

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЗНАЧЕНИЯ АРТ-ТЕРАПИИ

¹С.В.Куницкая, ¹Н.Н.Пилипцевич, ²Д.С.Падуга

¹ Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

² УЗ «Городская клиническая инфекционная больница», г. Минск

Изучены факторы, оказывающие влияние на продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных пациентов. Установлено, что удельный вес женщин, получающих антиретровирусную терапию (АРТ), выше, чем мужчин; пол не оказывает значимого влияния на уровень дожития; уровень дожития в группе пациентов, принимавших АРТ, выше на 2 года; при увеличении возраста установления диагноза ВИЧ-инфекции на 1 год срок жизни с ВИЧ сокращается в среднем на 3,3±0,12 мес.

ВИЧ-инфекция характеризуется широким распространением в мире, и ее рассматривают как медико-социальную проблему, затрагивающую широкие слои населения. Ежегодно регистрируются новые случаи, изменяются возрастная структура и пути передачи инфекции. Последствия распространения ВИЧ-инфекции пока чаще ощущаются на индивидуальном и семейном уровне, когда ВИЧ-инфицированные пациенты и члены их семей сталкиваются с проблемой адаптации к диагнозу, антиретровирусной терапией (АРТ) и др. [1–3].

В ведении пациентов с ВИЧ большое значение имеет своевременность мероприятий по диспансеризации. Для организации лечебно-профилактических мероприятий с едиными для всех регионов подходами в республике регулярно пересматриваются и утверждаются клинические протоколы по ведению ВИЧ-инфицированных пациентов. Протоколы предусматривают полное своевременное обследование и лечение в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции и других сопутствующих состояний и заболеваний. Важным, в связи с этим, является желание и поведение самих пациентов. От пациента во многом зависит, будет ли очередное обследование своевременным и полным. При назначении АРТ врач учитывает заинтересованность пациентов в лечении, готовность придерживаться назначенной схемы, т.е. наличие высокой приверженности к АРТ. Назначение терапии способствует подавлению вируса иммунодефицита в организме, возможно даже до уровня не определяющегося в крови, увеличению продолжительности жизни с ВИЧ, является профилактикой оппортунистических заболеваний [4–12].

Цель работы – изучить факторы, оказывающие влияние на продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных пациентов.

По принципу основного массива для изучения дожития пациентов выбран Светлогорск. В городе проживает практически четверть всех пациентов Беларуси с ВИЧ-инфекцией. История эпидемии в этом городе отсчитывает свое начало с 1996 г. Методом случайного отбора изучено 2339 медицинских карт амбулаторного пациента. В работе использованы документальный, статистический, исторический методы.

Распределение пациентов по полу следующее: 62,8% мужчин и 37,2% женщин. Средний возраст пациентов – 27,7±0,18 лет, статистически достоверной разницы по возрасту мужчин и женщин не выявлено ($p>0,05$).

Охват пациентов обследованием на уровень CD4-клеток составил 45,6% (1067 пациентов). Данный анализ позволяет оценить иммунный статус пациента, что является обязательным компонентом диспансерного наблюдения за ВИЧ-инфицированными пациентами (табл. 1). Среди пациентов, у которых проводилась оценка иммунного статуса, у некоторых этот анализ осуществлялся несколько раз за все время наблюдения, в ряде случаев – несколько раз в течение одного календарного года.

Своевременное проведение обследования на CD4-клетки дает возможность вовремя назначить АРТ всем нуждающимся.

Удельный вес пациентов, получавших АРТ-терапию, составил 31,0%; из них мужчин – 29,1%,

Таблица 1
Охват ВИЧ-инфицированных пациентов г. Светлогорска обследованием на уровень CD4-клеток

Оценка иммунного статуса	Количество, абс.	Удельный вес, в процентах
Не проводилась	1272	54,4
Проводилась	1067	45,6
Итого	2339	100,0

женщин – 33,8% (табл. 2). Имеются статистически значимые различия в охвате АРТ среди мужчин и женщин ($\chi^2=5,632$, $p < 0,05$).

