

tory tract infections. *J Clin Microbiol.* 2010 Sep;48(9):3380-82. doi: 10.1128/JCM.00321-10.

5. Bailey L. Infection biology of Chlamydia pneumoniae. Sweden: Umeå University; 2008. 70 p. <https://pdfs.semanticscholar.org/44c8/8eb59ba8022fc28e9de6cd3d3215b7e56df9.pdf>.

6. Choroszy-Król I, Frej-Mądrzak M, Hober M, Sarowska J, Jama-Kmieć A. Infections caused by Chlamydia pneumoniae. *Adv Clin Exp Med.* 2014;23:123-26. <http://www.advances.umed.wroc.pl/pdf/2014/23/1/123.pdf>.

7. Ewig S, Torres A. Is Chlamydia pneumoniae an important pathogen in patients with community-acquired pneumonia? *Eur Respir J.* 2003;21:741-42. doi:10.1183/09031936.03.00023003

8. Saraya T, Kurai D, Nakagaki K, Sasaki Y, Niwa S, Tsukagoshi H, Nunokawa H, Ohkuma K, Tsujimoto N, Hirao S, Wada H, Ishii H, Nakata K, Kimura H, Kozawa K, Takizawa H, Goto H. Novel aspects on the pathogenesis of Mycoplasma pneumoniae and therapeutic implications [Electronic resource]. *Front Microbiol.* 2014;5. [дата обращения: 2019 Май 14]. doi: 10.3389/fmicb.2014.00410.

9. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, Kaplan SL, Mace SE, McCracken GH Jr, Moore MR, St Peter SD, Stockwell JA, Swanson JT. Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Executive summary: the management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011 Oct;53(7):617-30. doi: 10.1093/cid/cir625.

10. Dowell SF, Peeling RW, Boman J, Carlone GM, Fields BS, Guarner J, Hammerschlag MR, Jackson LA, Kuo CC, Maass M, Messmer TO, Talkington DF, Tondella ML, Zaki SR. Standardizing Chlamydia pneumoniae Assays: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention (USA) and the Laboratory Centre for Disease Control (Canada). *Clin Infect Dis.* 2001 Aug;33(4):492-503. <https://doi.org/10.1086/322632>

11. Chang HY, Chang LY, Shao PL, Lee PI, Chen JM, Lee CY, Lu CY, Huang LM. Comparison of real-time polymerase chain

reaction and serological tests for the confirmation of Mycoplasma pneumoniae infection in children with clinical diagnosis of atypical pneumonia. *J Microbiol Immunol Infect.* 2014 Apr;47(2):137-44. doi: 10.1016/j.jmii.2013.03.015.

12. Kostyuk SA, Rudenkova TV, Poluyan OS, Glinkina TV. Metodologiya vyavleniya DNK vozбудitelej hlamidijno-mikoplazmennoj infekcii v mokrote. *Lab Diagnostika. Vostochnaya Yevropa.* 2018;7(4):497-508. (in Russ.).

13. Kulaga OK, Kostyuk SA. Koeffitsient perinatal'noj kontagioznosti urogenital'nyh infekcij. *Med Novosti.* 2007;(14):92-94. (in Russ.).

#### Адрес для корреспонденции

220013, Республика Беларусь,  
г. Минск, ул. П.Бровки, 3 к.3  
Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education  
тел. моб.: +375 33 6320711,  
e-mail: kuklitsk@mail.ru  
Глинкина Татьяна Владимировна.

#### Сведения об авторах

Глинкина Т.В., научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории Белорусской медицинской академии последипломного образования

#### Address for correspondence

3 P.Brovki Street, Building No. 3,  
220013, Minsk, Republic of Belarus,  
Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education  
Mob.: +375 33 6320711,  
E-mail: kuklitsk@mail.ru  
Glinkina Tatsiana Vladimirovna

#### Information about authors

Glinkina T.V., researcher of the Scientific and Research Laboratory of Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education.

Поступила 19.09.2019

УДК [616.98:578.826.6]:615.37-036-07

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ, ДИАГНОСТИРОВАННОЙ НА СТАДИИ ВЫРАЖЕННОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ

Н. В. Матиевская

Учреждение образования

«Гродненский государственный медицинский университет»

г. Гродно, Республика Беларусь

**Цель:** представить особенности течения и исходов ВИЧ-инфекции, диагностированной на стадии выраженной иммуносупрессии.

**Материалы и методы.** 492 пациента, живущих с ВИЧ, исходя из первичного показателя CD4+T-лимфоцитов были разделены на 2 группы: группа 1 — 220 пациентов (CD4+ТЛ менее или равен 350 кл/мкл), группа 2 — 272 пациента (CD4+ТЛ более 350 кл/мкл). Статистический анализ выполнялся с использованием пакета «Statistica», 10.

