

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი
მედიცინის ფაკულტეტი

დოქტორანტურის საგანმანათლებლო პროგრამა „კლინიკური და ტრანსლაციური
მედიცინა,,

ნინო რუხაძე

**ჰოსპიტალიზაციის მიზეზები და გამოსავლები აივ/შიდსით პაციენტებში
საქართველოში 2012-2017 წწ**

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად
წარმოდგენილი დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელები:

თენგიზ ცერცვაძე, ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო
უნივერსიტეტის მედიცინის ფაკულტეტის ინფექციური დაავადებებისა და
კლინიკური იმუნოლოგიის დეპარტამენტის სრული პროფესორი;

ლალი შარვაძე, ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო
უნივერსიტეტის ინფექციური დაავადებებისა და კლინიკური იმუნოლოგიის
დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი;

თბილისი

2021 წელი

აბსტრაქტი

მიზანი: შესწავლილ იქნა ჰოსპიტალიზაციის მიზეზები და გამოსავლები ინფექციური პათოლოგიის, შიდსისა და კლინიკური იმუნოლოგიის ს/პ ცენტრის ბაზაზე ჰოსპიტალიზებულ აივ/შიდსით პაციენტებში.

მეთოდოლოგია: რეტროსპექტრული ანალიზი, რომელიც მოიცავდა ყველა ჰოსპიტალიზებულ აივ ინფიცირებულ პაციენტს 24 საათზე მეტი ხნით დაყოვნებით. მონაცემები შეგროვდა ავადმყოფობის ისტორიებიდან. ჰოსპიტალიზაციის მიზეზების ტენდენციები და სიკვდილობა შეფასდა adjusted test for trend-ის მიხედვით. სიკვდილობასთან ასოცირებული ფაქტორები შეფასდა მულტივარიაციული ლოგისტიკური რეგრესიული ანალიზით. შიდს-ასოცირებული ჰოსპიტალიზაცია დაიყო სამ კატეგორიად: მძიმე შიდსი (>15%), საშუალო სიმძიმის შიდსი (5-15%); 3) და მსუბუქი სიმძიმის შიდსი (<5%).

შედეგები: 2012-2017 წლებში ჰოსპიტალიზაციის ჯამური რაოდენობა შეადგენდა 2085-ს, ხოლო ჰოსპიტალიზებულ პაციენტთა ჯამური რაოდენობა იყო 1123-ი. აივ ინფექციის დიაგნოსტიკებისას 72.3% (814/1123) პაციენტებს CD4 ლიმფ აბს რიცხვი <350 და 51.9% (583/1123) პაციენტებისა ჰოსპიტალიზებულ იქნა აივ დიაგნოსტიკებიდან პირველ 3 თვეში. 931 (44.7%) ჰოსპიტალიზირებულ იქნა შიდს ასოცირებული დაავადებებით და 1154 (55.3%) არა შიდს ასოცირებული დაავადებით. შიდს ასოცირებული დაავადებებით მიმართვიანობა 2012 წელს შეადგენდა 50.3%-ს, ხოლო 2017 წელს 41.6% (p=0.16). ჯამში, 167 (8%) ჰოსპიტალიზირებულ პაციენტთან დადგა ლეტალური გამოსავალი, შიდს ასოცირებული ჰოსპიტალიზაციისას დაფიქსირდა უფრო მაღალი სიკვდილობა (11.5% vs. 5.2%, p<0.0001). 2012 – 2017 წლებში სიკვდილობა შემცირდა 9.0% დან 4.5%-მდე (p=0.18), შიდს ასოცირებული სიკვდილობა 13.9%-დან 5.1%-მდე შემცირდა (p=0.09). 167 ლეტალური გამოსავლიდან 137 (82.0%) პაციენტთან CD4 ლიმფ. აბს რიცხვი <200 მმ³ ჰოსპიტალიზაციისას, ხოლო 88.8% (95/107) ჰოსპიტალიზაცია განპირობებული იყო შიდს ასოცირებული დაავადებებით. მულტივარიაციული ანალიზით მძიმე შიდს ასოცირებული ჰოსპიტალიზაცია დაკავშირებული იყო სიკვდილობის მაღალ მაჩვენებელთან, არა

შიდს ასოცირებულ ჰოსპიტალიზაციასთან შედარებით (OR 3.55, 95%-CI: 1.70-7.40). სიკვდილობის მაღალ მაჩვენებელთან ასევე ასოცირებული იყო როგორც CD4 აბს რიცხვი <50, ისე CD4 აბს რიცხვი 50-100, CD4 აბს რიცხვი >200 შედარებით (OR 3.34, 95%- CI: 1.83-6.09 and OR 2.06, 95% CI: 1.08-3.95).

დასკვნა: შიდს ასოცირებული დაავადებები რჩება ჰოსპიტალიზაციისა და სიკვდილობის მნიშვნელოვან მიზეზად საქართველოში. შიდს ასოცირებული ავადობისა და სიკვდილობის შესამცირებლად კრიტიკულად მნიშვნელოვანია ადრეული დიაგნოსტიკის გაუმჯობესება.

Abstract

Objectives: We assessed trends in causes and outcomes of hospitalization among HIV patients receiving care at the Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology Research Center (IDACIRC).

Methods: Retrospective analysis included adult HIV patients admitted to IDACIRC for at least 24 hours. Data were abstracted through chart review. Trends in causes of hospitalizations and mortality were tested using an adjusted test for trends. Factors associated with mortality were evaluated in multivariate logistic regression analysis. AIDS admissions were split into 3 groups based on mortality rates for the individual AIDS diseases: severe (>15%), moderate (5-15%), and mild (<5%).

Results: A total of 2085 hospitalizations among 1123 HIV patients were registered over 2012-2017. 72.3% (814/1123) of patients had CD4 count<350 at time of HIV diagnosis and 51.9% (583/1123) of patients were hospitalized within 3 months of HIV diagnosis. 931 (44.7%) hospitalizations were due to AIDS-defining conditions and 1154 (55.3%) were due to non-AIDS conditions. AIDS conditions accounted for 50.3% of admissions in 2012 and 41.6% in 2017 (p=0.16). Overall, 167 hospitalizations (8.0%) resulted in lethal outcome, AIDS admissions had higher mortality (11.5% vs. 5.2%, p<0.0001). Between 2012 and 2017 overall mortality decreased from 9.0% to 4.5% (p=0.18), deaths following AIDS admissions decreased from 13.9% to 5.1% (p=0.09). Among 167 deceased patients 137 (82.0%) had CD4 count <200 at the time of hospitalization, including 88.8% (95/107) among AIDS admissions. In multivariate analysis, severe AIDS admission was associated with significantly higher odds of mortality compared to non-AIDS admission (OR 3.55, 95%-CI: 1.70-7.40). CD4 cell counts of <50 and 50-100 at hospitalization were also significantly associated with mortality compared to >200 (OR 3.34, 95%-CI: 1.83-6.09 and OR 2.06, 95% CI: 1.08-3.95).

Conclusion: AIDS remains a significant cause of hospitalization and fatal outcome in Georgia. Earlier diagnosis of HIV is critical for decreasing AIDS hospitalizations and mortality.

