

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН НЕЗАДОЛГО ДО СМЕРТИ

Теслова О.А.

*Учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. На основании проведенного исследования характеристик ВИЧ-инфицированных женщин, умерших за последние 10 лет в г. Минске, установлено, что диагностика ВИЧ-инфекции в более старшем возрасте ($p < 0,00001$) и в более раннем календарном периоде ($p < 0,00001$) была взаимосвязана с уменьшением продолжительности их жизни.

Выявление ВИЧ-инфекции у женщин-ПИН (потребление инъекционных наркотиков) происходило в более позднем возрасте ($p = 0,0002$), при этом продолжительность их жизни была меньше ($p = 0,03$).

Инфекционно-воспалительные заболевания явились непосредственной причиной смерти менее чем половины ВИЧ-инфицированных женщин; вредные последствия потребления наркотиков или алкоголя привели к смерти каждой пятой пациентки, вирусный цирроз печени – каждой шестой.

СПИД диагностирован у 38,7 % умерших женщин; при этом только четверть имели иммуносупрессию тяжелой степени. Каждая четвертая ВИЧ-инфицированная женщина умирала в асимптомной стадии, более половины имели неопределяемый уровень ВН (вирусной нагрузки) ВИЧ.

Женщины, коинфицированные ВИЧ и ВГС, жили значимо дольше ($p=0,0006$); имели более высокое содержание CD4-лимфоцитов накануне смерти ($p=0,034$) и более низкую ВН ВИЧ ($p=0,0002$).

Только пятая часть пациенток с ВИЧ имела высокую приверженность АРТ (антиретровирусной терапии). Отрыв от лечения снижал продолжительность жизни женщин ($p=0,03$).

Ключевые слова: ВИЧ-инфицированные женщины, продолжительность жизни, причины смерти, коинфекция ВИЧ и ВГС, приверженность антиретровирусной терапии.

Введение. Эпидемиологический процесс распространения ВИЧ-инфекции на территории Республики Беларусь претерпел значимые изменения с момента регистрации первого случая по настоящее время: на начало 2024 года в стране зарегистрировано более 35 тысяч случаев ВИЧ-инфекции, основную возрастную группу, в которой впервые выявляют заболевание, составляют люди старше 30 лет. Более 85 % новых заражений ВИЧ происходит половым путем, в соответствии с чем в эпидемический процесс вовлекается население, не входящее в ключевые группы риска. Увеличивается удельный вес женщин среди всех вновь выявляемых случаев и составляет в настоящее время практически 40 %. Вместе с тем уровень смертей ВИЧ-инфицированных людей выше, чем в общем населении Республики Беларусь, и насчитывает более 10 тысяч случаев, что составляет практически 30 % от общего числа зарегистрированных [1].

Согласно результатам научных исследований по вопросам выживаемости людей, живущих с ВИЧ, установлено, что ВИЧ-инфицированные женщины более уязвимы в отношении продолжительности и качества жизни, у них выше риск преждевременной смерти по сравнению с ВИЧ-инфицированными мужчинами [2–5]. Коинфекция вирусом гепатита С, отсутствие приверженности динамическому медицинскому наблюдению и лечению ВИЧ-инфекции, сниженная иммунокомпетентность, потребление алкоголя и наркотиков, старение и связанные с этим коморбидные заболевания в настоящее время признаются факторами, определяющими вероятность смерти у пациентов, живущих с ВИЧ [6–9]. Таким образом, перед системой здравоохранения возникают задачи по поиску новых организационных решений об оказании медицинской помощи женщинам, живущим с ВИЧ, с учетом их современных характеристик.

Цель исследования: изучить характеристики женщин, умерших за последние 10 лет с диагнозом ВИЧ-инфекции в г. Минске, и оценить их значимость в отношении ожидаемой продолжительности жизни женщин, живущих с ВИЧ.