**Результаты.** Среди пациентов 1-й группы было больше мужчин, чем во 2-й группе: 136 (61,8 %) и 125 (46 %) ( $p < 0,001$ ) соответственно; пациентов, находящихся на 3-й и 4-й клинических стадиях ВИЧ-инфекции — 52,7 и 27,6 % ( $p < 0,05$ ); пациентов на АРТ: 208 (94,5 %) и 148 (54,4 %) ( $p < 0,001$ ) соответственно. Показатели Т-хелперов и ИРИ (иммунорегуляторный индекс) у пациентов группы 2 в динамике наблюдения сохранялись значительно более высокими по сравнению с аналогичными показателями пациентов группы 1. Частота туберкулеза была выше в 1-й группе: 33 (15 %) и 15 (5,5 %) соответственно ( $p < 0,05$ ). В 1-й группе умерли 23 (10,5 %) пациента, во 2-й — 9 (3,3 %) ( $p < 0,003$ ).

**Заключение.** ВИЧ-инфекция на стадии выраженной иммуносупрессии диагностирована у 220 пациентов — 44,7 % (95 % ДИ: 40,4–49,1) случаев. Выраженная иммуносупрессия у пациентов с первично выявленным заболеванием ассоциировалась с наличием 3-й и 4-й клинических стадий ВИЧ-инфекции (OR — 2,9; 95 % ДИ 2,0–4,3), более высокой частотой туберкулеза (OR — 3,02; 95 % ДИ: 1,6–5,7) и летальных исходов (OR — 3,4; 95 % ДИ 1,5–7,5), более медленным приростом Т-хелперов и ИРИ.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, поздняя диагностика, иммуносупрессия, летальность.

**Objective:** to present the features of the course and outcomes of HIV infection diagnosed at the stage of pronounced immunosuppression.

**Material and methods.** Based on the primary CD4 + T-lymphocytes count, 492 patients living with HIV were divided into 2 groups: group 1 — 220 patients (CD4 + TL less than or equal to 350 cells/ $\mu$ l), group 2 — 272 patients (CD4 + TL more than 350 cells/ $\mu$ l). The statistical analysis was performed using the package «Statistica» v.10.

**Results.** Among the patients of the first group there were more men than in the second group: 136 (61.8 %) and 125 (46 %),  $p < 0.001$ , respectively; more patients in HIV clinical stages 3 and 4 — 52.7 % and 27.6 %,  $p < 0.05$ ; more ART patients: 208 (94.5 %) and 148 (54.4 %)  $p < 0.001$ , respectively. The levels of T-helpers and IRI (immunoregulatory index) in the patients of group 2 in the follow-up dynamics remained significantly higher compared with those of the patients of group 1. The incidence of tuberculosis was higher in group 1: 33 (15 %) and 15 (5.5 %), respectively,  $p < 0.05$ . In the first group, 23 (10.5 %) patients died, in the second — 9 (3.3 %),  $p < 0.003$ .

**Conclusion.** HIV-infection at the stage of pronounced immunosuppression was diagnosed in 220 patients — 44.7 % (95 % CI: 40.4–49.1) of the cases. Severe immunosuppression in the primarily diagnosed patients was associated with the presence of HIV clinical stages 3 and 4 (OR — 2.9; 95 % CI: 2.0–4.3), higher incidence rates of tuberculosis (OR — 3.02; 95 % CI: 1.6–5.7) and fatal outcomes (OR — 3.4; 95 % CI: 1.5–7.5), a slower increase in T-helpers and IRI counts.

**Key words:** HIV infection, late diagnosis, immunosuppression, mortality.

**N. V. Matsiyevskaya**

**The Features of the Course and Outcomes of HIV Infection Diagnosed at the Stage of Pronounced Immunosuppression**

**Problemy Zdorov'ya i Ekologii. 2019 Oct-Dec; Vol 62 (4): 16-22**

### **Введение**

ВИЧ-инфекция в настоящее время рассматривается как длительно протекающее хроническое заболевание, требующее проведения регулярного мониторинга и пожизненной антиретровирусной терапии (АРТ). В условиях универсального доступа к АРТ, выдвижения глобальной цели 90-90-90 актуальным вопросом становится диагностика ВИЧ-инфекции на ранней стадии. Наиболее оптимальным является отсутствие у пациента с впервые диагностированной ВИЧ-инфекцией выраженной иммуносупрессии, клинических проявлений оппортунистических инфекций и заболеваний [1, 2].

Во многих странах позднюю диагностику (ПД) ВИЧ-инфекции определяют как наличие СПИД-индикаторных заболеваний и/или уровня CD4+Т-лимфоцитов менее 350 кл/мкл у пациента с впервые диагностированной ВИЧ-инфекцией. Одним из наиболее широко используемых в мире подходов к определению ПД ВИЧ-инфекции является уровень CD4+Т-лимфоцитов менее 350 кл/мкл на момент установления диагноза, что свидетельствует о наличии у пациента выраженной иммуносупрессии независимо от клинических проявлений заболевания [3, 4].

### **Цель работы**

Представить особенности течения и исходов ВИЧ-инфекции, диагностированной на стадии выраженной иммуносупрессии.