Conclusion: Active AIDS disease remains a significant cause of hospitalization and fatal outcome in Georgia. Earlier diagnosis of HIV is critical for decreasing AIDS hospitalizations and mortality.

სარჩევი

აბსტრაქტი	ii
სარჩევი	v
აბრევიატურები	vii
შესავალი	1
თემის აქტუალობა	1
მიზანი და ამოცანები	9
სიახლე და პრაქტიკული ღირებულება	10
მასალა და მეთოდები	11
კვლევის დიზაინი და პოპულაცია	11
აივ/შიდსის მკურნალობისა და მოვლის სერვისების მიწოდების მოდელი	12
მონაცემთა წყარო	13
დეფინიციები	14
ჰოსპიტალიზაციის მიზეზები	14
სიკვდილის მიზეზები	15
სტატისტიკური ანალიზი	15
კვლევის შედეგები	16
აივ/შიდს-ის მართვის სახელმწიფო პროგრამის ფარგლებში ჰოსპიტალიზაციის მაჩვენებლები და ტენდენციები	16
აივ/შიდსის მართვის სახელმწიფო პროგრამის ფარგლებში ჰოსპიტალიზაციის მიზეზებისა და გამოსავლების შესწავლა აივ/შიდსის რეფერალ დაწესებულებაში	19
განხილვა	32
დასკვნები და რეკომენდაციები	38
გამოყენებული ლიტერატურა	43
დანართი 1. შიდს-ასოცირებული სიკვდილის მიზეზები	50
დანართი 2. სადისერტაციო ნაშრომის ინგლისურენოვანი რეზიუმე	52
დანართი 3. სადისერტაციო ნაშრომის თემაზე გამოქვეყნებული პუბლიკაციები	69

გამოყენებული დიაგრამების ჩამონათვალი

დიაგრამა 1. ახლად დიაგნოსტირებულ პაციენტთა რაოდენობა საქართველოში	3
დიაგრამა 2. აივ/შიდსის შემთხვევების განაწილება გადაცემის გზების მიხედვით	4
დიაგრამა 3. განაწილება გადაცემის გზების მიხედვით: ყოველწლიური დინამიკა	5
დიაგრამა 4. არვ თერაპიაზე მყოფი პაციენტები საქართველოში	6
დიაგრამა 5. აივ ინფიცირებულ პაციენტთა სიკვდილიანობა საქართველოში	6
დიაგრამა 6. აივ გვიანი დიაგნოსტიკა საქართველოში	7
დიაგრამა 7. აივ კასკადი საქართველოში, 2019 წელი	7
დიაგრამა 8. ჰოსპიტალიზაციის ჯამური მაჩვენებელი, 2012-2017 წლებში	17
დიაგრამა 9. შიდს ასოცირებული და არა შიდს ასოცირებული ჰოსპიტალიზაციის მიზეზები - 2014-2017 წლებში	18
დიაგრამა 10. სიკვდილიანობის ტენდენცია ჰოსპიტალიზაციისას 2014-2017 წლებში	19
დიაგრამა 11. შიდს ასოცირებული და არა შიდს ასოცირებული ჰოსპიტალიზაციის მიზეზები - 2012-2017 წლებში	22
დიაგრამა 12. შიდს ასოცირებული ჰოსპიტალიზაციის მიზეზები 2012-2017წლებში (n=931)	23
დიაგრამა 13. არა შიდს ასოცირებული ჰოსპიტალიზაციის მიზეზები 2012-2017 წლებში(n=1154)	23
დიაგრამა 14. სიკვდილიანობის ტენდენცია ჰოსპიტალიზაციისას 2012-2017 წლებში	27
დიაგრამა 15. სიკვდილთან ასოცირებული ფაქტორების ლოჯისტიკური რეგრესიული ანალიზი	31

გამოყენებული ცხრილების ჩამონათვალი

ცხრილი 1. კვლევაში ჩართულ პაციენტთა მახასიათებლები პირველი ჰოსპიტალიზაციისას (n=1123)	20
ცხრილი 2. ჰოსპიტალიზაციის მიზეზები (n=2085)	24
ცხრილი 3. ჰოსპიტალიზაციის მიზეზები და თანმხლები დაავადებები	26
ცხრილი 4. სიკვდილობა ჰოსპიტალიზებულ პაციენტებში (n=2085)	29

აბრევიატურები

აივ	ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი
შიდსი	შემენილი იმუნოდეფიციტის სინდრომი
არვ	ანტირეტროვირუსული
მსმ	მამაკაცები, რომელთაც სექსი აქვთ მამაკაცებთან
ნიმ	ნარკოტიკების ინექციური მომხმარებელი
ცნს	ცენტრალური ნერვული სისტემა
ჯანმო	ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაცია
HBV	B ჰეპატიტის ვირუსი
HCV	C ჰეპატიტის ვირუსი
CDC	დაავადებათა კონტროლის ცენტრი
UNAIDS	გაეროს შიდსის პროგრამა
CoDe	აივ/შიდსის სიკვდილის კოდირების პროტოკოლიდან

შესავალი

შიდსი (შემენილი იმუნოდეფიციტის სინდრომი) ნელა პროგრესირებადი ინფექციური დაავადებაა, რომელსაც ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი (აივ) იწვევს. ორგანიზმში შეჭრის შემდგომ ის აზიანებს იმუნურ სისტემას და იმუნოდეფიციტის ფონზე უვითარდება სხვადასხვა ინფექციური ან/და სიმსივნური დაავადებები (ცერცვაძე, ნელსონი, ბუწაშვილი, & გოჩიტაშვილი, 1999). პირველად აივ/შიდსი კლინიკურად აღწერეს ამერიკის შეერთებულ შტატებში 1981 წელს, როდესაც ზედიზედ დიაგნოსტირებულ იქნა ისეთი იშვიათი დაავადებები, როგორცაა პნევმოციტური პნევმონია და კაპოშის სარკომა (Center for Disease Control and Prevention (CDC), 1981a, 1981b). 1982 წელს კი აშშ დაავადებათა კონტროლისა და პრევენციის ცენტრის (CDC) მიერ, შიდსი ოფიციალურად დარეგისტრირებული იქნა როგორც ახალი დაავადება. 1983 წელს შიდსის გამომწვევი ვირუსი ერთდროულად იქნა აღმოჩენილი საფრანგეთსა და აშშ-ში (Barre-Sinoussi et al., 1983; Gallo et al., 1983). დღეს-დღეობით აივ/შიდსის მკურნალობასა და პროფილაქტიკაში დანერგილმა თანამედროვე მიღწევებმა უზრუნველყო ეპიდემიის სტაბილიზაცია განვითარებულ ქვეყნებში, თუმცა მთელს მსოფლიოში აივ ინფიცირებულთა რიცხვი მუდმივად იზრდება, ვინიდან არ არსებობს ინფექციის საწინააღმდეგო ეფექტური ვაქცინა და ის კვლავაც რჩება განუკურნებელ დაავადებად.

თემის აქტუალობა

აივ/შიდსის ეპიდემია კვლავ რჩება დინამიკურ და მზარდი ხასიათის ეპიდემიად და გლობალური ჯანდაცვის ერთ-ერთი მნიშვნელოვან გამოწვევად.