Материалы и методы. Проведено поперечное одномоментное исследование медицинской документации ВИЧ-инфицированных женщин, проходивших диспансерное наблюдение в консультативно-диспансерном отделении Городской клинической инфекционной больницы г. Минска (КДО), и умерших в период в 2014–2023 гг. Из архива извлечено 100 медицинских карт амбулаторного больного (карта). Критериями включения в последующее изучение явилось наличие результатов клинико-лабораторных исследований в год наступления смерти или предшествующий этому год. В соответствии с критериями включения из последующего исследования исключено 9 карт женщин с отрывом от наблюдения в течение двух и более лет до смерти.

В оставшейся группе из 91 карты проведено изучение признаков – характеристик пациенток. Количественные и категориальные признаки включали: год диагностики ВИЧ-инфекции; возраст установления диагноза ВИЧ-инфекции; количество лет, прожитых с диагнозом ВИЧ-инфекции; возраст смерти; клиническую стадию ВИЧ-инфекции (по классификации ВОЗ 1990 г.); количество CD4-лимфоцитов (кл./мл) и вирусную нагрузку ВИЧ (ВН; коп./мл) по результатам последних проведенных исследований. К качественным признакам отнесены: клиническая причина смерти; потребление инъекционных наркотиков (ПИН); вирусная супрессия (неопределяемая вирусная нагрузка ВИЧ) при последнем исследовании; обнаружение маркеров инфицирования токсоплазмой, цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом простого герпеса (ВПГ), вирусом Эпштейн-Барр (ВЭБ), вирусом гепатита С (ВГС); приверженность динамическому наблюдению и антиретровирусной терапии (АРТ); отрывы от наблюдения или лечения.

При анализе данных использованы непараметрические статистические методы программ «Statistica» 10.0 и Microsoft Excel, 2007. Описательная статистика для количественных признаков представлена в виде медианы и квартилей (Me [25 %; 75 %]). Проверка гипотезы о статистически значимом различии в подгруппах проведена с помощью теста Манна–Уитни (U , Z_T). Для установления взаимосвязи количественных признаков рассчитан коэффициент Спирмена (R_s).

Для качественных показателей использован метод описательной статистики с определением абсолютных значений и частот встречаемости признаков в долях от общего числа наблюдений (n (P %)). Сравнение категориальных переменных в подгруппах проведено с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона, при числе наблюдений менее 10 применен критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, а при числе наблюдений 5 и менее использован двусторонний критерий Фишера.

Результаты их обсуждения. Хронологические и хронометрические характеристики группы представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Хронологические и хронометрические характеристики ВИЧ-инфицированных женщин, умерших в 2014–2023 гг.

Признак	Группа (n=91)
Год диагностики ВИЧ-инфекции; Me [25 %; 75 %]	2015 [2011; 2017]
Возраст установления диагноза ВИЧ-инфекции; Me [25 %; 75 %] (лет)	31 [28; 38]
Количество лет, прожитых с диагнозом ВИЧ-инфекции; Me [25 %; 75 %] (лет)	6 [4; 11]
Возраст смерти; Me [25 %; 75 %] (лет)	40 [36; 45]

Установлена статистически значимая обратная корреляционная взаимосвязь слабой силы возраста, в котором был установлен диагноз ВИЧ-инфекции, и количества лет, прожитых с заболеванием ($R_s=-0,49$, $p<0,00001$). Такая же закономерность, только высокой силы связи, отмечена для календарного года, в котором произошла диагностика ВИЧ-инфекции у женщин ($R_s=-0,87$, $p<0,00001$).