### **Материалы и методы**

Представлен ретроспективный анализ клинико-лабораторных показателей 492 пациентов, живущих с ВИЧ, в зависимости от стадии иммуносупрессии на момент диагностики заболевания, которые состояли на учете в консультативно-диспансерном кабинете Гродненской областной инфекционной клинической больницы на 31 декабря 2016 г. Исходя из показателя CD4+Т-лимфоцитов (ТЛ) пациенты

были разделены на 2 группы: группа 1 — 220 пациента, у которых ВИЧ-инфекция была диагностирована на стадии выраженной иммуносупрессии (CD4+ТЛ менее или равен 350 кл/мкл), группа 2 (группа сравнения) — 272 пациента, у которых на момент установления диагноза ВИЧ-инфекции показатель CD4+ТЛ был более 350 кл/мкл. Летальные исходы у пациентов в группах были оценены по состоянию на сентябрь 2019 г.

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета «Statistica», 10. Использован тест Манна-Уитни, отношение шансов, sign test,  $\chi^2$  test (при необходимости с поправкой Йетса). Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (ИКР).

### **Результаты**

Среди 492 пациентов, включенных в исследование, ПД ВИЧ-инфекции на стадии выраженной иммуносупрессии, установлена у 220, что составило 44,7 % (95% ДИ: 40,4–49,1) случаев.

Клиническая характеристика пациентов в группах сравнения представлена в таблице 1.

Как видно из данных таблицы 1, пациенты в группах не различались по возрасту, среди пациентов группы 1 было больше мужчин. Мужской пол ассоциировался с достоверно более высоким шансом диагностики ВИЧ-инфекции на стадии выраженной иммуносупрессии: OR — 1,9 (95 % ДИ 1,3–2,7).

Распределение по клиническим стадиям ВИЧ-инфекции различалось в группах сравнения. Так, несмотря на отсутствие различий в группах в частоте 1-й и 2-й стадий ( $p > 0,05$ ), в 1-й группе пациентов установлена большая частота 3-й и 4-й стадий заболевания. Суммарно частота 3-й и 4-й клинических стадий ВИЧ-инфекции в группе 1 составила — 52,7 %, в группе 2 — 27,6 % ( $p < 0,05$ ). Таким образом, выявление ВИЧ-инфекции на стадии выраженной иммуносупрессии повышало шанс наличия 3-й или 4-й клинической стадии заболевания более, чем в 2 раза: OR — 2,9 (95 % ДИ 2,0–4,3).

Таблица 1 — Клиническая характеристика пациентов в группах наблюдения

Показатель	Группа 1, n = 220	Группа 2, n = 272	p
Возраст, годы, Me (ИКР)	38 (32; 45)	37 (32; 44)	>0,05, M-W UT*
Мужчины, n (%)	136 (61,8 %)	125 (46 %)	<0,001, $\chi^2$ test
Женщины, n (%)	84 (38,2 %)	147 (54 %)	<0,001, $\chi^2$ test
ПИН, n (%)	44 (20 %)	42 (15,4 %)	>0,05, $\chi^2$ test
Стадии ВИЧ-инфекции			
1-я стадия, n (%)	90 (40,9 %)	182 (66,9 %)	>0,05, $\chi^2$ test
2-я стадия, n (%)	14 (6,4 %)	15 (5,5 %)	>0,05, $\chi^2$ test
3-я стадия, n (%)	88 (40,0 %)	62 (22,8 %)	<0,001, $\chi^2$ test
4-я стадия, n (%)	28 (12,7 %)	13 (4,8 %)	<0,015, $\chi^2$ test
Получали АРТ, n (%)	208 (94,5 %)	148 (54,4 %)	<0,001, $\chi^2$ test
Стаж АРТ, месяцы, Me (ИКР)	49,0 (40,0; 60,0)	45 (37; 53)	<0,05, M-W UT

\* M-W UT — тест Манна-Уитни

Большинство пациентов 1-й группы (94,5 %) получали АРТ, что связано с действующими на период анализа нормативными документами по ВИЧ-инфекции в Республике Беларусь, регламентирующими назначение АРТ при показателе CD4+Т-лимфоцитов 350 кл/мкл и менее. В связи с данным обстоятельством доля лиц,

получавших АРТ, во 2-й группе на момент анализа была меньше и составила 54,4 %. Продолжительность получения АРТ была более длительной в 1-й группе пациентов.

Распределение пациентов по длительности наблюдения после установления диагноза ВИЧ-инфекции представлено в таблице 2.

Таблица 2 — Распределение пациентов по длительности наблюдения ВИЧ-инфекции

Срок наблюдения	Группа 1, n = 220	Группа 2, n = 272	p
До 5 лет	132 (60,0 %)	187 (68,8 %)	> 0,05
От 5 до 10 лет	43 (19,5 %)	56 (20,6 %)	> 0,05
Более 10 лет	45 (20,5 %)	29 (10,6 %)	> 0,05
Длительность наблюдения, годы, Me (ИКР)	3 (1; 7)	3 (1; 7)	> 0,05

Как видно из данных таблицы 2, большинство пациентов в группах сравнения находились на диспансерном учете менее 5 лет, в то же время 20,5 % в группе 1 и 10,7 % в группе 2 имели длительность наблюдения ВИЧ-инфекции более 10 лет ( $p > 0,05$ ).

Показатели иммунограммы — содержание CD4+ТЛ, CD8+ТЛ, иммунорегуляторный индекс (ИРИ) — соотношение CD4+ТЛ/CD8+ТЛ у пациентов на момент установления диагноза ВИЧ-инфекции и в динамике наблюдения на 2016 г. представлены в таблице 3.

