



СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРИЧИНАХ СМЕРТИ ОТ ИНФЕКЦИИ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.О. Майорова^{1,2}, Н.В. Сизова^{1,3}, Б.Ю. Гумилевский⁴, Т.Н. Виноградова¹, Т.М. Волкова^{1,3},
О.П. Гумилевская², С.Т. кызы Идрисова¹

¹ Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Modern understanding of causes of death from human immunodeficiency virus infection (literature review)

S.O. Maiorova^{1,2}, N.V. Sizova^{1,3}, B.Yu. Gumilevsky⁴, T.N. Vinogradova¹, T.M. Volkova^{1,3}, O.P. Gumilevskaya²,
S.T. kzy Idrisova¹

¹ Center for Prevention and Control of HIV and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg Medical and Social Institute, Saint-Petersburg, Russia

³ First Saint-Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

⁴ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Эпидемия инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, является глобальной проблемой здравоохранения на протяжении более чем 40 лет. Применение эффективной антиретровирусной терапии значительно снизило смертность и заболеваемость. Снижение вiremии вируса иммунодефицита человека значительно улучшает состояние здоровья инфицированных. Но широкое использование антиретровирусной терапии не привело к должному низкому уровню смертности. Изменился профиль причин смерти — у пациентов на терапии увеличилось количество летальных сердечно-сосудистых событий и случаев рака, не связанного с синдромом приобретенного иммунодефицита, и остаются случаи смерти от синдрома приобретенного иммунодефицита у пациентов, так и не начавших лечение или имеющих плохую приверженность и резистентность. Большинство исследований сосредоточено на смертности, связанной с синдромом приобретенного иммунодефицита. В немногих исследованиях рассматриваются другие причины смертности от вируса иммунодефицита человека, описывающие предотвратимую летальность среди людей с вирусом иммунодефицита человека. Когортные исследования показывают значимый и устойчивый разрыв в продолжительности жизни между инфицированными вирусом иммунодефицита человека и неинфицированными, особенно в ключевых затронутых группах населения. Таким образом, управление инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека, является динамическим процессом, который подвержен влиянию множества факторов. Конечной целью этого процесса для инфицированных является увеличение продолжительности и качества жизни. Анализ причин смертности может дать важную информацию для оптимизации

Abstract

The human immunodeficiency virus epidemic has remained a global public health challenge for over 40 years. The use of effective antiretroviral therapy has significantly reduced mortality and morbidity. The reduction of human immunodeficiency virus viremia greatly improves the health status of infected individuals. However, widespread use of effective antiretroviral therapy has not resulted in a sufficiently low mortality rate. The profile of causes of death has shifted — among patients on therapy, there has been an increase in fatal cardiovascular events and non-acquired immunodeficiency syndrome related cancers, while acquired immunodeficiency syndrome related deaths still occur among those who have never started treatment or have poor adherence and drug resistance. Most studies have focused on acquired immunodeficiency syndrome related mortality. Few studies address other causes of human immunodeficiency virus -related death, highlighting preventable mortality among people living with human immunodeficiency virus. Cohort studies reveal a significant and persistent gap in life expectancy between people living with human immunodeficiency virus and the uninfected population, especially in key affected groups. Thus, human immunodeficiency virus infection management is a dynamic process influenced by multiple factors. The ultimate goal of this process for infected individuals is to increase both life expectancy and quality of life. Analyzing causes of death can provide essential insights for optimizing human immunodeficiency virus infection control strategies.

деятельности по контролю инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека.

Ключевые слова: ВИЧ/СПИД, причина смерти, рак, гепатит, риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Key words: HIV/AIDS, cause of death, cancer, hepatitis, risk of cardiovascular disease.

Появление комбинированной антиретровирусной терапии снизило показатели смертности от синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) среди людей с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), тем самым увеличив продолжительность их жизни. Успешное подавление вируса с помощью антиретровирусной терапии (АРТ) изменило профиль причин смерти лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ) (рост случаев смерти от рака, не связанного со СПИДом, заболеваний печени и сердечно-сосудистых заболеваний). Однако сохраняется большое число ВИЧ-инфицированных с прогрессией ВИЧ-инфекции, как без АРТ, так и на АРТ. Также сохраняются различия в состоянии здоровья у ЛЖВ по сравнению с общей популяцией. Играть роль факторы, связанные с ВИЧ, такие как поздняя диагностика, позднее начало АРТ, побочные эффекты, связанные с АРТ, сохраняющийся низкий уровень репликации вируса и воспаление, а также факторы, не связанные с ВИЧ, такие как социально-демографические и поведенческие различия (например, более высокие показатели употребления наркотиков, курения и рискованного сексуального поведения). В результате у людей с ВИЧ чаще наблюдаются сопутствующие инфекции — вирус гепатита С, другие онкогенные вирусы (вирус Эпштейна — Барр, ВПЧ), что приводит к более высоким показателям всех видов рака (в том числе не СПИД-индикаторных), сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний печени. Также сохраняются структурные и социальные барьеры в континууме лечения ВИЧ и продолжают препятствовать доступу, использованию и поддержанию АРТ, что приводит к повышенной восприимчивости как к распространенным, так и к оппортунистическим инфекциям и смертности.

