

Жуков В.В.^{1,2}, Спильник Т.В.¹

Анализ рисков смерти от различных причин в зависимости от уровня CD4 лимфоцитов при постановке на диспансерный учет пациентов с ВИЧ-инфекцией

¹ ГБУЗ СО «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД», Екатеринбург, ² ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Екатеринбург

Zhukov V. V., Spilnik T. V.

Analysis of the risks of death from various causes depending on the level of CD4-lymphocytes at the time of registration at the dispensary

Резюме

В статье представлены результаты анализа рисков наступления смерти от различных причин в зависимости от уровня CD4-лимфоцитов на момент начала диспансерного наблюдения пациентов с ВИЧ-инфекцией. Выполнено ретроспективное исследование рисков и причин смерти больных ВИЧ-инфекцией в Свердловской области за период 1990-2019 гг. Проведена стратификация на 2 группы: вставшие на диспансерный учет (ДУ) при уровне CD4-лимфоцитов ≤ 350 клеток/мкл и при уровне > 350 клеток/мкл. Исследованы риски причин смерти: вторичные заболевания, инсульты, инфаркты, онкологические заболевания, патология печени. Установлено, что позднее начало диспансерного наблюдения (при уровне CD4 лимфоцитов менее 350 кл./мкл) является предиктором повышения риска смерти больных ВИЧ-инфекцией как от причин, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией, так и от ряда причин, не связанных с ВИЧ-инфекцией. В 1-й группе больных установлен достоверно более высокий риск смерти от всех причин, от причин, ассоциированных и формально не связанных с ВИЧ-инфекцией, от онкологических заболеваний, как не ассоциированных с ВИЧ, так и ВИЧ-ассоциированных, от заболеваний печени, суммарно от инфаркта и инсульта. Не доказано увеличение риска смерти от инфаркта миокарда, от травм и отравлений.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, риск смерти, диспансерное наблюдение, уровень CD4-лимфоцитов, причины смерти

Для цитирования: Жуков В.В., Спильник Т.В. Анализ рисков смерти от различных причин в зависимости от уровня CD4 лимфоцитов при постановке на диспансерный учет пациентов с ВИЧ-инфекцией, Уральский медицинский журнал, №04 (187) 2020, с. 42—47, DOI 10.25694/URMJ.2020.04.07

Summary

The article presents the results of the analysis of risks of death from various causes, depending on the level of CD4-lymphocytes at the beginning of clinical observation of patients with HIV infection. A retrospective study of the risks and causes of death of patients with HIV infection in the Sverdlovsk region for the period 1990-2019 was performed. Stratification was carried out into 2 groups: those who entered the dispensary register (DR) at the level of CD4-lymphocytes ≤ 350 cells/ml and at the level of 350 cells/ml or more/ The risks of the following causes of death were studied: secondary diseases, strokes, heart attacks, cancer, liver pathology. Later start of clinical observation (at the level of CD4 lymphocytes less than 350 cells/ml) is a predictor of increased risk of death of HIV-infected patients from causes associated with HIV infection and from a number of causes not associated with HIV infection. In the 1st group of patients there is a higher risk of death from all causes, significantly higher risk of death from causes not formally associated with HIV infection, same as from cancer not associated with HIV and HIV-associated cancer, from disease of the liver. There is no proven increase in the risk of death from heart attack, from injuries and poisoning.

Key words: HIV infection, risk of death, follow-up, CD4-lymphocytes, causes of death

For citation: Zhukov V. V., Spilnik T. V., Analysis of the risks of death from various causes depending on the level of CD4-lymphocytes at the time of registration at the dispensary, Ural Medical Journal, №04 (187) 2020, с. 42—47, DOI 10.25694/URMJ.2020.04.07

Введение

Раннее начало антиретровирусной терапии значительно уменьшает вероятность событий смерти ВИЧ-

инфицированных пациентов, не только предотвращает развитие вторичных заболеваний, но и снижает риски развития заболеваний, формально не связанных с ВИЧ-инфекцией

