

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»  
Кафедра инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии

Допускается к защите  
Заведующий кафедрой  
д.м.н., проф. Яковлев А.А.,

---

*(подпись)*

« » \_\_\_\_\_ 2017 г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

НА ТЕМУ:

**АНАЛИЗ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ  
ПАЦИЕНТОВ С НЕОПРЕДЕЛЯЕМОЙ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКОЙ,  
ПОЛУЧАВШИХ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ**

Выполнила:

студентка 604 группы

**Чичикало Ирина Владимировна**

Научный руководитель

к. м. н., доц. **Мусатов Владимир Борисович**

Санкт-Петербург  
2017 год

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Список сокращений</b> .....	3
<b>Введение</b> .....	5
<b>Глава 1. Обзор литературы</b> .....	7
1.1 Общая характеристика ВИЧ-инфекции.....	7
1.2 Эпидемиология ВИЧ-инфекции.....	8
1.3 Антиретровирусная терапия .....	10
1.4 Причины летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных .....	13
1.5 Иммунологическая неэффективность АРВТ .....	17
<b>Глава 2. Материалы и методы исследования</b> .....	21
2.1. Материалы исследования.....	21
2.2. Методы исследования.....	21
2.3. Статистическая обработка данных.....	22
<b>Глава 3. Результаты исследования</b> .....	23
3.1. Характеристика группы умерших ВИЧ-инфицированных больных.....	23
3.2 Сравнение группы умерших пациентов с контрольной группой .....	38
<b>Заключение</b> .....	53
<b>Выводы</b> .....	55
<b>Список литературы</b> .....	57
<b>Приложения</b> .....	65

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЗТС – ламивудин

АВС – абакавир

АТV – атазанавир

AZT – азидотимидин (зидовудин)

CDC – Centers for Disease Control and Prevention (Центры по контролю и профилактике заболеваний США)

d4T – ставудин

ddI – диданозин

DRV – дарунавир

EACS - European AIDS Clinical Society (Европейское клиническое общество СПИДа)

ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control (Европейский центр по профилактике и контролю заболеваний)

EFV – эфавиренз

LPV/r – лопинавир, усиленный ритонавиром

NVP – невирапин

UNAIDS – Объединённая программа ООН по ВИЧ/СПИД

АРВТ – антиретровирусная терапия

ВГВ – вирус гепатита В

ВГС – вирус гепатита С

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВН – вирусная нагрузка

ВЭБ – вирус Эбштейна-Барр

ИИ – ингибитор интегразы

ИП – ингибитор протеазы

ИФА – иммуноферментный анализ

КИБ – клиническая инфекционная больница

ККИ – криптококковая инфекция

ЛЖВ – люди, живущие с ВИЧ

ЛПЗ – лимфопролиферативные заболевания

МЛС – места лишения свободы

МИ – микобактериальная инфекция

МСМ – мужчины, имеющие секс с мужчинами

НИОТ – нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы

ННИОТ – ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы

ОФК – орофарингеальный кандидоз

ПГЛП – персистирующая генерализованная лимфаденопатия

ПИН – потребители инъекционных наркотиков

ПМЛ – прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

РНК – рибонуклеиновая кислота

СВИС – синдром восстановления иммунной системы

СПб ЦСПИД – Санкт-Петербургский Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

ФАЗТ – фосфазид

ХВГ – хронический вирусный гепатит

ЦМВ – цитомегаловирус

## **ВВЕДЕНИЕ**

Несмотря на все достижения медицинской науки, ВИЧ-инфекция остается одной из важнейших проблем для человечества. В результате ее повсеместного распространения под угрозой оказалось все население Земли. В частности, тенденция к увеличению количества ЛЖВ и смертности от ВИЧ-инфекции в последние годы наблюдается в Российской Федерации. Усугубляет ситуацию то, что если раньше ВИЧ-инфекция рассматривалась как заболевание, характерное лишь для определенных категорий населения (МСМ, ПИН и т.д.), то сейчас это заболевание все чаще встречается в общей популяции.

Несмотря на то, что с момента первого описания ВИЧ-инфекции прошло уже более 35 лет, до сих пор средств и методов, позволяющих избавиться однажды инфицированного человека от ВИЧ, нет. Тем не менее, существующие в настоящее время антиретровирусные препараты позволяют остановить прогрессирование и обеспечить регресс клинических проявлений заболевания, что приводит к значительному увеличению продолжительности жизни ЛЖВ. Однако, несмотря на доступность и эффективность современной АРВТ, ежегодно миллионы ВИЧ-инфицированных людей умирают.

Анализу причин летальных исходов у ЛЖВ посвящено значительное число публикаций, однако в большинстве из них исследуются причины, приведшие к смерти у больных, не получавших АРВТ. Имеется сравнительно немного работ, анализирующих причины наступления неблагоприятных исходов у пациентов, получавших терапию. [4,15] Смерть у них часто наступает на начальном этапе лечения или при прерывании его, чаще всего при сохраняющейся репликации ВИЧ и на фоне выраженного иммунодефицита.

В то же время, имеется ряд ВИЧ-инфицированных людей, достаточно длительно получающих АРВТ и имеющих контролируемую

супрессию ВИЧ. Изучение причин летальных исходов именно среди таких пациентов представляет особый интерес.

В изученных нами источниках научной литературы основная роль в наступлении летальных исходов у таких пациентов отводится наличию у них недостаточного иммунологического ответа на АРВТ на фоне полной вирусологической эффективности терапии. [29,32,37,49]

**Цель работы** – оценить причины наступления летальных исходов у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших АРВТ и достигших на её фоне неопределяемой вирусной нагрузки.

**Задачи:**

1. определить структуру смертности ВИЧ-инфицированных больных, имевших на момент смерти неопределяемую вирусную нагрузку на фоне АРВТ;
2. проанализировать социально-эпидемиологические характеристики, клинические и лабораторные показатели у умерших на фоне неопределяемой вирусной нагрузки пациентов;
3. сравнить социально-эпидемиологические, клинические и лабораторные показатели умерших пациентов с показателями пациентов из контрольной группы;
4. выявить клинически значимые факторы, повлиявшие на наступление летального исхода у пациентов изучаемой группы.

Проведен ретроспективный анализ случаев летальных исходов у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших АРВТ и имевших на момент смерти неопределяемую вирусную нагрузку, скончавшихся в КИБ им. С. П. Боткина в период с 01.01.2013 по 01.01.2017 г. Определены факторы, повлиявшие на наступление неблагоприятных исходов у данных пациентов. Результаты работы могут быть использованы для разработки принципов выявления пациентов с высоким риском смерти на фоне приема АРВТ и для разработки тактики ведения подобных больных.

# ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1 Общая характеристика ВИЧ-инфекции

ВИЧ-инфекция – медленно прогрессирующее антропонозное заболевание с контактным механизмом передачи, характеризующееся преимущественно поражением иммунной системы и приводящее к развитию синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД).

Возбудителем заболевания является вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) – оболочечный РНК-содержащий ретровирус, тропный к CD4+ клеткам (в частности, к Т-лимфоцитам). Именно снижение количества CD4+ Т-лимфоцитов, приводящее с течением времени к развитию глубокого иммунодефицита, и является основным звеном патогенеза заболевания.

В связи с высокой скоростью репликации и отсутствием механизма коррекции генетических ошибок, ВИЧ обладает выраженной склонностью к мутациям, что не позволяет создать эффективную вакцину против него и обуславливает приобретенную устойчивость ВИЧ к антиретровирусным препаратам.

Диагностика ВИЧ-инфекции, основанная на обнаружении в крови человека антител к ВИЧ, осуществляется в два этапа. На первом этапе проводится ИФА, на втором (в случае получения реактивного результата ИФА) для подтверждения специфичности антител используют иммунный блоттинг (вестерн-блот). [9]

Естественное течение заболевания представляется следующим образом. После инкубационного периода, который составляет, по разным данным, от 6 дней до 6 недель, развивается острая инфекция (стадия первичных проявлений), имеющая разную степень выраженности. Она сменяется многолетним малосимптомным латентным периодом (субклиническая стадия), вслед за которым наступает стадия клинических проявлений иммунодефицита (стадия вторичных заболеваний). Последняя

характеризуется развитием СПИД-ассоциированных заболеваний, которые и приводят к смерти больного. ВИЧ-инфекция прогрессирует достаточно медленно: от заражения до смерти проходит в среднем 11,2 года. [22]

В настоящее время в клинической практике используется несколько классификаций ВИЧ-инфекции. В их основе лежат клинические и клинико-лабораторные критерии. В РФ чаще всего применяются клиническая классификация В. И. Покровского (Приложение 1) и клинико-лабораторная классификация CDC (Приложение 2). [2,23]

## **1.2 Эпидемиология ВИЧ-инфекции**

Впервые заболевание было описано в 1981 году. С тех пор ВИЧ-инфекция распространилась практически повсеместно. По данным UNAIDS в 2015 году в мире проживало около 36,7 млн ВИЧ-инфицированных людей, при этом около 70% из них – в Африке. [54]

Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в мире в целом снижается. В 2015 году зарегистрировано 2,1 млн новых случаев инфицирования, что на 100 тыс. меньше, чем было зарегистрировано в 2010 году. [54] Однако, есть регионы, в которых заболеваемость не только не снизилась за эти годы, но даже значительно возросла. К ним относятся Восточная Европа (в т. ч. Российская Федерация) и Центральная Азия: в 2010 году здесь было зарегистрировано 120 тыс. новых случаев ВИЧ-инфекции, а в 2015 году - 190 тыс. Общее количество ВИЧ-инфицированных в данном регионе возросло с 1 млн в 2010 году до 1,5 млн в 2015 году. [54]

Несмотря на явную тенденцию к снижению заболеваемости ВИЧ-инфекцией, количество ЛЖВ растет с каждым годом. Так, в 2010 году во всем мире насчитывалось 33,3 млн ЛЖВ, т.е. на 3,4 млн человек меньше, чем в 2015 году. [54] Это объясняется, прежде всего, тем, что за последние годы в большинстве регионов мира значительно снизилась смертность от ВИЧ-инфекции. Так, по данным UNAIDS, в 2010 году от причин, связанных с ВИЧ-инфекцией, умерло 1,5 млн ВИЧ-инфицированных, а в



2015 году – 1,1 млн человек. В этом отношении, важно отметить, что по данному показателю Восточная Европа и Центральная Азия также отличаются от других регионов: здесь отмечается рост числа умерших на 24% (с 38 тыс. в 2010 году до 47 тыс. в 2015 году). [54]

Ситуация по ВИЧ/СПИДу в России прогрессивно ухудшается. По данным ФНМЦ по профилактике и борьбе со СПИДом по состоянию на июль 2016 года, в РФ проживало 836484 ЛЖВ. За все годы эпидемии от ВИЧ/СПИД умерли почти 226 тыс. человек. [14]

В последнее время в стране ежегодно регистрируется около 87 тыс. новых случаев ВИЧ-инфекции (в 2015 г. – 86599 случаев, в 2016 г. – 87670). [11] И эта цифра из года в год растет.

Ситуация в Санкт-Петербурге также остается достаточно напряженной, несмотря на то, что начиная с 2013 года заболеваемость в городе стала ниже, чем средняя заболеваемость по РФ (в 2015 г. - 42,5 и 63,6 на 100 тыс. соответственно). [5] По состоянию на 01.07.2016 года в Санкт-Петербурге всего зарегистрировано 52966 случаев ВИЧ-инфекции. Умерло в городе за все годы регистрации заболевания 10993 ВИЧ-инфицированных человека. [6]

В последние годы наблюдается отчетливая тенденция к увеличению удельного веса женщин среди ВИЧ-инфицированных: в 2015 году они составили 47% от числа всех впервые выявленных ВИЧ-инфицированных. [54] В Санкт-Петербурге этот показатель в 2015 году составил 41,2%. [5] Объясняют это тем, что все большее значение в распространении ВИЧ-инфекции приобретает половой, в частности гетеросексуальный, путь передачи. Это приводит к более широкому распространению ВИЧ, выходу его из групп риска в общую популяцию. По данным ECDC, в 2015 году в Восточной Европе большинство заражений (65,2%) произошло именно гетеросексуальным путем. [28] Этот показатель в данном регионе значительно превышает таковой в остальных регионах Европы.

Среди тенденций последних лет также отмечается увеличение среднего возраста ВИЧ-инфицированных. [16] Связано это, вероятно, преимущественно с внедрением эффективной АРВТ, позволяющей значительно продлить жизнь ЛЖВ.

Важно отметить, что, вероятнее всего, ВИЧ-инфицированных людей в мире намного больше, чем это отображено в официальной статистике. Несмотря на доступность тестирования, до сих пор большой проблемой остается неосведомленность людей об их ВИЧ-статусе. По расчетам ECDC, примерно каждый 7 ВИЧ-инфицированный человек в Европе не знает о своем положительном ВИЧ-статусе. [28]

### **1.3 Антиретровирусная терапия**

Появление в 90-х годах прошлого века специфических антиретровирусных препаратов позволило добиться тех успехов, которые мы имеем в настоящее время: значительно улучшился прогноз для ЛЖВ, увеличилась продолжительность их жизни, повысилось ее качество. [39] Кроме того, наряду с другими мерами, АРВТ позволила снизить заболеваемость ВИЧ-инфекцией.

На данный момент существует 5 групп антиретровирусных препаратов, действующих на разных этапах цикла репликации вируса: ингибиторы обратной транскриптазы (нуклеозидные/нуклеотидные (НИОТ) и ненуклеозидные (ННИОТ)), ингибиторы протеазы (ИП), ингибиторы интегразы (ИИ), ингибиторы ко-рецепторов и ингибиторы фузии. Для лечения используются комбинации препаратов разных групп. По рекомендациям ВОЗ схемой первого ряда для лечения ВИЧ-инфицированных является комбинация 2 НИОТ с ННИОТ или с ИИ. [52] EACS в качестве схемы первого ряда также предлагает сочетание 2 НИОТ + ИП. [27]

Основной целью АРВТ является увеличение продолжительности жизни ЛЖВ и улучшение ее качества. Это достигается путем подавления

репликации ВИЧ и восстановления количества CD4+ клеток. Прием АРВТ должен быть пожизненным, так как прерывание лечения приводит к возобновлению репликации ВИЧ и прогрессированию заболевания. При этом крайне важно строгое соблюдение режима приема препаратов. Прием менее 95% доз антиретровирусных препаратов ассоциируется со слабым ответом на терапию и прогрессированием заболевания. [42] В связи с этим, при отсутствии у пациента признаков эффективности лечения следует в первую очередь исключить вероятность недостаточной приверженности пациента терапии.

Эффективность АРВТ оценивается по вирусологическим, иммунологическим и клиническим критериям. Однако, единых общепринятых количественных показателей, позволяющих судить об эффективности или неэффективности терапии до сих пор нет.

