность жизни более 15 лет	18,9	0,0	7,0	<0,001	<0,001	<0,001

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) (используемый метод: χ^2 Пирсона;

Р (ИК 0 и ИК 1–5) – отражает различия между группами пациентов с индексами 0 и 1–5;

Р (ИК 0 и ИК 6 и более) – показывает различия между группами пациентов с индексами 0 и 6 и более;

Р (ИК 1–5 и ИК 6 и более) – показывает различия между группами пациентов с индексами 1–5 и 6 и более.

инфекции, когда развивалась выраженная или глубокая иммунная супрессия и появились СПИД-ассоциированные заболевания.

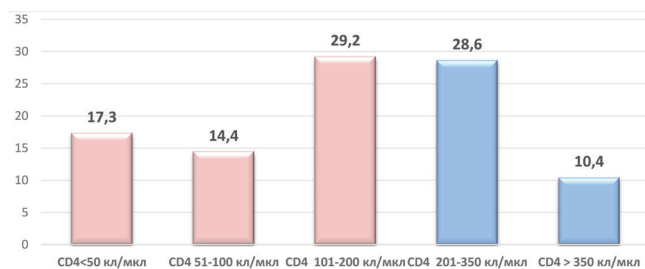


Рис. 7. Доля ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от иммуносупрессивного состояния до начала АРТ

Мы исследовали, как меняется медианное значение CD4 через 1, 3 года, 5 и 13–20 лет в динамике ВИЧ-инфекции в зависимости от исходного уровня CD4 (рис. 8). В результате выявлено, что через 1 год, 3 года и 5 лет нам удалось установить статистически значимые различия в медианных значениях в разных группах в зависимости от исходных значений CD4 ($P < 0,05$), через 13–20 лет

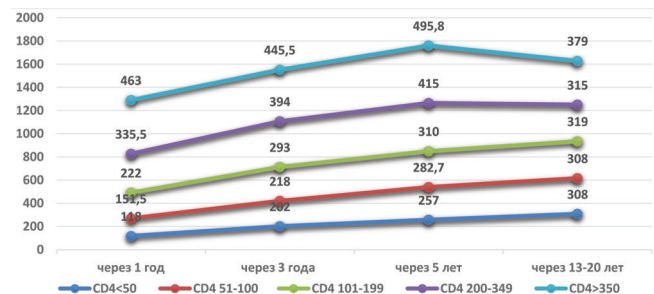


Рис. 8. Медианное значение CD4 лимфоцитов в динамике ВИЧ-инфекции от 1 года до 13–20 лет в зависимости от исходной степени иммунной супрессии

статистические значимые различия не выявлены ($p = 0,054$) (используемый метод: критерий Краскала – Уоллиса).

С целью определения взаимосвязи долгосрочных показателей CD4 лимфоцитов в зависимости от их исходного уровня нами проведен корреляционный анализ в динамике после начала АРТ (табл. 3). Проведенный корреляционный анализ показал, что сила связи долгосрочных показателей CD4 лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов в ответ на АРТ в зависимости от исходных значений в ди-

Таблица 3

**Результаты корреляционного исследования связи CD4 до начала АРТ
и со значениями в динамике на фоне АРТ**

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	р	Теснота связи по шкале Чеддока	р
CD4 до АРТ – CD4 через год	0,622	Заметная	< 0,001*
CD4 до АРТ – CD4 через 2 года	0,561	Заметная	< 0,001*
CD4 до АРТ – CD4 через 3 года	0,472	Умеренная	< 0,001*
CD4 до АРТ – CD4 через 5 лет	0,409	Умеренная	< 0,001*
CD4 до АРТ – CD4 через 13–20 лет	0,110	Слабая	0,002*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

намике меняется, если она была высокой, через 1–2 года, через 3 и 5 лет корреляционная связь была умеренной, а через 13–20 лет – слабой. Это показывает, что в долгосрочной перспективе другие факторы, кроме исходного уровня CD4 лимфоцитов, влияют на иммунное восстановление.