За анализируемый период частота случаев смерти на 100 ВИЧ-инфицированных составила 13,9. С проявлениями ВИЧ-инфекции связано 52,6% случаев смерти, в 47,4% случаев зарегистрированы прочие причины (травмы, передозировка наркотических препаратов, суицид и др.). Уровень летальности от проявлений ВИЧ-инфекции среди ВИЧ-инфицированных составляет $16,5 \pm 0,66\%$, от других причин, не связанных с ВИЧ – $14,9 \pm 0,40\%$. Летальность от проявлений ВИЧ-инфекции статистически значимо выше ($p < 0,05$).

Нами выдвинута гипотеза – пациенты, находящиеся на АРТ, имеют большую выживаемость в сравнении с остальными пациентами (табл. 3). Имеются статистически значимые различия в распределении случаев смерти среди пациентов, получавших и не получавших АРТ, что подтверждает эффект АРТ-терапии для отдельных пациентов ($\chi^2=16,8$, $p < 0,05$).

Для оценки функции выживаемости использован метод Каплана-Майера – непараметрическая методика с использованием точного времени жизни для каждого пациента в выборке [13, 14]. Временные интервалы измеряются между каждым последующим и предшествующим событием (смерть пациента от причин, связанных с проявлением ВИЧ-инфекции). Рассматривается выживание до любого момента времени как серия коротких вертикальных ступенек, определяемых наблюдаемым временем, с горизонтальными сечениями в промежутках, в результате чего получа-

ется изображение, похожее на лестницу. Вертикальные ступеньки соответствуют времени нецензурируемых наблюдений (смерть от причин, связанных с проявлением ВИЧ-инфекции). Ступени – это интервалы, определяемые порядком ранжирования времени жизни. В методике используются бесконечное произведение серий условных вероятностей, оценки предела произведений. Пациенты вносят вклад в анализ до времени смерти. Кривая представляет собой зависимость от времени на горизонтальной оси (ось x) и долю субъектов, которые еще не подверглись риску в течение исследования (частота выживания), на вертикальной оси (ось y). Оценка результата процесса (выживание) получается как произведение последовательных долей выживания, каждая из которых является условной вероятностью выживания за пределами момента, при котором констатировано выживание, до соответствующего времени.

Для оценки кривых выживания использован обобщенный тест Вилкоксона-Гехана, или критерий Бреслоу: расширение критерия суммы рангов Вилкоксона.

Критерий Гехана позволяет сравнивать продолжительность выживания для двух независимых выборок (группы сравнения).

Каждое наблюдение в одной выборке сравнивается с наблюдением в другой выборке. По разности рангов рассчитывается статистика, лежащая в основе критерия. Для определения статистической значимости используется стандартное нормальное распределение.

Для сравнения продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных пациентов, принимавших и

Таблица 2

Распределение ВИЧ-инфицированных пациентов г. Светлогорска в зависимости от назначения антиретровирусной терапии

Пол	Не получают АРТ		Получают АРТ		Всего	
	Абс.	Удельный вес, в процентах	Абс.	Удельный вес, в процентах	Абс.	Удельный вес, в процентах
Мужской	996	70,9	409	29,1	1405	100,0
Женский	618	66,2	316	33,8	934	100,0
Итого	1614	69,0	725	31,0	2339	100,0

Таблица 3

Исходы заболевания для ВИЧ-инфицированных пациентов (по состоянию на 01.01.2012 г.) в зависимости от охвата антиретровирусной терапией

Исход	Группа без АРТ, абс., в процентах	Группа с АРТ, абс., в процентах
Умершие	342 (21,2)	101 (13,9)
Выжившие	1272 (78,8)	624 (86,1)
Итого:	1614 (100,0)	725 (100,0)

не принимавших АРТ, построена кривая выживаемости Каплана-Майера. При построении кривой принимались во внимание только случаи смерти, связанные с проявлениями ВИЧ-инфекции.

В ходе анализа проверялась гипотеза о возможном различии в уровнях выживаемости по полу, которая обусловлена тем, что выявлены достоверные различия в сроках между обнаружением ВИЧ-инфекции (тестирование на ВИЧ) и постановкой на учет в КДО (дата клинического обследования). У мужчин это время составляло 3,4 мес. (1,1÷11,5 мес.), у женщин – 1,7 мес. (0,7÷6,5 мес.). Для оценки достоверности разности использовался тест Манна-Уитни: $Z=7,07$; $p<0,05$. Таким образом, женщины обладали более высокой медицинской активностью и оказались более заинтересованными в диспансеризации пациентками. Однако, различий по полу при оценке дожития с использованием общего теста Вилкоксона-Гехана не выявлено ($p>0,05$).