გაეროს შიდსის პროგრამის (UNAIDS) მონაცემებით 2019 წლის დეკემბრის მონაცემებით 37,6 მილიონ ადამიანს აქვს დიაგნოსტირებული აივ ინფექცია, მათგან 1,5 მილიონი ადამიანი ახლად დიაგნოსტირებულია. აქედან 35,9 მილიონი ადამიანი ზრდასრულია, ხოლო 1,7 მილიონი - ბავშვი. 27,4 მილიონი აივ ინფიცირებული იმყოფება არც თერაპიაზე, რაც 7,8 მილიონით მეტია 2010 წელთან შედარებით. 1998 წლის პიკის შემდგომ, 2020 წელთან შედარებით, ახლად ინფიცირებულთა რაოდენობა

47%-ით შემცირდა. 2004 წლის პიკის შემდგომ შიდა ასოცირებული სიკვდილობა 61%-ით შემცირდა და 2020 წელს 690 000 შეადგენდა. აივ ინფექციის ახალი შემთხვევები 2010 წლიდან შემცირდა 23%-ით, რაც მეტწილად მოდის აღმოსავლეთ და სამხრეთ აფრიკის ქვეყნებზე. აივ ინფექციის ახალმა შემთხვევებმა მოიმატა 72%-ით აღმოსავლეთ ევროპასა და შუა აზიაში, 22%-ით შუა აღმოსავლეთში და ჩრდილოეთ აფრიკაში, და 21%-ით ლათინურ ამერიკაში (UNAIDS, 2020). პროგრესის მიუხედავად მსოფლიოში კვლავ მაღალია აივ/შიდსთან დაკავშირებული ავადობა. ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის (WHO) მონაცემებით სიკვდილობის წამყვან მიზეზებს შორის აივ/შიდსი მე-6 ადგილზეა.

აივ/შიდსის ეპიდემიასთან ბრძოლის საქმეში მნიშვნელოვანი ადგილი უჭირავს აივ/შიდსის სამკურნალო ანტირეტროვირუსულ (არვ) მკურნალობას. პირველი არვ მედიკამენტის – ზიდოვუდინის გამოყენება დაიწყო 1980-იან წლებში მონოთერაპიის სახით (Fischl et al., 1987). თანამედროვე აივ/შიდსის მკურნალობის პრინციპების დაინერგა 1996 წლიდან, მას მერე რაც მეცნიერებმა პირველად დაასაბუთეს 3-კომპონენტური მკურნალობის ეფექტურობა. (Gulick et al., 1997; Hammer et al., 1997).

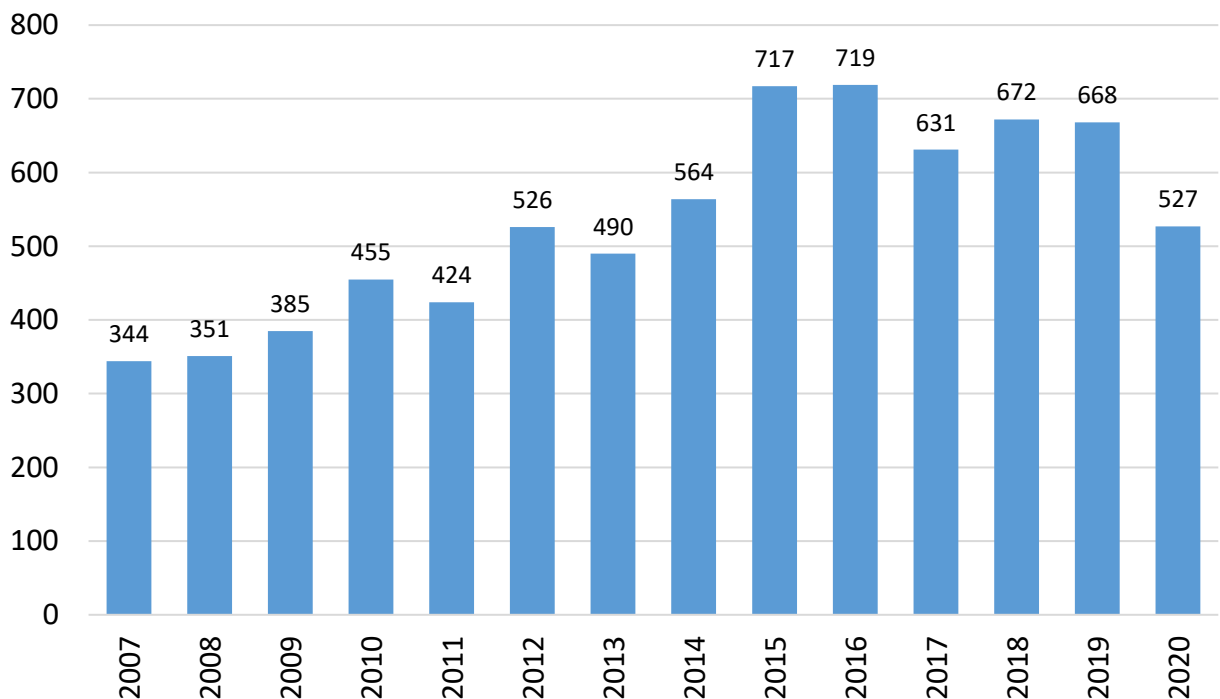
მაღალაქტიური ანტირეტროვირუსული თერაპიის დანერგვამ დრამატულად შეამცირა აივ/შიდსთან დაკავშირებული ავადობა და სიკვდილობა (Mocroft et al., 2003; Mocroft et al., 2010; Mocroft et al., 1998; Morris, Wachter, Luce, Turner, & Huang, 2003), რის შედეგადაც მკვეთრად გაიზარდა აივ/შიდსით ავადმყოფების გადარჩენის მაჩვენებელი, სიცოცხლის ხანგრძლივობა და ცხოვრების ხარისხი. არვ თერაპიის ხელმისაწვდომობამ მაღალი შემოსავლების მქონე ქვეყნებში შეამცირა აივ ინფიცირებულ პაციენტებში ჰოსპიტალიზაციის სიხშირე და შიდა ინდიკატორული დაავადებებით მიმართვიანობა (Buchacz et al., 2008; Davy-Mendez et al., 2019; Mocroft et al., 2004). 106 კოჰორტული კვლევის სისტემურმა მიმოხილვამ და მეტა-ანალიზმა მსოფლიოს მასშტაბით აჩვენა, რომ შიდა ასოცირებული მიზეზით ჰოსპიტალიზაცია მეტად გვხვდება დაბალი შემოსავლების მქონე ქვეყნებში, ხოლო არა შიდა ასოცირებული - ევროპისა და ჩრდილოეთ ამერიკის ქვეყნებში (Ford et al., 2015). მწირია ინფორმაცია აივ ინფიცირებულ პაციენტებში ჰოსპიტალიზაციის მიზეზების შესახებ აღმოსავლეთ ევროპის რეგიონში, სადაც ჯერ კიდევ ფიქსირდება აივ

ინფიცირების ახალი შემთხვევების მზარდი მატება და შიდს ასოცირებული სიკვდილიანობა (UNAIDS, 2020).

საქართველოში, პირველად აივ ინფექციის დიაგნოზი დაისვა 1989 წელს. 2020 წლის მონაცემებით საქართველოში რეგისტრირებულია აივ/შიდსის 8 598 შემთხვევა, მათგან შიდსი განუვითარდა სულ 4 441 ავადმყოფს და 1781 მოკვდა.