Таким образом, управление ВИЧ-инфекцией является динамическим процессом, который подвержен влиянию множества факторов. Конечной целью этого процесса для ЛЖВ является увеличение продолжительности и качества жизни. Анализ причин смертности ЛЖВ может дать важную информацию для оптимизации деятельности по контролю ВИЧ-инфекции.

В этом обзоре мы проанализировали опубликованные данные о причинах смерти ВИЧ-инфицированных в период с 2008 по 2024 г., в которых сообщалось о факторах смертности от ВИЧ. Поиск был выполнен в онлайн-базах Elibrary, PubMed с использованием широких поисковых за-

просов, таких как «СПИД», «ВИЧ», «Смертность», «Причина смерти», «АРТ», «Антиретровирусные препараты», «Экономические потери», «AIDS», «HIV», «Mortality», «Cause of death», «ART», «Antiretroviral drugs», «Economic losses». Статьи рассматривались, если они содержали: 1) данные о взрослых ЛЖВ; 2) данные о показателях смертности от ВИЧ/СПИД (или не связанных с ВИЧ/СПИД причин) среди ЛЖВ.

В эпоху широкого распространения АРТ наблюдается заметный рост смертности ЛЖВ по причинам, не связанным со СПИДом [1]. Основными факторами патогенеза смертности, не связанной со СПИД, в настоящее время признаны постоянное воспаление и активация иммунной системы как следствие хронической ВИЧ-инфекции. Факторы риска включают сопутствующие заболевания, неблагоприятные эффекты, связанные с АРТ, процесс старения и выбор образа жизни [2]. Медиана возраста смерти тех, кто умер от СПИД в эпоху АРТ, была на 5,5 лет больше, чем в эпоху до АРТ. Тем не менее, ранний возраст смерти от СПИДа отражает позднее начало АРТ, лекарственную устойчивость или плохую приверженность лечению [3, 4].

Когортные исследования показывают небольшой, но устойчивый разрыв в продолжительности жизни между ВИЧ-положительными и ВИЧ-отрицательными лицами, особенно в ключевых затронутых группах населения [5–9]. Так, показано, что смертность у ЛЖВ в 14 раз выше, чем смертность в общей популяции тех же половых и возрастных групп; после исключения случаев смерти от СПИД высокая смертность среди ЛЖВ сохранялась и была в 6,9 раза выше [10]. Это было обусловлено заболеваниями печени, передозировкой наркотиков и самоубийством и (в меньшей степени) не связанными со СПИД онкологией, сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Гендерно-специфический анализ выявил значительное повышение риска ишемического инсульта у ВИЧ-инфицированных женщин по сравнению с контрольной группой без ВИЧ. Важно отметить, что в данном исследовании были представлены достаточные данные о женщинах, на долю которых пришлось 36% от общего числа человеко-лет. Предыдущие исследования показали, что относительный риск инфаркта миокарда у женщин также выше, чем у ВИЧ-инфицированных пациентов и пациентов, не инфицированных ВИЧ [11].

Carmen Fontela в своем исследовании сравнивала причины смертности в когорте ВИЧ-инфицированных взрослых в Испании с населением в целом и получила следующие результаты. С 1999 по 2018 г. скорректированный уровень смертности в когорте людей с диагнозом «ВИЧ-инфекция» снижался на 5% в год в соответствии с тенденцией, которая началась с внедрением высокоактивной антиретровирусной терапии. Эта тенденция способствовала снижению избыточной смертности среди ВИЧ-инфицированных. Тем не менее, в период с 2014 по 2018 г. смертность всё ещё была в 7,4 раза выше, чем среди населения в целом того же пола и возраста. У ВИЧ-инфицированных мужчин, практикующих секс с мужчинами, наблюдалась самая низкая избыточная смертность по сравнению с мужчинами в целом, вероятно, из-за более ранней диагностики и меньшей вероятности других факторов риска и сопутствующих заболеваний, чем в других категориях передачи инфекции; однако в последний период их смертность всё равно была в 4,3 раза выше ожидаемой. Хотя у лиц с диагнозом «ВИЧ-инфекция» в 1997 г. или позже, в период применения комбинированной антиретровирусной терапии, смертность была ниже, чем у лиц, которым был поставлен диагноз ранее, у них все равно смертность была в 6,1 раза выше, чем у населения в целом [12].