Как видно из данных таблицы 3, несмотря на то, что первичные показатели иммунограммы (при взятии пациента на учет по ВИЧ-инфекции) были значительно ниже у пациентов группы 1 при сравнении с группой 2, установлено достоверное увеличение всех анализируемых показателей иммунограммы в группе 1 в динамике наблюдения к 2016 г., что связано с частичным восстановлением Т-клеточного иммунитета на фоне проводимой АРТ. В то же время показатели Т-хелперов и ИРИ у пациентов группы 2 в динамике наблюдения (на 2016 г.) сохранялись значительно более высокими по сравнению с пациентами

группы 1. Показатели иммунограммы у пациентов 2-й группы на момент установления диагноза и в динамике наблюдения значительно не различались. Таким образом, несмотря на частичное восстановление Т-клеточного иммунитета на фоне проводимой АРТ, прирост Т-хелперов и ИРИ был более медленным в 1-й группе пациентов по сравнению со 2-й группой.

Показатели вирусной нагрузки ВИЧ (ВН ВИЧ) на момент установления диагноза были определены у 103 пациентов 1-й группы и 130 — во 2-й. Установлено, что показатели ВН ВИЧ были выше в 1-й группе пациентов по сравнению со 2-й, Me (ИКР): 5000 (< 500; 64000) коп./мл и 1900 (< 500; 17000) коп./мл соответственно ( $p < 0,05$ ). Неопределяемый уровень ВН (менее 500 коп./мл) был установлен у 40 (37,7 %) пациентов в 1-й группе и 53 (41 %) — во 2-й ( $p > 0,05$ ).

Частота серологических маркеров гепатита С и В (анти-HCV и HBsAg), различных форм туберкулеза (ТВ) у пациентов в группах представлена в таблице 4.

Как видно из данных таблицы 4, частота обнаружения маркеров парентеральных гепатитов была сравнимой в группах пациентов ( $p > 0,05$ ).

Таблица 3 — Показатели иммунограммы пациентов в группах сравнения на момент установления диагноза и в динамике наблюдения ВИЧ-инфекции

Показатель, Ме (ИКР)	Группа 1, n = 220		Группа 2, n = 272	
	первичные данные	данные на 2016 г.	первичные данные	данные на 2016 г.
CD4+T-лимфоциты (%)	15,1 (9; 20,9)*	20 (13; 27)**	28 (22; 35)	29 (23; 36)♦
CD4+T-лимфоциты (кл/мкл)	204 (109; 221)*	331 (186; 519)**	562 (451; 680,5)	558 (393; 743)♦
CD8+T-лимфоциты (%)	58 (49; 66,2)*	49 (40; 60)**	46 (38,0; 54)	45 (37; 53)♦
CD8+T-лимфоциты (кл/мкл)	669,4 (398,5; 1090,9)*	803,4 (604,4; 1120,9)**	907 (638,6; 1249,7)	857,5 (655,3; 1137,2)
CD4+/CD8+	0,2 (0,1; 0,4)*	0,4 (0,2; 0,7)**	0,6 (0,4; 0,9)	0,7 (0,4; 1,0)

\* —  $p < 0,05$ , тест Манна-Уитни при сравнении с первичными данными пациентов группы 2; \*\* —  $p < 0,05$ , sign test при сравнении показателей внутри группы 1; ♦ —  $p < 0,05$ , тест Манна-Уитни при сравнении с данными пациентов группы 1 на 2016 г.

Таблица 4 — Частота серологических маркеров гепатита С, В и туберкулеза в группах пациентов

Показатель	Группа 1, n = 220	Группа 2, n = 272	p*
Анти-HCV+, n (%)	77 (35 %)	81 (29,8 %)	> 0,05
HBsAg+, n (%)	2 (0,9 %)	1 (0,4 %)	> 0,05
Анти-HCV+HBsAg+, n (%)	7 (3,2 %)	2 (0,8 %)	> 0,05
Туберкулез (ТВ), всего, n (%)	33 (15 %)	15 (5,5 %)	< 0,05
Инфильтративный ТВ легких, n (%)	15 (6,8 %)	8 (2,9 %)	> 0,05
Очаговый ТВ легких, n (%)	9 (4,1 %)	5 (1,8 %)	> 0,05
Диссеминированный ТВ легких, n (%)	5 (2,3 %)	1 (0,4 %)	> 0,05
Внелегочный ТВ, n (%)	4 (1,8 %)	1 (0,4 %)	> 0,05

\* —  $\chi^2$  test

Туберкулез продолжает сохранять лидирующую позицию среди причин смерти ВИЧ-инфицированных пациентов в странах Центральной и Восточной Европы и Азии. Суммарно частота всех форм туберкулеза была выше в группе 1 более чем в 2 раза по сравнению с группой 2 ( $p < 0,05$ ). Данные результаты закономерны, так как иммуносупрессия пациентов 1-й группы предрасполагала к более частому возникновению и тяжелому течению туберкулеза. Так, шанс возникновения туберкулеза у пациентов группы 1 был более чем в 3 раза выше по сравнению с пациентами группы 2: OR — 3,02 (95 % ДИ: 1,6–5,7).