[1,2]. Клиническими рекомендациями по лечению ВИЧ-инфекции рекомендуется начинать лечение больных ВИЧ-инфекцией как можно раньше при любом уровне CD4 лимфоцитов [3,4,5,6]. В настоящее время обсуждается эффективность назначения АРВТ в день постановки диагноза или при первичном приеме пациента [7,8,9]. Позднее выявление ВИЧ-инфекции сопряжено с исходно низким уровнем CD4 лимфоцитов и, соответственно, повышает вероятность события смерти у пациента [10,11]. Многочисленными исследованиями доказана польза раннего начала АРВТ, но более ранние подходы к старту терапии не предполагали немедленного начала АРВТ после того, как пациент начинал диспансерное наблюдение. Следовательно, уровень CD4 лимфоцитов на момент старта АРВТ и на момент начала диспансерного наблюдения не являются равноценными показателями. В доступных отечественных источниках не представлены материалы подобных исследований на больных когортах пациентов. Кумулятивное число больных ВИЧ-инфекцией в Свердловской области является наибольшим среди всех регионов РФ [12]. Цель исследования - провести анализ рисков наступления смерти от различных причин больных ВИЧ-инфекцией в Свердловской области.

Материалы и методы

В ретроспективном исследовании изучены причины смерти по данным генеральной совокупности больных ВИЧ-инфекцией, состоящих или состоявших на диспансерном учете (ДУ) в Свердловской области за период от регистрации первого случая ВИЧ-инфекции на территории региона 28.06.1990 года по 31.12. 2019 г., и имеющие результаты анализов на уровень CD4-лимфоцитов. Всего в исследовании изучено 84407 случаев (единиц наблюдения). Из общего числа единиц наблюдения сформированы 2 группы: группа 1 - лица, начавшие диспансерное наблюдение при уровне CD4-лимфоцитов равном или меньшем 350 клеток/мкл; группа 2 - лица, вставшие на ДУ при уровне CD4-лимфоцитов 350 клеток/мкл и более. В каждой группе изучены риски смерти от различных причин: вторичные заболевания, инсульты, инфаркты, онкологические заболевания, патология печени. Учитывались первоначальные причины смерти больных по данным Медицинских свидетельств о смерти (форма № 106/у), закодированные в соответствии с МКБ-10. Для анализа были выбраны ведущие 5 групп причин смерти по суммарным данным умерших за последние 6 лет (2014-2019 гг.). Основным источником информации являлась база данных «Клиника», разработанная в ГБУЗ СО «ОЦ СПИД», где зарегистрирована необходимая для исследования информация: сведения о каждом больном ВИЧ-инфекцией, состоявшем на ДУ в Свердловской области, о всех проведенных обследованиях на уровень CD4 лимфоцитов, о датах и причинах смерти (с кодами МКБ-10). Качество формализованных данных в компьютерной системе признается удовлетворительным - оценочный показатель доли ошибочно и некорректно введенной информации не превышает 2-3%. Расчет статистических показателей проводился с помощью про-

граммы STATISTICA-10 компании Statsoft. Различия между выборками подтверждались с помощью критерия χ^2 , сила связи подтверждалась при расчете отношения шансов (ОШ).

Результаты и обсуждение

Проведенный анализ показал, что из общего числа 84407 случаев наблюдений группа 1 (вставшие на ДУ при уровне CD4-лимфоцитов равном или меньшем 350 клеток/мкл) составила $n=34948$ (41,4%); группа 2 (вставшие на ДУ при уровне CD4-лимфоцитов 350 клеток/мкл и более) - $n=49459$ (58,6%). Из общего числа наблюдений умерли от всех причин 17955 чел. (21,27%), при этом в группе 1 умерли 10355 чел. (29,63% от числа лиц в группе 1), а в группе 2 - 7600 чел. (15,37%).

В структуре причин смерти первые пять ранговых мест занимали: ВИЧ-инфекция - 52,3%, внешние причины - 21,5%, заболевания печени - 7,7%, сосудистые события (инсульты, инфаркты) - 3,9%, онкологические заболевания (не ассоциированные с ВИЧ) - 2,1%.

Результаты оценки рисков смерти в зависимости от уровня CD4-лимфоцитов в момент начала диспансерного учета свидетельствуют о более высокой вероятности наступления смерти не только от причин, связанных с ВИЧ-инфекцией (коды МКБ-10 B20-B24), но и от причин, формально не связанных с ВИЧ-инфекцией (таблица 1). Как видно из таблицы, в 1-й группе больных установлен достоверно более высокий риск смерти от всех причин (ОШ 2,32; 2,29-2,35, 95% ДИ), а также риск смерти от причин, формально не связанных с ВИЧ-инфекцией (ОШ 1,37; 1,32 - 1,42 95% ДИ).