Самым ранним показателем успеха лечения является снижение уровня вирусной нагрузки (ВН) ВИЧ. Первая оценка вирусологической эффективности проводится на 8 неделе АРВТ. Обычно ВН перестает определяться на 16-24 неделе лечения. Считается, что если ВН не снизилась до уровня менее 400 копий/мл к 24 неделе или до уровня менее 50 копий/мл к 48 неделе, терапию следует считать неэффективной. [7]

Иммунологический ответ появляется позже. Он оценивается по количеству CD4+ Т-лимфоцитов: в среднем, за первый год АРВТ их количество увеличивается на 150 кл/мкл. Отсутствие повышения их уровня по меньшей мере на 50 кл/мкл позволяет говорить об иммунологической неэффективности АРВТ. [7]

Также оценивается клинический критерий. Чаще всего клиническая стадия претерпевает обратное развитие. Появление после начала АРВТ новых оппортунистических заболеваний свидетельствует о клинической неэффективности терапии. [7] Однако, этот критерий недостаточно точен. Связано это с тем, что на фоне терапии может развиваться т. н. синдром восстановления иммунной системы (СВИС), в связи с чем возможно

прогрессирование имеющегося или появление нового вторичного заболевания. [2]

Большое влияние на вероятность достижения успеха АРВТ имеет время, когда начинается лечение. До сих пор имеются разногласия специалистов по этому поводу. На данный момент существует ряд исследований, показавших, что наилучший результат в лечении ВИЧ-инфицированных достигается при начале АРВТ на фоне относительно сохранного иммунитета (при количестве CD4+ Т-лимфоцитов >200-350 кл/мкл). [45,50,51]

В связи с этим внесены изменения во многие рекомендации по лечению ВИЧ-инфицированных пациентов. В частности, в настоящее время ВОЗ и EACS рекомендуют начинать АРВТ всем ВИЧ-инфицированным пациентам, вне зависимости от количества CD4+ клеток. Целями раннего назначения АРВТ являются снижение вероятности прогрессирования заболевания и развития СПИДа, снижение риска передачи ВИЧ, в т. ч. от матери к ребенку. Также, как показывают исследования, повышается вероятность более полноценного восстановления иммунитета. [34,41] В РФ в настоящее время придерживаются прежних рекомендаций: АРВТ назначается при наличии у пациента СПИД-ассоциированных вторичных заболеваний и/или при снижении CD4+ лимфоцитов до уровня <350 кл/мкл. [9]

В мире, по состоянию на конец 2015 года, АРВТ получали примерно 17 млн ЛЖВ, что составило около 45% от числа всех ЛЖВ. [54] Во всем мире, за исключением Восточной Европы и Центральной Азии, за 5 лет (с 2010 по 2015 г.) значительно увеличилось число ЛЖВ, охваченных АРВТ. Охват терапией в указанном регионе увеличился незначительно и составил 21%. [54]

В России АРВТ в настоящее время получают более 243 тыс. ЛЖВ. Охват АРВТ составляет всего 29% от числа всех зарегистрированных

ВИЧ-инфицированных, и 39% от числа всех состоящих на диспансерном учете. [14]

В Санкт-Петербурге в 2015 году АРВТ получали 14638 ВИЧ-инфицированных. Для сравнения, в 2014 году терапию получали 12311 человек, а в 2009 году - всего 5100 пациентов. [1,5]

#### **1.4 Причины летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных**

Летальность от ВИЧ-инфекции за последние годы в большинстве регионов мира значительно снизилась. [54] Тем не менее, смертность среди ЛЖВ остается более высокой, чем среди неинфицированных лиц. [30]

При отсутствии лечения ВИЧ-инфекция приводит к развитию СПИДа, характеризующегося появлением СПИД-ассоциированных заболеваний, которые чаще всего и служат причиной смерти таких больных. В связи с этим, причины летальных исходов у ВИЧ-инфицированных лиц можно глобально разделить на ВИЧ/СПИД-ассоциированные и не связанные с ВИЧ/СПИД.

До начала внедрения АРВТ подавляющее большинство ВИЧ-инфицированных людей погибало от СПИД-ассоциированных заболеваний. [46]

Внедрение в клиническую практику АРВТ привело к изменению структуры смертности ВИЧ-инфицированных пациентов. Связано это, в первую очередь, с тем, что успешная АРВТ непосредственно приводит к снижению смертности от ассоциированных с ВИЧ/СПИД причин. Также, стоит отметить, что в условиях активного применения антиретровирусных препаратов постепенно увеличивается средняя продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных лиц, у них все чаще появляются различные не ассоциированные с ВИЧ-инфекцией заболевания, которые и приводят в ряде случаев к смерти больных. Так, с увеличением возраста умерших

возрастает доля сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований среди всех причин смерти ВИЧ-инфицированных. [33]

Сравнению причин летальных исходов в период, предшествовавший внедрению АРВТ, и в период активного применения АРВТ посвящен ряд публикаций. [22,26,36] Большинство таких исследований показывают, что после начала применения АРВТ заметно возросла смертность ВИЧ-инфицированных от причин, не связанных с ВИЧ. [26,30,44]

Так, подобное исследование было проведено в Торонто. До внедрения АРВТ (1988 год) 100% больных умирали от СПИД-ассоциированных состояний (42% - от оппортунистических инфекций, 22% - от СПИД-ассоциированных опухолей). При этом в эру применения АРВТ (2008-2011гг.) только у 48% умерших причины смерти были связаны с ВИЧ-инфекцией, у остальных 52% умерших причинами летальных исходов послужили не связанные с ВИЧ-инфекцией заболевания: злокачественные новообразования (27%), болезни печени (6%), другие причины (19%, в т.ч. полиорганная недостаточность). [46]

Сходные результаты получены также при анализе причин смерти ВИЧ-инфицированных детей. [21]

Однако не все исследования свидетельствуют о наличии выраженного сдвига в причинах летальных исходов у пациентов, получающих АРВТ, в сторону не связанных с ВИЧ-инфекцией причин. Например, проведенное на базе КИБ им. С.П. Боткина исследование причин смерти у ВИЧ-инфицированных людей, получавших АРВТ, показало, что практически у всех из них причиной смерти послужило прогрессирование СПИД-ассоциированных состояний, в том числе у 7 пациентов, имевших на момент смерти неопределяемую вирусную нагрузку. Лишь в 1 случае смерть не была связана с прогрессированием ВИЧ-инфекции. Авторы отмечают, что такие результаты, вероятно, обусловлены кратковременностью применения АРВТ. [15]

Очевидной представляется связь между причинами летальных исходов и количеством CD4+ клеток на момент смерти, которое, в свою очередь, тесно связано с уровнем CD4+ клеток на момент назначения АРВТ. Исследование Захаровой и др. показало: при уровне CD4-лимфоцитов более 200 кл/мкл преобладают причины смерти, не связанные с ВИЧ-инфекцией. В то же время СПИД, как причина смерти, ассоциирован с уровнем CD4-лимфоцитов менее 50 клеток/мкл. [4]

Поэтому, наиболее вероятной причиной отсутствия значимых изменений в структуре смертности на фоне АРВТ в ряде исследований является начало приема препаратов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, при очень низком уровне CD4+ клеток. Так, у 57,5% умерших в КИБ им. С.П.Боткина больных, включенных в вышеприведенное исследование, количество CD4+ лимфоцитов на момент старта АРВТ было менее 50 кл/мкл. [15]

В целом, при количестве CD4+ лимфоцитов более 200 кл/мкл отмечается меньшее количество смертей от всех причин, при количестве их менее 200 кл/мкл – относительный риск наступления летального исхода значительно больше, за исключением случаев насильственной смерти. [33]

В условиях недостаточного охвата ВИЧ-инфицированных лиц АРВТ наблюдается преобладание ВИЧ/СПИД-ассоциированных причин смерти.

По данным, опубликованным Санкт-Петербургским Центром СПИД, в 2015 году в Санкт-Петербурге от причин, непосредственно связанных с ВИЧ-инфекцией, скончались более 60% ВИЧ-инфицированных. Наиболее частой причиной смерти у них явился туберкулез (40,8%). [5] О большом вкладе туберкулеза в смертность ЛЖВ говорят и данные различных исследований как в России, так и зарубежом. [1,8,12,41,55]

Среди других оппортунистических инфекций в качестве причины смерти у ВИЧ-инфицированных людей чаще всего встречаются пневмоцистная пневмония, токсоплазмоз головного мозга, криптококкоз и атипичные микобактериозы (табл. 1.1).

**Причины смерти ВИЧ-инфицированных лиц в 2015 году в Санкт-Петербурге (По данным СПб ЦСПИД) [5]**

<b>Нозологическая форма</b>	<b>Число случаев</b>	<b>%</b>
Туберкулез	293	40,8
Пневмоцистная пневмония	67	9,2
Токсоплазмоз ГМ	45	6,3
Криптококкоз	31	4,3
Сепсис от ВИЧ	19	2,6
Онкологические заболевания	17	2,4
Атипичный микобактериоз	7	1,0
ЦМВ-инфекция	5	0,7
Кандидоз генерализованный	3	0,4
Другие причины	232	32,3
<b>Всего</b>	<b>719</b>	<b>100</b>

Наиболее частой причиной смерти среди больных, имевших ВИЧ-инфекцию в качестве сопутствующего заболевания, является хронический вирусный гепатит в цирротической стадии, а также передозировка наркотических средств. [3,5,12]

Обращает на себя внимание наличие частого ко-инфицирования ВИЧ и вирусами гепатитов, что связано с большой долей лиц ПИН среди ВИЧ-инфицированных. В этом отношении, также стоит отметить, что, в целом, у лиц, относящихся к группе ПИН, выше частота смерти от всех причин. [3,33]

Большинство случаев летальных исходов регистрируется у ВИЧ-инфицированных больных, не принимавших антиретровирусные препараты либо самостоятельно прекративших их прием, а также у лиц, не соблюдавших режим лечения.



Отдельного внимания заслуживают случаи летальных исходов у ЛЖВ, принимавших АРВТ и имевших на фоне ее приема неопределяемую ВН.

При изучении причин летальных исходов у пациентов, получавших АРВТ, в КИБ им. С.П.Боткина было отмечено наличие 7 случаев смерти у больных с вирусологически эффективной АРВТ (ВН <50 копий/мл). Особенностью течения заболевания у этих пациентов было наличие низкого уровня CD4+ Т-лимфоцитов на фоне АРВТ, т.е. сохранялись признаки СПИДа, несмотря на подавление репликации ВИЧ и длительность АРВТ более 12 недель. [15]

В последнее время появляется все большее количество работ, посвященных анализу причин летальных исходов у такой категории пациентов. Тем не менее, этот вопрос до сих пор остается недостаточно изученным.

Большая роль в данном случае отводится наличию иммунологической неэффективности АРВТ, которая выявляется, по разным данным, у 15-19% пациентов, получающих терапию. [29,32,37,49]

### **1.5 Иммунологическая неэффективность АРВТ**

В большинстве случаев у пациентов, получающих АРВТ, наблюдается т.н. конкордантный или полный ответ на лечение, т.е. имеет место и вирусологическая, и иммунологическая эффективность: на фоне снижения ВН повышается количество CD4+ Т-лимфоцитов.

В то же время, у части пациентов выявляется т.н. дискордантный ответ. В одних случаях, несмотря на иммунологическую эффективность терапии, не происходит подавления репликации ВИЧ, в других, напротив, на фоне вирусологической эффективности АРВТ отсутствует значимое повышение количества CD4+ клеток.

Данные относительно прогноза у лиц с различными видами дискордантных ответов достаточно противоречивы, но неоспоримым

является факт, что прогноз у таких лиц хуже, чем у пациентов, имеющих положительный конкордантный ответ на АРВТ. При сравнении с полным ответом на терапию любой дискордантный ответ ассоциирован с более высоким риском прогрессирования ВИЧ-инфекции и наступления летального исхода. [18,40]

В целом, значительных различий в прогнозе между двумя видами дискордантных ответов не отмечается. [18,40] Тем не менее, имеются сведения о том, что исходы у лиц, имеющих иммунологическую неэффективность АРВТ хуже, чем исходы при вирусологически неэффективной терапии. [31]

Причины отсутствия полноценного восстановления иммунной системы на фоне полной вирусологической эффективности АРВТ до сих пор остаются не совсем ясными. Показано, что непосредственной причиной недостаточного увеличения числа CD4+ клеток могут являться избыточный апоптоз данных клеток и их предшественников, а также нарушение продуктивной функции тимуса. [13,19]

По данным различных исследований, факторами, влияющими на иммунологический ответ являются: исходный уровень CD4+ клеток и вирусной нагрузки; время от момента инфицирования ВИЧ до начала АРВТ; возраст и пол; употребление инъекционных наркотиков; коинфекция вирусами гепатита С и/или В; наличие сопутствующих заболеваний; терапия интерфероном, а также препаратами, угнетающими иммунную систему или кроветворение; определенные схемы АРВТ; применение ИЛ-2; генетическая предрасположенность. [10,13,29]

В отношении влияния на восстановление количества CD4+ лимфоцитов коинфекции вирусными гепатитами нет единого мнения.

Сайдакова и др. продемонстрировали, что для ВИЧ-инфицированных больных, имеющих сопутствующий вирусный гепатит С, характерно более низкое количество CD4+ Т-лимфоцитов в крови по сравнению с не имеющими ко-инфекции больными. [13] Такие же результаты были

получены в ряде других исследований. [24,38,48] В то же время, имеются работы, которые такой взаимосвязи не выявили. [17] Данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Основным предиктором степени иммунологического ответа считается исходный уровень CD4+ Т-лимфоцитов. При изучении уровня иммунологического ответа через 5 лет после назначения АРВТ выявлено, что у пациентов, начавших лечение при количестве CD4+ Т-лимфоцитов <100 кл/мкл, средний уровень их после 5 лет терапии составил 334 кл/мкл. И только у пациентов, начавших лечение при уровне CD4+ Т-лимфоцитов >200 кл/мкл, их количество на фоне АРВТ в среднем оказалось >500 кл/мкл. [34]

Более того, исследование Moore et al. показало, что только у пациентов, начавших АРВТ при количестве CD4+ клеток >350 кл/мкл, уровень их достиг почти нормальных цифр (в среднем – 829 кл/мкл). [41] Еще в одной работе указано, что только пациенты, которые начинают АРВТ при количестве CD4+ Т-лимфоцитов более 200 кл/мкл, имеют меньший риск смерти от СПИД-ассоциированных причин по сравнению с теми, кто вообще не начал АРВТ. [52]

Достигнутое на фоне приема антиретровирусных препаратов количество CD4+ клеток оказывает непосредственное влияние на прогноз. При наличии неопределяемой ВН пациенты, имеющие количество CD4+ клеток <200 в мкл на фоне длительной АРВТ (в частности, более 3 лет), имеют значительно больший относительный риск смерти от всех причин, по сравнению с теми, у кого CD4+ клеток в крови >200 кл/мкл. [29,47]

Loutfy et al. обнаружили, что отсутствие иммунологического ответа через 2 года после старта АРВТ ассоциировано с повышенным риском смерти, в то время как значимого повышения его нет для тех, у кого от старта АРВТ прошел 1 год. По мнению авторов, вероятным объяснением этого является то, что даже у пациентов с ограниченным иммунологическим ответом все же происходит частичное восстановление

иммунитета (повышение количества CD4+ клеток), которое отчасти и предотвращает развитие неблагоприятных СПИД-ассоциированных состояний на первом году АРВТ. [37]

В целом, несмотря на различия в составе изучаемых популяций и длительности наблюдения, большинство исследований свидетельствуют о том, что пациенты с дискордантным иммунологическим ответом имеют более неблагоприятный прогноз, чем пациенты, имеющие конкордантный ответ на АРВТ. [47,56]

Причинами смерти у больных, имеющих низкое количество CD4+ клеток на фоне неопределяемой вирусной нагрузки, чаще всего являются СПИД-ассоциированные заболевания.

На данный момент не существует рекомендаций по ведению пациентов с дискордантным иммунологическим ответом на АРВТ. Эта проблема требует дальнейшего изучения.

В целом, как представляется на данный момент, основным фактором, определяющим степень потенциального иммунологического ответа, является исходный уровень CD4+ Т-лимфоцитов. В связи с этим для повышения эффективности лечения необходимо обеспечить своевременное выявление новых случаев ВИЧ-инфекции, раннее начало и непрерывное продолжение АРВТ.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Материалы исследования

Исследование выполнено на базе СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина».

Методом сплошной выборки были отобраны истории болезней пациентов, получавших АРВТ и имевших на момент наступления летального исхода неопределяемую вирусную нагрузку, умерших в данном стационаре за период с 01.01.2013 по 01.01.2017 г. (группа №1). Неопределяемой вирусная нагрузка считалась при ее уровне ниже порога определения аппарата – менее 40 копий ВИЧ в 1 мл крови.

Для проведения статистического анализа была сформирована контрольная группа (группа №2), в которую, на основе простой случайной выборки, были включены больные, начавшие прием АРВТ в период стационарного лечения в КИБ им. С. П. Боткина. На момент проведения исследования все пациенты группы №2 продолжали лечение и клинико-лабораторный мониторинг.

Всего в исследование было включено 53 пациента: в группу №1 – 26 больных, в группу №2 – 27 больных (табл. 2.1).

Таблица 2.1

#### Распределение пациентов по группам

Группа	Количество пациентов
Группа 1	26
Группа 2	27
Всего	53

### 2.2. Методы исследования

Был проведён ретроспективный анализ историй болезней пациентов и протоколов патологоанатомических вскрытий (для умерших). Для части больных (10 человек) также были изучены данные предшествующего амбулаторного наблюдения.

Были проанализированы показатели клинического анализа крови (количество гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и СОЭ), показатели биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, общий билирубин, креатинин), уровень CD4+ клеток в крови.

У всех больных определялась стадия ВИЧ-инфекции по В. И. Покровскому и по CDC (Приложения 1 и 2).