Факт ПИН были установлен у 52 (57,1 %) женщин. При выделении подгрупп по признаку ПИН установлены значимые различия в хронологических признаках. Так, женщины с ПИН были значимо старше женщин, не потреблявших наркотики, при установлении диагноза ВИЧ-инфекции – 36 [29; 44] против 30 [26; 33] лет ($U=563,0$, $Z_T=3,62$; $p=0,0002$) и в момент смерти – 43 [38; 50] года против 38 [35; 42] лет ($U=627,5$, $Z_T=3,10$; $p=0,002$) соответственно, при этом имели меньшую продолжительность жизни с ВИЧ – 5 [2; 11] против 6,5 [5; 10] лет ($U=744,5$, $Z_T=-2,16$; $p=0,03$). При этом

в подгруппе ПИН корреляционная взаимосвязь года, в котором диагностирована ВИЧ-инфекция, приобрела положительную слабую направленность с возрастом женщин в момент диагностики ($R_s=0,49$, $p<0,005$), но сохранила отрицательную высокую – с количеством впоследствии прожитых лет ($R_s=-0,89$, $p<0,000001$). В подгруппе женщин, не потреблявших инъекционных наркотиков, установлена корреляция количества лет, прожитых с ВИЧ, со всеми хронологическими и хронометрическими показателями: сильная отрицательная – с календарным годом ($R_s=-0,89$, $p<0,000001$), слабая отрицательная – с возрастом ($R_s=-0,43$, $p<0,005$) диагностики заболевания, положительная слабой силы – с календарным годом ($R_s=0,29$, $p<0,05$) и возрастом ($R_s=0,42$, $p<0,005$) смерти.

Причины смертей женщин сравниваемых групп представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Причины смертей ВИЧ-инфицированных женщин в 2014–2023 гг.

Причина смерти	Группа (n=91)
Алкогольная интоксикация	4 (4,4 %)
Алкогольный цирроз печени	2 (2,2 %)
Вирусный цирроз печени	13 (14,3 %)
ВИЧ-кахексия, неэффективность АРТ	1 (1,1 %)
ВИЧ+COVID-19	4 (4,4 %)
ВИЧ. Токсоплазмоз головного мозга	1 (1,1 %)
ВИЧ. ЦМВ-инфекция	2 (2,2 %)
ВИЧ-лейкоэнцефалопатия	3 (3,3 %)
Артериальная гипертензия, внутримозговое кровоизлияние	1 (1,1 %)
Инородное тело пищевода	1 (1,1 %)
Микобактериоз	1 (1,1 %)
Наркотическая интоксикация	6 (6,6 %)
Панкреатит с панкреонекрозом	2 (2,2 %)
Пневмония неуточненная	7 (7,7 %)
Пневмония пневмоцистная	3 (3,3 %)
Рак	4 (4,4 %)
Сепсис	5 (5,5 %)
Суицид	3 (3,3 %)
Туберкулез	2 (2,2 %)
Хроническая болезнь почек	2 (2,2 %)
Хроническая обструктивная болезнь легких	1 (1,1 %)
Эндокардит	1 (1,1 %)
Смерть до прибытия бригады скорой медицинской помощи*	22 (24,2 %)

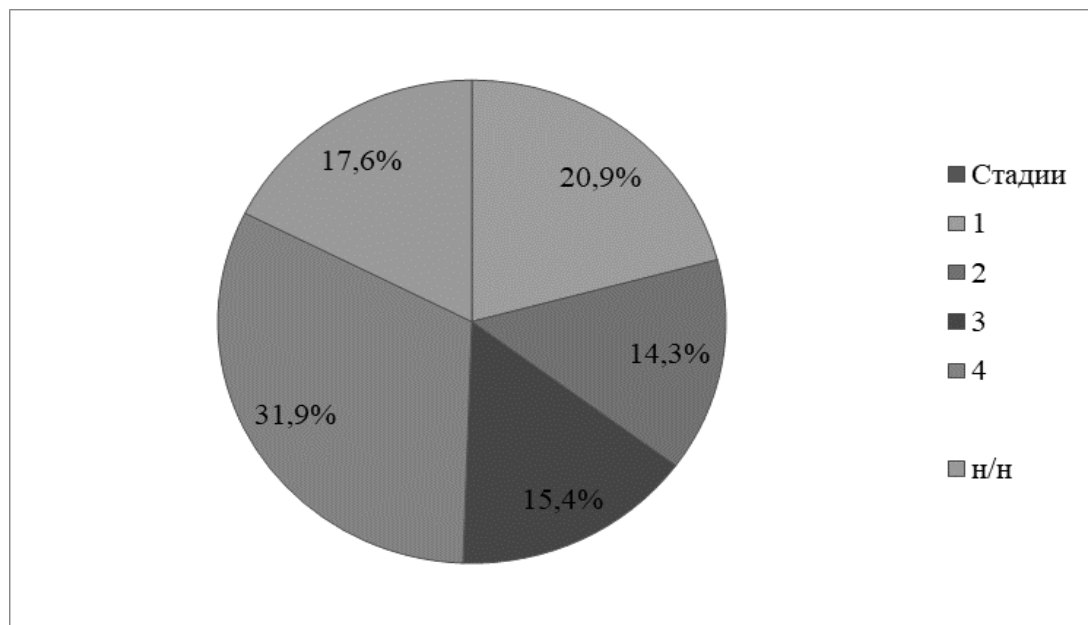
* – записи о причине смерти отсутствуют в медицинской документации КДО вследствие специального производства