В одноцентровом исследовании в Японии изучались показатели смертности и причины смерти среди людей, живущих с ВИЧ, получающих медицинскую помощь в Японии, и сравнивалась смертность с показателями среди населения в целом. По сравнению с населением в целом, смертность от всех причин, смертность от злокачественных новообразований и самоубийства были в 6, 8 и 3 раза выше соответственно у людей, живущих с ВИЧ, получающих лечение, по сравнению с населением в целом. Примечательно, что даже среди пациентов с ранним диагнозом или без СПИД в анамнезе коэффициент смертности от всех причин всё равно был высоким — 4 [13].

Sara Croxford et al. сопоставили данные когорты, собранные Управлением общественного здравоохранения Англии для людей в возрасте 15 лет и старше, у которых в период с 1997 по 2012 г. в Англии и Уэльсе был диагностирован ВИЧ, с данными национального реестра смертности Управления национальной статистики. При многофакторном анализе поздняя диагностика была сильным прогностическим фактором смерти (коэффициент риска 3,50, 95% ДИ 3,13–3,92). У людей, которым диагноз был поставлен недавно, риск смерти был ниже. Большинство смертей (58%) были вызваны заболеваниями, определяющими СПИД. Смертность в когорте ЛЖВ была значительно выше, чем в общей популяции, по всем причинам (коэффи-

циент риска 5,7; 95%ДИ 5,5–5,8), особенно по инфекциям, не связанным со СПИД. Смертность от всех причин была самой высокой в течение года после постановки диагноза (коэффициент риска 24,3, 95% ДИ 23,4–25,2) [14].

Постоянная хроническая иммунная активация и воспаление у ЛЖВ с эффективной АРВТ является результатом нескольких факторов: дисфункцией тимуса, постоянной антигенной стимуляцией из-за низкой остаточной виремии, микробной транслокацией, вызванной нарушением слизистой оболочки кишечника, сопутствующими инфекциями и кумулятивной токсичностью АРТ. Все эти факторы могут создать порочный круг, который не позволяет полностью контролировать иммунную активацию и воспаление, что приводит к повышенному риску развития сопутствующих заболеваний, не связанных со СПИД [15, 16].

Хотя в большинстве случаев пациенты на АРТ имеют вирусную нагрузку ВИЧ меньше порога определения тест-системы (с использованием современных рутинных методов с нижним пределом обнаружения <50 копий/мл), у части пациентов сохраняется вирусная нагрузка, как постоянная низкоуровневая виремия или в виде периодических всплесков различной продолжительности, частоты и величины.

Факторы риска развития виремии низкого уровня (LLV) могут включать размер резервуара ВИЧ до начала АРТ, неполную приверженность лечению, предсуществующие или возникающие мутации, связанные с резистентностью (DRM), а также фармакокинетические свойства антиретровирусных препаратов [17]. Конечно, строгое соблюдение приема АРТ является важнейшим условием для устойчивого контроля вирусной нагрузки ВИЧ и низкого риска развития лекарственной устойчивости, однако остаточная виремия может также возникать и при полном соблюдении режима АРТ. Мальабсорбция, недостаточная дозировка, лекарственные взаимодействия, нарушенный внутриклеточный метаболизм, гиперактивность ферментов цитохрома Р450 и повышенная экспрессия гликопротеина Р могут иметь огромное влияние на эффективность АРТ препаратов [17]. Пациенты с высоким исходным уровнем ВН до начала АРТ имеют меньшую вероятность достижения вирусной супрессии по сравнению с пациентами с более низким уровнем ВН. В частности, в исследовании Santoro M et al., пациенты с >500 000 копий/мл показали низкую вероятность достижения вирусной супрессии в течение 72 недель [18]. Также в анализе обычно используются некумулятивные значения ВН, например, пиковое, последнее дотерапевтическое или самое последнее значение. Хотя эти подходы имеют важную прогностическую ценность в отношении клинических результатов, они

не могут охватить кумулятивное воздействие репликации ВИЧ-1 на человека с течением времени.

Отражение кумулятивной вирусной репликации становится все более важным, поскольку ВИЧ-инфицированные люди живут дольше и чаще имеют не СПИД-определяющие клинические состояния [19]. Robin Wang et al. отмечают, что продолжающаяся репликация ВИЧ при АРТ может снижать выживаемость. Копии-годы виремии (VCY) показали более достоверный прогноз риска смертности по сравнению с измерениями ВН в одной временной точке. Раннее изменение уровней ВН после начала АРТ может предсказать долгосрочный ответ на лечение, а репликация вируса ВИЧ во время АРТ увеличивает риск прогрессирования заболевания и смертности. В клинической практике и эпидемиологических исследованиях однократно измеренная ВН обычно используется для оценки вирусологического подавления ВИЧ, маркера эффективности АРТ и риска передачи ВИЧ. Однако несмотря на то, что она является независимым предиктором риска смертности, единичное измерение ВН не может охватить долгосрочное воздействие репликации вируса на человека.