Кровь пациентов была исследована на наличие маркеров вирусных гепатитов (HBsAg, HBsAb, HBcAb, HBeAg, HBeAb, HCV IgG), оппортунистических инфекций (IgM и IgG к вирусам простого герпеса, ЦМВ, токсоплазме, IgG к ВЭБ), проводился ИФА с туберкулёзным антигеном. Для лиц, имеющих ХВГС, определялась вирусная нагрузка ВГС (HCV PCR). С целью обнаружения признаков кандидоза исследовался мазок из полости рта.

Кроме того, были изучены социально-эпидемиологические характеристики пациентов, клинические данные, данные инструментальных методов исследования, схемы АРВТ и продолжительность лечения больных, результаты патологоанатомических исследований (для умерших).

Все исследования проводились в КИБ им. С. П. Боткина по стандартным методикам.

### **2.3. Статистическая обработка данных**

Статистическая обработка выполнена с использованием программы SPSS 21.0. Построение диаграмм выполнялось с помощью программ Microsoft Excel (Microsoft Office 2007) и программы SPSS 21.0.

Так как для большинства анализируемых данных было характерно распределение, отличное от нормального, для их оценки рассчитывалась медиана с нижним и верхним квартилями (Me [Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>]). Сравнительный анализ двух групп с выявлением статистической значимости различий выполнен с использованием критерия хи-квадрат Пирсона и точного теста Фишера. Для сравнения двух независимых совокупностей показателей использовался критерий Манна-Уитни. Разница сравниваемых показателей считалась достоверной при  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Характеристика группы умерших ВИЧ-инфицированных больных

В группу №1 было включено 26 ВИЧ-инфицированных пациентов, имевших на момент смерти неопределяемую ВН.

Среди пациентов данной группы незначительно преобладали мужчины – 57,7% (15 чел). Доля женщин составила 42,3% (11 чел.) Распределение пациентов по полу представлено в таблице 3.1 и на рис. 3.1.

Таблица 3.1

Распределение умерших пациентов по полу

Пол	Количество	%
Мужской	15	57,7
Женский	11	42,3
Всего	26	100

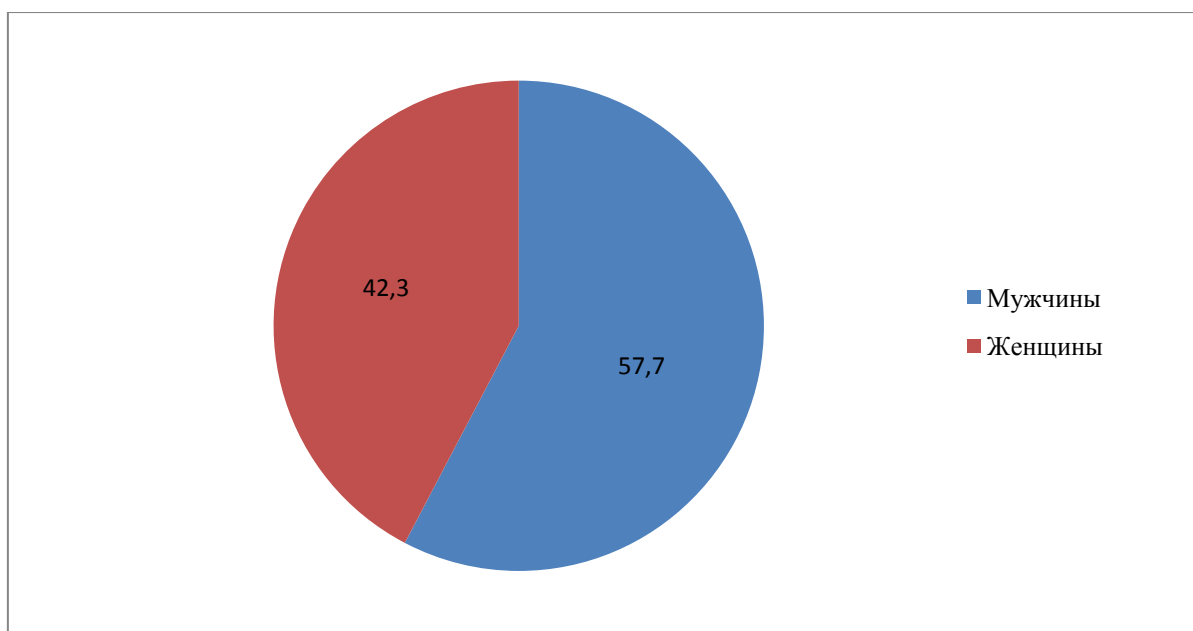


Рисунок 3.1. Распределение умерших пациентов по полу, %

Возраст пациентов в данной группе варьировал от 25 до 46 лет. Таким образом, все умершие больные относились к категории лиц трудоспособного возраста. Медиана возраста пациентов на момент смерти

составила 33 года [30,00; 39,25]. Для более подробного анализа структуры исследуемой группы в таблице 3.2 представлено распределение умерших мужчин и женщин по возрасту.

Таблица 3.2

**Распределение умерших мужчин и женщин по возрасту**

Пол	Возраст, лет			
	<30	30 - 39	> 39	Всего
<b>Мужской</b>	2 (7,7%)	8 (30,8%)	5 (19,2%)	15 (57,7%)
<b>Женский</b>	3 (11,5%)	7 (26,9%)	1 (3,8%)	11 (42,3%)
<b>Всего</b>	5 (19,2%)	15 (57,7%)	6 (23,1%)	26 (100%)

Из представленных данных видно, что большинство больных (57,7%) умерло в возрасте 30-39 лет. Графическое отображение этих данных представлено на рисунке 3.2.

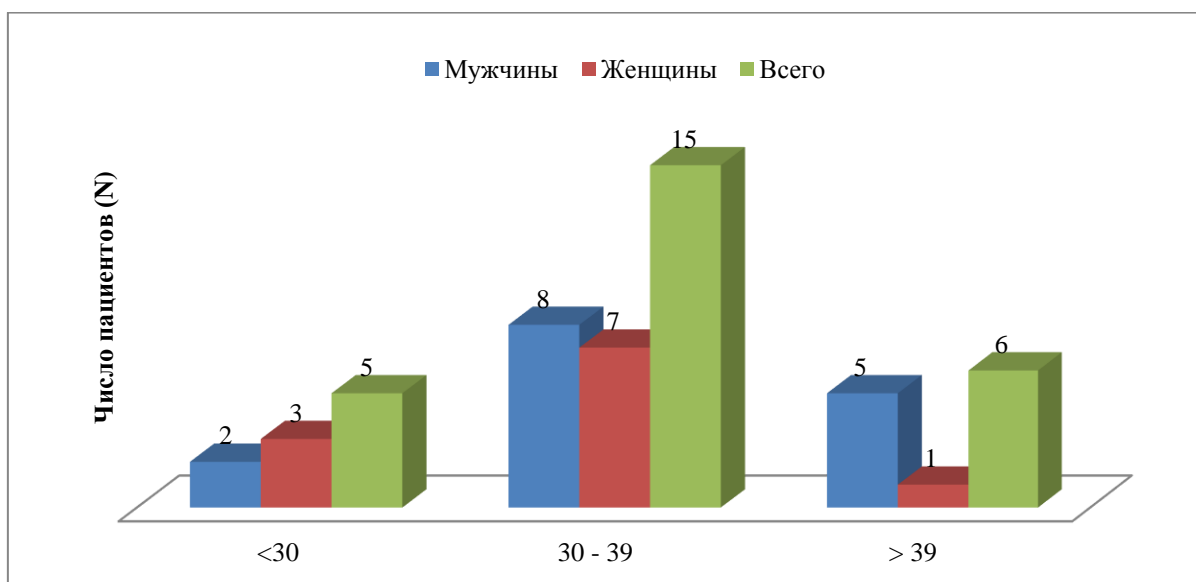


Рисунок 3.2 Распределение умерших мужчин и женщин по возрасту

Несмотря на трудоспособный возраст, большинство умерших не работали (65,4%) (табл. 3.3, рис. 3.3).



**Распределение умерших по занятости**

<b>Занятость</b>	<b>Количество</b>	<b>%</b>
<b>Работали</b>	9	34,6
<b>Не работали</b>	17	65,4
<b>Всего</b>	26	100

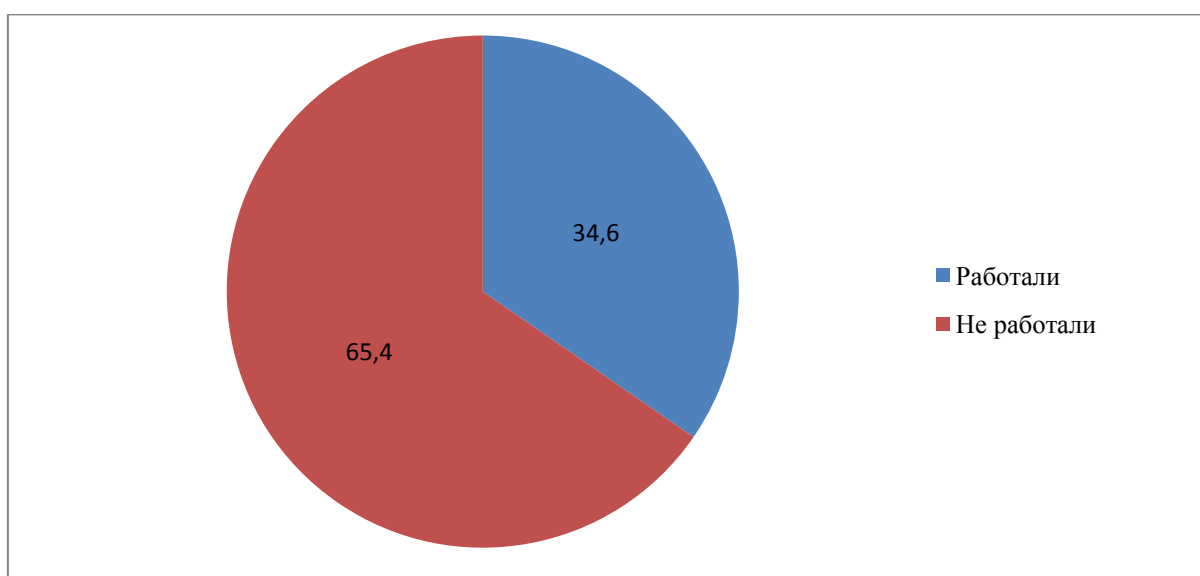


Рисунок 3.3. Распределение умерших по занятости, %

Это связано, в первую очередь, с достаточно низкой социальной адаптированностью больных из данной группы. Кроме того на способность больных из данной группы к труду влияла и тяжесть их состояния.

О низкой социальной адаптации у пациентов данной группы свидетельствует в частности и то, что пенитенциарный анамнез отягощен у 8 из них (30,8%) (рис. 3.4). В МЛС они провели от 2 до 12 лет.

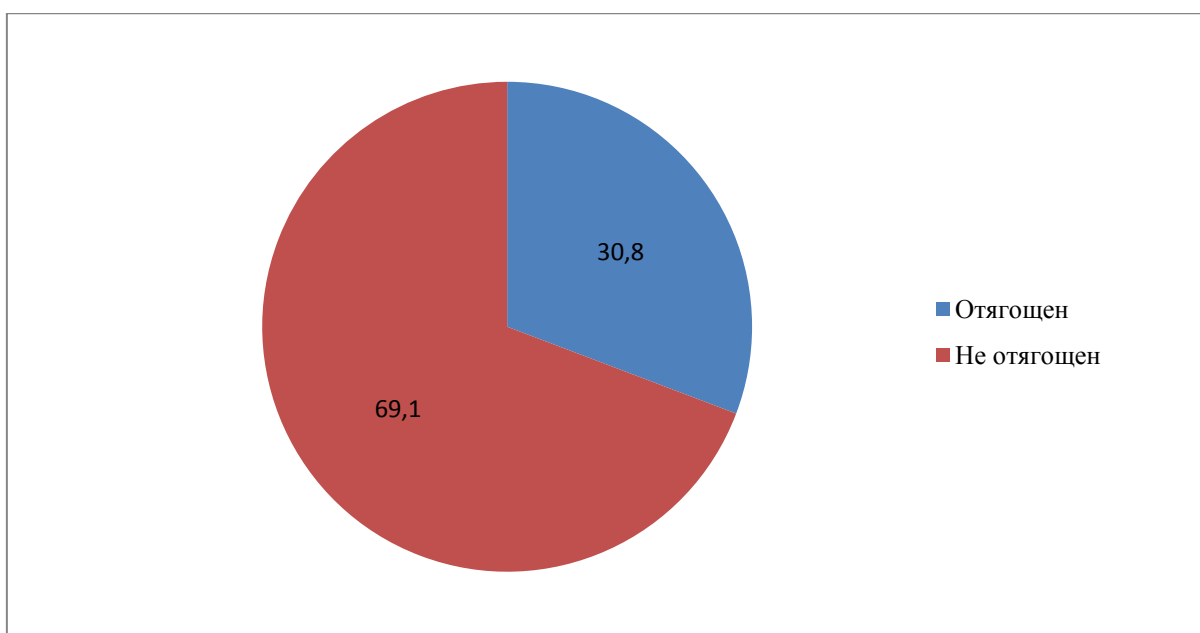


Рисунок 3.4. Отягощенность пенитенциарного анамнеза, %

ВИЧ-инфекция была диагностирована у пациентов исследуемой группы в среднем в 2004 году [2002; 2008]. При этом у 5 пациентов диагноз установлен в 2010 – 2014 году. Медиана времени, прошедшего с момента постановки диагноза ВИЧ-инфекции до смерти, составила 10,5 лет [6,75; 12,25].

В таблице 3.4 представлены данные о пути инфицирования ВИЧ больных из данной группы. В нее не включены 2 пациента, у которых путь инфицирования не известен.

Таблица 3.4

**Распределение умерших мужчин и женщин по пути инфицирования ВИЧ**

Пол	Путь инфицирования		Всего
	Половой	Гемоконтактный	
<b>Мужчины</b>	3 (12,5%)	11 (45,9%)	14 (58,4%)
<b>Женщины</b>	5 (20,8%)	5 (20,8%)	10 (41,6%)
<b>Всего</b>	8 (33,3%)	16 (66,7%)	24 (100%)

Большинство пациентов (66,7%) были инфицированы гемоконтактным путем. Доля лиц, инфицированных половым путем, составила 33,3%. При этом, среди лиц инфицированных половым путем преобладают женщины (62,5% от числа инфицировавшихся половым путем).

В целом, видно, что среди женщин отмечается равное соотношение заразившихся половым и гемоконтактным путем. Среди мужчин явно преобладал гемоконтактный путь передачи ВИЧ. Это графически отображено на рисунке 3.5.