Окончательные причины смертей установлены только тем пациенткам, смерть которых произошла в организациях здравоохранения – в 75,8 % случаев. У пациенток, смерть которых произошла до прибытия бригады скорой медицинской помощи, в медицинской документации имеются записи R 99 «Другие неточно обозначенные и неуточненные причины смерти».

Из 69 пациенток, причины смерти которых известны, инфекционно-воспалительные заболевания, развивающиеся с прогрессированием иммуносупрессии при ВИЧ-инфекции, являлись причиной смерти 30 (43,5 %) пациенток, последствия

острого или хронического потребления наркотиков или алкоголя – 14 (20,3 %), поражение печени вследствие коинфицирования ВГС – 13 (18,9 %), осложнения хронических соматических заболеваний, онкологические заболевания и внешние причины – по 5 (5,8 %) случаев.

Распределение исследуемых пациенток по стадиям ВИЧ-инфекции представлено на рисунке 1.



* – н/н – отрыв от динамического наблюдения накануне смерти

Рисунок 1 – Распределение по стадиям заболевания ВИЧ-инфицированных женщин, умерших в 2014–2023 гг.

В целом в общей выборке доля женщин с отрывом от наблюдения составила 17,6 % – 16 случаев. Из 75 женщин, смерть которых наступила вне отрыва от наблюдения, асимптомная стадия ВИЧ-инфекции была у 18 (24,0 %); в терминальной стадии заболевания умерли 29 (38,7 %) пациенток. Не установлено ассоциаций между клиническими стадиями ВИЧ-инфекции и хронологическими характеристиками женщин.

Среднее количество CD4-лимфоцитов перед смертью женщин составило 338 [166; 592] кл./мл. Количество CD4-лимфоцитов более 1000 в мл имели 3 (3,3 %) пациенток, иммуносупрессию легкой степени – 28 (30,8 %), средней степени – 36 (39,6 %), тяжелую – 24 (26,4 %). Установлены отрицательные взаимосвязи слабой силы между количеством CD4-лимфоцитов, возрастом, в котором наступила смерть женщин ($R_s = -0,25$, $p < 0,05$) и клинической стадией ВИЧ-инфекции ($R_s = -0,25$, $p < 0,05$).

Неопределяемый уровень вирусной нагрузки имели 47 (51,6 %) женщин. Средний уровень определяемой вирусной нагрузки ВИЧ незадолго до смерти составил 330 000 [19 500; 1 600 000]. Уровень определяемой вирусной нагрузки ВИЧ был слабо отрицательно взаимосвязан с продолжительностью ВИЧ-инфекции от момента диагностики ($R_s = -0,32$, $p < 0,05$) и уровнем CD4-лимфоцитов ($R_s = -0,45$, $p < 0,01$).