Достоверных отличий в группах по частоте инфильтративного, очагового, диссеминированного туберкулеза легких не установлено.

При анализе частоты летальных исходов ВИЧ-инфицированных пациентов по состоянию на сентябрь 2019 было выявлено, что в 1-й группе умерли 23 (10,5 %) пациента, во 2-й — 9 (3,3 %) ( $p < 0,003$ ,  $\chi^2$  test с поправкой Йетса). Таким образом, диагностика ВИЧ-инфекции на стадии выраженной иммуносупрессии увеличивала шансы летального исхода заболевания в 3,4 раза: OR — 3,4 (95 % ДИ 1,5–7,5). Установлено, что частота СПИД-ассоциированных причин летальности составила в группе 1 — 4,5 % (10 из 220), в группе 2 — 1,1 % (3 из 272) ( $p < 0,04$ ,  $\chi^2$  test с поправкой Йетса).

СПИД-ассоциированные причины летальности пациентов группы 1 были представлены

тяжелыми рецидивирующими бактериальными пневмониями — 4 случая, туберкулез — 1 случай, диссеминированным атипичным микотуберкулезом — 1, СПИД-ассоциированной хакексией на фоне полиорганной недостаточности — 3, дилатационной кардиомиопатией — 1.

В группе 2 СПИД-ассоциированные причины летальности были представлены саркомой Капоши — 1, токсоплазмозом головного мозга — 1 случай, тяжелой бактериальной пневмонией — 1. При этом все указанные пациенты имели низкую приверженность к АРТ, в 2 случаях злоупотребляли алкоголем.

Причины летальности, не связанные со СПИДом, составили 12 случаев в группе 1 (5,9 %), среди них были: суицид — 1, декомпенсированный цирроз печени — 5, острый коронарный синдром — 4, онкозаболевания — 2. В 1 случае причина смерти пациента в группе 1 осталась неустановленной.

В группе 2 причины летальности, не связанные со СПИДом, составили 6 (2,2 %) случаев, среди них были: отравления — 2, декомпенсированный цирроз печени — 2, острый коронарный синдром — 2.

Причинами поздней диагностики на манифестных стадиях заболевания часто были связаны с отсутствием должной настороженности врачей общей практики и узких специалистов в отношении ВИЧ-инфекции. Данные факты иллюстрирует клиническое наблюдение.

Пациентка ВИЧ+, 37 лет. Муж умер от тяжелой пневмонии (со слов пациентки) несколько лет назад. ВИЧ-статус мужа не известен. Предположительный путь инфицирования — половой, гетеросексуальные контакты. Заболела в январе 2017 г.: появилась лихорадка, выраженное снижение массы тела, слабость, кашель, одышка в покое, увеличение всех групп лимфатических узлов, печени и селезенки, обильное потоотделение. В течение 8 месяцев обследовалась и лечилась в амбулаторных и стационарных учреждениях у врачей различных специальностей: терапевта, гематолога, онколога, фтизиатров. Обследование на ВИЧ-инфекцию выполнено в сентябре 2017 года. В тяжелом состоянии пациентка была госпитализирована в отделение интенсивной терапии и реанимации областной инфекционной больницы. Установлена ВИЧ-инфекция, 4-я клиническая стадия, тяжелый иммунодефицит ( $CD4-54$  кл/мл), дефицит массы тела более 10 %. Получала лечение по поводу пневмоцистной пневмонии, лабораторно подтвержденного диссеминированного атипичного микобактериоза, тяжелой анемии смешанной этиологии. Пациентка лечилась в инфекционном стационаре 30 дней, из них 10 — в отделении интенсивной терапии и реанимации. Выписана с клиническим улучшением, за время лечения получала дорогостоящее лечение: препараты крови, антибактериальные, противогрибковые препараты, антиретровирусную терапию и другие.

### **Обсуждение**

Проблема поздней диагностики ВИЧ-инфекции актуальна в настоящее время во многих странах и регионах мира. Так, по данным ВОЗ, в 2016 г. количество новых случаев ВИЧ-инфекции с показателем  $CD4+T$ -лимфоцитов менее 350 кл/мкл в Европейском регионе в целом составил 55,1 %, в Западно-Европейском — 47,4 %, в Центральном-Европейском — 49,1 %, в Восточно-Европейском — 55,6 % [1]. В ретроспективном исследовании (Франция), в которое были включены пациенты с впервые диагностированной ВИЧ-инфекцией в 2014–2015 гг., среди 1421 нового случая ВИЧ-инфекции у 44 % пациентов диагноз был установлен на поздних стадиях заболевания ( $CD4+T$ -лимфоцитов менее 350 кл/мкл). Поздние стадии ВИЧ-инфекции ( $CD4 < 350$ ) на момент диагностики заболевания были отмечены у 53,2 % пациентов. По данным авторов, группами риска поздней диагностики ВИЧ-инфекции были следующие пациенты: гетеросексуалы, а также те, кто ранее не обследовался на ВИЧ-инфекцию [3].