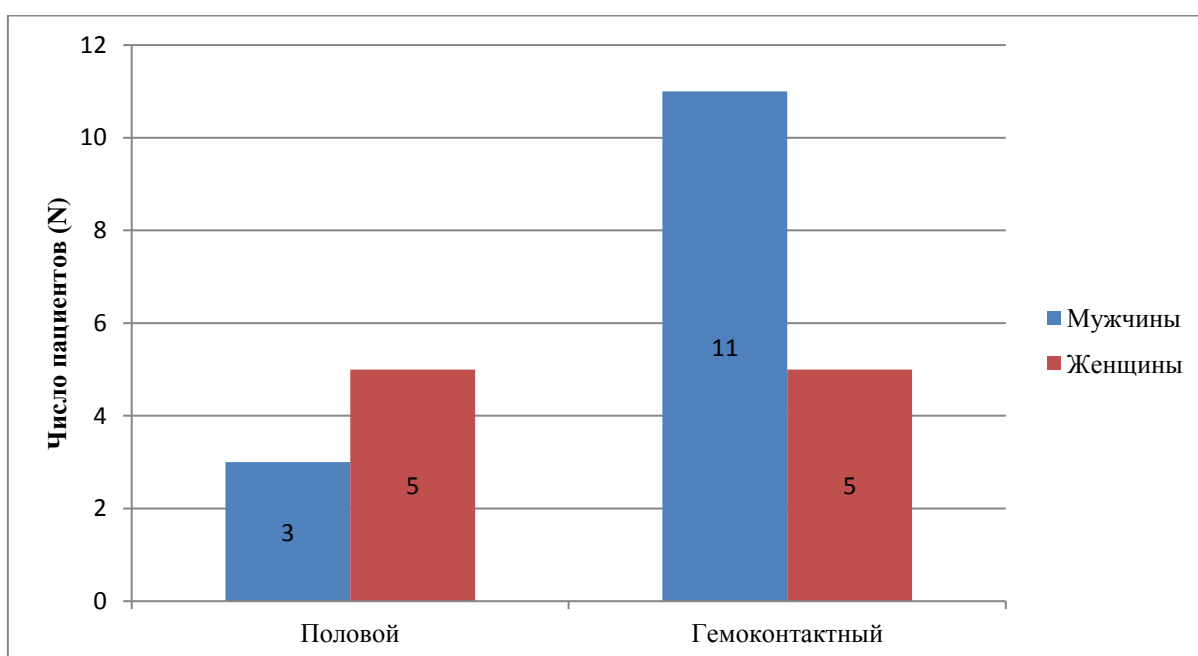


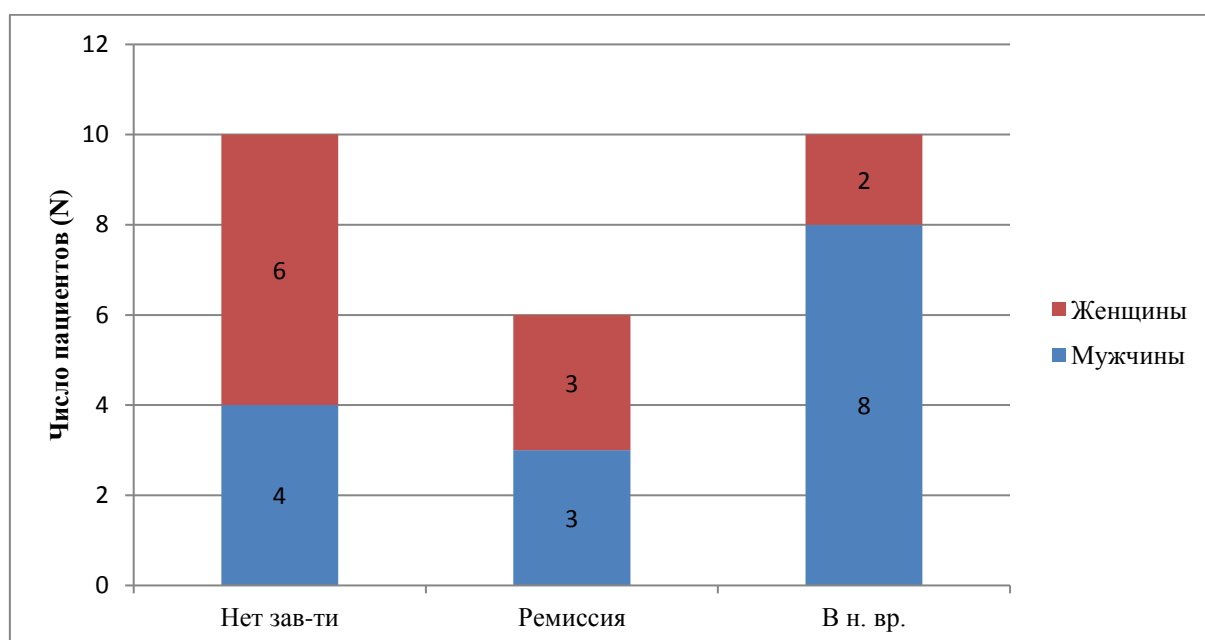
Рисунок 3.5. Соотношение путей инфицирования ВИЧ у умерших мужчин и женщин

Среди умерших ВИЧ-инфицированных больных выявлена большая доля ПИН.

В таблице 3.5 и на рисунке 3.6 представлены данные о наличии у умерших наркомании.

**Распределение умерших мужчин и женщин по наличию зависимости от психоактивных веществ**

Пол	Нет зависи- мости	Есть зависимость		Всего
		Ремиссия	В наст. вр.	
Мужской	4 (15,4%)	3 (11,5%)	8 (30,8%)	15 (57,7%)
Женский	6 (23,1%)	3 (11,5%)	2 (7,7%)	11 (42,3%)
Всего		6 (23%)	10 (38,5%)	
	10 (38,5%)	16 (61,5%)		26 (100%)



**Рисунок 3.6. Соотношение женщин и мужчин среди имеющих и не имеющих наркомании пациентов**

Зависимость от опиатов (действующая или в анамнезе) была выявлена у большинства больных из данной группы (61,5%). Обращает на себя внимание то, что на момент последней госпитализации к категории активных наркопотребителей относилось 38,5% пациентов (10 человек).

Зависимость от алкоголя выявлена у 5 человек (у 3 мужчин и 2 женщин).

У каждого больного ВИЧ-инфекция была стадирована по классификациям В. И. Покровского и CDC.

При настоящей госпитализации у всех больных была диагностирована 4 стадия ВИЧ-инфекции по классификации В. И. Покровского. У подавляющего большинства установлена 4В стадия (92,3%) (Табл. 3.6)

Таблица 3.6

**Распределение умерших мужчин и женщин по стадиям ВИЧ-инфекции по В. И. Покровскому**

Пол	Стадия			
	4А	4Б	4В	Всего
Мужской	2 (7,7%)	0	13 (50%)	15 (57,7%)
Женский	0	0	11 (42,3%)	11 (42,3%)
<b>Всего</b>	2 (7,7%)	0	24 (92,3%)	26 (100%)

Распределение умерших по стадиям CDC представлено в таблице 3.7 и на рисунке 3.7.

Таблица 3.7

**Распределение умерших мужчин и женщин по стадиям по CDC**

Пол	Стадия				
	В3	С1	С2	С3	Всего
Мужской	2 (7,7%)	0	0	13 (50%)	15 (57,7%)
Женский	0	0	2 (7,7%)	9 (34,6%)	11 (42,3%)
<b>Всего</b>	2 (7,7%)	0	2 (7,7%)	22 (84,6%)	26 (100%)

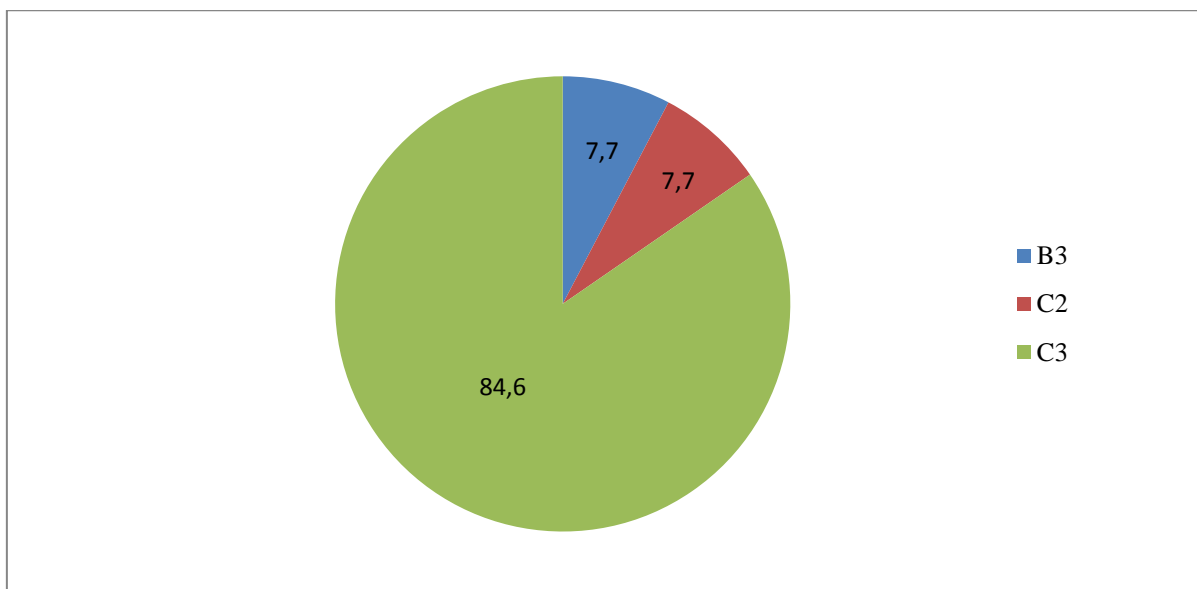


Рисунок 3.7. Распределение больных по стадиям ВИЧ-инфекции по CDC, %

Таким образом, несмотря на проводимую вирусологически эффективную АРВТ, у всех больных из исследуемой группы ВИЧ-инфекция на момент смерти находилась в стадии СПИД.

Были проанализированы схемы АРВТ и ее продолжительность.

Выяснилось, что примерно в половине случаев АРВТ была назначена пациентам на догоспитальном этапе. На момент госпитализации АРВТ получали 14 из 26 больных (53,9%): у 9 пациентов это была впервые назначенная схема, а у 5 больных терапия была возобновлена после самостоятельного прекращения ими лечения.

В настоящую госпитализацию АРВТ была назначена 12 пациентам, в том числе 6 «наивным» и 6 ранее получавшим терапию.

Таким образом, 42,3% умерших пациентов (11 человек из 26) ранее самостоятельно прерывали АРВТ, как правило, в связи с низкой приверженностью, обусловленной наркотической зависимостью (зависимость от наркотических веществ, действующая или ремиссия, диагностирована у 7 из них).

25 из 26 пациентов получали схемы на основе двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), которые применялись совместно с ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (ННИОТ) (12 больных) или ингибиторами протеазы (ИП) (13 больных). Один пациент получал схему второго ряда: 2НИОТ + ИИ + блокатор ко-рецепторов.

В качестве нуклеозидной основы АРВТ у 7 пациентов использовались AZT и ЗТС, у 9 – АВС и ЗТС, 4 пациента получали d4T и ЗТС, 5 пациентов – ddI и ЗТС и 1 пациент получал ФАЗТ в комбинации с ЗТС (рис. 3.8).

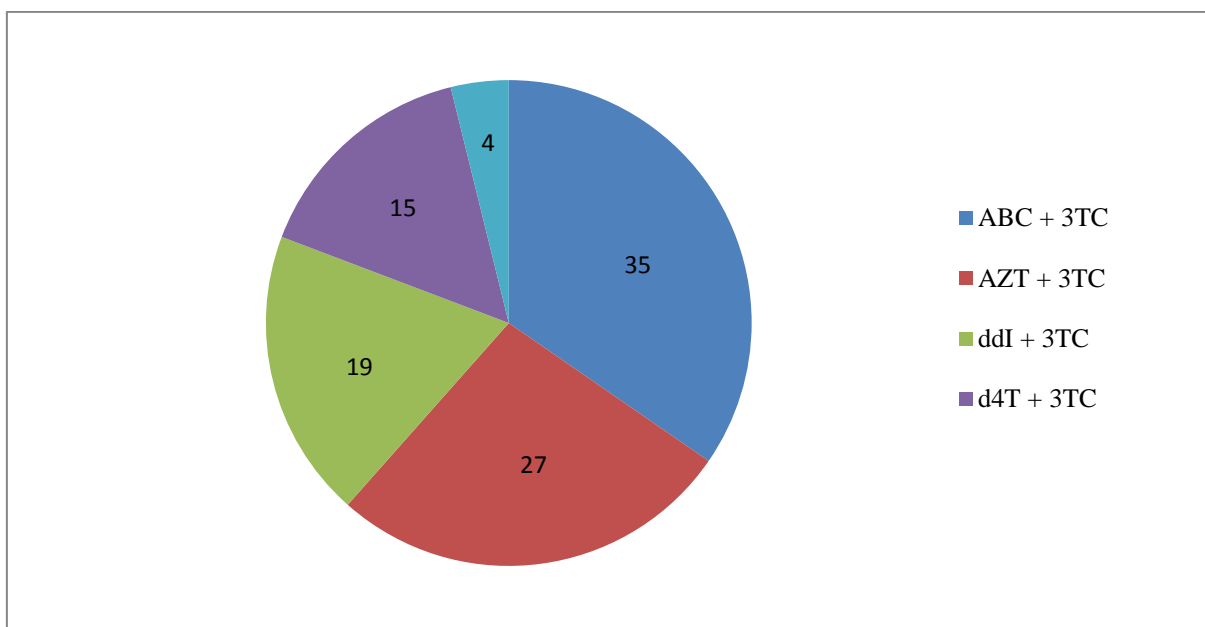


Рисунок 3.8. Частота применения различных НИОТ у умерших пациентов, %

В качестве ННИОТ чаще всего применялся EFV, а из ИП в большинстве случаев использовался LPV/r. Графически частота применения препаратов отображена на рисунках 3.9 и 3.10.

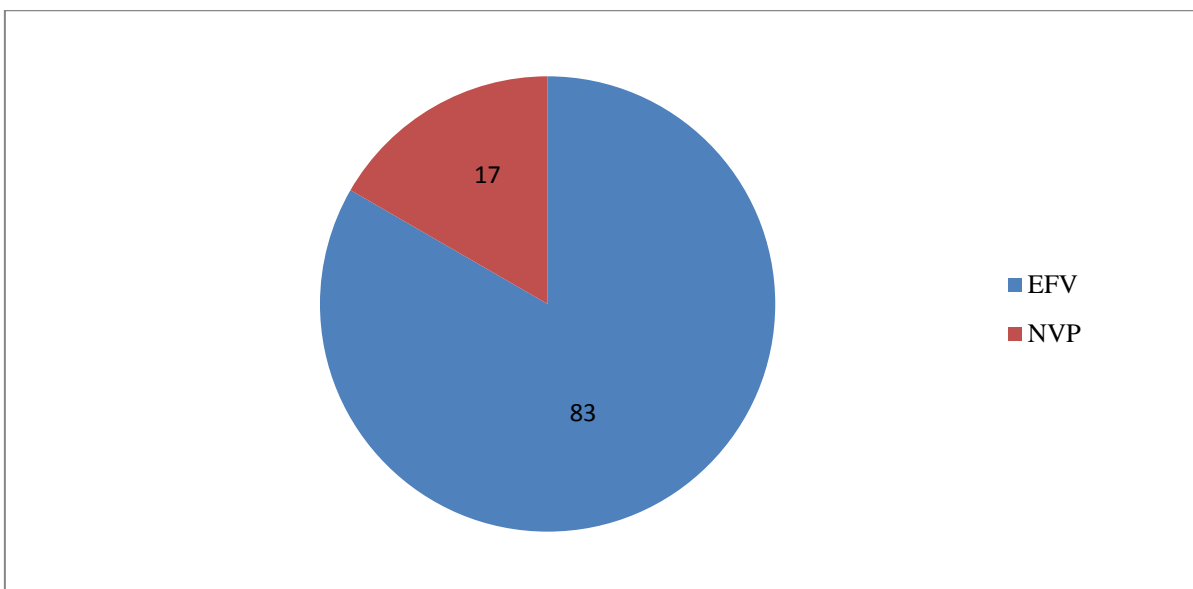


Рисунок 3.9. Частота применения различных ННИОТ, %

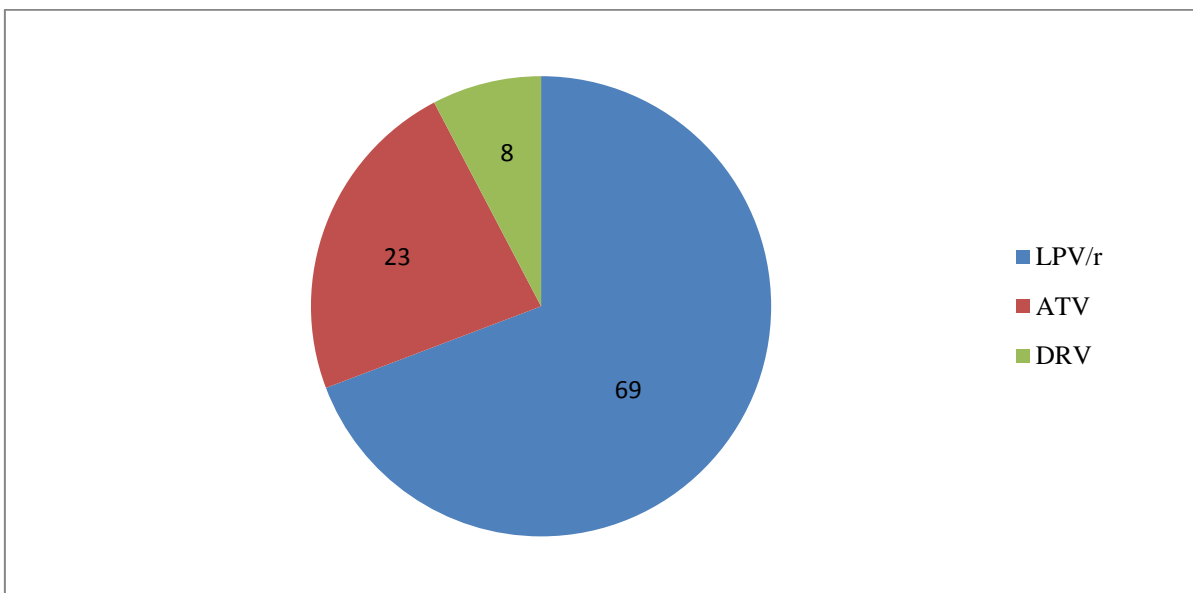


Рисунок 3.10. Частота применения различных ИП, %

Медиана продолжительности приема АРВТ до наступления летального исхода у данных пациентов составила 22,5 недели [13,75; 34,75]. Два пациента умерли на 25 и 48 месяце терапии. Причиной смерти в первом случае послужил синдром Лайелла (токсическая реакция на невирапин), возникший после замены на амбулаторном этапе эффективной АРВТ, во втором случае - генерализованная лимфома.



