

ОЦЕНКА ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА КАПЛАНА–МАЙЕРА

УДК 616.155:612.017

Поступила 26.04.2011 г.



Г.Р. Хасанова, к.м.н., доцент кафедры детских инфекций¹;
В.А. Анохин, д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских инфекций¹;
А.А. Абросимова, аспирант кафедры детских инфекций¹;
Ф.И. Нагимова, зам. главного врача²

¹Казанский государственный медицинский университет, Казань;

²Республиканский центр по борьбе и профилактике СПИД и инфекционными заболеваниями МЗ РТ, Казань

Цель исследования — оценка вероятности развития анемии у больных ВИЧ-инфекцией с клиническими и/или лабораторными признаками выраженной иммуносупрессии.

Материалы и методы. Проведено историческое исследование когорты (n=291) ВИЧ-инфицированных пациентов с использованием метода анализа «бессобытийной выживаемости» Каплана–Майера (мониторимое событие — анемия). В качестве «точки отсчета» выбрано время диагностирования IV (фазы а, б или в) клинической стадии ВИЧ-инфекции и/или снижение уровня CD4⁺ клеток ниже 200 в 1 мкл.

Заключение. Установлена высокая вероятность развития анемии у больных СПИДом, что делает очевидным необходимость контроля показателей красной крови для своевременной диагностики и коррекции анемии.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, СПИД, анемия, анализ «бессобытийной выживаемости», метод Каплана–Майера.

English

The assessment of probability of anaemia development in patients with HIV infection using Kaplan–Meier survival analysis

G.R. Khasanova, PhD, Associate Professor, the Department of Pediatric Infections¹;

V.A. Anokhin, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Pediatric Infections¹;

A.A. Abrosimova, Postgraduate, the Department of Pediatric Infections¹;

F.I. Nagimova, Deputy Chief Physician²

¹Kazan State Medical University, Kazan;

²Republic Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Ministry of Public Health of the Republic of Tatarstan, Kazan

The aim of the investigation is to assess the probability of anaemia development in HIV patients with clinical and/or laboratory signs of marked immunological suppression.

Materials and Methods. There was carried out historical research of cohort (n=291) of HIV patients using Kaplan–Meier analysis of event free survival (the monitored event — anaemia). As starting point there was chosen diagnostic time of IV (a, b or and/or v phases) clinical stage of HIV infection and/or the decrease of CD4⁺ cell level below 200 in 1 mL.

Conclusion. There has been stated high probability of anaemia development in patients with AIDS, that proves the necessity to control erythrocytes for early diagnosis and correction of anaemia.

Key words: HIV infection, AIDS, anaemia, analysis of event free survival, Kaplan–Meier survival analysis.

Анемия является частым спутником ВИЧ-инфекции, оказывающим влияние не только на качество жизни больных [1, 2], но и на ее продолжительность [3–5]. Распространенность анемии зависит от стадии заболевания и варьирует, по разным данным, от 30% у

пациентов на бессимптомной стадии заболевания до 80–90% у больных на стадии СПИДа [6, 7]. Частота ее регистрации в ВИЧ-популяции неодинакова в разных географических регионах и зависит от особенностей эпидемии, уровня жизни населения, характера пита-

Для контактов: Хасанова Гульшат Рашатовна, тел. раб. 8(843)267-80-06; e-mail: gulshatra@mail.ru

ния, национальных традиций, доступности антиретровирусной терапии (АРВТ) и т.п. [6–8]. Определенную роль в этом процессе играет и спектр характерных для данной территории сопутствующих и оппортунистических инфекций [3, 7, 9, 10].

Цель исследования — оценка вероятности развития анемии у больных ВИЧ-инфекцией с клиническими и/или лабораторными признаками выраженной иммуносупрессии (т.е. находящихся на стадии СПИДа).

Материалы и методы. Выполнено историческое исследование когорты. Проведен анализ диспансерных карт 842 пациентов старше 14 лет, состоявших на диспансерном учете в РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ в период с 2001 по 2009 г. с диагнозом «ВИЧ-инфекция». В качестве точки отсчета (точки «входа» в исследование) нами выбран момент диагностики IV (фазы а, б или в) клинической стадии ВИЧ-инфекции (по классификации В.И. Покровского, 2001) и/или снижение уровня CD4⁺ клеток ниже 200 в 1 мкл. Из исследуемой группы исключены 369 человек по причине «недостаточного обследования» (требовалось как минимум двукратное лабораторное обследование в течение года с момента диагностики стадии СПИДа), а также 182 пациента, уже страдавших анемией на момент диагностики СПИДа. В конечном итоге критериям включения в исследование соответствовал 291 пациент (см. таблицу).