Было изучено влияние стартового уровня CD4 лимфоцитов до АРТ на шанс достижения нормального уровня CD4 лимфоцитов (более 500 клеток/мкл) после начала АРТ в динамике ВИЧ-инфекции. Для этого мы использовали ROC-анализ и получили следующие графические результаты (рис. 9).

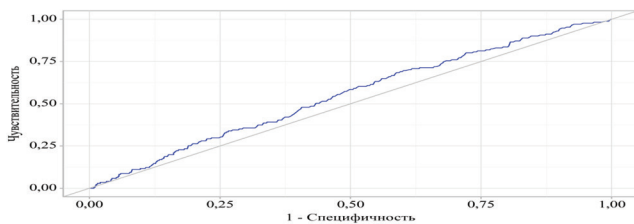


Рис. 9. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности нормализации количества CD4 лимфоцитов от стартового уровня CD4 лимфоцитов до АРТ

ROC-кривая имела площадь $0,551 \pm 0,023$ с 95% доверительным интервалом: 0,505–0,596. Модель была статистически достоверной ($p=0,025$) (рис. 10). Оптимальный порог CD4 лимфоцитов до АРТ, соответствующий максимальному значению критерия Юдена, был 124 кл/мкл. При этом пороге или выше ожидалось достижение нормы CD4 лимфоцитов (более 500 кл/мкл) после начала АРТ. Модель имела чувствительность 68,4% и специфичность 41,2%.

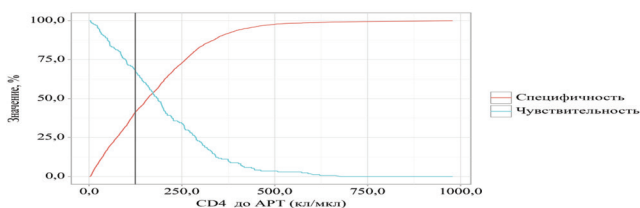


Рис. 10. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений CD4 лимфоцитов до АРТ

При оценке вирусной нагрузки (ВН) через 13–20 лет после начала АРТ была выявлена вирусологическая эффективность у 95% пациентов. У 0,8% пациентов отмечались всплески (ВН более от 500 до 1000 РНК/копий/мл), у 1% пациентов вирусная нагрузка составила более 10 000 до 100 000 РНК копий ВИЧ/мл 1% и 2,5% пациентов более 100 000 РНК копий ВИЧ/мл. Проведен анализ пациентов с вирусологической эффективностью, и обнаружено, что 57,6% пациентов имели $CD4 < 350$ кл/мкл.

Анализ вторичных заболеваний при смерти пациентов показал, что у 62,5% пациентов были выявлены заболевания, связанные с микобактериальной инфекцией. Среди них 86,4% имели туберкулез легких (с ДИ 95% 79,9–91,4), внелегочной туберкулез 9,7 (с ДИ 95% 5,6–15,6), генерализованный туберкулез 3,9% (с ДИ 95% 1,4–8,3). Дополнительно у 18,8% (с ДИ 95% 15,3–22,7) пациентов была ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия. Другие заболевания включали: бактериальные пневмонии у 9% (с 95% ДИ 6,5–11,9), пневмоцистную пневмонию у 4,6% (с 95% ДИ 2,9–6,9), криптококкоз у 0,4% (с 95% ДИ 0,1–1,6), онкологические заболевания у 12,4% (с 95% ДИ 9,6–15,8), среди которых преобладали лимфомы и образования головного мозга, септицемия 0,4% (с 95% ДИ 0,1–1,6), прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия 0,2% (с 95% ДИ 0,0–1,2), токсоплазмоз мозга 0,4% (с 95% ДИ 0,1–1,6), кандидоз пищевода 0,7% (с 95% ДИ 0,1–1,9), фурункулез кожи 0,2% (с 95% ДИ 0,0–1,2).

Причинами смерти у ВИЧ-инфицированных пациентов явились острая легочно-сердечная недостаточность у 34%, ВИЧ-кахексия у 25%, острая сердечно-сосудистая недостаточность у 15%, полиорганная недостаточность у 12%, хроническая печеночная недостаточность у 5% и у 2%, внешние причины (преднамеренное самоповреждение: механическая асфиксия, травмы, ожоги, утопление водой и т.д.). Из сопутствующих заболеваний у 10,5% выявлен цирроз печени, у 9% вирусные гепатиты, у 8,1% ИБС, у 4,4% COVID-19.