По данным исследования, выполненного в Швейцарии, из 1366 вновь диагностированных ВИЧ-инфицированных пациентов в 2009–2012 гг.,

включенных в Swiss HIV Cohort Study (SHCS), поздняя диагностика ВИЧ-инфекции отмечена в среднем в 49,8 % случаев, с вариациями от 44,4 % в Цюрихе до 58,6 % — в Базеле [4].

По данным Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study (COHERE), среди 84524 HIV-инфицированных пациентов из 23 европейских стран, диагностированных с 2000 по 2011 гг., поздняя диагностика ВИЧ-инфекции установлена у 53,8 %. Наиболее значимыми факторами, связанными с поздней диагностикой заболевания, в данном исследовании названы пожилой возраст пациентов и неевропейское происхождение [2].

В представленном исследовании частота поздно диагностированных случаев ВИЧ-инфекции составила 44,7 % (95% ДИ: 40,4–49,1), что согласуется с приведенными выше данными других авторов.

ПД ВИЧ-инфекции ассоциируется с ростом заболеваемости, летальности, инвалидизации пациентов. Пациенты, у которых заболевание выявлено на стадии выраженной иммуносупрессии, как правило, имеют высокий уровень вирусной нагрузки ВИЧ (ВН ВИЧ), что повышает их роль как источников ВИЧ-инфекции при половых и других путях передачи. Назначение антиретровирусной терапии на фоне манифестации тяжелых оппортунистических инфекций сопряжено с рядом проблем, включая риск возникновения синдрома восстановления иммунной системы. Пациенты, впервые диагностированные на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, практически с первых дней наблюдения получают значительную медикаментозную нагрузку. Это связано с необходимостью назначения им одновременно комбинации трех и более антиретровирусных лекарственных средств, препаратов для лечения и профилактики оппортунистических заболеваний, что приводит к полипрагмазии, риску нежелательных лекарственных взаимодействий. В условиях полипрагмазии у пациентов нередко возникает нарушение приверженности к лечению, и как следствие, формирование резистентности ВИЧ к используемым антиретровирусным препаратам. Таким образом, поздняя диагностика ВИЧ-инфекции ложится тяжелым бременем не только на конкретного пациента, но и на систему здравоохранения и общества в целом [4–7].

Представленные результаты свидетельствуют, что ВИЧ-инфицированные пациенты, диагностированные на стадии выраженной иммуносупрессии, несмотря на высокую частоту получения АРТ, в динамике наблюдения сохраняли более низкие показатели Т-хелперов и ИРИ по сравнению с пациентами 2-й группы, что свидетельствует о более слабом иммуноло-

гическом ответе на АРТ при назначении терапии на стадии выраженной иммуносупрессии.

Закономерным является более высокая частота манифестных стадий ВИЧ-инфекции у пациентов группы 1, а также более высокая частота туберкулеза и летальных исходов ВИЧ-инфекции. Обращает на себя внимание достоверно более высокая частота СПИД-ассоциированной летальности в группе пациентов, диагностированных на стадии выраженной иммуносупрессии.

Одним из важнейших аспектов своевременной диагностики ВИЧ-инфекции является дальнейшее обучение врачей всех специальностей по вопросам клинических, лабораторных проявлений и диагностики ВИЧ-инфекции. Отсутствие должной настороженности у врачей приводит к тому, что пациенты с неустановленным ВИЧ-статусом могут длительно и безуспешно обследоваться и лечиться у врачей разных специальностей, что продемонстрировано в представленном клиническом случае, а также в работах других авторов [8, 9, 10]. В связи с этим поиск наиболее информативных ВИЧ-индикаторных состояний у пациентов с недиагностированной ВИЧ-инфекцией позволил определить 10 наиболее информативных, при которых частота выявления ВИЧ-инфекции достигает более 0,1 %. При этом наиболее информативным индикатором был признан инфекционный мононуклеоз [11].

### Заключение

Поздняя диагностика ВИЧ-инфекции на стадии выраженной иммуносупрессии установлена у 44,7 % (95% ДИ: 40,4–49,1) пациентов. Среди ВИЧ-инфицированных пациентов, диагностированных на стадии выраженной иммуносупрессии, было больше мужчин, чем женщин. Выраженная иммуносупрессия у пациентов с первично выявленным заболеванием ассоциировалась с наличием 3-й и 4-й клинических стадий ВИЧ-инфекции (OR — 2,9; 95 % ДИ 2,0–4,3), более высокой вирусной нагрузкой ВИЧ, высокой частотой туберкулеза (OR — 3,02; 95 % ДИ: 1,6–5,7) и летальных исходов (OR — 3,4; 95 % ДИ 1,5–7,5). Раннее назначение АРТ пациентам с выраженной иммуносупрессией ассоциируется с восстановлением Т-клеточного иммунитета за счет достоверного увеличения содержания CD4+Т-лимфоцитов и ИРИ, при этом иммунологический ответ на АРТ остается более слабым по сравнению с пациентами без выраженной иммуносупрессии. Необходимо дальнейшая разработка мер, направленных на повышение качества диагностики ВИЧ-инфекции на ранних стадиях заболевания.