Диагноз «анемия» устанавливали согласно критери-

ям ВОЗ — при снижении концентрации гемоглобина до уровня менее 120 г/л для женщин и менее 130 г/л — для мужчин [11].

Для оценки вероятности развития анемии использовался метод анализа «бессобытийной выживаемости» (времени наступления события) Каплана–Майера. Метод позволяет отразить не только выживание и смерть пациентов, но и описать любой исход, дихотомичный по своему характеру [12]. Пациент считался «цензурированным» (выпавшим из поля зрения исследователя) при перерыве в лабораторном обследовании более 18 мес.

Точность полученных величин выживаемости оценивалась по формуле Гринвуда путем вычисления стандартной ошибки с последующим определением 95% доверительного интервала для каждого момента выбывания из статистической совокупности. Обработка данных проводилась с помощью пакета программ Microsoft Office Excel 2007 и Statistica 7.0.

Результаты и обсуждение. Из 291 анализируемого наблюдения 147 (50,5%) были полными, а 144 (49,5%) — цензурированными. Под вероятностью дожития (выживаемости) в нашем исследовании понималась возможность для каждого из пациентов прожить до определенного момента без развития анемии, т.е. рассматривалась так называемая свобода от наступления ожидаемого события — анемии. По сути, оценивалось время наступления в жизни пациента такого события, как анемия, вне всякой связи с продолжительностью жизни самого человека. Обобщенный цифровой показатель, используемый в нашем наблюдении, — медиана выживания. Она соответствует тому отрезку времени, который пережила половина больных без развития анемии. Для исследуемой группы медиана составила 517 дней (1 год 152 дня) (рис. 1).

Полученные данные демонстрируют высокую вероятность развития анемии у больных ВИЧ-инфекцией на стадии СПИДа. Аналогичное исследование было проведено нами ранее и включало 410 пациентов на различных стадиях инфекционного процесса. В качестве «точки входа» в исследование был выбран момент диагностики самой ВИЧ-инфекции. Медиана развития анемии для данной группы составила 1616 дней (4 года 156 дней) [13]. Таким образом, «вступление» больного в исследование в стадии СПИДа ассоциируется с большей вероятностью развития анемии в сравнении с общей популяцией ВИЧ-инфицированных пациентов.

Для оценки возможного влияния отдельных факторов на изучаемый процесс проведено сравнение показателей у различных групп пациентов. Логранговый тест, оценивающий различия по всему временному интервалу, не показал статистически значимых различий в сроках развития анемии у лиц, получающих и не получающих антиретровирусную терапию ($p=0,187$).

Выявлены различия между кривыми Каплана–Майера у мужчин и женщин ($p=0,043$). Медиана для женщин составила 273 дня, для мужчин — 700 (рис. 2).

При сравнении показателей групп, сформированных по принципу наличия или отсутствия того или иного оп-

Характеристика исследуемой группы (n=291)

| Характеристика | Абс. число | % |
|--|------------|------|
| Пол: | | |
| женский | 85 | 29,2 |
| мужской | 206 | 70,8 |
| Возраст, лет: | | |
| 20–40 лет | 253 | 86,9 |
| старше 40 лет | 38 | 13,1 |
| Путь заражения: | | |
| парентеральный | 178 | 61,1 |
| половой | 90 | 30,9 |
| не установлен | 23 | 8,0 |
| Уровень CD4 лимфоцитов, кл./мкл: | | |
| более 500 | 18 | 6,2 |
| 200–500 | 110 | 37,8 |
| менее 200 | 163 | 56,0 |
| Вторичные заболевания, имеющиеся на момент «входа в исследование»: | | |
| туберкулез | 41 | 14,0 |
| волосистая лейкоплакия | 61 | 21,0 |
| кандидоз | 116 | 40,0 |
| Стадия ВИЧ-инфекции по классификации В.И. Покровского (2001) | | |
| III | 69 | 23,7 |
| IVa | 138 | 47,4 |
| IVб, IVв | 84 | 28,9 |
| Получали АРВТ, в том числе*: | | |
| схемы, включающие зидовудин или ставудин | 176 | 60,5 |
| схемы без зидовудина или ставудина | 22 | 7,6 |

* — включены пациенты, которые начали получать АРВТ в течение 1 мес после диагностики стадии СПИДа.

портунистического заболевания (туберкулеза, волосистой лейкоплакии языка, кандидоза), значимое различие ($p=0,036$) установлено лишь для пациентов с волосистой лейкоплакией языка. Медиана в этом случае составила 230 против 657 дней в контроле. Аналогичные сопоставления в группах пациентов с туберкулезом и кандидозом статистически значимых различий не выявили ($p=0,847$ и $p=0,556$ соответственно).