Выживаемость среди лиц, не получавших АРТ, на момент анализа составила $78,8\pm 1,52$ случаев на 100 пациентов, среди получавших АРТ – $86,1\pm 0,86$ случаев на 100 пациентов ($p<0,05$). Таким образом, АРТ оказывает положительное влияние на выживаемость пациентов. Минимальное количество месяцев, прожитых (с момента клинического обследования) в группе ВИЧ-инфицированных пациентов без АРТ, составило менее одного, т.е. часть пациентов поступила в стадии СПИД и пре-СПИД. Часть пациентов скончалась

практически сразу после клинического обследования, что свидетельствует о поздней диагностике ВИЧ-инфекции, вызванной несвоевременным обращением за медицинской помощью. Максимальный прожитый период в группе без АРТ составил 193 месяца (84 мес., $38\div 147$ мес.), что соответствует 16 полным годам. В группе, получавшей АРТ, наименьшее значение данного показателя составляет 1 месяц, что свидетельствует о поздней диагностике и, соответственно, о лечении, начатом с большим опозданием. Максимальное время жизни в данной группе – 220 месяцев (105 мес., $47,5\div 163,5$ мес.) (рис. 1), что соответ-

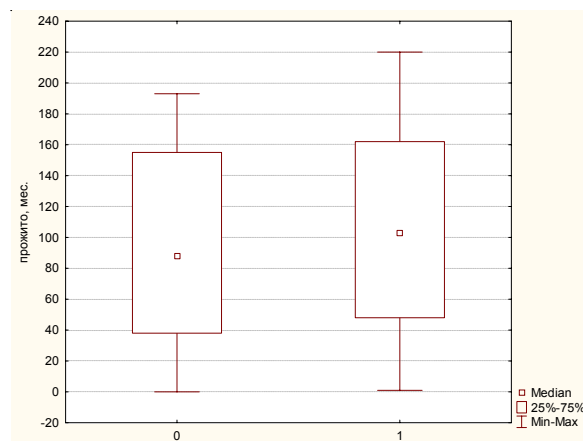


Рис. 1. Продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных пациентов, состоящих на учете в КДО г. Светлогорска (0 – не получавшие АРТ, 1 – получавшие АРТ)

Таблица 4

Время дожития пациентов, не получавших антиретровирусную терапию

Временной интервал, п/п	Точка начала интервала, мес.	Средняя точка интервала, мес.	Число пациентов в начале	Число изучаем.	Доля выживших, в процентах	Кумулятивная доля выживших, в процентах	Число умерших	Доля умерших, в процентах	Risk Rate	Стандартная ошибка риска	Медиана времени выживаемости
1	0	8,8	1820	1756	98,1	100,0	34	1,9	0,11	0,02	193
2	17,5	26,3	1658	1570	97,6	98,1	37	2,4	0,14	0,02	175,5
3	35,1	43,9	1445	1370,5	97,7	95,8	31	2,3	0,13	0,02	157,9
4	52,6	61,4	1265	1197	97,6	93,6	29	2,4	0,14	0,03	140,4
5	70,2	79,0	1100	1062	95,2	91,3	51	4,8	0,28	0,04	122,8
6	87,7	96,5	973	927	94,2	86,9	54	5,8	0,34	0,05	105,3
7	105,3	114,0	827	790,5	91,8	81,9	65	8,2	0,49	0,06	87,7
8	122,8	131,6	689	621,5	94,0	75,1	37	6,0	0,35	0,06	70,2
9	140,4	149,1	517	475	92,2	70,7	37	7,8	0,46	0,08	52,6
10	157,9	166,7	396	276,5	95,3	65,2	13	4,7	0,27	0,08	35,1
11	175,5	184,2	144	75	93,3	62,1	5	6,7	0,39	0,18	17,5
12	193		1	1	50,0	58,0	1	50,0			

ствует 18 полным годам. Имеются статистически достоверные различия продолжительности жизни групп пациентов, получавших и не получавших АРТ, с момента клинического обследования (непараметрический тест Манна-Уитни для несвязанных групп: $Z=-3,53$; $p<0,05$).