Заключение

Впервые в Узбекистане проведен анализ выживаемости ВИЧ-инфицированных пациентов в долгосрочном наблюдении (более 20 лет). В момент установления диагноза ВИЧ-инфекции медиана возраста составила 37 лет, а при смерти – 45 лет. В момент установления диагноза ВИЧ-инфекции большинство пациентов (83,2%) были в возрасте от 19 до 49 лет, момент достижения конечной точки жизни 46,5% пациентов были в возрасте от 40 до 49 лет, 23% – от 50 до 59 лет и 8,5% – старше 60 лет. Доля пациентов, умерших в течение 1 года с момента установления диагноза ВИЧ-инфекции, составила 12%, у 9,6% из них смерть наступила в течение 1–2 месяцев и была связана с обнаружением болезни на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Вирусологическая эффективность через 13–20 лет после начала АРТ установлена у 95% пациентов. Установлено, что даже при низком исходном уровне CD4 лимфоцитов (< 200 клеток/мкл) при начале АРТ происходит положительная динамика, однако корреляционный анализ показал, что сила связи между исходными и конечными показателями CD4 лимфоцитов меняется: если они были вы-

сокие через 1–2 года, то через 3 и 5 лет стали умеренными, а через 13–20 лет — слабыми. Анализ индекса коморбидности Чарлсона при выявлении пациентов показал, что у 59% пациентов выявлены высокие показатели — 6 и более баллов, несмотря на молодой и средний возраст пациентов. При смерти индекс коморбидности увеличился на 20%. Выявлено, что выживаемость более 15 лет на фоне АРТ была у 54,8% ВИЧ-инфицированных пациентов, а без АРТ — у 26% пациентов, что показывает необходимость изучения факторов, дающих возможность жить без АРТ.