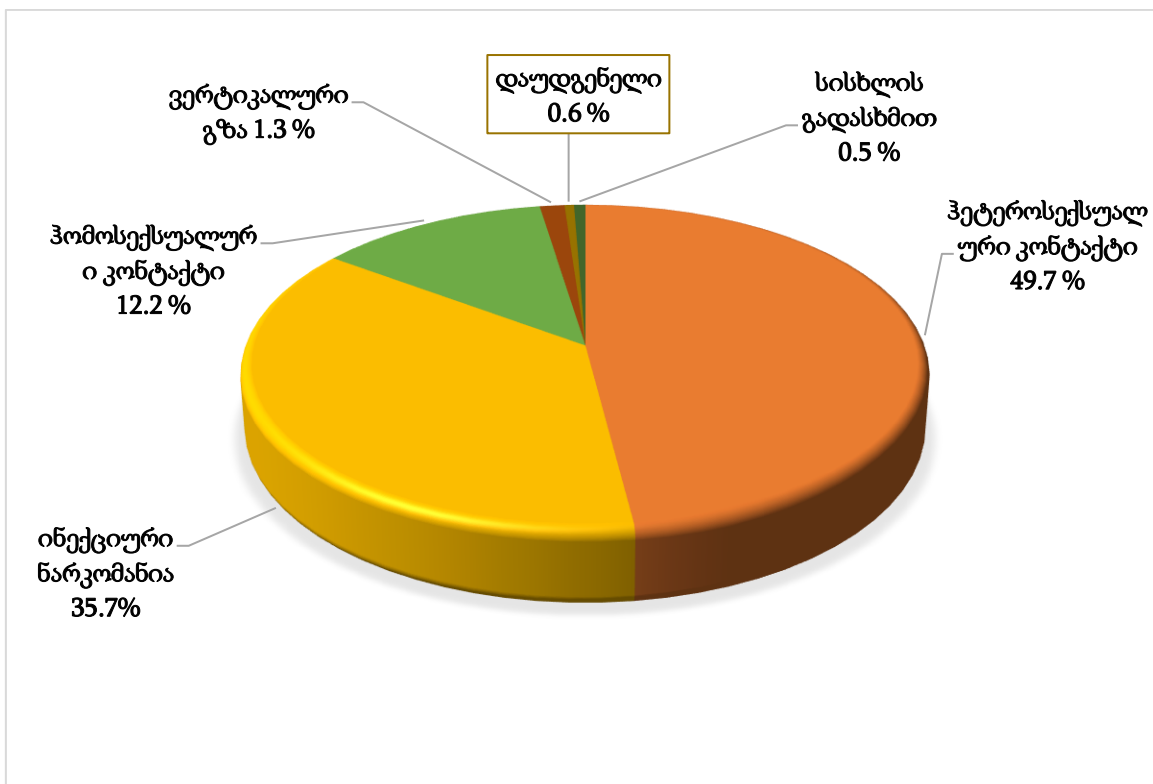
საქართველო აივ ინფექციის დაბალი პრევალენტობის (0,4%) ქვეყნებს მიეკუთვნება და ინფიცირებულთა სავარაუდო რიცხვი შეადგენს 9 100. თუ გადავხედავთ ბოლო წლებში რეგისტრირებულ ახალ შემთხვევათა რაოდენობას, ვნახავთ რომ აღინიშნება ახალი შემთხვევების ნელი, მაგრამ სტაბილური ზრდა (დიაგრამა 1).

დიაგრამა 1. ახლად დიაგნოსტირებულ პაციენტთა რაოდენობა საქართველოში



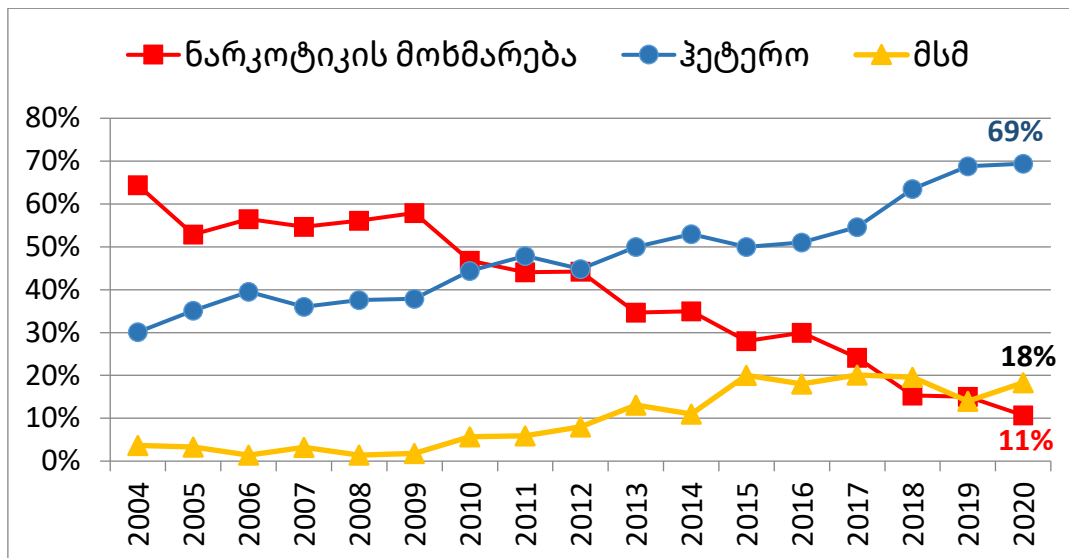
აივ ინფექციის გადაცემის გზების მიხედვით პირველ ადგილზეა ჰეტეროსექსუალური კონტაქტი - 49,2%, რასაც მოსდევს ნარკოტიკების ინექციური მოხმარება - 36,3%, ჰომოსექსუალური კონტაქტი - 12,2%, ვერტიკალური გზით (დედიდან ბავშვზე) ინფიცირება - 1.3%, აივ ინფიცირებული სისხლის გადასხმა 0.5%, ხოლო 0.6%-ში დაინფიცირების გზა უცნობია (დიაგრამა 2). საქართველოში ეპიდემიის დაწყების დღიდან გამოვლენილი აივ/შიდსით ავადმყოფთა 20.7% მოკვდა.

დიაგრამა 2. აივ/შიდსის შემთხვევების განაწილება გადაცემის გზების მიხედვით 2020 წელი.