Маркеры инфицирования токсоплазмой выявлены у 36 (39,6 %), ЦМВ – у 20 (22,0 %), ВПГ – у 41 (45,0 %), ВЭБ – у 4 (4,4 %) женщин; коинфицированными вирусом гепатита С были 63 (69,2 %).

Среди пациенток, коинфицированных ВИЧ и ВГС, было значимо больше женщин-ПИН 45 (75,0 %) против женщин с моноинфекцией ВИЧ – 7 (25 %) ($\chi^2 = 17,06$, $p < 0,00001$). Однако установлено, что ВИЧ+ВГС женщины жили дольше от момента

верификации диагноза ВИЧ-инфекции: 7 [5; 12] против 4,5 [1,5; 6] лет ($U=490,0$, $Z_T=-3,37$; $p=0,0006$); имели более высокое содержание CD4-лимфоцитов накануне смерти – 430 [201; 637] против 286 [120; 386] кл./мл ($U=636,0$, $Z_T=-2,11$; $p=0,034$) и более низкое – вирусных частиц ВИЧ в единице объема крови – 84 000 [4 400–1 300 000] против 1 000 000 [150–1 960 000] копий ($U=453,0$, $Z_T=3,60$; $p=0,0002$) по сравнению с ВИЧ-инфицированными женщинами без ВГС.

Антиретровирусные лекарственные средства были назначены всем пациенткам, включенным в исследование. Однако установлено, что 8 (8,8 %) не имели возможности принимать АРТ, так как умерли вне организаций здравоохранения и находились на момент смерти в длительном отрыве от наблюдения. В целом, согласно записям о визитах женщин в КДО, низкую приверженность АРТ имели 73 (80,2 %) женщины, высокую – лишь 18 (19,8 %). Отрывы от АРТ приводили к значимому снижению продолжительности жизни с диагнозом ВИЧ-инфекции ($U=393,0$, $Z_T=-2,11$; $p=0,03$) с 6 [4; 11] до 5,5 [1; 7] лет.

На основании проведенного исследования характеристик ВИЧ-инфицированных женщин, умерших за последние 10 лет в г. Минске, установлено, что диагностика ВИЧ-инфекции в более старшем возрасте ($p<0,00001$) и в более раннем календарном периоде ($p<0,00001$) была взаимосвязана с уменьшением продолжительности их жизней.

Выявление ВИЧ-инфекции у женщин, потреблявших инъекционные наркотики, происходило в более позднем возрасте ($p=0,0002$), при этом продолжительность их жизней была меньше по сравнению с женщинами, которые инъекционных наркотиков не потребляли ($p=0,03$).

Инфекционно-воспалительные заболевания явились непосредственной причиной смерти менее чем половины ВИЧ-инфицированных женщин; вредные последствия потребления наркотиков или алкоголя привели к смерти каждой пятой пациентки, вирусный цирроз печени – каждой шестой.

Терминальная стадия ВИЧ-инфекции – СПИД – диагностирована у 38,7 % умерших женщин; при этом только четверть имели иммуносупрессию тяжелой степени. Каждая четвертая ВИЧ-инфицированная женщина умирала в асимптомной стадии, при этом более половины имели неопределяемый уровень вирусной нагрузки ВИЧ.

Парадоксально, но женщины, коинфицированные ВИЧ и ВГС, жили значимо дольше от момента верификации диагноза ВИЧ-инфекции ($p=0,0006$); имели более высокое содержание CD4-лимфоцитов накануне смерти ($p=0,034$) и более низкое – вирусных частиц ВИЧ в единице объема крови ($p=0,0002$) по сравнению с ВИЧ-инфицированными женщинами без ВГС.

Только пятая часть пациенток с ВИЧ имели высокую приверженность антиретровирусной терапии. Отрыв от лечения снижал продолжительность жизни женщин ($p=0,03$).