Наиболее низкий риск смерти отмечался на первом году жизни с ВИЧ в интервале 0–17,4 мес. и составил $0,11\pm 0,02\%$ для первого временного интервала, доля умерших 1,9% (табл. 4). Самый высокий риск смерти у пациентов, не получавших АРТ, приходится на интервал 105,7–122,7 мес. (8–10-й год жизни с ВИЧ) – доля умерших 8,2%, риск составляет $0,49\pm 0,06\%$ и $0,49\pm 0,08\%$ соответственно.

Для пациентов, находившихся на АРТ, минимальный риск отмечался в интервале 0–19 мес., доля умерших составила 1,4% (риск – $0,07\pm 0,02\%$). Максимальный риск определялся в интервале 140–159 мес. (12–13 лет жизни с ВИЧ) – доля умерших в этом периоде составила 6,6%, риск $0,36\pm 0,09\%$ (табл. 5).

Кумулятивный процент выживаемости у пациентов, находящихся на АРТ-терапии, выше ($p<0,05$), чем у пациентов, не получавших АРТ (рис. 2).

Продолжительность жизни пациентов, получавших АРТ, на 2 года больше в сравнении с группой пациентов, не находившихся на антиретровирусной терапии (табл. 6).

Нами также была изучена выживаемость ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших и не получавших АРТ, с учетом пола (рис. 3, 4).

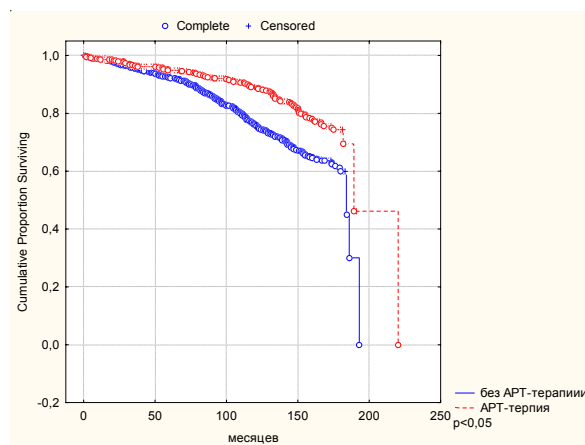


Рис. 2. Кривая дожития Каплана-Майера ВИЧ-позитивных пациентов (мес.); группы: не получали лечение, получали АРТ (оценка достоверности различий – общий тест Вилкоксона-Гехана)

Таблица 5

Время дожития пациентов, получавших антиретровирусную терапию

Временной интервал, п/п	Точка начала интервала, мес.	Средняя точка интервала, мес.	Число пациентов в начале	Число изучаем.	Доля выживших, в процентах	Кум. доля выживших, в процентах	Число умерших	Доля умерших, в процентах	Risk Rate	Стандартная ошибка риска	Медиана времени выжив., мес.
1	0	10	741	717,0	98,6	100,0	10	1,4	0,07	0,02	209,7
2	20	30	683	642,5	97,7	98,6	15	2,3	0,12	0,03	190,1
3	40	50	587	552	98,7	96,3	7	1,3	0,06	0,02	170,8
4	60	70	510	476,5	98,7	95,1	6	1,3	0,06	0,03	151,2
5	80	90	437	412,5	98,1	93,9	8	1,9	0,10	0,03	131,5
6	100	110	380	365,0	96,7	92,1	12	3,3	0,17	0,05	112,1
7	120	130	338	317,5	94,3	89,0	18	5,7	0,29	0,07	93,0
8	140	150	279	246,5	93,1	84,0	17	6,9	0,36	0,09	74,5
9	160	170	197	121,5	93,4	78,2	8	6,6	0,34*	0,12	56,3
10	180	190	38	20,5	90,2	73,0	2	9,8	0,51*	0,36	37,8
11	200	210	1	1,0	50,0	65,9	0	50,0	3,33*	4,44	10,0
12	220		1	1,0	50,0	33,0	1	50,0			