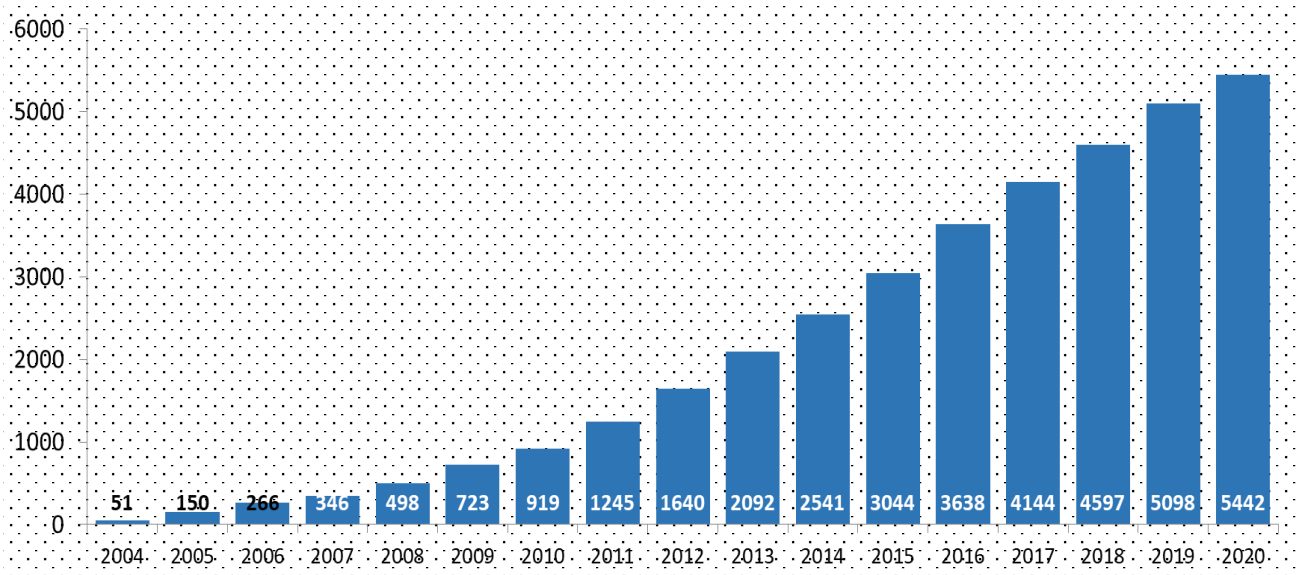
2004 წლიდან დღემდე ასევე შეიმჩნევა აივ ინფექციის გადაცემის გზების მიხედვით გავრცელების ტენდენციის ცვლილება. 2004-2020 წლებში მკვეთრად იკლო აივ ინფექციის ინექციური გზით გავრცელების შემთხვევებმა, თუმცა შეინიშნება სქესობრივი გზით გავრცელების მატება, როგორც ჰეტეროსექსუალურ, ისე მსმ პოპულაციაში (დიაგრამა 3).

დიაგრამა 3. განაწილება გადაცემის გზების მიხედვით: ყოველწლიური დინამიკა

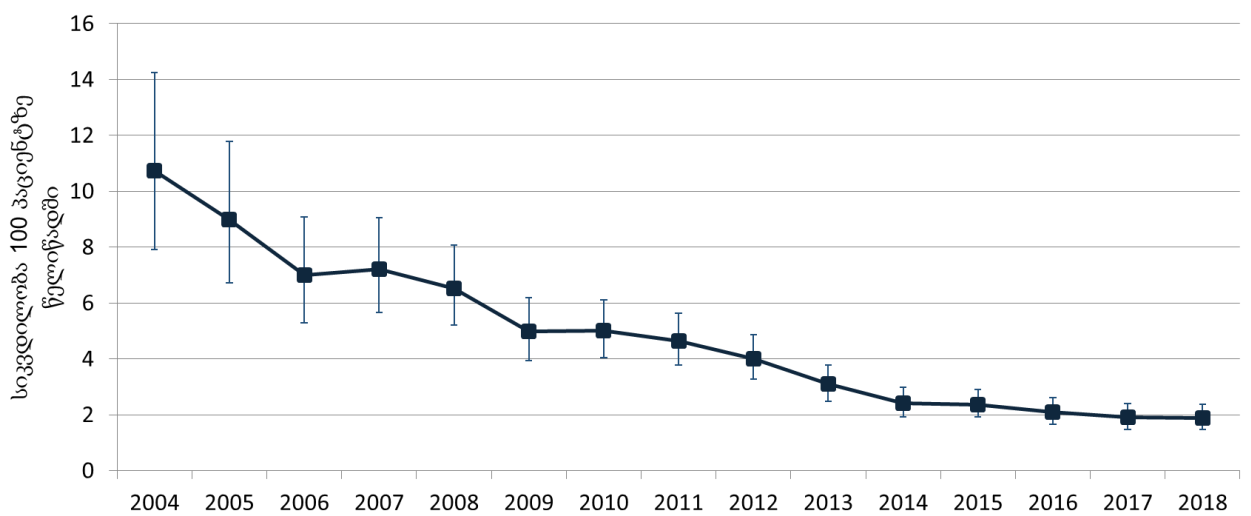


2004 წლიდან, შიდსთან, ტუბერკულოზთან და მალარიასთან ბრძოლის გლობალური ფონდის ხელშეწყობით, საქართველოში ანტირეტროვირუსული მკურნალობის უნივერსალურმა ხელმისაწვდომობამ, ხოლო 2015 წლიდან „ვუმკურნალოთ ყველას“ (იმუნური სტატუსისა ან/და დაავადების სტადიის მიუხედავად) პროტოკოლის დანერგვამ (დიაგრამა 4), მნიშვნელოვნად შეამცირა აივ ინფიცირებულ პაციენტებში შიდს ასოცირებული ავადობა და სიკვდილობა (დიაგრამა 5) (Chkhartishvili et al., 2014). თუმცა, მიუხედავად ამისა, შიდსთან დაკავშირებული ავადობისა და სიკვდილობის პრობლემა კვლავაც წარმოადგენს მნიშვნელოვან პრობლემას, რაც მეტწილად დაკავშირებულია აივ ინფექციის გვიან დიაგნოსტიკასთან (დიაგრამა 6) (Chkhartishvili et al., 2016). ახლად დიაგნოსტირებულ პაციენტთა ნახევარზე მეტს დიაგნოზი დაესვა გვიან (CD4 ლიმფოციტების აბს რიცხვი <350 უჯრ/მმ³ ან/და შიდსი) (Chkhartishvili et al., 2017).

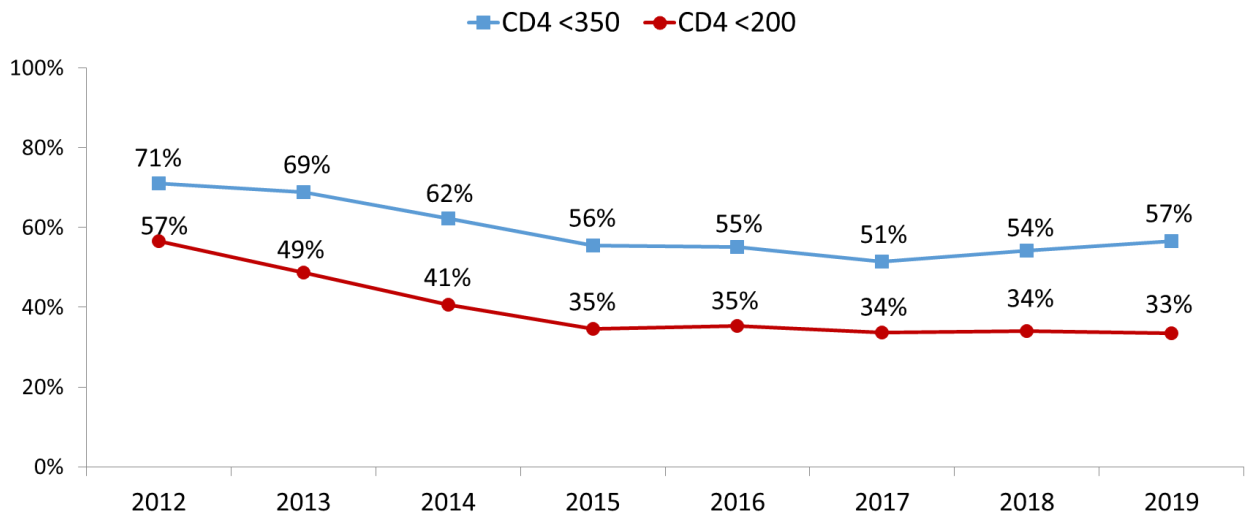
დიაგრამა 4. არვ თერაპიაზე მყოფი პაციენტები საქართველოში