Литература

1. <https://www.unaids.org/ru>.
2. Cohen M.S., Chen Y.Q., McCauley M., Gamble T., Hosseinipour M.C., Kumarasamy N., Hakim J., Kumwenda J., Grinsztejn B., Pilotto J.H., Godbole S.V., Mehendale S., Chariyalertsak S., Santos B.R., Mayer K.H., Hoffman I.F., Eshleman S.H., Piwowar — Manning E., Wang L., Makhema J. Prevention of HIV — 1 infection with early antiretroviral therapy // *New England Journal of Medicine*. — 2011. — No. 365 (6) — P. 493 — 505. 3. Thomas C.Q. HIV epidemiology and the effects of antiviral therapy on long — term consequences // *AIDS*. — 2008. — No.22 (3). — P. 7 — 12.
4. <https://www.who.int/>
5. Marks G., Crepaz N., Senterfitt J.W., Janssen R.S. Meta — analysis of high-risk sexual behavior in persons aware and unaware they are infected with HIV in the United States: implications for HIV prevention programs. *J Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2005 Aug 1;39(4):446 — 53. doi: 10.1097/01.qai.0000151079.33935.79. PMID: 16010168.
6. Fisher M. Late diagnosis of HIV infection: major consequences and missed opportunities. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2008 Feb; 21(1):1 — 3. doi: 10.1097/QCO.0b013e3282f2d8fb. PMID: 18192778.
7. Беляков, Н.А. ВИЧ — инфекция, вторичные и сопутствующие заболевания / Н.А. Беляков, В.В. Рассохин, Е.В. Степанова // *Медицинский тематический архив*. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр. — 2014. — № 8. — С. 368.
8. Леонова, О.Н. Тяжелые и коморбидные состояния у больных с ВИЧ — инфекцией: анализ неблагоприятных исходов / О.Н. Леонова, Е.В. Степанова, Н.А. Беляков // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. — 2017. — Т. 9, № 1. — С. 55–64.
9. Дьячкова, Е.В. Коморбидные состояния при ВИЧ инфекции / Е.В. Дьячкова, К.С. Кузнецова, М.В. Никольская // *Вестник Пензенского государственного университета*. — 2019. — №1 (25). — С. 64–67.
10. Белялов, Ф.И. Двенадцать тезисов коморбидности / Ф.И. Белялов // *Клиническая медицина*. — 2009. — № 12. — С. 69–71.
11. Ладная, Н.Н. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в регионах Российской Федерации в 2007 г. / Н.Н. Ладная [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2008. — № 3. — С. 7–12.
12. Рахманова А.Г. Анализ причин смерти ВИЧ-инфицированных в 2008–2010 гг. По материалам клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, г. Санкт-Петербург / А.Г. Рахманова [и др.] // *Казанский мед. ж.* — 2012. — № 3. — С. 522–526.
13. Покровский В.В. ВИЧ/СПИД сокращает число россиян и продолжительность их жизни / В.В. Покровский, Н.Н. Ладная, А.В. Покровская // *Демографическое обозрение*. — 2017. — № 1. — С. 65–82.
14. Ладная, Н.Н. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2019 г. / Н.Н. Ладная [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. — 2020. — Т.10, № 3. — С. 17–26. — DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.3.17> — 26.
15. Олейник, А.Ф. Значение коморбидности при ВИЧ-инфекции / А.Ф. Олейник, В.Х. Фазылов // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. — 2017. — №18. — С. 101–108. — DOI: 10.24411/2305 — 3496 — 2017 — 00028.
16. Шарабчиев, Ю.Т. Коморбидность — актуальная научная и научно практическая проблема медицины XXI века / Ю.Т. Шарабчиев, В.В. Антипов, С.И. Антипова // *Медицинские новости* — 2014 — № 6. — С. 6–11.
17. Наумова, Л.А. Коморбидность: механизмы патогенеза, клиническое значение / Л.А. Наумова, О.Н. Осипова // *Современные проблемы науки и образования*. — 2016. — Т. 5. — С.105.
18. Feinstein A. R. (1970). The pre — therapeutic classification of co — morbidity in chronic disease. *Journal of Chronic Diseases*, 23(7), 455–468. doi:10.1016/0021 — 9681(70)90054 — 8.
19. Silberstein S.D., Lipton R.B., Goadsby P.J. (eds). *Headache in clinical practice*. ISIS. Medical Media; 1998. 213 p.
20. Олейник, А.Ф. Роль коморбидности при ВИЧ-инфекции / А.Ф. Олейник, А.Т. Бешимов, В.Х. Фазылов // *Материалы юбилейной научно-практической конференции, посвященной 100-летию заведующего кафедрой инфекционных болезней КГМУ, профессора Александра Ефимовича Резника «Актуальные проблемы инфекционных болезней (вопросы эпидемиологии, клиники, диагностики, лечения и профилактики)»*. — Казань, 2016. — С. 36.
21. Charlson ME., Pompei P., Ales KL., MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40(5):373 — 383. Doi: 10.1016/0021 — 9681(87)90171 — 8. PMID: 3558716.
22. Fried L., Bernardini J., Piraino B. Charlson comorbidity index as a predictor of outcomes in incident peritoneal dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2001 Feb. 37(2):337 — 42. Doi.: 10.1053/ajkd.2001.21300. PMID: 11157375.
23. Методика расчета индекса коморбидности Charlson. <http://boris.bikbov.ru/2010/08/10/metodika-rascheta-indekса-komorbidnosti-charlson/>.
24. Белякова, Н.А. Вирус иммунодефицита человека — медицина: руководство для врачей / Н.А. Белякова ; под ред. Н.А. Белякова, А.Г. Рахмановой. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. — С.656.
25. Хоффманн, К. ВИЧ 2014/2015 / К. Хоффманн ; под ред. Ю.К. Рокштро. — Гамбург, Бонн, Германия: Medizin Fokus, 2014. — С. 924.
26. Арьева, Г.Т. Коморбидные и мультиморбидные состояния в гериатрии (обзор) / Г.Т. Арьева [и др.] // *Успехи геронтол.* — 2011. — № 4. — С. 612–619.
27. Модестов, Е.А. Методические подходы к комплексной оценке состояния здоровья лиц пожилого и старческого возраста / Е.А. Модестов [и др.] // *Сибир. мед. обозрение*. — 2001. — № 2. — С. 23–25.