Таким образом, проведенное исследование установило высокую вероятность развития анемии у пациентов с клиническими и лабораторными признаками выраженной иммуносупрессии. У половины пациентов анемия развивается уже через 1 год 157 дней после диагностики стадии СПИДа. Использование метода Каплана–Майера считается наиболее удачным в исследованиях заболеваемости в так называемой нестабильной популяции. Применительно к изучаемому контингенту именно эта «нестабильность» популяции ВИЧ-инфицированных и скрывает истинные масштабы анемии. Методика, на наш взгляд, позволяет оценить вероятность развития изучаемого явления, максимально приближенную к реальной. Установленная нами большая частота анемии у женщин (в сравнении с мужчинами) связана, по-видимому, с дефицитом железа из-за повышенного его потребления в процессе беременности, кровопотерь в родах и при менструациях [14]. Интересно, что назначение АРВТ, как выяснилось, не увеличивает частоту анемии у больных СПИДом, несмотря на то, что большинство пациентов получали зидовудин и/или ставудин — токсичные для костного мозга препараты, способные самостоятельно вызвать анемию у больных.

Сравнение с ранее проведенными исследованиями показало, что наличие вторичных заболеваний и лабораторных признаков глубокой иммуносупрессии в клинике заболевания ассоциируется с ранней и динамично развивающейся анемией [12]. Мы не исключаем, что увеличение риска ее развития с усугублением иммуносупрессии у ряда больных может быть связано с оппортунистическими инфекциями. Отсутствие достоверных различий показателей в группах больных туберкулезом и кандидозом в сравнении с контролем может быть объяснено тем, что многие больные оппортунистическими инфекциями к моменту диагностики СПИДа уже страдали анемией и, со-

ответственно, в исследуемую группу не вошли. Кроме того, все пациенты с вышеуказанными инфекциями начинали лечение сразу после постановки диагноза, что, очевидно, уменьшало системный воспалительный ответ, способствующий, как известно, развитию анемии при хроническом заболевании. И только волосистая лейкоплакия языка — заболевание, вызванное вирусом Эпштейна–Барр, этиотропная терапия которого не разработана, приводила в нашем случае к достоверно быстрому развитию анемии.

Заключение. Медиана выживания без развития анемии для больных СПИДом составила 517 дней.

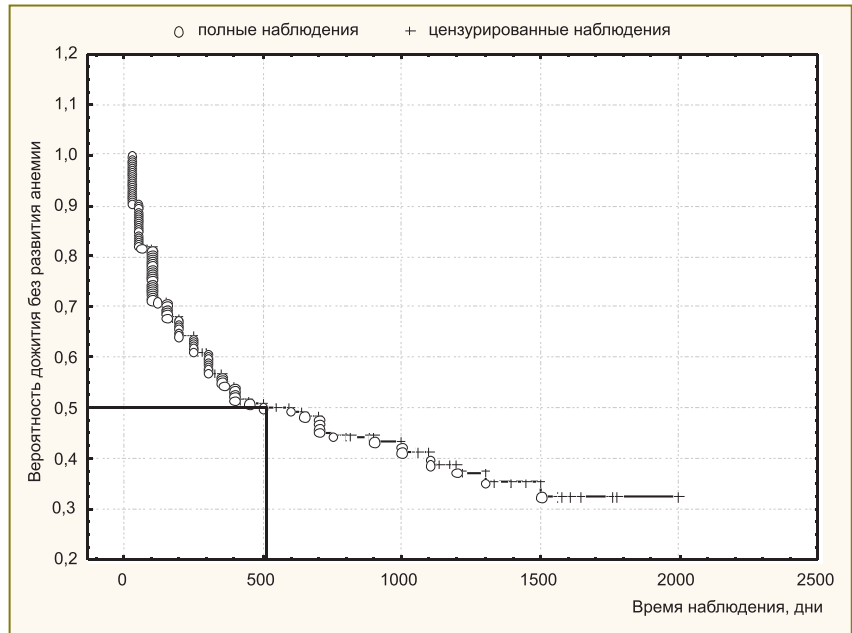


Рис. 1. Кумулятивная вероятность дожития больных без развития анемии ($n=291$)