დიაგრამა 5. აივ ინფიცირებულ პაციენტთა სიკვდილიანობა საქართველოში



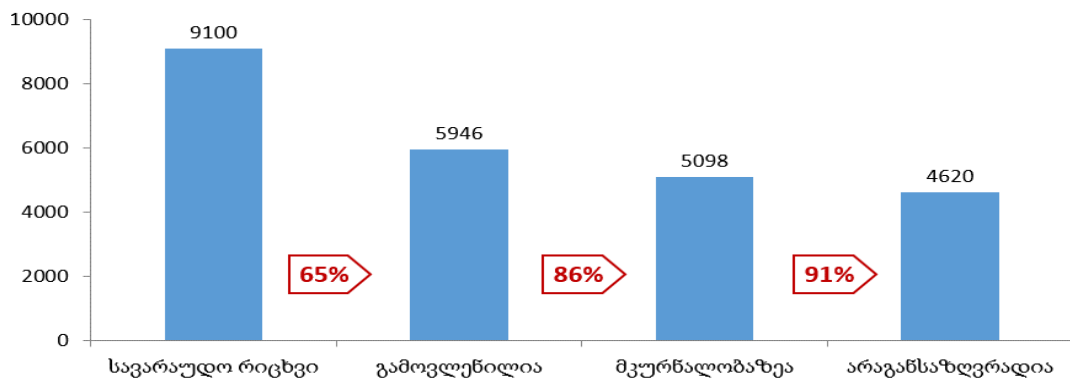
დიაგრამა 6. აივ გვიანი დიაგნოსტიკა საქართველოში



დიაგრამა 7-ში წარმოდგენილია აივ ინფიცირებულ პაციენტთა კლინიკურ სერვისებში ჩართულობა. აივ ინფიცირებულთა სავარაუდო რიცხვი შეადგენს 9100, რომელთაგან 65% უკვე დიაგნოსტირებულია აივ ინფექცია. დიაგნოსტირებულ პაციენტთა 86% იმყოფება არც თერაპიაზე და მათგან 91% ვირუსი სუპრესირებულია. რაც კიდევ ერთხელ თვალსაჩინოდ წარმოაჩენს რომ პრობლემა კვლავ პაციენტთა დროულ გამოვლინებასა და დიაგნოსტიკაშია.

დიაგრამა 7. აივ კასკადი საქართველოში, 2019 წელი

აივ კასკადი საქართველოში, 2019



ყოველივე ზემოთ აღნიშნულის გათვალისწინებით, აივ ინფიცირებულ პაციენტებში ჰოსპიტალიზაციის მიზეზების, გამოსავლებისა და მათთან დაკავშირებული ფაქტორების შესწავლა მეტად მნიშვნელოვანია, აღნიშნული მაჩვენებლების გაუმჯობესებისათვის. რაც სამომავლოდ დაეხმარება ჯანდაცვის ორგანიზატორებსა და კლინიცისტებს, შეიმუშავონ და დანერგონ აივ/შიდსის კლინიკური მართვის ეფექტური ღონისძიებები.

მიზანი და ამოცანები

წარმოდგენილი შრომა მიზნად ისახავს საქართველოში აივ/შიდსით ჰოსპიტალიზირებულ პაციენტთა ჰოსპიტალიზაციის მიზეზებისა და გამოსავლების შეფასებას, არსებული ნაკლოვანებების გამოვლენასა და აღნიშნული მოდელის სრულყოფისათვის საჭირო ღონისძიებების განსაზღვრას.

ამ მიზნით მოხდა აივ/შიდსის მართვის სახელმწიფო პროგრამის ფარგლებში ჰოსპიტალიზებული აივ ინფიცირებულ პაციენტებში ჰოსპიტალიზაციის მაჩვენებლების, ტენდენციების, მიზეზებისა და გამოსავლების შესწავლა.

გამოსავლად განისაზღვრა პაციენტის გაწერა (ბინაზე ან/და სხვა ჰოსპიტალში გადაყვანა) ან სიკვდილი.

თითოეულ პაციენტზე შეგროვდა შემდეგი ინფორმაცია: დემოგრაფიული, ეპიდემიოლოგიური, ჰოსპიტალიზაციის მიზეზი, არც მკურნალობის ისტორია, შიდსის დიაგნოზის ისტორია, თანხმლები დაავადებები, CD4 აბსოლუტური რიცხვი და აივ ვირუსული დატვირთვა აივ ინფექციის დიაგნოსტიკისას და ჰოსპიტალიზაციის მომენტში.

აღნიშნული მიზანის შესასრულებლად დაისახა შემდეგი ამოცანები:

1. აივ/შიდს-ის მართვის სახელმწიფო პროგრამის ფარგლებში ჰოსპიტალიზაციის მაჩვენებლებისა და ტენდენციების დადგენა.
2. აივ/შიდს-ის მართვის სახელმწიფო პროგრამის ფარგლებში ჰოსპიტალიზაციის მიზეზებისა და გამოსავლების შესწავლა აივ/შიდსის რეფერალ დაწესებულებაში.

სიახლე და პრაქტიკული ღირებულება

მაღალაქტიური ანტირეტროვირუსული თერაპიის დანერგვამ მთელს მსოფლიოში მნიშვნელოვნად შეამცირა აივ/შიდსთან დაკავშირებული ავადობა და სიკვდილობა, რაც კარგად არის შესწავლილი და აღწერილი მაღალი შემოსავლების მქონე ქვეყნებში (დასავლეთ ევროპა, აშშ და ა.შ.), თუმცა აღმოსავლეთ ევროპის რეგიონში აივ ინფიცირებულ პაციენტთა ჰოსპიტალიზაციის მიზეზებისა და გამოსავლების შესახებ ინფორმაცია მწირია. რეგიონში, სადაც ჯერ კიდევ ფიქსირდება მზარდი ტენდენცია აივ ინფიცირების ახალი შემთხვევებისა და შიდს ასოცირებული ავადობა და სიკვდილიანობა, წარმოადგენს მნიშვნელოვან პრობლემას.

ჩვენი კვლევის შედეგად საქართველოში პირველად მოხდა აივ/შიდსით პაციენტებში ჰოსპიტალიზაციის მიზეზები და გამოსავლების შესწავლა. კვლევა მოიცავს 2012-2017 წლებს.