Сравнительная оценка рисков смерти от онкологических заболеваний, не ассоциированных и ассоциированных с ВИЧ, также свидетельствует о достоверно более высокой вероятности наступления смерти в 1 группе ВИЧ-инфицированных пациентов (таблица 2).

В таблице 3 представлены данные о рисках смерти от инфарктов и инсультов в двух сравниваемых группах больных. Полученные данные свидетельствуют о более высоком риске смерти от инсультов, однако, несмотря на то, что риск смерти от инфаркта миокарда превышал единицу (ОШ 1,29; 0,79 - 1,78 95% ДИ), данный факт статистически не доказан ($\chi^2 - 1,0$; $p=0,31$).

Сравнение рисков смерти от «внешних причин» (травмы, отравления, несчастные случаи, суицид) в двух исследуемых группах не выявило статистически значимой разницы в вероятности смерти (таблица 4).

При анализе структуры причин смерти ВИЧ-инфицированных больных от заболеваний печени (всего 681 случай в 1 группе и 609 случаев во 2 группе) выявлено, что наибольшую долю составили цирроз и фиброз печени (K74-K76 по МКБ-10): в 1 группе 84,3%, во 2 группе - 81,3% от всех случаев смерти от патологии печени; на втором месте алкогольная болезнь печени (K70) - 9,0% и 13,0%, соответственно. Такие заболевания как вирусные гепатиты (B16-B19), токсическое поражение печени (K71) и хронический гепатит, не классифицированный в других рубриках (K73) составили от 0,5 до 2,8%.

Таблица 1. Сравнительная оценка рисков смерти ВИЧ-инфицированных больных от всех причин, от причин связанных и не связанных с ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня CD4-лимфоцитов

Показатели оценки риска смерти	Группы сравнения, уровень CD4 при выявлении (кл/мкл)	
	1 группа ≤350	2 группа > 350
Все причины смерти (суммарно ВИЧ-ассоциированные и не ассоциированные с ВИЧ)		
Умерло, абс.	10355	7600
Риск смерти	0,30	0,15
Риск смерти 95% ДИ	0,29-0,30	0,15-0,16
χ^2	2487,73; p <0,001	
Отношение шансов	2,32	
ОШ 95% ДИ	2,29 - 2,35	
Смерть от ВИЧ-инфекции (В20-В24)		
Умерло, абс.	6379	3363
Риск смерти	0,183	0,068
Риск смерти 95% ДИ	0,178-0,187	0,066-0,070
χ^2	2615,97; p <0,001	
Отношение шансов	3,06	
ОШ 95% ДИ	3,02 - 3,10	
Смерть от причин, не связанных с ВИЧ		
Умерло, абс.	3976	4237
Риск смерти	0,114	0,086
Риск смерти 95% ДИ	0,178-0,182	0,083-0,082
χ^2	184,12; p <0,001	
Отношение шансов	1,37	
ОШ 95% ДИ	1,32 - 1,42	

Таблица 2. Сравнительная оценка рисков смерти ВИЧ-инфицированных больных от онкологических заболеваний в зависимости от уровня CD4-лимфоцитов

Показатели оценки риска смерти	Группы сравнения, уровень CD4 при выявлении (кл/мкл)	
	1 группа, ≤350	2 группа, > 350
Умерли от онкологических заболеваний, не ассоциированных с ВИЧ		
Умерло, абс.	239	216
Риск смерти	0,0068	0,0044
Риск смерти 95% ДИ	0,0059-0,0078	0,0038-0,0049
χ^2	23,33; p <0,001	
Отношение шансов	1,57	
ОШ 95% ДИ	1,39 - 1,75	
Умерли от ВИЧ-ассоциированных онкологических заболеваний		
Умерло, абс.	350	183
Риск смерти	0,010	0,004
Риск смерти 95% ДИ	0,009 - 0,011	0,0032-0,0043
χ^2	130,14; p <0,001	
Отношение шансов	2,72	
ОШ 95% ДИ	2,54 - 2,90	

В таблице 5 представлены данные сравнения риска смерти в двух исследуемых группах, которые показали, что заболевания печени достоверно чаще приводили к смерти у пациентов 1 группы, вставших на ДУ при низком уровне CD4-лимфоцитов (ОШ 1,59; 1,48 - 1,70

95%ДИ).