References

1. <https://www.unaids.org/ru>
2. Cohen M.S., Chen Y.Q., McCauley M., Gamble T., Hosseinipour M.C., Kumarasamy N., Hakim J., Kumwenda J., Grinsztejn B., Pilotto J.H., Godbole S.V., Mehendale S., Chariyalertsak S., Santos B.R., Mayer K.H., Hoffman I.F., Eshleman

- S.H., Piwowar — Manning E., Wang L., Makhema J. Prevention of HIV — 1 infection with early antiretroviral therapy // *New England Journal of Medicine*. — 2011. — No.365 (6) — P. 493 — 505.3. Thomas C.Q. HIV epidemiology and the effects of antiretroviral therapy on long — term consequences // *AIDS*. — 2008. — No.22 (3). — P. 7 — 12.
4.<https://www.who.int/>
5. Marks G., Crepaz N., Senterfitt JW, Janssen RS. Meta — analysis of high — risk sexual behavior in persons aware and unaware they are infected with HIV in the United States: implications for HIV prevention programs. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Aug. 1; 39(4):446 — 53. doi: 10.1097/01.qai.0000151079.33935.79. PMID: 16010168.
6. Fisher M. Late diagnosis of HIV infection: major consequences and missed opportunities. *Curr. Opin. Infect. Dis*. 2008 Feb; 21(1):1 — 3. doi: 10.1097/QCO.0b013e3282f2d8fb. PMID: 18192778.
7. Belyakov N.A. VICH — infekciya, vtorichnye I soputstvuyushchie zabolevaniya / N.A. Belyakov, V.V Rassokhin, E.V. Stepanova // *Medicinskij tematiceskij arkhiv*. SPb.: Baltijskij medicinskij obrazovatel'nyj centr. — 2014. — No.8. — S. 368.
8. Leonova O.N., Tyazhiolye i komorbidnye sostoyaniya u bol'nykh s VICH — infekciej: analiz neblagopriyatnykh isxodov/ O.N. Leonova, E.V. Stepanova, N.A. Belyakov// *VICH — infekci — ya i immunosupressii*. — 2017. — T.9. — No.1. — S.55 — 64.
9. D'yachkova E.V. Komorbidnye sostoyaniya pri VICH — infekcii/E.V. D'yachkova, K.S. Kuznecova, M.V. Nikol'skaya // *Vestnik Penzenskogo gosudarstvennogo universiteta*. — 2019. T.25. — No.1. — S. 64 — 67.
10. Belyalov F.I. Dvenadcat' tezisov komorbidnosti /F.I. Belyalov // *Klinicheskaya medicina*. — 2009. — No.12. — S. 69 — 71.
11. Ladnaya N.N. Razvitie epidemii VICH — infekcii v region — akh Rossijskoj Federacii v 2007 g./N.N. Ladnaya, E.V. Sokolova, O.G. Yurin [i dr.]// *Epidemiologiya I infekcinnye bolezni* — 2008. — No.3. — S. 7 — 12.
12. Rakhmanova A.G. Analiz prichin smerti VICH — inficirovannykh v 2008—2010 gg. Po materialam klinicheskoy infekcionnoj bol'nicy im. S.P. Botkina, g.Sankt — Peterburg/ A.G.Rakhmanova [i dr.] // *Kazanskij med.zh.* — 2012. — No.3. — S.522 — 526.
13. Pokrovsky V.V. HIV/AIDS reduces the number of Russians and their life expectancy// V.V. Pokrovsky, N.N. Ladnaya, A.V. Pokrovskaya// *Demograficheskoe obozrenie*. — 2017 — No.1. — S.65 — 82.
14. Ladnaya N.N., Epidemicheskaya situaciya po VICH — infekcii v Rossijskoj Federacii v 2019 g / N.N.Ladnaya, V.V.Pokrovsky, L.A. Dement'eva, E.V. Sokolova // *Epidemiologiya I infekcionnye bolezni*. Aktual'nye voprosy. — 2020 — T.10. — No.3. — S.17 — 26. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.3.17> — 26.
15. Oleynik A. F. Znachenie komorbidnosti pri VICH — infekcii // A. F. Oleynik, V. X. Fazilov // *Infekcionnye bolezni: Novosti, mneniya, obuchenie*. — 2017. — T.18/ — No.1. — S. 101 — 108. — DOI: 10.24411/2305 — 3496 — 2017 — 00028.