Заключение. При оценке ожидаемой продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных женщин следует уделять внимание таким их характеристикам, как возраст диагностики ВИЧ-инфекции и календарный период, потребление инъекционных наркотиков и алкоголя, манифестация инфекционно-воспалительных заболеваний, низкая приверженность антиретровирусной терапии и отрыв от лечения. У пациенток, коинфицированных ВИЧ и ВГС, отсутствие тяжелой иммуносупрессии или высокой виремии ВИЧ не должно рассматриваться в качестве прогностически благоприятных характеристик.

Литература

1. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Республике Беларусь // ЦГЭ. — <https://sdgreions.belstat.gov.by/datasets/3.3.1?region=all>.
2. Нечаева, О.Б. Влияние ВИЧ-инфекции на демографическую ситуацию в России / О.Б. Нечаева [и др.] // Медицинский альянс. – 2018. – №1. – С. 6–15.

3. Афонина, Л.Ю. Женщина и ВИЧ / Л.Ю. Афонина. // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Женщины и ВИЧ : сборник материалов Международной научно-практической конференции, 5–6.06.2017. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 15–18.
4. Muñoz, C. Differences in epidemiology and mortality between men and women with HIV infection in the CoRIS cohort from 2004 to 2014 / C. Muñoz [et al.] // *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. – 2021. – Vol. 39. – №8. – P. 372–382.
5. Pellegrino, R.A. Sex and Race Disparities in Mortality and Years of Potential Life Lost Among People With HIV: A 21-Year Observational Cohort Study / R.A. Pellegrino [et al.] // *Open Forum Infect Dis*. – 2022. – Vol. 19. – №10. – P. ofac678.
6. Leszczyszyn-Pynka, M. Hepatitis C coinfection adversely affects the life expectancy of people living with HIV in northwestern Poland / M. Leszczyszyn-Pynka [et al.] // *Arch Med Sci*. – 2018. – Vol. 14. – №3. – P. 554–559.
7. Kaplan-Lewis, E. Aging with HIV in the ART era / E. Kaplan-Lewis [et al.] // *Semin Diagn Pathol*. – 2017. – Vol. 34. – №4. – P. 384–397.
8. St-Jean, M. Overdose mortality is reducing the gains in life expectancy of antiretroviral-treated people living with HIV in British Columbia, Canada / M. St-Jean [et al.] // *Int J Drug Policy*. – 2021. – Vol. 96. – P. 103195.
9. Aksak-Wąs, B.J. Immune restoration affects 10-year survival in people living with HIV/AIDS / B.J. Aksak-Wąs [et al.] // *HIV Med*. – 2023. – Vol. 24. – №3. – P. 325–334.

CLINICAL PORTRAIT OF HIV-INFECTED WOMEN SHORTLY BEFORE DEATH

Teslova O.A.

*EE «Belarusian State Medical University»,
Minsk, Republic of Belarus*

Based on the characteristics of HIV-infected women who died over the past 10 years in Minsk, it was found that diagnosis of HIV infection at an older age ($p < 0.00001$) and in an earlier calendar period ($p < 0.00001$) was associated with a decrease in life expectancy.

HIV infection was detected in female IDUs at a older age ($p = 0.0002$), and their life expectancy was shorter ($p = 0.03$).

Infectious and inflammatory diseases were the direct cause of death in less than half of HIV-infected women; the harmful consequences of drug or alcohol consumption led to the death of every fifth patient, viral cirrhosis of the liver – every sixth.

AIDS was diagnosed in 38.7 % of deceased women; however, only a quarter had severe immunosuppression. Every fourth HIV-infected woman died in the asymptomatic stage, more than half had an undetectable level of HIV VL.

Women coinfectd with HIV and HCV lived significantly longer ($p = 0.0006$); had a higher CD4 lymphocyte count on the eve of death ($p = 0.034$) and a lower HIV VL ($p = 0.0002$).

Only a fifth of patients with HIV had high compliance to ART. Discontinuation from treatment reduced women's life expectancy ($p = 0.03$).

Keywords: HIV-infected women, life expectancy, causes of death, coinfection with HIV and HCV, compliance to antiretroviral therapy.

Поступила 19.07.2024