* $p>0,05$

Таблица 6

Продолжительность жизни в группах пациентов, не получавших и получавших АРТ

Время жизни, мес.	Группа пациентов, не получавших АРТ					Группа получавших АРТ				
	Число пациентов в начале	Число цензурируемых	Число умерших	Процент выживших	Кумулятивный процент выживших	Число в начале	Число цензурируемых	Число умерших	Процент выживших	Кумулятивный процент выживших
0,00	1820	188	51	97,05	100	741	70	14	98,02	100
24,44	1581	224	43	97,07	97,05	657	87	11	98,21	98,02
48,89	1314	189	48	96,06	94,2	559	90	9	98,25	96,26
73,33	1077	140	76	92,45	90,5	460	64	12	97,2	94,57
97,78	861	89	83	89,83	83,67	384	35	14	96,18	91,92
122,22	689	171	53	91,22	75,16	335	62	19	93,75	88,41
146,67	465	233	31	91,1	68,56	254	109	20	89,97	82,89
171,11	201	192	9	91,43	62,46	125	120	4	93,85	74,58
195,56	0	0	0	0	57,11	1	0	0	100	69,99
220,00	0	0	0	0	0	1	0	1	0	69,99

Как в группе мужчин, так и в группе женщин имеются статистически значимые различия в выживаемости в зависимости от назначения АРТ-терапии ($p < 0,05$).

Выявлена статистически значимая обратная умеренная корреляционная связь между возрастом

инфицирования и продолжительностью жизни с ВИЧ ($r = -0,48$, $p < 0,05$). Продолжительность жизни с ВИЧ определяется возрастом на 23% ($r^2 = 0,23$). При увеличении возраста, в котором установлен диагноз ВИЧ-инфекции, на 1 год срок жизни с ВИЧ сокращается в среднем на $3,3 \pm 0,12$ мес.

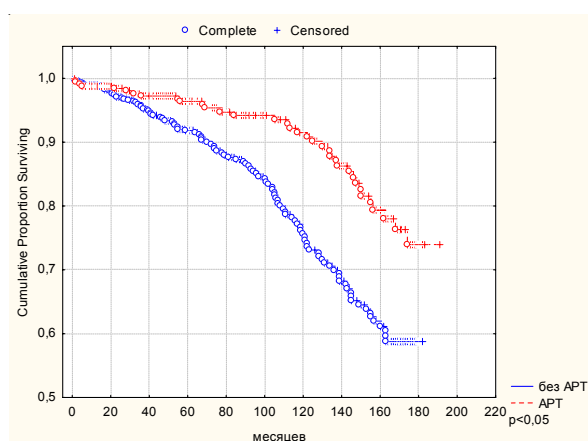


Рис. 3. Кривая дожития Каплана-Майера ВИЧ-инфицированных женщин (мес.) в группах пациентов, не получавших лечение и получавших АРТ (оценка достоверности различий – общий тест Вилкоксона-Гехана)

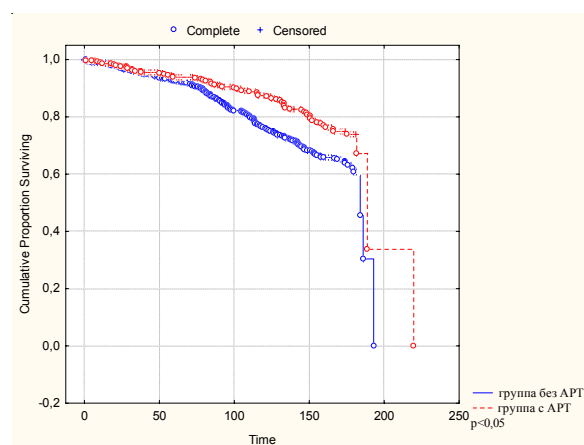


Рис. 4. Кривая дожития Каплана-Майера ВИЧ-инфицированных мужчин (мес.) в группах пациентов, не получавших лечение и получавших АРТ (оценка достоверности различий – общий тест Вилкоксона-Гехана)

Таким образом:

1. Только у 45,6% ВИЧ-положительных пациентов, находящихся под наблюдением в г. Светлогорске, проведена оценка иммунного статуса.
2. Удельный вес женщин, получающих АРТ, выше, чем мужчин (33,8 и 29,1%, $p < 0,05$).
3. Летальность от проявлений ВИЧ-инфекции статистически значимо выше уровня летальности от прочих причин ($16,5 \pm 0,66$, $14,9 \pm 0,40$ на 100 ВИЧ-инфицированных соответственно, $p < 0,05$).
4. Пол не оказывает значимого влияния на уровень дожития ($p > 0,05$).
5. Уровень дожития в группе пациентов, принимавших АРТ, выше на 2 года ($p < 0,05$).
6. При увеличении возраста установления диагноза ВИЧ-инфекции на 1 год срок жизни с ВИЧ сокращается в среднем на $3,3 \pm 0,12$ мес. ($r = -0,48$, $p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Республике Беларусь на 01.01.2012 г. Информационный бюллетень №52 / МЗ РБ; РЦГЭ и ОЗ, отдел профилактики ВИЧ/СПИД. – Минск, 2011.
2. Глазовский, В.А. Эпидситуация по ВИЧ-инфекции в Республике Беларусь. Государственная политика в области профилактики ВИЧ-инфекции / В.А.Глазовский // Мир медицины. – 1999. – №1. – С.7–9.
3. Ежегодный доклад ЮНЭЙДС за 2009 год UNAIDS/10.08R / JC1869R (перевод на рус. яз., июль 2010 г.)
4. Организация помощи ВИЧ-инфицированным. Модуль Гален №6, 2004, International Association of Physicians in AIDS Care (IAPAC).
5. Бартлетт, Дж. Карманный справочник по лечению ВИЧ-инфекции и СПИДа у взрослых. 2010–2011 / Дж.Бартлетт. – М.: Р.Валент, 2011. – 120 с.
6. Бартлетт, Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2009–2010 / Дж.Бартлетт, Дж.Галлант, П.Фам. – М.: Р.Валент, 2010. – 490 с.
7. Основные принципы лечения и помощи людям, живущим с ВИЧ/СПИДом. – ВОЗ/ЮНЭЙДС, 2000.
8. Palella, F.J. Jr. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators / F.J.Palella Jr., K.M.Delaney, A.C.Moorman, M.O.Loveless, J.Fuhrer, G.A.Satten [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol.338. – P.853–860.
9. Mocroft, A. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study / A.Mocroft, B.Ledergerber, C.Katlama, O.Kirk, P.Reiss, A.d'Arminio Monforte [et al.] // Lancet. – 2003. – Vol.362. – P.22–29.
10. McNabb, J. Adherence to highly active antiretroviral therapy predicts virologic outcome at an inner-city human immunodeficiency virus clinic / J.McNabb, J.W.Ross, K.Abriola, C.Turley, C.H.Nightingale, D.P.Nicolau // Clin. Infect. Dis. – 2001. – Vol.33. – P.700–705.
11. Hecht, F.M. Sexual transmission of an HIV-1 variant resistant to multiple reverse-transcriptase and protease inhibitors / F.M.Hecht, R.M.Grant, C.J.Petropoulos, B.Dillon, M.A.Chesney, H.Tian [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol.339. – P.307–311.
12. Race, E. Analysis of HIV cross-resistance to protease inhibitors using a rapid single-cycle recombinant virus assay for patients failing on combination therapies / E.Race, E.Dam, V.Obry, S.Paulous, F.Clavel // AIDS. – 1999. – Vol.13. – P.2061–2068.
13. Наглядная медицинская статистика / А.Петри, К.Сэбин; пер. с англ. под ред. В.П.Леонова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 168 с.
14. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю.Реброва. – М.: Медиа-Сфера, 2002. – 312 с.

LIFE-SPAN OF HIV-INFECTED PATIENTS DEPENDING ON ART-THERAPY

S.V.Kunitskaya, N.N.Pilipstevich, D.S.Paduta

Factors, influencing the life-span of HIV-infected patients, were studied. It was established that the proportion of women receiving antiretroviral therapy (ART), was higher as compared with men. The gender had no significant effect on the survival rate. The survival rate among the patients treated with ART increased by 2 years. If the age of HIV-infection diagnosis increased by 1 year, the life-span with HIV reduced by 3.3 ± 0.12 months, on the average.

Поступила 15.02.2012 г.