В исследовании Robin Wang et al. доля участников с подавленной вирусной нагрузкой снизилась с 72% при самом последнем посещении до 55% за последние 3 года, что указывает на то, что единичная самая последняя ВН недооценивала отсутствие подавления вирусной нагрузки за последние 3 года примерно на 17%. Кроме того, история ВН за эти последние 3 года показала более сильную связь со смертностью, чем самая последняя ВН (24% против 16% сокращения времени выживания), и эта связь оставалась значимой после учета последней до старта АРТ, первой после старта АРТ и самой последней ВН. Эти данные подтверждают идею о том, что оценки, основанные на нескольких недавних показателях вирусной нагрузки, лучше, чем однократная оценка, и позволяют выявить недавнюю вирусную недостаточность в результате вирусологической неудачи или несоблюдения режима лечения, что может иметь важные клинические последствия для развития неблагоприятных исходов.

Robin Wang et al. также заметили, что прогностическое значение показателей VCY (Копии-годы виремии) в отношении смертности может варьироваться в зависимости от степени иммунологической супрессии при начале АРТ. Только VCY, основанные на ВН за последние 1–3 года, значительно предсказывали смерть у лиц с <200 клеток/мкл. Это наблюдение можно объяснить различиями в клиническом патогенезе заболевания у лиц с различной степенью иммунодефицита. В то же время длительные виремические периоды с сопутствующим увеличением системного воспаления

и иммунной активацией могут быть движущей силой риска смертности независимо от исходного уровня клеток CD4 [20].

Ledergerber B et al. считают, что наиболее потенциальным прогностическим фактором смерти в эпоху АРТ было количество клеток CD4, в то время как вирусная нагрузка, независимая от количества клеток CD4, вряд ли предсказывала смерть [21]. Количество клеток CD4 в начале АРТ добавляет больше информации о клиническом риске, чем текущее количество CD4 на АРТ. Однако последнее абсолютное количество CD4 более тесно связано со смертностью, чем исходное количество или скорость увеличения Т-клеток CD4 [22]. Кроме того, была выявлена связь между причинами смерти, не связанными со СПИД, и более длительным временем, проведенным на АРТ, а также уровнем CD4 в начале АРТ [23, 24].

Carmen Fontella et al. в своем обзоре отмечали, что смертность, не связанная с ВИЧ, оставалась стабильной в течение периода исследования, со значительным превышением по сравнению с общей популяцией. Избыточная смертность была высокой при наркомании и заболеваниях печени, поскольку они были тесно связаны с употреблением инъекционных наркотиков. Тем не менее, самые высокие показатели избыточной смертности наблюдались при раке и сердечно-сосудистых заболеваниях. Это можно объяснить более высокой частотой потребления табака, алкоголя и рекреационных наркотиков, более быстрым старением и преждевременным проявлением сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных людей [25]. Triki A. et al. показали, что избыточная смертность снизилась больше у ВИЧ-инфицированных мужчин, чем у женщин, но к последнему периоду исследования различия по половому признаку исчезли. Женщины показали более высокую избыточную смертность в относительном выражении, поскольку в общей популяции женщины имеют более низкую смертность, чем мужчины. Это частично объясняется тем, что женщины имеют менее рискованное поведение и больше заботятся о своем здоровье, что может быть не так в случае ВИЧ-инфицированных женщин [26]. Некоторые исследования показали, что ВИЧ-положительные женщины также подвержены значительно более высокому риску тяжелых бактериальных инфекций, не связанных со СПИД, и госпитализации из-за инфекций, не связанных со СПИД, по сравнению с мужчинами [27].

В одном из исследований в Малави было показано, что специфический уровень смертности среди ВИЧ-инфицированных женщин в период 18–20 месяцев после родов составлял 42,4 смерти на 1000 человеко-лет [28]. Teng-Yu Gao et al. в своем докладе в 2019 г. представляли анализ различных

возрастных групп в возрастной категории от 15 до 29 лет, где стабильно наблюдался самый высокий коэффициент заболеваемости среди женщин по сравнению с мужчинами в регионах с низким уровнем дохода. Наблюдалась значительная отрицательная корреляция между соотношением числа случаев заболевания среди женщин в возрасте от 15 до 29 лет и числа случаев заболевания среди мужчин того же возраста. Исследование показало, что в регионах с более низким индексом человеческого развития (ИЧР) показатели стандартизированного по возрасту показателя заболеваемости (ASIR), стандартизированного по возрасту коэффициента смертности (ASDR) и стандартизированного по возрасту коэффициента DALY (год жизни с поправкой на инвалидность) были выше у женщин, чем у мужчин. И наоборот, в регионах с более высоким индексом человеческого развития показатели ASIR, ASDR и стандартизированный по возрасту коэффициент DALY были выше у мужчин, чем у женщин. Кроме того, соотношение числа случаев заболевания у женщин и мужчин в возрасте от 15 до 29 лет демонстрировало сильную отрицательную корреляцию с индексом человеческого развития в соответствующей стране.