### ЛИТЕРАТУРА

1. HIV/AIDS surveillance in Europe 2017 - 2016 data [Electronic resource]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hiv-aids-surveillance-europe-2017-2016-data>.

2. Cuzin L, Yazdanpanah Y, Huleux T, Cotte L, Pugliese P, Allavena C et al. Dat'AIDS Study Group No relationship between late HIV diagnosis and social deprivation in newly diagnosed patients in France. *HIV Med.* 2018;Mar;19(3):238-42. doi: 10.1111/hiv.12545. Epub 2017 Aug 18.

3. Noble G, Okpo E, Tonna I, & Fielding S. Factors associated with late HIV diagnosis in North-East Scotland: a six-year retrospective study. *Public Health.* 2016;139:36-43. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2016.06.007>.

4. Darling KEA., Hachfel A, Cavassini M, Kirk O, Furrer H, Wandeler G. Late presentation to HIV care despite good access to health services: current epidemiological trends and how to do better. *Swiss Med Wkly.* 2016;146:w14348. doi:10.4414/sm.w.2016.14348.

5. Celesia BM., Castronuovo D, Pinzone MR., Bellissimo F, Mughini MT, Lupo G, et al. Late presentation of HIV infection: predictors of delayed diagnosis and survival in Eastern Sicily. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2013;17:2218-24.

6. Mocroft A, Lundgren JD, Sabin ML, Monforte A, Brockmeyer N, Casabona J, et al. Risk factors and outcomes for late presentation for HIV-positive persons in Europe: results from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study (COHERE). *PLoS Med.* 2013;10:e1001510.

7. Fuster-Ruiz de Apodaca MJ., Molerob F, Nouvilasb E, Arzob P, Dalmau D. Determinants of late diagnosis of HIV infection in Spain. *Psychosocial Intervention.* 2014;23:177-85.

8. MacCarthy S, Brignol S, Reddy M, Nunn A, Dourado I. Making the invisible, visible: a cross-sectional study of late presentation to HIV/AIDS services among men who have sex with men from a large urban center of Brazil. *BMC Public Health.* 2014;14:1313. doi: 10.1186/1471-2458-14-1313.

9. Панкова ЕД., Никульшина ЛЛ. Поздняя диагностика ВИЧ-инфекции у молодого пациента. Клинический случай. *Вестник СМУС74.* 2018;2(21). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pozdnyaya-diagnostika-vich-infektsii-u-molodogo-patsienta-klinicheskii-sluchay>.

10. Матиевская НВ. Ко-инфекция ВИЧ/ВГС: этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение: монография. Гродно, Беларусь: ГрГМУ; 2013. 352 с.

11. Raben D, Sullivan AK, Mocroft A, Kutsyna G, Hadziosmanović V, Vassilenko A, Chkhartsvili N, Mitsura V. et al. Improving the evidence for indicator condition guided HIV testing in Europe: results from the HIDES II study – 2012-2015 *PLoS One.* 2019;14(8): e0220108. doi: 10.1371/journal.pone.0220108.

### REFERENCES

1. HIV/AIDS surveillance in Europe 2017 - 2016 data [Electronic resource]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hiv-aids-surveillance-europe-2017-2016-data>.

2. Cuzin L, Yazdanpanah Y, Huleux T, Cotte L, Pugliese P, Allavena C et al. Dat'AIDS Study Group No relationship between late HIV diagnosis and social deprivation in newly diagnosed patients in France. *HIV Med.* 2018;Mar;19(3):238-42. doi: 10.1111/hiv.12545. Epub 2017 Aug 18.

3. Noble G, Okpo E, Tonna I, & Fielding S. Factors associated with late HIV diagnosis in North-East Scotland: a six-year retrospective study. *Public Health.* 2016;139:36-43. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2016.06.007>.

4. Darling KEA., Hachfel A, Cavassini M, Kirk O, Furrer H, Wandeler G. Late presentation to HIV care despite good access to health services: current epidemiological trends and how to do better. *Swiss Med Wkly.* 2016;146:w14348. doi:10.4414/sm.w.2016.14348.

5. Celesia BM., Castronuovo D, Pinzone MR., Bellissimo F, Mughini MT, Lupo G, et al. Late presentation of HIV infection: predictors of delayed diagnosis and survival in Eastern Sicily. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2013;17:2218-24.

6. Mocroft A, Lundgren JD, Sabin ML, Monforte A, Brockmeyer N, Casabona J, et al. Risk factors and outcomes for late presentation for HIV-positive persons in Europe: results from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study (COHERE). *PLoS Med.* 2013;10:e1001510.

7. Fuster-Ruiz de Apodaca MJ., Molerob F, Nouvilasb E, Arzob P, Dalmau D. Determinants of late diagnosis of HIV infection in Spain. *Psychosocial Intervention.* 2014;23:177-85.

8. MacCarthy S, Brignol S, Reddy M, Nunn A, Dourado I. Making the invisible, visible: a cross-sectional study of late presentation to HIV/AIDS services among men who have sex with men from a large urban center of Brazil. *BMC Public Health.* 2014;14:1313. doi: 10.1186/1471-2458-14-1313.