16. Sharabchiev Yu.T., Komorbidnost — aktualnaya i nauchno — prakticheskaya problema mediciny XXI veka.// Sharabchiev Yu.T., Antipov V.V., Antipova S.I. *Medicinskie novosti*. — 2014. — No. 6. — S.6 — 11.
17. Naumova L.A., Komorbidnost: mekhanizmy patogenez. klinicheskoe znachenie./ L.A. Naumova, O.N. Osipova // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. — 2016. — No.5. — S.105.
18. Feinstein A. R. (1970). The pre — therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *Journal of Chronic Diseases*, 23(7), 455 — 468. doi:10.1016/0021 — 9681(70)90054 — 8.
9. Silberstein S.D., Lipton R.B., Goadsby P.J. (eds). *Headache in clinical practice*. ISIS. Medical Media; 1998. 213 p.
20. Oleynik A.F. Rol' komorbidnosti pri VICH — infekcii / A.F. Oleynik, A.T. Beshimov, V.Kh. Fazylov // *Materialy yubilejnoj nauchno — prakticheskoy konferencii, posvyashchennoj 100 — letiyu zaveduyushchego kafedroj infekcionnykh boleznej KGMU, professora Aleksandra Efimovicha Reznika «Aktual'nye problemy infekcionnykh bolezney (voprosy epidemiologii, kliniki, diagnostiki, lecheniya i profilaktiki)»*. — Kazan'. — 2016. — S. 36.
21. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40 (5):373 — 383. doi: 10.1016/0021 — 9681(87)90171 — 8. PMID: 3558716.
22. Fried L, Bernardini J, Piraino B. Charlson comorbidity index as a predictor of outcomes in incident peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2001 Feb; 37(2):337 — 42. doi: 10.1053/ajkd.2001.21300. PMID: 11157375.
23. Metodika rascheta indeksa komorbidnosti Charlson. [http://boris.bikbov.ru/2010/08/10/metodika — rascheta — indeksa — komorbidnosti — charlson/](http://boris.bikbov.ru/2010/08/10/metodika-rascheta-indeksa-komorbidnosti-charlson/).
24. Belyakova, N.A. *Virus immunodeficit cheloveka — medicina: rukovodstvo dlya vrachej* / Pod red. N.A. Belyakova, A.G. Rakhmanovoj. — CPb.: Baltijskij medicinskij obrazovatel'nyj centr. — 2011. — S.656.
25. Khoffmann K., Rokshtro Yu.K. (red.) *VICH 2014/2015*. Gamburg, Bonn, Germaniya: Medizin Fokus. — 2014. S. — 924
26. Ar'eva G.T. Komorbidnye i mul'timorbidnye sostoyaniya v geriaatrii (obzor)/ G.T. Ar'eva, N.V. Sovetkina, N.A. Ovsyannikova i dr. // *Uspekhi gerontol*. — 2011. — No. 4. — S. 612 — 619.
27. Modestov E.A. Metodicheskie podkhody k kompleksnoj ocenke sostoyaniya zdorov'ya lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta/ E.A. Modestov, O.M. Novikov, V.V. Shevchenko i dr. // *Sibir.med.obozrenie* — 2001. — No. 2. S. 23 — 25.

Авторский коллектив:

Урунова Дилбар Махмудовна — заведующая лабораторией эпидемиологии инфекционных заболеваний Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных болезней, к.м.н.; e-mail: d.urunova@yandex.com

Ахмеджанова Зульфия Исмаиловна — ведущий научный сотрудник Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, д.м.н.; e-mail: doc.zulfiya@bk.ru

Ахмеджанов Рамиль Исмаилович — старший научный сотрудник Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, к.м.н.; e-mail: doc.ram@mail.ru