Среди 204 стран и территорий по всему миру наибольшее число случаев заражения ВИЧ среди женщин и детей в возрасте до 5 лет наблюдается в регионах с низким уровнем ИЧР, в первую очередь в странах Африки к югу от Сахары. Ожидается, что с 2020 по 2044 г. показатели ASIR и ASDR немного снизятся по сравнению с предыдущими 30 годами без существенного различия между полами. Однако верхняя граница прогнозируемого интервала для ASDR у мужчин была значительно выше, чем в других группах, что позволяет предположить, что в будущем у мужчин может быть более высокий ASDR. Эта особенность может быть связана с более низкой вирусной нагрузкой, но более сильным противовирусным ответом у женщин по сравнению с мужчинами в период острой инфекции после заражения ВИЧ, что, следовательно, приводит к различиям в размере вирусного резервуара [29].

Множественные исследования показали, что пожилые люди с ВИЧ имеют более высокую приверженность лечению, что приводит к высокому уровню вирусной супрессии напрямую связано с лучшими результатами в отношении здоровья. Тем не менее, пожилые люди с ВИЧ имеют более высокий общий риск смертности, а также более высокие риски депрессии, хронической болезни почек, ХОБЛ, остеопороза, рака, сердечно-сосудистых заболеваний, диабета по сравнению с людьми без ВИЧ. Одна из причин этого — то, что врач точно не знает длительность их инфицирования и не всегда есть клиническая информация по их за-

болеваниям в молодости. Это означает, что мы не можем точно определить, являются ли наблюдаемые различия в смертности и здоровье следствием воздействия самого ВИЧ, эффекта длительного использования АРТ или других индивидуальных характеристик, которые могут быть не связаны с ВИЧ [30].

Результаты исследования Sarah Croxford et al. показывают, что в целом ВИЧ-положительное население имеет в 6 раз более высокий риск смерти, чем общая популяция. Позднее выявление и низкая приверженность лечению являются основными факторами, которые способствуют этой повышенной смертности. При стратификации по времени с момента постановки диагноза смертность от всех причин в когорте в первый год после постановки диагноза была в 24 раза выше, чем у населения в целом. Смертность оставалась повышенной по всем причинам и среди тех, кому поставили диагноз поздно. Эти результаты также показывают, что поздняя диагностика остается основным предиктором смерти от всех причин [31–33].

Sarah E Croxford et al. дали определение ситуаций, когда можно было предотвратить смерть, связанную с ВИЧ, или возможную смерть, связанную с ВИЧ-инфекцией, а также в своей статье привели примеры ситуаций, когда смерть от ВИЧ может быть предотвращена [34] (рис.).

Возможность измерения предотвратимой смертности, связанной с ВИЧ, позволит выявить неравенство между подгруппами людей с ВИЧ, даст представление о том, на какие этапы лечения ВИЧ-инфекции могут быть направлены соответствующие мероприятия для улучшения результатов борьбы с эпидемией.

На продолжительность жизни инфицированных вирусом иммунодефицита человека лиц влияет множество факторов. Изучение выживаемости и влияющих факторов АРТ способствует улучшению протоколов лечения, стратегий ведения и прогноза для людей, живущих с ВИЧ/СПИДом

Для дальнейшего снижения смертности необходимо оптимальное выявление сопутствующих заболеваний среди людей, живущих с ВИЧ, особенно в первый год после постановки диагноза. Необходимо усилить профилактические меры — отказ от курения, наркотиков и алкоголя, правильное питание. Кроме того, сокращение поздней диагностики также может снизить преждевременную смерть.

Для ЛЖВ раннее выявление риска смерти имеет решающее значение, поскольку позволяет своевременно корректировать методы последующего наблюдения и схемы лечения, в конечном итоге повышая длительность и качество жизни.