Об уровне вирусной нагрузки, при которой была назначена (или возобновлена) АРВТ известно не у всех умерших. По имеющимся данным, средняя вирусная нагрузка у них составила  $244267 \pm 83209$  копий/мл.

Для оценки уровня иммунологического ответа на терапию были изучены показатели состояния иммунной системы умерших до назначения (или возобновления) АРВТ и на момент смерти. Медиана относительного количества CD4+ клеток на момент старта (возобновления) АРВТ составила 5% [2,00; 10,00], медиана абсолютного их количества – 22 кл/мкл [9,00; 145,00], что отражает глубокий иммунодефицит, соответствующий иммунологической стадии СПИДа. На фоне лечения наблюдался определенный прирост числа CD4+ клеток, который, однако, не может быть расценен как полноценный иммунологический ответ на АРВТ. На момент смерти медиана относительного и абсолютного количества CD4+ Т-лимфоцитов составила 9% [4,25; 18,25] и 76,5 кл/мкл [39,75; 143,00] соответственно. Изменение абсолютного количества CD4+ клеток на фоне терапии графически изображено на рисунке 3.11.

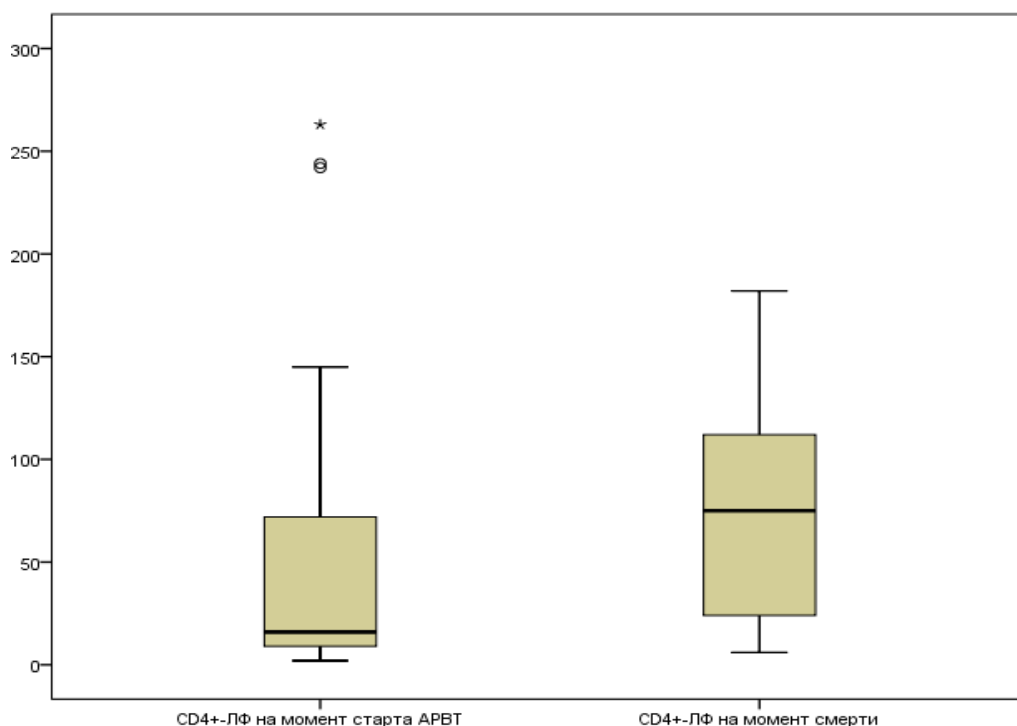


Рисунок 3.11. Динамика абсолютного количества CD4+ клеток, кл/мкл

В подавляющем большинстве случаев причиной смерти данных пациентов послужили заболевания, непосредственно связанные с ВИЧ-инфекцией. Лишь у 3 пациентов (11,5%) смерть наступила от причин, с ВИЧ-инфекцией не связанных. Данные представлены в таблице 3.8 и на рисунке 3.12.

Таблица 3.8

**Причины летальных исходов в исследуемой группе**

<b>Причины</b>	<b>Количество</b>	<b>%</b>
<b>ВИЧ-ассоциированные</b>	23	88,5
<b>Не связанные с ВИЧ-инфекцией</b>	3	11,5
<b>Всего</b>	26	100

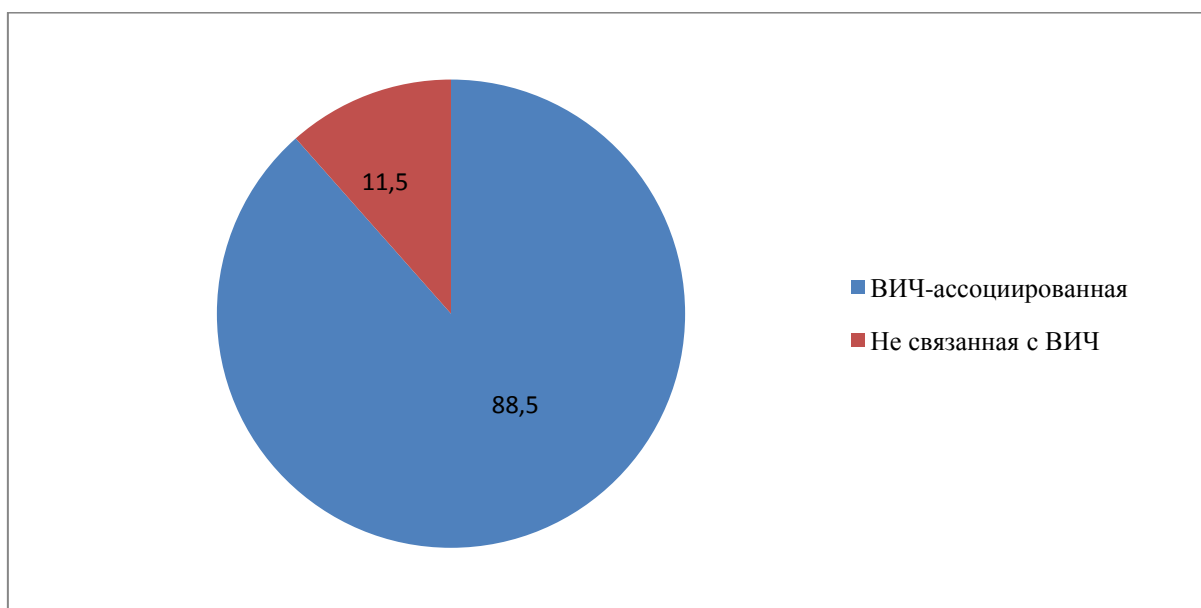


Рисунок 3.12. Причины смерти пациентов с неопределяемой ВН, %

Наиболее часто в качестве основной причины смерти у пациентов данной группы значилась микобактериальная инфекция - 12 случаев, в том числе генерализованный туберкулез у 9 больных. Смерть в результате прогрессирования лимфопролиферативных заболеваний была установлена

у 3 пациентов. У 3 человек причиной смерти послужила криптококковая инфекция. Еще у 2 пациентов причиной смерти послужила прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. У 1 больного обнаружен токсоплазмоз головного мозга. Тяжелая бактериальная инфекция послужила причиной смерти у 2 пациентов. Структура смертности от связанных с ВИЧ-инфекцией причин представлена на рисунке 3.13.

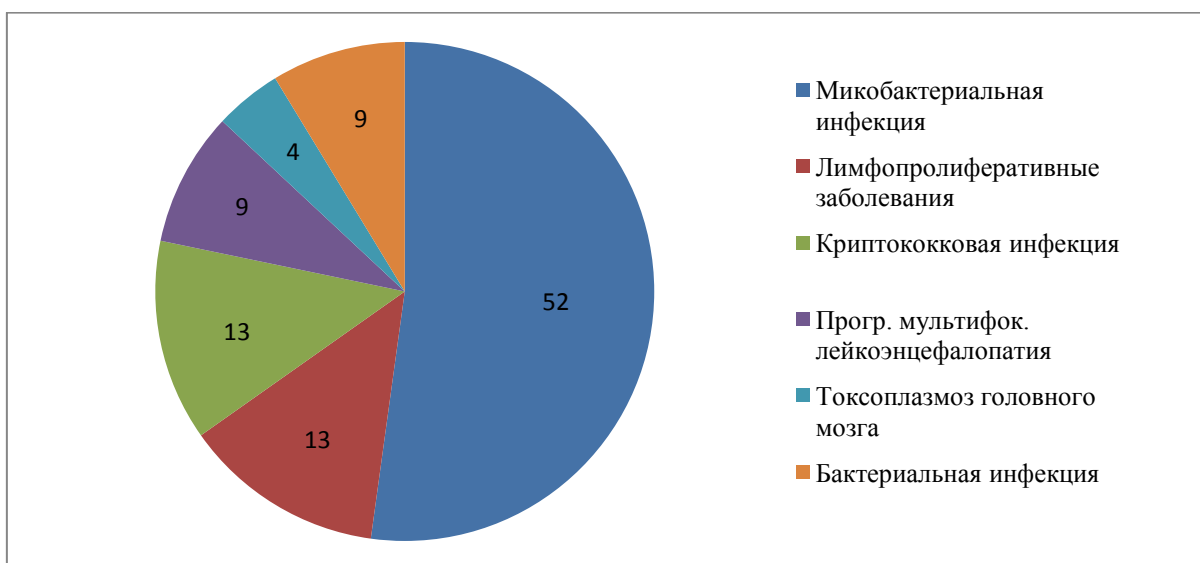


Рисунок 3.13. Связанные с ВИЧ-инфекцией причины смерти, %

В 3 случаях летальный исход не был напрямую связан с ВИЧ-инфекцией. Причиной смерти у этих трех пациентов послужили токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), передозировка психоактивных веществ и меланомы с множественными метастазами соответственно.

Структура смертности в исследуемой группе пациентов отображена на рисунке 3.14.

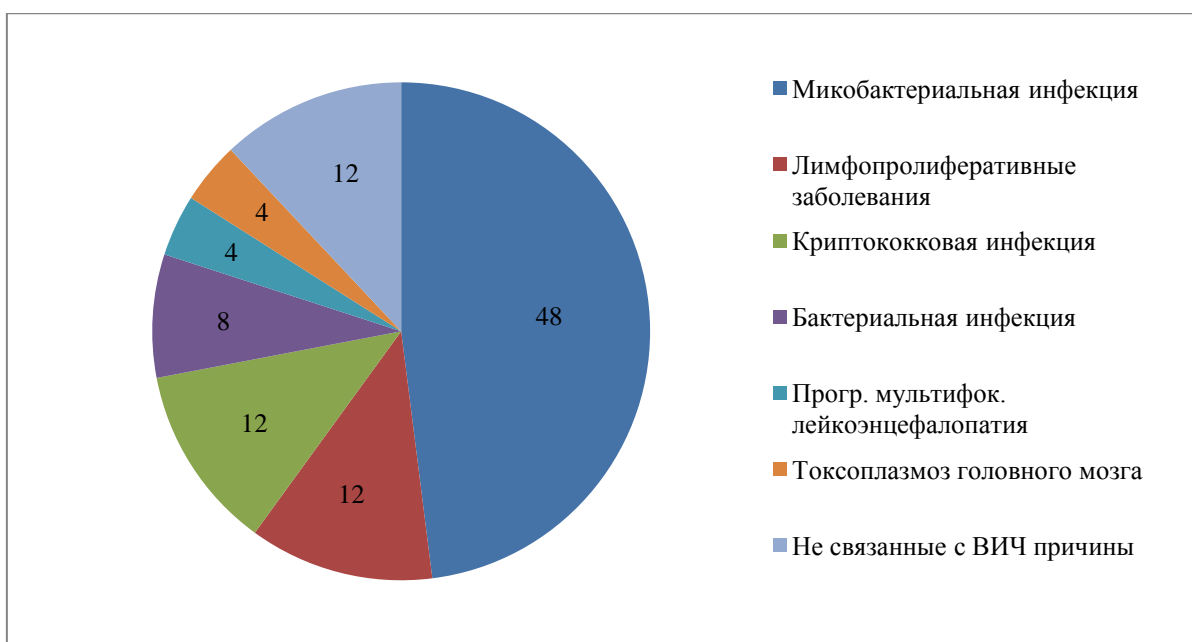


Рисунок 3.14. Структура смертности в исследуемой группе, %

У 17 умерших пациентов (65,4%) отмечалось одновременное течение нескольких оппортунистических заболеваний. Микобактериальная инфекция (у 13 чел.) и лимфопролиферативные заболевания (у 4 чел.) сочетались с кандидозом, цитомегаловирусной инфекцией, криптококковой инфекцией и прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией.

Кандидоз различных локализаций выявлен у 61,5% пациентов (16 чел.), в том числе у 14 чел. – орофарингеальный кандидоз, у 11 чел. - кандидоз пищевода и/или толстой кишки. Различные формы ЦМВ-инфекции обнаружены у 15,4% (4 чел.). По 3 пациента имели признаки криптококковой инфекция и прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии.

Частота выявления различных заболеваний представлена на рисунке 3.15.

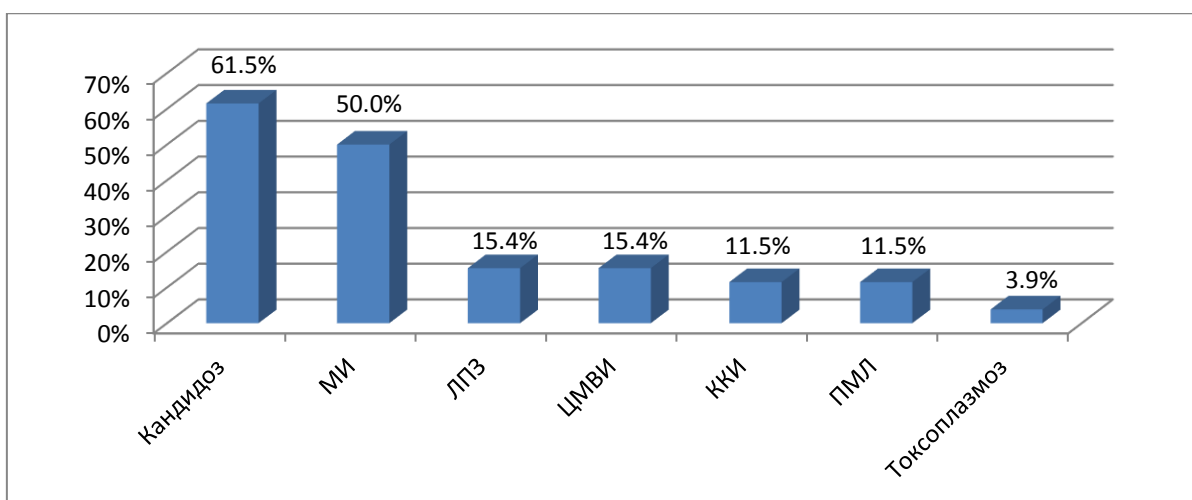


Рисунок 3.15. Частота выявления оппортунистических заболеваний, % (МИ - микобактериальная инфекция, ЛПЗ - лимфопролиферативные заболевания, ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция, ККИ - криптококковая инфекция, ПМЛ - прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия)

Только у 3 пациентов (11,5%), у которых смерть не была напрямую связана с ВИЧ-инфекцией, к моменту наступления летального исхода не было обнаружено оппортунистических заболеваний.

Из сопутствующих заболеваний у пациентов данной группы наиболее часто встречались вирусные гепатиты (у 80,8%) (табл. 3.9). Чаще всего (у 50% больных) выявлялась коинфекция ХВГВ + ХВГС. У 30,8% умерших выявлена моноинфекция ХВГС. Ни у одного из пациентов не было моноинфекции ХВГВ.