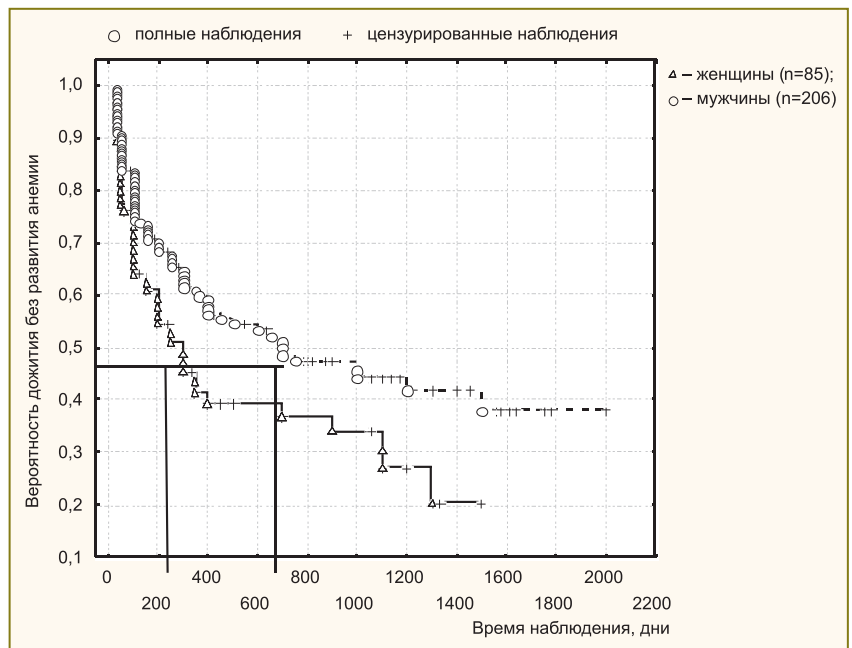


Рис. 2. Кривые «бессобытийной выживаемости» больных различного пола

Факторами, статистически значимо влияющими на вероятность развития анемии, явились женский пол и наличие волосистой лейкоплакии языка. Медиана выживания для мужчин составила 700 дней, для женщин — 273 дня ($p=0,043$), для больных с волосистой лейкоплакией языка — 230 дней, без нее — 657 дней ($p=0,036$). Таким образом, использование метода Каплана–Майера для оценки риска развития и масштабов распространенности анемии у ВИЧ-инфицированных пациентов подтвердило гипотезу о значимом росте данной патологии с появлением у больных клинических и/или лабораторных признаков выраженного иммунодефицита. Этот факт с учетом ранее показанного влияния анемии на продолжительность и качество жизни ВИЧ-инфицированных людей позволяет говорить о необходимости контроля показателей красной крови для своевременной диагностики и коррекции анемии.

References

1. Volberding P. The impact of anemia on quality of life in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 2002; 185: S110–S114.
2. Semba R.D., Martin B.K., Kempen J.H., Thorne J.E., Wu A.W. Ocular complications of AIDS research group. The impact of anemia on energy and physical functioning in individuals with AIDS. *Arch Intern Med* 2005 Oct 24; 165(19): 2229–2236.
3. Levine A.M. Anemia, neutropenia, and thrombocytopenia: pathogenesis and evolving treatment options in HIV-infected patients CME. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 37: S315–S322.
4. Sullivan P.S., Hanson D.L., Chu S.Y. et al. Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons: results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project. *Blood* 1998; 91: 301–308.
5. Sullivan P., Hanson D., Brooks J. Impact of hemoglobin of starting combination antiretroviral therapy with or without zidovudine in anemic HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48(2): 163–168.
6. Fangman J.J., Scadden D.T. Anemia in HIV-infected adults: epidemiology, pathogenesis, and clinical management. *Curr Hematol Rep* 2005; 4(2): 95–102.
7. Semba R.D., Shah N., Klein R.S. et al. Prevalence and cumulative incidence of and risk factors for anemia in a multicenter cohort study of human immunodeficiency virus infected and uninfected women. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 260–266.
8. Semba R.D., Shah N., Vlahov D. Risk factors and cumulative incidence of anaemia among HIV-infected injection drug users. *Int J STD AIDS* 2002; 13(2): 119–123.
9. Kreuzer K.A., Rockstroh J.K. Pathogenesis and pathophysiology of anemia in HIV infection. *Ann Hematol* 1997; 75: 179.
10. Sloand E. Hematologic complications of HIV infection. *AIDS Rev* 2005; 7(4): 187–196.
11. DeMaeyer E.M. et al. *Preventing and controlling iron deficiency anaemia through primary health care. A guide for health administrators and programme managers*. Geneva, World Health Organization; 1989.
12. Fletcher R., Fletcher S., Vagner E. *Klinicheskaya epidemiologiya. Osnovy dokazatel'noy meditsiny* [Clinical epidemiology. principles of evidentiary medicine]. Moscow: Media Sfera; 1998.
13. Stepanova E.Yu., Khasanova G.R., Anokhin V.A. et al. *Infektsionnye bolezni* 2010; 3: 9–12.
14. Volberding P.A., Levine A.M., Dieterich et al. Anemia in HIV infection: clinical impact and evidence-based management strategies. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38: 1454–1463.