Ретроспективное исследование имеет меньшую доказательную силу, чем проспективное или рандомизированное клиническое исследование. Вместе с тем, большое число единиц наблюдения (n = 84407), разделение

Таблица 3. Сравнительная оценка рисков смерти ВИЧ-инфицированных больных от инфаркта миокарда и инсульта в зависимости от уровня CD4-лимфоцитов

Показатели оценки риска смерти	Группы сравнения, уровень CD4 при выявлении (кл/мкл)	
	1 группа, ≤ 350	2 группа, > 350
Смерть от сосудистых событий - вместе инфаркт и инсульт		
Умерло, абс.	117	85
Риск смерти	0,0033	0,0017
Риск смерти 95% ДИ	0,0020-0,0040	0,0012-0,0021
χ^2	22,77; p < 0,001	
Отношение шансов	1,95	
ОШ 95% ДИ	1,67 - 2,23	
Смерть от инфаркта миокарда		
Умерло, абс.	30	33
Риск смерти	0,00086	0,00067
Риск смерти 95%	0,55 - 1,16	0,44-0,89
χ^2	1,0; p = 0,31	
Отношение шансов	1,29	
ОШ 95% ДИ	0,79 - 1,78	
Смерть от инсульта		
Умерло, абс.	87	52
Риск смерти	0,0025	0,0011
Риск смерти 95% ДИ	0,0018 - 0,0028	0,077-0,134
χ^2	25,76; p < 0,001	
Отношение шансов	2,37	
ОШ 95% ДИ	2,03 - 2,72	

Таблица 4. Сравнительная оценка рисков смерти от внешних причин ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от уровня CD4-лимфоцитов

Показатели оценки риска смерти	Группы сравнения, уровень CD4 при выявлении (кл/мкл)	
	1 группа, ≤ 350	2 группа, > 350
Умерло, абс.	1029	1392
Риск смерти	0,029	0,028
Риск смерти 95% ДИ	0,028-0,031	0,026-0,029
χ^2	1,24; p = 0,26	
Отношение шансов	1,05	
ОШ 95% ДИ	0,97 - 1,13	

Таблица 5. Сравнительная оценка рисков смерти от заболеваний печени ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от уровня CD4-лимфоцитов

Показатели оценки риска смерти	Группы сравнения, уровень CD4 при выявлении (кл/мкл)	
	1 группа, ≤ 350	2 группа, > 350
Умерло, абс.	681	609
Риск смерти	0,019	0,012
Риск смерти 95% ДИ	0,0181-0,0210	0,0114-0,0133
χ^2	70,01; p < 0,001	
Отношение шансов	1,59	
ОШ 95% ДИ	1,48 - 1,70	

всей совокупности по формальному, не зависимо от исследователя, признаку (уровень CD4-лимфоцитов на момент начала ДУ) позволили получить статистически значимые результаты сравнительной оценки.

Заключение

Проведенное исследование показало, что низкий уровень CD4 лимфоцитов (≤ 350 кл/мкл.) в первом анализе при постановке пациента с ВИЧ-инфекцией на диспансерный учет является предиктором клеток повышенного риска смерти больных ВИЧ-инфекцией как от самой ВИЧ-инфекции, так и от причин, не ассоциированных с ВИЧ-инфекцией. Вероятность умереть от любой причины, как минимум, в 2 раза выше у пациентов, начавших ДУ при уровне CD4 менее 350 кл/мкл (ОШ – 2,32; 2,29-2,35 95%ДИ). Внутри каждой сравниваемой группы клеток вероятность смерти отличалась в зависимости от того, наступила смерть от ВИЧ-ассоциированных заболеваний (ОШ 3,06; 3,02 – 3,10 95%ДИ), или от причин, формально не ассоциированных с ВИЧ-инфекцией (ОШ 1,37; 1,32-1,42 95%ДИ). За исключением внешних причин смерти (травмы, отравления), низкий уровень CD4 лимфоцитов при начале ДУ ассоциировался с большей вероятностью наступления смерти от других причин смерти. Вероятности смерти от «сосудистых событий» (вместе инфаркты миокарда и инсульты) (ОШ 1,95; 1,67 - 2,23 95%ДИ), отдельно инсульты (ОШ 2,37; 2,03-2,72 95%ДИ), заболеваний печени (ОШ 1,59; 1,48 - 1,70 95%ДИ) достоверно выше у больных, с первоначально низким уровнем CD4

лимфоцитов. Риск смерти от инфаркта миокарда превышал единицу (ОШ 1,29; 0,79 - 1,78 95% ДИ), однако в данном исследовании статистически не подтвержден ($\chi^2 - 1,0$; $p=0,31$). При дальнейшем накоплении данных и увеличении числа наблюдений, возможно подтверждение достоверности различий показателей вероятности смерти в группах сравнения от данной причины.