Таблица 3.9

**Этиологическая структура ХВГ у умерших пациентов**

ХВГ	Количество	%
ХВГВ + ХВГС	13	50
ХВГС	8	30,8
<b>Всего ХВГ</b>	<b>21</b>	<b>80,8</b>

У 69,2% (18 чел.) выявлена анемия. Снижение массы тела отмечено у 65,4% (17 чел.), в том числе кахексия - у 53,9% (14 чел.).

Среди сопутствующих соматических заболеваний чаще всего встречались хронический панкреатит (7 чел.), холецистит (3 чел.) и хронический пиелонефрит (3 чел.). В целом, наиболее часто в качестве сопутствующей патологии отмечались заболевания органов пищеварения (12 чел.) (без учета ХВГ).

### 3.2 Сравнение группы умерших пациентов с контрольной группой

Для проведения статистического анализа была сформирована группа №2, в которую на основе случайной выборки были включены 27 ВИЧ-инфицированных пациентов, начавшие АРВТ во время стационарного лечения в КИБ им. С. П. Боткина и имеющие положительную динамику состояния здоровья на фоне ее приема. Было проведено сравнение показателей пациентов двух групп.

Обе группы характеризовались практически равным соотношением мужчин и женщин (рис. 3.16).

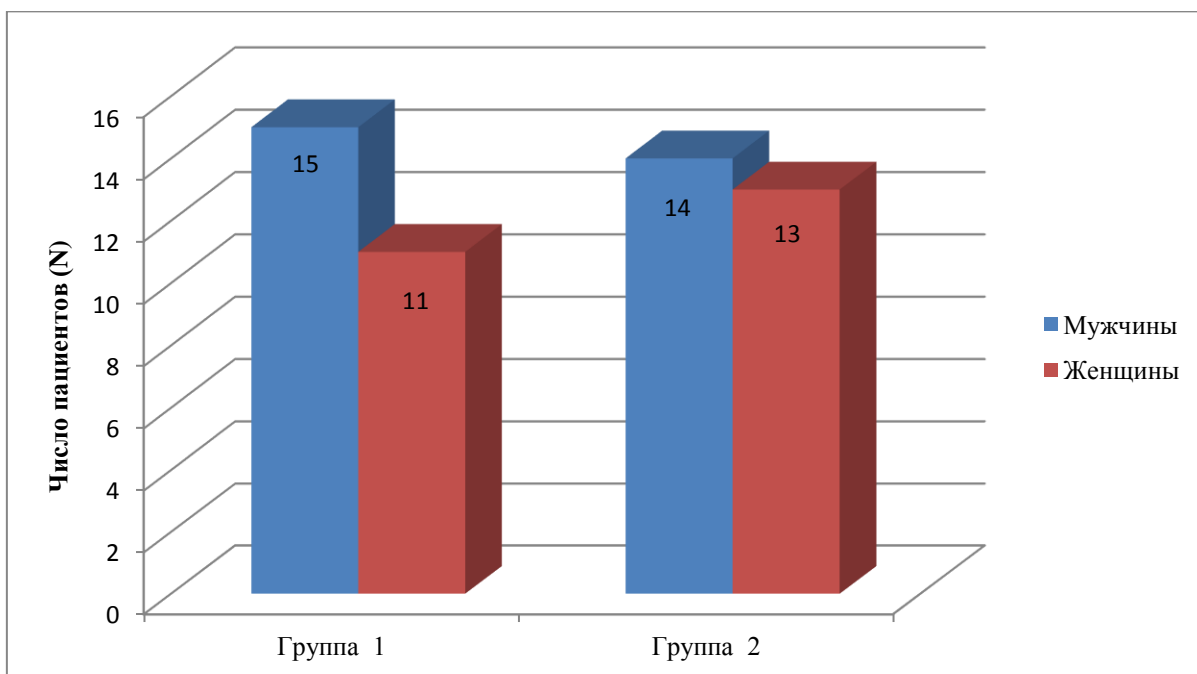


Рисунок 3.16. Распределение пациентов двух групп по полу

Статистически значимых различий в половой структуре между группами выявлено не было (табл. 3.10)

Таблица 3.10

**Распределение пациентов двух групп по полу**

Пол	Группа		Всего	р
	Группа 1	Группа 2		
Мужской	15	14	29	>0,05
Женский	11	13	24	
Всего	26	27	53	

Средний возраст всех 53 пациентов, включенных в данное исследование, составил 34,00 года [30,50; 40,50]. Медиана возраста пациентов из группы 2 – 37,00 лет [32,00; 41,00]. Статистически значимых различий между группами сравнения не выявлено (табл. 3.11).

Таблица 3.11

**Возраст пациентов из групп сравнения**

Группа	Возраст, лет				Критерий Манна-Уитни	
	Min	Max	Me	25%; 75%	z	р
Группа 1	25	46	33,00	30,00; 39,25	-1,302	>0,05
Группа 2	27	53	37,00	32,00; 41,00		
Всего	25	53	34,00	30,50; 40,50		

В отличие от умерших пациентов, большинство из пациентов группы 2 (66,7%) работали. Эти различия оказались статистически значимыми (табл. 3.12).

Таблица 3.12

**Соотношение работающих и неработающих пациентов в группах**

Группа	Занятость пациентов		Всего	p
	Работали	Не работали		
Группа 1	9	17	26	<b>&lt;0.05</b>
Группа 2	18	9	27	
Всего	27	26	53	

Выявлены статистически значимые различия между сравниваемыми группами по давности выявления ВИЧ-инфекции (по тому, в каком году был впервые поставлен диагноз). В группе умерших пациентов ВИЧ-инфекция была выявлена достоверно раньше (табл. 3.13).

Таблица 3.13

**Давность выявления ВИЧ-инфекции, год**

Группа	Год выявления ВИЧ-инфекции				Критерий Манна-Уитни	
	Min	Max	Me	25%; 75%	z	p
Группа 1	2000	2014	2004,00	2002,00; 2008,25	-2,623	<b>&lt;0,01</b>
Группа 2	2000	2014	2012,00	2006,00; 2013,00		
Всего	2000	2014	2007,00	2002,00; 2012,50		

Среди умерших ВИЧ-инфицированных больных достоверно чаще встречаются лица с криминальным прошлым, имевшие судимости и отбывавшие наказание в местах лишения свободы ( $p < 0,01$ ). Так, только один пациент из контрольной группы ранее находился в местах лишения свободы, по сравнению с почти каждым третьим больным в группе 1 (табл. 3.14).



Таблица 3.14

**Распределение пациентов по наличию отягощенного пенитенциарного анамнеза**

Группа	Нахождение в местах лишения свободы		Всего	р
	Да	Нет		
Группа 1	8	18	26	<b>&lt;0,01</b>
Группа 2	1	26	27	
Всего	9	44	53	

Также между группами имеются достоверные различия по вероятному пути инфицирования ВИЧ. Данные представлены в таблице 3.15

Таблица 3.15

**Распределение пациентов двух групп по пути инфицирования ВИЧ**

Группа	Вероятный путь инфицирования ВИЧ*		Всего	р
	Гемоконтактный	Половой		
Группа 1	16	8	24	<b>&lt;0.05</b>
Группа 2	8	18	26	
Всего	24	26	50	

\*) среди лиц с установленным путём передачи

В первой группе преобладает гемоконтактный путь инфицирования, во второй – половой. Графически соотношение пациентов, инфицировавшихся разными путями, показано на рисунке 3.17.

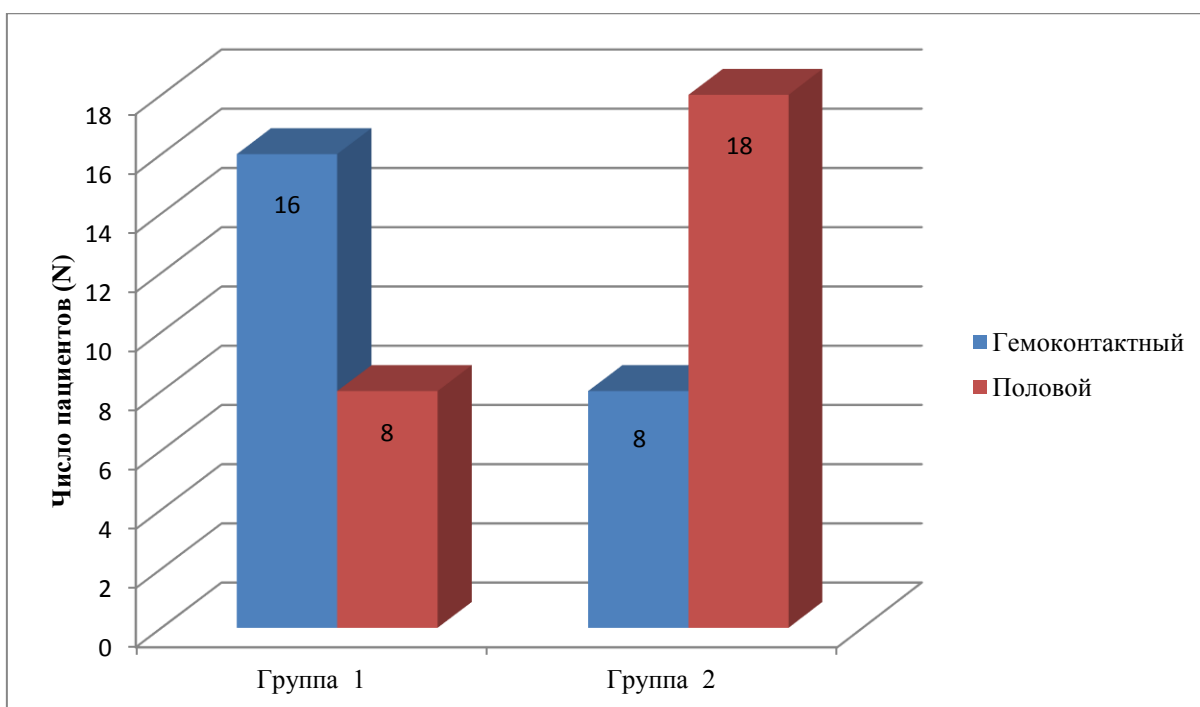


Рисунок 3.17. Распределение пациентов двух групп по вероятному пути инфицирования ВИЧ

Это различие объясняется в первую очередь тем, что у пациентов из первой группы достоверно чаще в анамнезе встречались указания на употребление инъекционных наркотиков (табл. 3.16).

Таблица 3.16

**Распределение пациентов по наличию наркотической зависимости в анамнезе**

Группа	Наркотическая зависимость		Всего	p
	Есть	Нет		
Группа 1	16	10	26	<b>&lt;0,05</b>
Группа 2	9	18	27	
Всего	25	28	53	

При этом диагноз наркотической зависимости в периоде стойкой ремиссии был установлен у пациентов группы 2 достоверно чаще, чем у больных группы 1 ( $p < 0,01$ ). Также выявлены статистически значимые различия между группами по встречаемости активного употребления наркотических средств на момент госпитализации. Ни у одного из пациентов группы 2 на момент последней госпитализации не была диагностирована зависимость от сильнодействующих психоактивных препаратов. В то же время, среди умерших 10 человек (38,5%) на момент смерти являлись активными наркопотребителями (табл. 3.17).

Таблица 3.17

**Распределение пациентов по наличию наркотической зависимости на момент госпитализации**

Группа	Наркотическая зависимость, активное наркопотребление		Всего	p
	Есть	Нет		
Группа 1	10	6	16	<0,01
Группа 2	0	9	9	
Всего	10	15	25	

По частоте встречаемости зависимости от алкоголя статистически значимых различий между группами сравнения не выявлено (табл. 3.18).

Таблица 3.18

**Распределение пациентов по наличию алкогольной зависимости**

Группа	Алкогольная зависимость		Всего	p
	Есть	Нет		
Группа 1	5	21	26	>0,05
Группа 2	1	26	27	
Всего	6	47	53	

Таким образом, среди умерших преобладали лица сравнительно молодого возраста (30–39 лет), инфицировавшиеся ВИЧ чаще в период с 2002 по 2008 год преимущественно при употреблении инъекционных наркотиков, многие из которых продолжали их употребление на момент последней госпитализации.

Проведено сравнение показателей, характеризующих непосредственно ВИЧ-инфекцию у пациентов сравниваемых групп.

Все пациенты из контрольной группы имели, как и все умершие пациенты, 4 стадию ВИЧ инфекции. У большинства из них (22 чел.) диагностирована 4В стадия. 4А стадия установлена у 3 больных, 4Б стадия – у 2 больных. Распределение пациентов группы 2 по стадиям по классификации CDC было аналогично таковому среди умерших больных: у большей части диагностирована С3 стадия.

Таким образом, у большей части пациентов из групп сравнения диагностирована стадия ВИЧ-инфекции 4В по классификации В. И. Покровского и С3 стадия по классификации CDC. Значимых различий между группами сравнения по этим характеристикам выявлено не было (табл. 3.19 и 3.20).

Таблица 3.19

**Распределение пациентов по стадиям ВИЧ-инфекции по В. И. Покровскому**

Группа	Стадии ВИЧ-инфекции (Покровский В. И.)			Всего	p
	4А	4Б	4В		
Группа 1	2	0	24	26	>0,05
Группа 2	3	2	22	27	
<b>Всего</b>	5	2	46	53	

**Распределение пациентов по стадиям ВИЧ-инфекции по CDC**

Группа	Стадии ВИЧ-инфекции (CDC)			Всего	p
	В3	С2	С3		
Группа 1	2	2	22	26	>0,05
Группа 2	5	1	21	27	
Всего	7	3	43	53	

Вирусная нагрузка ВИЧ на момент старта терапии в контрольной группе составила в среднем  $140606 \pm 34446$  копий/мл. Различия по этому показателю у пациентов сравниваемых групп статистически не значимы ( $p > 0,05$ ).

В обеих наблюдаемых группах пациенты начали АРВТ на фоне прогностически неблагоприятного крайне низкого уровня CD4+ Т-лимфоцитов. Относительное и абсолютное их количество на момент старта АРВТ в контрольной группе составило 4% [3;12] и 52 кл/мкл [22;159] соответственно и достоверно не отличалось от уровня CD4+ клеток у больных из группы 1.

Однако, несмотря на то, что различия между группами не были статистически значимыми, отмечается тенденция к более низкому уровню CD4+ клеток среди пациентов группы 1 (22 и 52 кл/мкл в группах 1 и 2 соответственно).

Данные о количестве CD4+ Т-лимфоцитов на момент старта терапии представлены в таблице 3.21.

**Абсолютное и относительное количество CD4+ лимфоцитов на момент начала АРВТ у пациентов сравниваемых групп**

	Группа	Показатели CD4+ клеток				Критерий	
		Min	Max	Me	25%; 75%	Манна-Уитни	
						z	p
CD4+, кЛ/мкЛ	Группа 1	2	263	22,00	9,00; 145,00	-0,904	>0,05
	Группа 2	1	473	52,00	22,00; 159,00		
	Всего	1	473	40,00	12,75; 148,50		
CD4+, %	Группа 1	0	42	5,00	2,00; 10,00	-0,045	>0,05
	Группа 2	0	45	4,00	3,00; 9,00		
	Всего	0	45	4,00	2,75; 10,00		

На момент исследования (в среднем через 17 месяцев после начала АРВТ) все пациенты группы 2 имели неопределяемую вирусную нагрузку и показатель абсолютного числа CD4+ Т-лимфоцитов, превышающий нижний порог нормальных значений (более 600 кЛ/мкЛ). В то же время, у пациентов из группы 1 количество CD4+ клеток возросло незначительно и составило в среднем 76,5 кЛ/мкЛ [39,75; 143,00].

При этом схемы АРВТ в целом в сравниваемых группах значимо не различались ( $p > 0,05$ ). Наибольшее отличие заключалось лишь в том, что в контрольной группе больше пациентов получали ИП. Так, в группе 2 схему 2НИОТ + ННИОТ получали 9 пациентов, а 2НИОТ + ИП/р – 18 пациентов. В качестве НИОТ у 13 больных использовалась комбинация

ABC и ЗТС, еще у 13 больных – AZT и ЗТС и у 1 больного – сочетание ddI и ЗТС. Все 9 пациентов, получавших ННИОТ, принимали EFV. Из ИП наиболее часто применялся LPV/r (9 пациентов), реже назначались DRV/r и ATV.

Для выявления факторов, способных оказать влияние на исход лечения у сравниваемых групп пациентов, был проведен анализ частоты встречаемости различных сопутствующих заболеваний у данных больных.

В результате анализа установлено, что между двумя группами пациентов имеются достоверные различия в отношении частоты выявления хронических вирусных гепатитов, а также различия в их этиологической структуре. Данные отображены в таблицах 3.22 и 3.23.