პირველ რიგში დადგინდა, ზოგადად, რა გავლენა მოახდინა მაღალაქტიურმა ანტირეტროვირუსულმა თერაპიამ ჰოსპიტალიზაციის მიზეზებსა და გამოსავლებზე. აივ ინფიცირებულ პაციენტებში ჰოსპიტალიზაციის მიზეზების, გამოსავლებისა და მათთან დაკავშირებული ფაქტორების შესწავლა მეტად მნიშვნელოვანია და ვფიქრობთ, რომ კვლევის შედეგად მიღებული დასკვნები მკვეთრად გააუმჯობესებს აივ ინფიცირებულ პაციენტთა მკურნალობისა და მოვლის ხარისხს. ხოლო სიკვდილობისა და სიკვდილთან ასოცირებული რისკის ფაქტორების შესწავლა კი ხელს შეუწყობს კლინიცისტებსა და ჯანდაცვის ორგანიზატორებს შეიმუშავონ და დანერგონ აივ/შიდსის კლინიკური მართვის ეფექტური მეთოდები.

მიღებული შედეგების საფუძველზე შეიმუშავდა რეკომენდაციები. სამომავლოდ, მათი დანერგვა ხელს შეუწყობს აივ/შიდსის დროულ დიაგნოსტიკას, მკურნალობისა და მოვლის სერვისებში ჩართულობასა და შესაბამისად, კლინიკურ გამოსავლების გაუმჯობესებას.

მასალა და მეთოდები

კვლევა ჩატარდა ინფექციური პათოლოგიის, შიდსისა და კლინიკური იმუნოლოგიის ს/პ ცენტრის (შიდსის ცენტრი) რეფერალური ჰოსპიტალის ბაზაზე, რომელიც წარმოადგენს ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის მედიცინის ფაკულტეტის ინფექციური დაავადებების კათედრის ბაზას.

კვლევის დიზაინი და პოპულაცია

დასახული მიზნებისა და ამოცანების შესასრულებლად ჩატარდა რეტროსპექტული კოჰორტული კვლევა, რომელმაც მოიცვა ყველა ზრდასრული (ასაკი ≥ 18 წელი), აივ/შიდსით ≥ 1 წელიწადი ინფიცირებული ჰოსპიტალიზირებული ავადმყოფი. ჰოსპიტალიზაციად ჩაითვალა სტაციონარში 24 საათზე მეტი ხანით დაყოვნება. დაკვირვების პერიოდი განსხვავებული იყო ამოცანების მიხედვით.

ამოცანა 1. ჰოსპიტალიზაციის მაჩვენებლები შეფასდა 2014 წლის 1 იანვრიდან 2017 წლის 31 დეკემბრის ჩათვლით და მოიცავდა აივ/შიდსის მართვის სახელმწიფო პროგრამის ფარგლებში ჰოსპიტალიზებულ ყველა შემთხვევას, რომელიც განხორციელდა აივ/შიდსის სერვისების მიმწოდებელ კლინიკებში საქართველოს მასშტაბით (თბილისში, ქუთაისში, ბათუმსა და ზუგდიდში).

ამოცანა 2. ჰოსპიტალიზაციის მიზეზები და გამოსავლები შეფასდა 2012 წლის 1 იანვრიდან 2017 წლის 31 დეკემბრის ჩათვლით და მოიცვა აივ/შიდსის მართვის სახელმწიფო პროგრამის ფარგლებში ინფექციური პათოლოგიის, შიდსის და კლინიკური იმუნოლოგიის ს/პ ცენტრში განხორციელებული ჰოსპიტალიზაცია.

აივ/შიდსის მკურნალობისა და მოვლის სერვისების მიწოდების მოდელი

საქართველოში შიდსის მკურნალობის სახელმწიფო პროგრამა ფუნქციონირებს 1995 წლიდან, მის ფარგლებში ხორციელდება აივ ინფიცირებულ პაციენტთა მკურნალობა და მოვლა. აივ ინფექცია/შიდსის კლინიკური სამსახურის სათაო დაწესებულებაა ინფექციური პათოლოგიის, შიდსის და კლინიკური იმუნოლოგიის ს/პ ცენტრი (შიდსის ცენტრი). კლინიკური სერვისების მიწოდება ხდება შიდსის ცენტრში და სპეციალიზებულ ცენტრებში (ბათუმი, ქუთაისი, ზუგდიდი) მთელი ქვეყნის მასშტაბით, როგორც ამბულატორიულ, ისე ჰოსპიტალურ სექტორში. ყველა ამ ცენტრის მომსახურება უფასოა. არსებულ ცენტრებში ხდება აივ ინფექცია/შიდსის დიაგნოსტიკა, პაციენტთა მკურნალობა და მოვლა. შიდსის ცენტრის ამბულატორიული განყოფილება ემსახურება ქვეყნის მასშტაბით რეგისტრირებულ აივ ინფიცირებულ პაციენტთა 65%-ს, ხოლო ჰოსპიტალურ სექტორში პაციენტთა 59%-ს ფარავს.

ამ პროგრამის ფარგლებში შიდსის ცენტრი ახორციელებს ჰოსპიტალიზებულ პაციენტებში როგორც აივ/შიდსისა და სხვა ინფექციური დაავადებების მართვას, მათ შორის ვირუსული ჰეპატიტების, ისე აივ ინფექცია/ შიდსის არა ინფექციური გართულებების მართვასა და მეთვალყურეობას. ხოლო პაციენტები, რომლებიც ჰოსპიტალიზებულ არიან შიდსის ცენტრში სხვა არაგადამდები დაავადებებით, შესაძლოა გადამისამართებულ იყოს სხვა კლინიკებში შემდგომი მკურნალობისა და მეთვალყურეობისათვის.

მონაცემთა წყარო

კვლევისათვის საჭირო მონაცემები შეკრებილ იქნა:

1. აივ/შიდსის კლინიკური სერვისების თითოეული მიმწოდებლისგან. კერძოდ, გამოთხოვილი იქნა ჯამური ინფორმაცია ჰოსპიტალიზაციის და სიკვდილის რაოდენობის შესახებ და მიღებული მონაცემების შედარება მოხდა პროგრამულ ანგარიშებთან.
2. ავადმყოფობის ისტორიებიდან ცალკეული ჰოსპიტალიზაციის შესახებ. მრავლობითი ჰოსპიტალიზაციის მქონე პაციენტებში, თითოეული ჰოსპიტალიზაცია განხილულ იქნა დამოუკიდებელ შემთხვევად.
3. აივ/შიდსის ეროვნული მონაცემთა ელექტრონული ბაზიდან, რომელიც წარმოადგენს ვებ-ტექნოლოგიებზე დაფუძნებულ საინფორმაციო სისტემას. ის ჩართულია ქვეყნის მასშტაბით არსებული შიდსის სამკურნალო ყველა ცენტრში. ბაზა მოიცავს სრულყოფილ ინფორმაციას საქართველოში გამოვლენილ ყველა აივ/შიდსით ავადმყოფზე, მათ შორის დემოგრაფიულ, ეპიდემიოლოგიურ, კლინიკურ და ლაბორატორიულ მონაცემებს.

დეფინიციები

ჰოსპიტალიზაციის მიზეზები

ჰოსპიტალიზაციად ჩაითვალა პაციენტის სტაციონარში 24 საათზე მეტ ხანს დაყოვნება. პაციენტებს, რომელთაც ჰქონდათ მრავლობითი ჰოსპიტალიზაცია, თითოეული ფასდებოდა დამოუკიდებელ შემთხვევად. გაწერის დიაგნოზის მიხედვით შეფასდა ჰოსპიტალიზაციის მიზეზები და დაიყო 2 ძირითად ჯგუფად: შიდს ასოცირებულ და არა შიდს ასოცირებულ დაავადებებად.