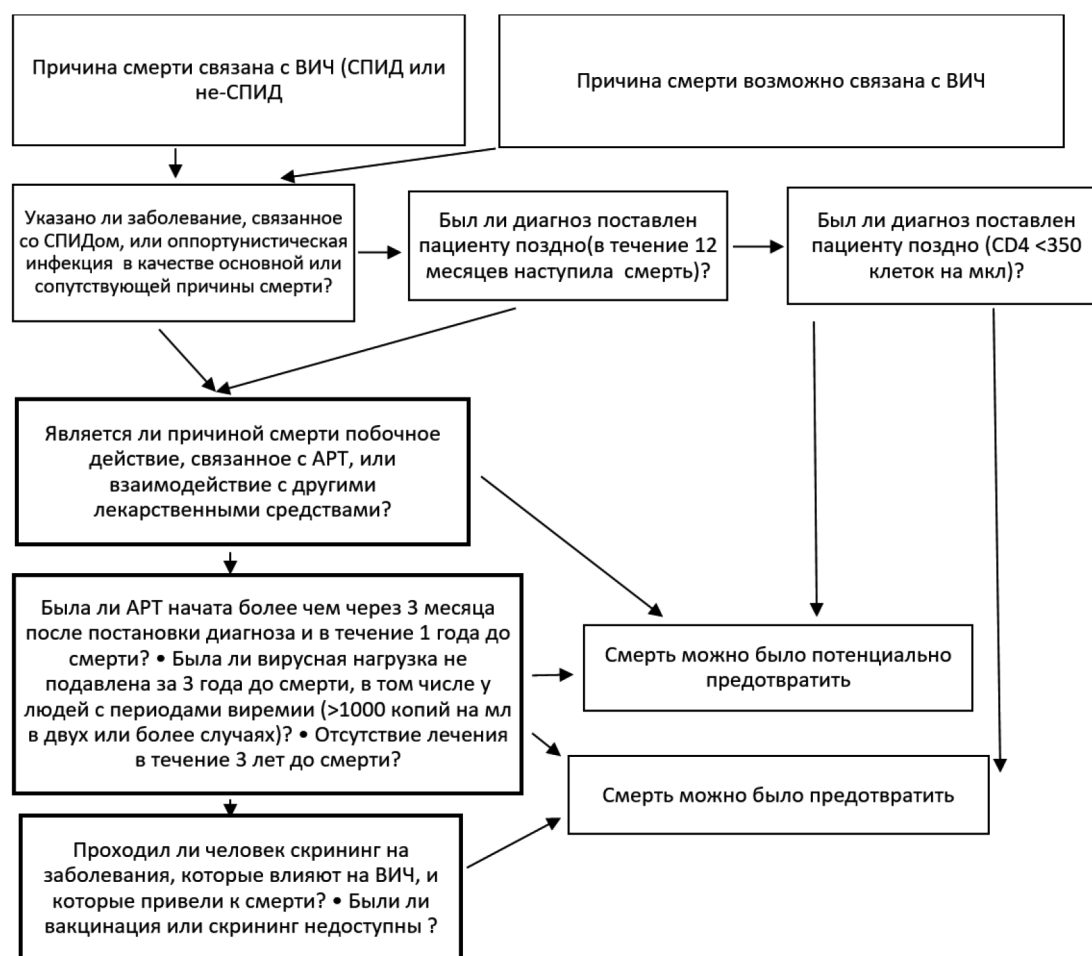


Рис. Схема определения ситуаций, когда смерть, связанную с ВИЧ, можно предотвратить

Литература

1. Kumssa T.H., Mulu A., Mihret A., Asfaw Z.G. Competing risks multi-state model for time-to-event data analysis of HIV/AIDS: a retrospective cohort national datasets, Ethiopia // BMC Infect Dis. - 2024.- vol.24(1). - p.1412. doi: 10.1186/s12879-024-10280-9.
2. Croxford S.E., Martin V., Lucas S.B., et al. Recommendations for defining preventable HIV-related mortality for public health monitoring in the era of Getting to Zero: an expert consensus // Lancet HIV. - 2023.- vol.10(3) - e195-e201. doi: 10.1016/S2352-3018(22)00363-0.
3. Weber R., Ruppik M., Rickenbach M., et al. Swiss HIV Cohort Study (SHCS). Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study // HIV Med. - 2013 - p.195-207. doi: 10.1111/j.1468-1293.2012.01051.x.
4. Trickey A., May M.T., Vehreschild J., et al.; Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Cause-Specific Mortality in HIV-Positive Patients Who Survived Ten Years after Starting Antiretroviral Therapy// PLoS One. - 2016.- vol.11(8).- e0160460. doi: 10.1371/journal.pone.0160460.
5. Wada N., Jacobson L.P., Cohen M. et al. Cause-specific life expectancies after 35 years of age for human immunodeficiency syndrome-infected and human immunodeficiency syndrome-negative individuals followed simultaneously in long-term cohort studies, 1984-2008 // Am J Epidemiol. - 2013.- vol.177(2). - p.116-25. doi: 10.1093/aje/kws321.