Таблица 3.22

#### Частота выявления хронических вирусных гепатитов

ХВГ	Группа		Всего	p
	Группа 1	Группа 2		
Есть	21	13	34	<b>&lt;0,05</b>
Нет	5	14	19	

Таблица 3.23

#### Частота выявления ХВГ различной этиологии в группах сравнения

Группа	Этиология ХВГ			Всего	p
	HBV	HCV	HBV+HCV		
Группа 1	0	8	13	21	<b>&lt;0,05</b>
Группа 2	2	9	2	13	
Всего	2	17	15	24	

Из представленных данных следует, что среди умерших пациентов чаще регистрировался микст-гепатит В+С, в то время как у пациентов контрольной группы чаще наблюдалась моноинфекция ВГС. Данные об

этиологии ХВГ в сравниваемых группах представлены графически на рисунке 3.18.

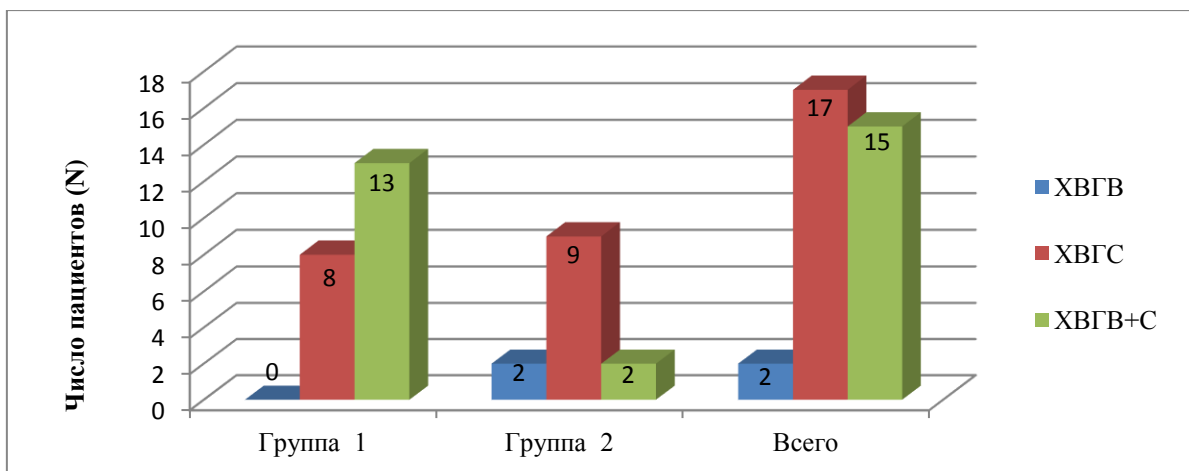


Рисунок 3.18. Частота выявления ХВГ различной этиологии в группах сравнения

В ходе сравнения встречаемости сопутствующей соматической патологии различных органов и систем у пациентов двух групп статистически значимых различий не выявлено (табл. 3.24).

Таблица 3.24

#### Частота выявления патологии отдельных систем и органов

Система органов		Группа		Всего	p
		Группа 1	Группа 2		
Сердечно-сосудистая	Есть	1	2	3	>0,05
	Нет	25	25	50	
Дыхательная	Есть	0	2	2	>0,05
	Нет	26	25	51	
Желудочно-кишечный тракт	Есть	7	7	14	>0,05
	Нет	19	20	39	
Мочевыводящая система	Есть	4	2	5	>0,05
	Нет	22	25	47	
Эндокринная система	Есть	2	2	4	>0,05
	Нет	24	25	49	



При сравнении показателей клинического анализа крови у пациентов двух групп достоверные различия выявлены в отношении количества тромбоцитов ( $z = - 2,341$ ,  $p < 0,05$ ). Медиана их количества у умерших пациентов  $140 * 10^9/л$  [88,00; 258,00], а у пациентов контрольной группы  $221 * 10^9/л$  [185,00; 293,50].

У пациентов группы 2, как и у пациентов из первой группы, был диагностирован широкий спектр оппортунистических заболеваний: туберкулез, пневмоцистная пневмония, кандидоз пищевода, токсоплазмоз головного мозга, цитомегаловирусная инфекция и персистирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. Был проведен анализ данных для выявления статистически значимых различий между исследуемыми группами.

В результате проведенного анализа было установлено, что у пациентов из контрольной группы достоверно чаще выявлялся орофарингеальный кандидоз, в то время как у умерших пациентов чаще регистрировались грибковые поражения пищевода и толстой кишки. Статистически значимые различия были обнаружены также в отношении частоты выявления у больных пневмоцистной пневмонии: чаще она диагностировалась у пациентов из группы 2 (среди умерших пациентов не зарегистрировано ни одного случая).

По наличию других ВИЧ-ассоциированных заболеваний статистически достоверных различий выявлено не было.

Данные по частоте выявления различных оппортунистических заболеваний у пациентов сравниваемых групп представлены в таблице 3.25.

## Частота выявления различных оппортунистических заболеваний

Наличие заболеваний		Группа		Всего	p
		Группа 1	Группа 2		
Микобактериальная инфекция	Есть	13	7	20	>0,05
	Нет	13	20	33	
Токсоплазмоз головного мозга	Есть	1	7	8	>0,05
	Нет	25	20	45	
Пневмоцистная пневмония	Есть	0	9	10	<0,05
	Нет	26	18	43	
Лимфопролиферативные заболевания	Есть	4	0	4	>0,05
	Нет	22	27	49	
ПМЛ	Есть	3	1	4	>0,05
	Нет	23	26	49	
Криптококковая инфекция	Есть	3	0	3	>0,05
	Нет	23	27	50	
ЦМВ-инфекция	Есть	4	1	5	>0,05
	Нет	22	26	48	
ОФК	Есть	14	22	36	<0,05
	Нет	12	5	17	
Кандидоз пищевода и/или толстой кишки	Есть	11	2	13	<0,05
	Нет	15	25	40	
Лейкоплакия языка	Есть	0	3	3	>0,05
	Нет	26	24	50	
Снижение массы тела	Есть	17	11	28	>0,05
	Нет	9	16	25	

Несмотря на то, что в целом в отношении наличия у пациентов микобактериальной инфекции различия между группами оказались не значимыми, в то же время установлена значимость различий по характеру течения туберкулеза: в первой группе достоверно чаще регистрировали генерализованные формы (табл. 3.26, рис. 3.19). У одного из имевших микобактериальную инфекцию умерших пациентов выявлен атипичный микобактериоз, в связи с чем он не был включен в таблицу.

Таблица 3.26

**Частота выявления различных форм туберкулеза**

Группа	Формы туберкулёзного процесса			Всего	р
	Инфильтра- тивный	Диссемини- рованный	Генерализо- ванный		
Группа 1	2	1	9	12	<b>&lt;0,05</b>
Группа 2	2	4	1	7	
<b>Всего</b>	4	5	10	20	

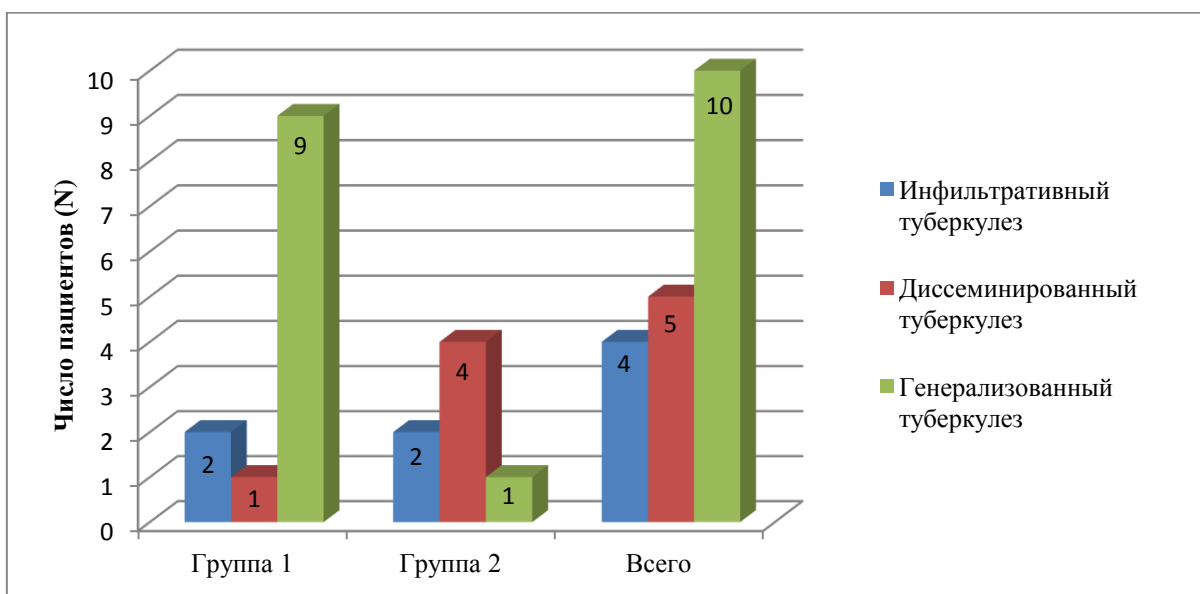


Рисунок 3.19. Частота выявления различных форм туберкулеза

Также между сравниваемыми группами обнаружены достоверные различия по числу одновременно протекающих у пациентов оппортунистических заболеваний (табл. 3.27).

Таблица 3.27

**Распределение пациентов по наличию нескольких оппортунистических заболеваний одновременно**

<b>Микст опп. заболеваний</b>	<b>Группа</b>		<b>Всего</b>	<b>р</b>
	<b>Группа 1</b>	<b>Группа 2</b>		
Есть	17	3	20	<b>&lt;0,05</b>
Нет	9	24	33	

Во второй группе только у 3 пациентов были диагностированы два и более текущих одновременно оппортунистических заболевания, в то время как в первой группе аналогичное состояние было выявлено у 17 больных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важнейшими факторами, определяющими прогрессирование ВИЧ-инфекции и наступление смерти у пациентов на фоне АРВТ, считаются низкий уровень CD4+ Т-лимфоцитов в момент старта АРВТ и их медленный прирост в процессе лечения. В нашем исследовании обе группы пациентов начали АРВТ, имея крайне низкое количество CD4+ клеток. Достоверных различий между группами по этому показателю не выявлено. Тем не менее, отметим, что более низкий уровень CD4+ клеток был характерен для умерших больных (22 и 52 кл/мкл,  $p > 0,05$ ).

На фоне лечения прирост CD4+ Т-лимфоцитов у пациентов контрольной группы был более заметным. В среднем через 17 мес. после начала АРВТ они сумели достичь нормальных показателей ( $>600$  кл/мкл). Вероятно, именно медленное восстановление уровня CD4+ клеток является важным предиктором неблагоприятного исхода заболевания. Несмотря на относительно быстрое достижение вирусной супрессии, одновременного восстановления иммунной системы не происходит, что и приводит к наступлению неблагоприятного исхода.

Важной в практическом отношении представляется возможность выявления группы пациентов, имеющих риск медленного восстановления количества CD4+ клеток. В представленных нами данных умершие пациенты были менее социально адаптированными, чем пациенты контрольной группы, среди них отмечено большее число ПИН, они чаще имели криминальное прошлое и пребывали в местах лишения свободы, часто у них отсутствовало постоянное место работы. Эти особенности больных в целом согласуются с данными других авторов, определивших следующие факторы медленного иммунологического ответа: прием внутривенных наркотических препаратов, старший возраст пациентов, наличие сопутствующих вирусных гепатитов, не гомосексуальный путь передачи, уровень вирусной нагрузки на момент начала АРВТ более 100 000 коп/мл, низкий уровень CD4+ клеток на старте терапии. [10,13,29]

В целом, именно подобные социально-эпидемиологические и клинические характеристики больных обуславливают низкий уровень приверженности АРВТ и, как следствие, ее вирусологическую неэффективность. В изучаемой же группе пациентов (в условиях супрессии ВИЧ) эти факторы, вероятно, опосредованно влияли на наступление неблагоприятного исхода, предопределяя позднее обращение за медицинской помощью, высокий уровень заболеваемости туберкулезом и выраженный иммунодефицит у больных. Также крайне неблагоприятным фактором, негативно воздействующим на функциональный потенциал иммунной системы, является наличие в анамнезе почти у каждого второго (42,3%) из умерших пациентов самостоятельного прерывания лечения.

Кроме того, обращает на себя внимание то, что среди умерших достоверно больше число пациентов с микст вирусным гепатитом В+С. По данным ряда исследователей, наличие сопутствующих хронических вирусных гепатитов (в частности ХВГС) негативно влияет на скорость восстановления CD4+ клеток. [13,24,38,48] Учитывая данные настоящего исследования, можно предположить, что на восстановление иммунной системы влияние оказывает не столько моноинфекция ХВГС, сколько микст ХВГВ+С. Однако, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

В различных исследованиях было показано, что вероятность смерти от ВИЧ-инфекции увеличивается при наличии у больного нескольких оппортунистических заболеваний. [20] При этом туберкулез не входит в список оппортунистических заболеваний, значительно увеличивающих риск летального исхода у ВИЧ-инфицированных больных. [25] Напротив, в нашем наблюдении наличие тяжелых генерализованных форм туберкулеза оказывает достоверно негативное влияние на прогноз. Возможно, это связано с поздней диагностикой туберкулеза, высоким уровнем резистентности микобактерий к противотуберкулезным препаратам первого ряда и более тяжелым течением СВИС у больных с уровнем CD4+ Т-лимфоцитов < 50 кл/мкл.

## ВЫВОДЫ

1. Наиболее частой причиной смерти среди ВИЧ-инфицированных пациентов, имевших на фоне АРВТ неопределяемую вирусную нагрузку, явилась микобактериальная инфекция (46,2%). Реже в качестве причины смерти выступали лимфопролиферативные заболевания и криптококковая инфекция (по 11,5%), тяжелая бактериальная инфекция (7,7%), прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия и токсоплазмоз головного мозга (по 3,85%). Еще у 11,5% пациентов смерть наступила от не связанных с ВИЧ-инфекцией причин (синдром Лайелла, передозировка наркотических средств и меланомы с множественными метастазами).
2. Среди пациентов исследуемой группы преобладали люди трудоспособного возраста, не имеющие постоянного места работы, инфицировавшиеся гемоконтактным путем. 61,5% из них являлись ПИН. У всех умерших выявлены признаки СПИД (клинические и/или лабораторные). 42,3% умерших в прошлом самостоятельно прерывали АРВТ. Количество CD4+ Т-лимфоцитов на момент старта (или возобновления) АРВТ и на момент смерти составило 5% [2;10], 22 кл/мкл [9;145] и 9% [4,25;18,25], 76,5 кл/мкл [39,75;143,00] соответственно. У большинства больных (80,8%) имелся сопутствующий вирусный гепатит, у 61,9% из них – микст ХВГВ+С. Практически у всех умерших (88,5%) выявлены оппортунистические инфекции, в том числе у 65,4% диагностирована микст-инфекция.
3. При сравнении показателей умерших пациентов с показателями пациентов из контрольной группы были обнаружены достоверные различия по ряду характеристик ( $p < 0,05$ ). Так, умершие оказались менее социально адаптированными: среди них больше доля ПИН и лиц, отбывавших наказание в МЛС. Инфицировались они преимущественно гемоконтактным путём. Среди них достоверно больше оказалось число лиц, имевших сопутствующие ХВГ и, в частности, микст ХВГВ+С.

Доля лиц с несколькими параллельно текущими оппортунистическими инфекциями также оказалась больше среди умерших больных. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий по частоте выявления туберкулеза в целом ( $p > 0,05$ ), среди умерших достоверно чаще диагностировалась генерализованная его форма. Также, с достоверно большей частотой у них выявлялся кандидоз пищевода и толстой кишки.

4. По результатам исследования были выделены следующие основные факторы, повлиявшие на наступление летальных исходов у ВИЧ-инфицированных пациентов, имевших на фоне АРВТ неопределяемую вирусную нагрузку: низкий уровень CD4+ Т-лимфоцитов на момент старта (или возобновления) АРВТ; наличие сопутствующих ХВГ (в частности ХВГВ+С); наличие нескольких протекающих одновременно оппортунистических заболеваний; наличие генерализованного туберкулеза.