9. Pankova ED., Nikul'shina LL. Pozdnyaya diagnostika VICH-infektsii u molodogo patsienta. Klinicheskiy sluchay. Vestnik SMUS74. 2018;2(21). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pozdnyaya-diagnostika-vich-infektsii-u-molodogo-patsienta-klinicheskiy-sluchay>. (in Russ.)

10. Matievskaya NV. Ko-infektsiya VICH/VGS: etiologiya, epidemiologiya, patogenez, klinika, diagnostika, lechenie: monografiya. Grodno, Belarus: GrGMU; 2013. 352 p. (in Russ.)

11. Raben D, Sullivan AK, Mocroft A, Kutsyna G, Hadziosmanović V, Vassilenko A, Chkhartsvili N, Mitsura V. et al. Improving the evidence for indicator condition guided HIV testing in Europe: results from the HIDES II study – 2012–2015 *PLoS One*. 2019;14(8): e0220108. doi: 10.1371/journal.pone.0220108.

#### Адрес для корреспонденции

230009, Республика Беларусь,  
г. Гродно, ул. Горького, 80  
Учреждение образования «Гродненский государственный  
медицинский университет», кафедра инфекционных болезней.  
Тел./факс: (0152) 43-53-01  
Тел. моб.: +375 295804208,

e-mail: natamati@mail.ru

Матиевская Наталья Васильевна

#### Сведения об авторах

Матиевская Н.В., д.м.н., доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней Учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

#### Address for correspondence

80 Gorkogo Street, 230009,  
Grodno, Republic of Belarus,  
Grodno State Medical University  
Tel./fax: (0152) 43-53-01  
Mob.: +375 295804208,  
E-mail: natamati@mail.ru  
Matsiyenskaya Natallia Vasileuna.

#### Information about authors

Matsiyenskaya N.V., MD, PhD, Head of the Department of Infectious Diseases of the educational institution «Grodno State Medical University».

Поступила 28.10.2019

УДК 616.36-004

## АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИХ ВСКРЫТИЙ ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ ЗА 2015–2018 ГОДЫ

В. М. Мицура<sup>1</sup>, А. Г. Скуратов<sup>1</sup>, В. А. Саварина<sup>1</sup>, Д. В. Терешков<sup>2</sup>, А. А. Поддубный<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Учреждение здравоохранения

«Гомельская областная клиническая инфекционная больница»

г. Гомель, Республика Беларусь

**Цель:** проанализировать структуру летальности пациентов с циррозом печени за 2015–2018 годы в городе Гомеле.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный когортный анализ 130 заключений патологоанатомических вскрытий пациентов с циррозом печени по данным отделения Гомельского областного патологоанатомического бюро на базе Гомельской областной инфекционной клинической больницы, Гомельской городской клинической больницы № 3 и Гомельской городской клинической больницы № 2 за 2015–2018 гг. Была проанализирована возрастная и половая структура пациентов, этиология и причина смерти. Данные заносились и анализировались в MS Excel, 2010.

**Результаты.** Наиболее часто пациенты с циррозом умирают в возрасте 50–59 лет, причиной смерти обычно выступают гепаторенальный синдром, желудочно-кишечное кровотечение и острая постгеморрагическая анемия. Невирусные гепатиты как причина цирроза имеют небольшой перевес (61,5 %) над гепатитами вирусной этиологии, при этом для более трети циррозов (38,5 %) этиология не установлена. Большинство умерших (67,7 %) были трудоспособного возраста, чаще мужского пола (56,2 %). Более трети пациентов (38,5 %) имели алкогольную зависимость, однако только у 11,5 % в диагнозе была отражена алкогольная этиология цирроза.

**Заключение.** Таким образом, цирроз печени по-прежнему остается социально значимой проблемой, касающейся людей молодого трудоспособного возраста. Сохраняется тенденция недооценки алкогольной этиологии циррозов, а также неуточненности этиологии значительной части выявленных случаев цирроза.

**Ключевые слова:** цирроз печени, гепатит, алкоголизм, коморбидность.

**Objective:** to analyze the mortality structure of patients with liver cirrhosis over 2015–2018 in Gomel.

**Material and methods.** A retrospective cohort analysis of 130 findings of postmortem autopsy of patients with liver cirrhosis has been performed (data of the departments of Gomel Regional Pathology Bureau at Gomel Regional Infectious Clinical Hospital, Gomel City Clinical Hospital No. 3 and Gomel City Clinical Hospital No. 2, 2015–2018). The age and gender structure of the patients, etiology and cause of death were analyzed. The data were entered and analyzed in MS Excel, 2010.

**Results.** Most frequently, the patients with cirrhosis die at 50–59 and usually of hepatorenal syndrome (HRS), gastrointestinal bleeding, and acute posthemorrhagic anemia. Non-viral hepatitis as a cause of cirrhosis is more prevalent (61.5 %) than viral hepatitis, while the etiology for more than a third of the cirrhosis cases (38.5 %) is not determined. Most of the patients who died were of the working age (67.7 %) and mainly males (56.2 %). More than a third of the patients (38.5 %) had been dependent on alcohol, while only 11.5 % patients had been diagnosed with alcohol related cirrhosis.