6. Mashiri C.E., Batidzirai J.M., Chifurira R., Chinhamu K. Investigating the Determinants of Mortality before CD4 Count Recovery in a Cohort of Patients Initiated on Antiretroviral Therapy in South Africa Using a Fine and Gray Competing Risks Model // Trop Med Infect Dis. - 2024.-vol.9(7).- p.154. doi: 10.3390/tropicalmed9070154.
7. Roca B. Epidemiological and clinical characteristics of HIV infection in the Spanish VACH Cohort: a descriptive study // Epidemiol Prev. - 2022.-vol.46(1-2). -p.77-83. doi: 10.19191/EP22.1-2. P077.015.
8. Trickey A., McGinnis K., Gill M.J., Abgrall S., et al. JAC. Longitudinal trends in causes of death among adults with HIV on antiretroviral therapy in Europe and North America from 1996 to 2020: a collaboration of cohort studies // Lancet HIV. - 2024 -vol.11(3). -e176-e185. doi: 10.1016/S2352-3018(23)00272-2.
9. Brooks K.M., Sherman E.M., Egelund E.F., et al. Integrase Inhibitors: After 10 Years of Experience, Is the Best Yet to Come?// Pharmacotherapy. - 2019. - vol.39(5). - p.576-598. doi: 10.1002/phar.2246.
10. Katz I.T., Maughan-Brown B. Improved life expectancy of people living with HIV: who is left behind? // Lancet HIV. - 2017. - vol.4(8).- e324-e326. doi: 10.1016/S2352-3018(17)30086-3.
11. Mugavero M.J., Napravnik S., Cole S.R., et al.; Centers for AIDS Research Network of Integrated Clinical Systems (CNICS) Cohort Study. Viremia copy-years predicts mortality among treatment-naïve HIV-infected patients initiating antiret-

roviral therapy. // Clin Infect Dis. — 2011.- vol.53(9).-p.927-35. doi: 10.1093/cid/cir526.

12. Wang R., Haberlen S.A., Palella F.J. Jr. et al. Viremia copy-years and mortality among combination antiretroviral therapy-initiating HIV-positive individuals: how much viral load history is enough? // AIDS. — 2018. — vol.32(17). — p.2547-2556. doi: 10.1097/QAD.0000000000001986.

13. Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes // Lancet. — 2004.-vol.364(9428). — p.51-62. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16589-6.

14. Moore DM, Harris R, Lima V, et al. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Effect of baseline CD4 cell counts on the clinical significance of short-term immunologic response to antiretroviral therapy in individuals with virologic suppression. // J Acquir Immune Defic Syndr. — 2009. — vol.52(3). — p.357-63. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181b62933.

15. Wada N, Jacobson L.P., Cohen M. et al. Cause-specific mortality among HIV-infected individuals, by CD4(+) cell count at HAART initiation, compared with HIV-uninfected individuals // AIDS. — 2014. — vol.28(2). — p.257-65. doi: 10.1097/QAD.0000000000000078.

16. Palella, Frank & Baker, Rose & Moorman, et al. Mortality in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era: Changing Causes of Death and Disease in the HIV Outpatient Study // Journal of acquired immune deficiency syndromes. — 1999. — vol. 43. — p. 27-34. doi:10.1097/01.qai.0000233310.90484.16.

17. Fontela C, Aguinaga A, Moreno-Iribas C et al. Trends and causes of mortality in a population-based cohort of HIV-infected adults in Spain: comparison with the general population // Sci Rep. — 2020. — vol.10(1).- p.8922. doi: 10.1038/s41598-020-65841-0.

18. Trickey A, McGinnis K, Gill MJ, et al. Longitudinal trends in causes of death among adults with HIV on antiretroviral therapy in Europe and North America from 1996 to 2020: a collaboration of cohort studies // Lancet HIV. — 2024. — vol.11(3). — e176-185. doi: 10.1016/S2352-3018(23)00272-2.

19. Webel A.R., Schexnayder J., Cioe P.A., Zuñiga J.A. A Review of Chronic Comorbidities in Adults Living With HIV: State of the Science // J Assoc Nurses AIDS Care. — 2021. — vol.32(3). — p.322-346. doi: 10.1097/JNC.0000000000000240.

20. Landes M, van Lettow M, Bedell R, et al. Mortality and health outcomes in HIV-infected and HIV-uninfected mothers at 18-20 months postpartum in Zomba District, Malawi // PLoS One. — 2012. — vol.7(9). — e44396. doi: 10.1371/journal.pone.0044396.

21. Gao T.Y., Zhao L.K., Liu X., et al. Disease burden of AIDS in last 30-year period and its predicted level in next 25-years based on the global burden disease 2019 // BMC Public Health. — 2024. — vol.24(1). — p.2384. doi: 10.1186/s12889-024-19934-4.