Подпись автора дипломной работы \_\_\_\_\_ / Чичикало И.В. /



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Виноградова Т.Н., Рахманова А.Г., Леонова О.Н., Рассохин В.В.* ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге // Казанский мед. ж. – 2011. – №2. – С. 269 – 272.
2. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство. / *под ред. В. В. Покровского.* - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 608 с.
3. *Загдын З.М., Волкова Г.В., Рахманова А.Г., Ковеленов А.Ю., Хаймер Р.* Не связанные с ВИЧ-инфекцией заболевания и причины смерти среди ВИЧ-позитивных пациентов в Санкт-Петербурге и Ленинградской области. // Журнал инфектологии. – 2011. – №3(1). – С. 39-44.
4. *Захарова Н.Г., Дворак С.И., Плавинский С.Л., Торопов С.Э., Рассохин В.В., Беляков Н.А.* Причины неблагоприятных исходов у больных с ВИЧ-инфекцией, принимавших ВААРТ. Часть 1 // ВИЧ и иммуносупрессия. – 2015. – Т.7. – №3 – С. 48-55.
5. Информационный бюллетень «ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге по состоянию на 01.01.2016 г.». Официальный сайт СПбГБУЗ Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Режим доступа: <http://www.hiv-spb.ru/assets/docs/ib/Informacionnyj%20bjulleten'%20CSPID%20za%202015%20god.pdf> 19.04.2017 г.
6. Информационный бюллетень «ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге по состоянию на 01.07.2016 г.». Официальный сайт СПбГБУЗ Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Режим доступа: <http://www.hiv-spb.ru/assets/docs/ib/infbul2016.pdf> 19.04.2017 г.
7. Клинические протоколы для европейского региона ВОЗ. Официальный сайт WHO (ВОЗ). Режим доступа: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0018/78111/E90840R.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/78111/E90840R.pdf) 13.02.2017 г.

8. *Лиознов Д.А., Дессау М.И., Антонова Т.В., Николаенко С.Л.* Причины смерти больных ВИЧ-инфекцией в Ломоносовском районе Ленинградской области в 1999-2010 гг. // Журнал инфектологии. – 2015. – Т.7. – № 2. – С.54-58.
9. *Мазус А.И., Каминский Г.Д., Зимина В.Н., Бессараб Т.П., Пронин А.Ю., Цыганова Е.В., Ольшанский А.Я., Голохвастова Е.Л., Царенко С.П., Шимонова Т.Е., Петросян Т.Р., Халилулин Т.Р., Орлова-Морозова Е.А., Серебряков Е.М., Набиуллина Д.Р., Иванова Т.В.* Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых. — М., 2014. — 75 с. 2-е издание, исправленное и дополненное.
10. *Олейник А.Ф., Фазылов В.Х.* Причины иммунологической неэффективности антиретровирусной терапии у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Казанский мед. ж. – 2014. – №4. – С.581-588.
11. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2016 г. Официальный сайт Федеральной Службы в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Режим доступа: [http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic\\_details.php?ELEMENT\\_ID=7804](http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=7804) 25.03.2017 г.
12. *Рахманова А.Г., Яковлев А.А., Дмитриева М.И., Виноградова Т.Н., Козлов А.А.* Анализ причин смерти ВИЧ-инфицированных в 2008-2010 гг. По материалам клинической инфекционной больницы им. С. П. Боткина, г. Санкт-Петербург // Казанский мед. ж. – 2012. – №3 –С.522-526.
13. *Сайдакова Е.В., Королевская Л.Б., Шмагель Н.Г., Шмагель К.В., Черешнев В.А.* Роль коинфекции вирусным гепатитом С в нарушении продуктивной функции тимуса у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне иммунологически неэффективной антиретровирусной терапии // Медицинская иммунология. – 2013. – №6 – С.543-552.

14. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 30 июня 2016 г.» Режим доступа: <http://www.komi-aids.ru/news/115.html> 25.03.2017 г.
15. Яковлев А.А., Мусатов В.Б., Савченко М.А. Причины летальных исходов у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2015. – Т.7. – № 1. – С. 84-88.
16. Althoff K.N., Buchacz K., Hall H.I., Zhang J., Hanna D.B., Rebeiro P., et al. U.S. Trends in Antiretroviral Therapy Use, HIV RNA Plasma Viral Loads, and CD4 T-Lymphocyte Cell Counts Among HIV-Infected Persons, 2000 to 2008 // Ann. Intern. Med. – 2012. – 157. – P. 325-335.
17. Antonello V.S., Appel-da-Silva M.C., Kliemann D.A., Santos B.R., Tovo C.V. Immune restoration in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients after highly active antiretroviral therapy // Braz. J. Infect. Dis. – 2013. – 17(5). – P. 551-554.
18. ART-LINC of IeDEA Study Group. Mortality associated with discordant responses to antiretroviral therapy in resource-constrained settings // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2010. – 53. – P. 70-77.
19. Benveniste O., Flahault A., Rollot F., Elbim C., Estaquier J., Pédrón B., et al. Mechanisms involved in the low-level regeneration of CD4+ cells in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy who have prolonged undetectable plasma viral loads // J. Infect. Dis. – 2005. – 191. – P.1670–1679.
20. Bonnet F., Lewden C., May T. et al. Opportunistic infections as causes of death in HIV-infected patients in the HAART era in France // Scand. J. Infect. Dis. – 2005. – №37 – P.482-487.
21. Brady M.T., Oleske J.M., Williams P.L. et al. Declines in mortality rates and changes in causes of death in HIV-1-infected children during the HAART Era // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2010. – 53. – P.86–94.

22. *CASCADE (Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe) Collaboration*. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis // *Lancet*. – 2000. – 355. – P.1131-1137.
23. *Centers for Disease Control and Prevention*. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults // *MMWR Recomm. Rep.* – 1992. – Dec. 18. – 41. – P.1-19.
24. *De Luca A., Bugarini R., Lepri A.C., Puoti M., Girardi E., Antinori A., Poggio A., Pagano G., Tositti G., Cadeo G., et al.* Coinfection with hepatitis viruses and outcome of initial antiretroviral regimens in previously naive HIV-infected subjects // *Arch. Intern. Med.* – 2002. – 162. – P.2125-2132.
25. *Djave K., Buchacz K., Ling H., Miao-Jung C. et al.* Mortality Risk After AIDS-Defining Opportunistic Illness Among HIV-Infected Persons—San Francisco, 1981–2012 // *J.I.D.* – 2015. – №212(9) – P.1366-1375.
26. *Domingues C.S.B., Waldman E.A.* Causes of Death among People Living with AIDS in the Pre- and Post-HAART Eras in the City of São Paulo, Brazil // *PLoS One.* – 2014 – 9(12) – e114661. DOI: 10.1371/journal.pone.0114661 14.01.2017 г.
27. EACS. Guidelines (version 8.2, January 2017). Режим доступа: [http://www.eacsociety.org/files/guidelines\\_8.2-english.pdf](http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.2-english.pdf) 26.03.2017 г.
28. HIV/AIDS surveillance in Europe, 2015. Официальный сайт European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Режим доступа: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/HIV-AIDS-surveillance-Europe-2015.pdf> 17.03.2017 г.
29. *Engsig F.N., et al.* *Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC) and the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord*. Long-term mortality in HIV-

- positive individuals virally suppressed for >3 years with incomplete CD4 recovery // *Clin. Infect. Dis.* – 2014. – 58(9). – P.1312–1321.
30. *Eyawo O., Franco-Villalobos C., Hull M.W., Nohpal A, Samji H., Sereda P., et al. Comparative Outcomes And Service Utilization Trends (COAST) study. Changes in mortality rates and causes of death in a population-based cohort of persons living with and without HIV from 1996 to 2012 // BMC Infect. Dis.* – 2017. – 17(1) – 174. DOI:10.1186/s12879-017-2254-7
31. *Grabar S., Le Moing V., Goujard C., Lepout C., Kazatchkine M.D., Costagliola D., Weiss L. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy // Ann. Intern. Med.* – 2000. – 133. – P.401-410.
32. *Gutierrez F., Padilla S., Masiá M., Iribarren JA., Moreno S., et al. Clinical Outcome of HIV-Infected Patients with Sustained Virologic Response to Antiretroviral Therapy: Long-Term Follow-Up of a Multicenter Cohort // PLoS One.* – 2006. – 1(1). – e89. DOI: 10.1371/journal.pone.0000089
33. *Ingle S.M., May M.T., Gill M.J., Mugavero M.J., Lewden C., Abgrall S., et al. Impact of risk factors for specific causes of death in the first and subsequent years of antiretroviral therapy among HIV-infected patients // Clin. Infect. Dis.* – 2014. – 59(2). – P.287-297.
34. *Kanters S., Nachega J., Funk A., et al. CD4+ T-cell recovery after initiation of antiretroviral therapy in a resource-limited setting: a prospective cohort analysis // Antivir. Ther.* – 2014. – 1. – P.31-39.
35. *Lartey M., Asante-Quashie A., Essel A., Kenu E., Ganu V., Neequaye A. Causes of death in hospitalized HIV patients in the early anti-retroviral era // Ghana Med. J.* – 2015. – Mar. – 49(1). – P.7-11.
36. *Lee S.H., et al. Trends of mortality and cause of death among HIV-infected patients in Korea, 1990–2011 // J. Korean Med. Sci.* – 2013. – 28. – P.67-73.

37. *Loutfy M., Genebat M., Moore D., et al.* CD4+ cell count <200 at 2 years after initiation of combination ART is associated with increased mortality in HIV-infected individuals with viral suppression // *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* – 2010. – 55(4). – P.451-459.
38. *Majekodunmi A.O., Thorne C., Malyuta R., Volokha A., Callard R.E., Klein N.J., Lewis J.;* *European Paediatric HIV-HCV Co-infection Study group in the European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration and the Ukraine Paediatric HIV Cohort Study in EuroCoord.* Hepatitis C Co-Infection and CD4+ T Cell Recovery in HIV-Infected Children Receiving Anti-Retroviral Therapy // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2016. – Dec 15. DOI: 10.1097/INF.0000000000001478
39. *May M., Gompels M., Delpech V., Porter K., Orkin C., Kegg S., et al.* *UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study.* Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy // *AIDS.* – 2014. – 28. – P.1193-1202.
40. *Moore D.M, Hogg R.S, Yip B., et al.* Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2005. – 40. – P.288-293.
41. *Moore R.D., Keruly J.C.* CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – 44. – P.441-446.
42. *Paterson D.L., Swindells S., Mohr J., Brester M., Vergis E.N., Squier C., et al.* Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection // *Ann. Intern. Med.* – 2000. – 133(1). – P.21-30.
43. *Quinn T.C.* HIV epidemiology and the effects of antiviral therapy on long-term consequences // *AIDS.* – 2008. – V.22. – P.S7–S12.
44. *Rubaihayo J., Tumwesigye N.M., Konde-Lule J., Makumbi F., Nakku E.J., Wamani H., Etukoit M.B.* Trends and predictors of mortality

- among HIV positive patients in the era of HAART in Uganda // *Infect. Dis. Rep.* – 2015. – Aug 11. – 7(3). – P.59-67.
45. *Sterne J.A.C., May M., Costagliola D., de Wolf F., Phillips A.N., Harris R.* Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies // *Lancet.* – 2009. – 373. – P.1352-1363.
46. *Stewart, A., Chan Carusone, S., To, K., Schaefer-Mcdaniel, N., Halman, M., Grimes, R.* Causes of death in HIV patients and the evolution of an AIDS hospice: 1988-2008 // *AIDS Research and Treatment.* – 2012. – DOI: 10.1155/2012/390406
47. *Takuva S., Maskew M., Brennan A.T., Long L., Sanne I., Fox M.P.* Poor CD4 recovery and risk of subsequent progression to AIDS or death despite viral suppression in a South African cohort // *Journal of the International AIDS Society.* – 2014. – 17. DOI: 10.7448/IAS.17.1.18651
48. *Taye S., Lakew M.* Impact of hepatitis C virus co-infection on HIV patients before and after highly active antiretroviral therapy: an immunological and clinical chemistry observation, Addis Ababa, Ethiopia // *BMC Immunol.* – 2013. – 14. – 761. Режим доступа: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5168848/pdf/12879\\_2016\\_Article\\_2090.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5168848/pdf/12879_2016_Article_2090.pdf) 10.01.2017 г.
49. *Teshome W., Tefera A.* Detection of immunological treatment failure among HIV infected patients in Ethiopia: a retrospective cohort study // *BMC Immunol.* – 2015. – 16. – 55. DOI: 10.1186/s12865-015-0120-1
50. *The INSIGHT START Study Group.* Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – 373. – P.808-822.
51. *The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group.* A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – 373. – P.795-807.

52. Wang L., Ge L., Wang L., Morano J.P., Guo W., et al. Causes of Death among AIDS Patients after Introduction of Free Combination Antiretroviral Therapy (cART) in Three Chinese Provinces, 2010–2011 // PLoS One. – 2015. – 10(10). DOI: 10.1371/journal.pone.0139998
53. WHO Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – 2nd ed. (2016) Официальный сайт WHO (ВОЗ). Режим доступа: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf) 10.01.2017 г.
54. Global AIDS update. Официальный сайт UNAIDS Режим доступа: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/global-AIDS-update-2016\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-update-2016_en.pdf) 23.03.2017 г.
55. Wong E.B., Omar T., Setlhako G.J., Osih R., Feldman C., Murdoch D.M., Martinson N.A., et al. Causes of Death on Antiretroviral Therapy: A Post-Mortem Study from South Africa // PLoS One. – 2012. – 7(10). – e47542. DOI: 10.1371/journal.pone.0047542.
56. Zoufaly A., van der Heiden M., Kollan C., Bogner JR., Fätkenheuer G., Wasmuth J.C. et al. Clinical outcome of HIV-infected patients with discordant virological and immunological response to antiretroviral therapy // J. Infect. Dis. – 2011. – 203. – P.364-371.



# ПРИЛОЖЕНИЯ

## Приложение 1

### Клиническая классификация ВИЧ-инфекции (по В. И. Покровскому, 2001)

1. Стадия инкубации
2. Стадия первичных проявлений.

Варианты течения:

- бессимптомное;
- острая инфекция без вторичных заболеваний;
- острая инфекция с вторичными заболеваниями.

3. Субклиническая стадия

4. Стадия вторичных заболеваний. Варианты течения:

4А. Потеря массы тела менее 10%, грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых, повторные фарингиты, синуситы, опоясывающий лишай.

Фазы:

прогрессирование (в отсутствие антиретровирусной терапии; на фоне антиретровирусной терапии);

ремиссия (спонтанная, после антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии).

4Б. Потеря массы тела более 10%, необъяснимая диарея или лихорадка более месяца, повторные стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов, локализованная саркома Капоши, повторный или диссеминированный опоясывающий лишай.

Фазы:

прогрессирование (в отсутствие антиретровирусной терапии; на фоне антиретровирусной терапии);

ремиссия (спонтанная, после антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии).

4В. Кахексия, генерализованные вирусные, бактериальные, микобактериальные, грибковые, протозойные, паразитарные заболевания, в том числе: кандидоз пищевода, бронхов, трахеи, лёгких; пневмоцистная пневмония; злокачественные опухоли; поражения центральной нервной системы.

Фазы:

прогрессирование (в отсутствие антиретровирусной терапии; на фоне антиретровирусной терапии);

ремиссия (спонтанная, после антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии).

#### 5. Терминальная стадия

### Классификация ВИЧ-инфекции (CDC, 1993)

Число CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоцитов в 1 мкл	Клинические категории		
	А — бессимптомная, острая или ПГЛП	В — наличие симптомов, не А или С	С — СПИД- индикаторные заболевания
> 500	A1	B1	C1
200—499	A2	B2	C2
< 200	A3	B3	C3

Симптомы клинических категорий по классификации CDC:

**А:** острый ретровирусный синдром: персистирующая генерализованная лимфаденопатия (ПГЛП), бессимптомное течение

**В:** синдромы СПИД-ассоциированного комплекса: кандидоз полости рта, дисплазия шейки матки, органические поражения, опоясывающий герпес, идиопатическая тромбоцитопения, листериоз, лейкоплакия, периферическая нейропатия

**С:** собственно СПИД: кандидоз лёгких или пищевода, рак шейки матки, кокцидиоидоз, криптоспоридиоз, цитомегаловирусная инфекция, герпетический эзофагит, ВИЧ-энцефалопатия, гистоплазмоз, изоспороз, саркома Капоши, лимфома, микобактериоз, пневмоцистоз, бактериальная пневмония, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, сальмонеллёз.

Определяющими для случая СПИД являются категории А3, В3, С1, С2, С3