Современные взгляды на патогенез ВИЧ-инфекции рассматривают заболевание как системное, приводящее к иммунной активации и поражению практически всех органов и систем [13, 14]. Такой подход к патогенезу ВИЧ-инфекции объясняет различия в рисках смерти от причин, формально не связанных с ВИЧ-инфекцией, в рассматриваемых группах больных.

Изучение исходов ВИЧ-инфекции в Свердловской области за прошедшие 30 лет подтверждает данные, полученные другими исследователями, и закономерно приводит к выводу о необходимости раннего привлечения больных ВИЧ-инфекцией к диспансерному наблюдению и лечению. ■

Жуков Вячеслав Владимирович, к.м.н., - врач по медицинской-социальной экспертизе ГБУЗ СО «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД», ассистент кафедры инфекционных болезней и иммунологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», E-mail: j61@livehiv.ru; **Спилюник Татьяна Владимировна** – врач-инфекционист ГБУЗ СО «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД»

Литература:

1. Demilade A, Stanley C, Wei, McKaylee R. Timing of Antiretroviral Therapy Initiation in a Nationally Representative Sample of HIV-Infected Adults Receiving Medical Care in the United States AIDS Patient Care STDS. 2014 Dec 1; 28(12): 613–621. doi: 10.1089/apc.2014.0194 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4250960/>
2. Rodger, A. J., Cambiano, V., Bruun, T, et al for the PARTNER Study Group. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. Lancet 2019, 393(10189), 2428–2438. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)30418-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)30418-0/fulltext)
3. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV 2019 Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
4. Recommendations for HIV prevention with adults and adolescents with HIV in the United States, 2014. <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>
5. WHO Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy, July 2017 <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255884/9789241550062-eng.pdf;jsessionid=7B7901DF1D162BB7D16B83C444A2D417?sequence=1>
6. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации. ВИЧ-инфекция у взрослых, 2017. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/899>
7. Coffey S., Bacchetti P., Sachdev D. RAPID antiretroviral therapy: high virologic suppression rates with immediate antiretroviral therapy initiation in a vulnerable urban clinic population. AIDS. 2019 Apr 1;33(5):825-832. doi: 10.1097/QAD.0000000000002124. https://journals.lww.com/aidsonline/Abstract/2019/04010/RAPID_antiretroviral_therapy_high_virologic.7.aspx
8. Croxford S., Kitching A., Desai S., Kall M. 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. 2017, Volume 02, Issue 01. PE35-46. [https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667\(16\)30020-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667(16)30020-2/fulltext)

9. Study Group on Death Rates at High CD4 Count in Antiretroviral Naive Patients, Lodwick RK, Sabin CA, et al. Death rates in HIV-positive antiretroviral-naive patients with CD4 count greater than 350 cells per microL in Europe and North America: a pooled cohort observational study. *Lancet*. 2010;376 (9738):340–345. doi:10.1016/S0140-6736(10)60932-4 [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(10\)60932-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)60932-4/fulltext)
10. Pilcher C., Ospina-Norvell C., Dasgupta A. The Effect of Same-Day Observed Initiation of Antiretroviral Therapy on HIV Viral Load and Treatment Outcomes in a US Public Health Setting. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017 Jan 1;74(1):44-51. doi: 10.1097/QAI.0000000000001134 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5140684/>
11. May M., Vehreschild J., Trickey A., Mortality According to CD4 Count at Start of Combination Antiretroviral Therapy Among HIV-infected Patients Followed for up to 15 Years After Start of Treatment: Collaborative Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 62, Issue 12, 15 June 2016, Pages 1571–1577, <https://doi.org/10.1093/cid/ciw183>
12. Подымова А.С., Ножкина Н.В., Нечаева О.Б. Совершенствование региональной системы противодействия распространению ВИЧ-инфекции.- Екатеринбург : 2019. – 336 с.
13. Aberg JA. Aging, inflammation, and HIV infection. *Top Antivir Med*. 2012 Aug-Sep; 20(3):101-5. Review. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6148943/#>
14. Colasanti J., Sumitani J., Mehta C. Implementation of a Rapid Entry Program Decreases Time to Viral Suppression Among Vulnerable Persons Living With HIV in the Southern United States. *Open Forum Infection Disease*. 2018 Jun 28;5(6): ofy104. doi: 10.1093/ofid/ofy104. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6022569/>