22. Turrini G., Chan S.S., Klein P.W. et al. Assessing the health status and mortality of older people over 65 with HIV // PLoS One. — 2020. — vol.15(11). — e0241833. doi: 10.1371/journal.pone.0241833.

23. Croxford S, Kitching A, Desai S, et al. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active

antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort // Lancet Public Health. — 2017. — vol.2(1).- e35-46. doi: 10.1016/S2468-2667(16)30020-2.

24. Freiberg M.S., Chang C.C., Kuller L.H., et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction // JAMA Intern Med. — 2013. — vol.173(8). — p.614-22. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.3728.

25. Brugnaro, Pierluigi & Morelli, Erika & Cattelan, et al. Non-AIDS defining malignancies among human immunodeficiency virus-positive subjects: Epidemiology and outcome after two decades of HAART era // World journal of virology.- 2015 — vol.4. — p. 209-18. doi: 10.5501/wjv.v4.i3.209.

26. Croxford S.E., Martin V., Lucas S.B., et al. Recommendations for defining preventable HIV-related mortality for public health monitoring in the era of Getting to Zero: an expert consensus // Lancet HIV. — 2023. — vol.10(3). — e195-201. doi: 10.1016/S2352-3018(22)00363-0.

27. Santoro M.M., Di Carlo D., Armenia D., et al. Viro-immunological response of drug-naïve HIV-1-infected patients starting a first-line regimen with viraemia >500,000 copies/ml in clinical practice // Antivir Ther. — 2018. — vol.23(3). — p.249-257. doi: 10.3851/IMP3197.

28. Aldaz, P., Moreno-Iribas C., Egúés, N. et al. Mortality by causes in HIV-infected adults: comparison with the general population // BMC Public Health. -2011. — vol.11. — p. 300. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-300>

29. Lang S., Mary-Krause M., Cotte L., et al. French Hospital Database on HIV-ANRS CO4. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population // AIDS. — 2010. — vol.24(8). — p.1228-30. doi: 10.1097/QAD.0b013e328339192f.

30. Fontela C., Aguinaga A., Moreno-Iribas et al. Trends and causes of mortality in a population-based cohort of HIV-infected adults in Spain: comparison with the general population // Sci Rep. — 2020. — vol.10(1). — p.8922. doi: 10.1038/s41598-020-65841-0.

31. Nishijima T., Inaba Y., Kawasaki Y., et al. Mortality and causes of death in people living with HIV in the era of combination antiretroviral therapy compared with the general population in Japan // AIDS. — 2020. — vol.34(6). — p. 913-921. doi: 10.1097/QAD.0000000000002498.

32. Zicari S., Sessa L., Cotugno N. et al. Immune Activation, Inflammation, and Non-AIDS Co-Morbidities in HIV-Infected Patients under Long-Term ART // Viruses. — 2019. — vol. 11(3). — p.200. doi: 10.3390/v11030200.

33. Mafulu Y., Khumalo S., Williams V., et al. Causes of death in people living with HIV: Lessons from five health facilities in Eswatini // South Afr J HIV Med. — 2024. — vol.25(1). — p.1614. doi: 10.4102/sajhivmed.v25i1.1614.

34. Chen G.J., Sun H.Y., Chen L.Y., et al. Low-level viraemia and virologic failure among people living with HIV who received maintenance therapy with co-formulated bictegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir-based regimens // Int J Antimicrob Agents. — 2022. — vol.60(3). — p.106631. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106631.

Авторский коллектив:

Майорова Светлана Олеговна — заведующий поликлиническим инфекционным отделением Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; ассистент кафедры инфектологии Санкт-Петербургского медико-социального института, к.м.н.; тел.: 8(812)246-70-58, e-mail: svetlana.majororva11@yandex.ru

Сизова Наталия Владимировна — заместитель главного врача по амбулаторно-поликлинической работе Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; доцент кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н.; тел.: 8(812)246-70-58, e-mail: natalia_v_sizova@mail.ru

Гумилевский Борис Юриевич — заведующий кафедрой микробиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)2923429, e-mail: gumbu@mail.ru

Виноградова Татьяна Николаевна — главный врач Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8(812) 251-08-53, e-mail: aidscentr.sek@zdrav.spb.ru

Волкова Татьяна Михайловна — врач-эпидемиолог Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; тел.: 8(812)246-70-96; e-mail: tankavolk@mail.ru

Гумилевская Оксана Петровна — профессор кафедры инфектологии Санкт-Петербургского медико-социального института, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)292-34-29, e-mail: ogum@mail.ru

Идрисова Севиль Тофик кызы — врач-инфекционист Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(812)246-70-54; e-mail: sevil.tofikovna@mail.ru