შიდს ასოცირებული ჰოსპიტალიზაციის მიზეზები ფასდებოდა U.S. CDC კლინიკური კლასიფიკაციის სისტემით (Centers for Disease Control and Prevention, 2014). ასევე ამ დიაგნოზებს დაემატა ჰოჯკინის და არაჰოჯკინის ლიმფომა და ვისცერული ლეიშმანიოზი, რომელიც დაემატა აივ/შიდსის სიკვდილის კოდირების პროტოკოლიდან (CoDe) (Kowalska et al., 2011).

შიდს-ასოცირებული ჰოსპიტალიზაციის მიზეზები დაიყო 3 ჯგუფად: 1. მძიმე აივ/შიდს ასოცირებული დაავადებები (შიდს ასოცირებული ლიმფომა და პროგრესირებადი მულტიფოკალური ლეიკოენცეფალოპათია), 2. საშუალო სიმძიმის (კრიპტოკოკოზი, ცერებრული ტოქსოპლაზმოზი, აივ ასოცირებული დემენცია, ატიპიური მიკობაქტერიული ინფექცია და სხვა) და 3. მსუბუქი (ყველა სხვა აივ ასოცირებული დაავადებები) (Mocroft et al., 2009).

ყველა სხვა ჰოსპიტალიზაციის მიზეზი შეფასდა როგორც არა შიდს ასოცირებული და აღირიცხა დაავადებათა კოდირების სისტემით (ICD 10).

ღვიძლის დაავადებები დაიყო 2 ჯგუფად. 1. ღვიძლის ციროზი - როდესაც არ არის გამოხატული დეკომპენსაციის ნიშნები და 2. ღვიძლის ტერმინალური დაავადება (ESLD) ან ჰეპატოცელულარული კარცინომა.

ჰოსპიტალიზაციის მიზეზები, რომელიც გვხვდებოდა 1%-ზე ნაკლები სიხშირით, გაერთიანდა ჯგუფში „სხვა“, როგორც შიდს ასოცირებულ, ისე არა შიდს ასოცირებულ დაავადებების შემთხვევაში.

სიკვდილის მიზეზები

სიკვდილი განისაზღვრა, როგორც შიდსის ცენტრში ჰოსპიტალიზაციის ან/და გაწერიდან ან სხვა ჰოსპიტალში გადაყვანიდან 2 კვირაში დამდგარი გამოსავალი. სიკვდილიანობა, განისაზღვრა სიკვდილის შემთხვევების რიცხვის გაყოფით ჰოსპიტალიზაციის რაოდენობაზე, რომელიც გამოითვალა ჰოსპიტალიზაციის თითოეული შემთხვევისთვის დამოუკიდებლად.

სიკვდილის მიზეზების კლასიფიკაციისთვის გამოყენებულ იქნა აივ/შიდსის სიკვდილის მიზეზების კოდირების პროტოკოლი (CoDe), რომელიც სპეციალურად შემუშავდა საერთაშორისო ექსპერტების მიერ. სიკვდილის მიზეზები დაიყო ორ ჯგუფად CoDe პროტოკოლის მიხედვით: შიდს-ასოცირებული და არა შიდს-ასოცირებული (Kowalska, et al., 2011).

არა შიდს-ასოცირებული სიკვდილის მიზეზებში გაერთიანდა ყველა ის დაავადება რომელიც არ მოხვდა პირველ კატეგორიაში, მათ შორის: ინფექციები, ქრონიკული ვირუსული ჰეპატიტები, არა შიდს-ინდიკატორული ავთვისებიანი სიმსივნეები, შაქრიანი დიაბეტი, პანკრეატიტი, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები, ინსულტი, საჭმლის მომნელებელი სისტემის დაავადებები, ფილტვის დაავადებები, თირკმლის დაავადებები და სხვა.

სტატისტიკური ანალიზი

ამოცანა 1

ჰოსპიტალიზაციის მაჩვენებლები (100 PYFU თითოეულ მაჩვენებელზე გაანგარიშებულ იქნა 95% სარწმუნოების ინტერვალი (CI)) შეფასებულ იქნა ცალკეული კალენდარული წლისთვის ცალ-ცალკე ყოველ 100 აივ ინფიცირებულ

პაციენტზე გაანგარიშებით. ტენდენციის შესაფასებლად გამოყენებულ იქნა კოკრან-არმიტიჯის ტესტი. $P < 0.05$ მიჩნეულ იქნა სტატისტიკურად სარწმუნოდ.

ამოცანა 2

ჰოსპიტალიზაციის მიზეზებისა და გამოსავლების ანალიზი შესრულდა საშუალო \pm სტანდარტული გადახრის ან მედიის (IQR) გამოყენებით ყველა უწყვეტი ცვლადისთვის (ასაკის, ბიოქიმიური ნიშნების, CD4 რაოდენობის და ა.შ.) და კატეგორიული მონაცემების სიხშირე / პროცენტული მაჩვენებლის შეფასებით (სქესი, აივ ინფექციის გადაცემის გზა და ა.შ.).

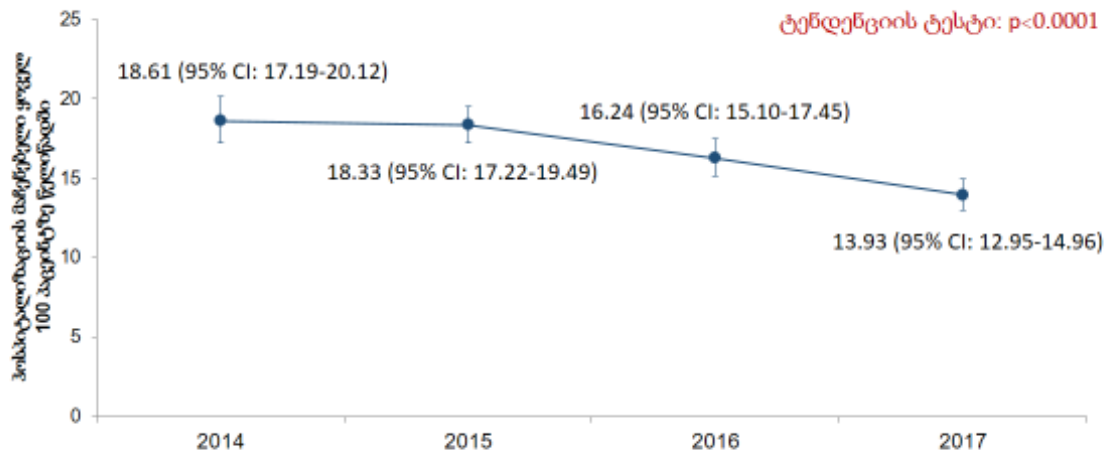
სიკვდილობასთან ასოცირებული ფაქტორების ანალიზისთვის გამოყენებულ იქნა მულტივარიაციული ლოჯისტიკური რეგრესიული ანალიზი (Bursac, Gauss, Williams, & Hosmer, 2008). ყველა სტატისტიკური ანალიზისთვის გამოყენებულ იქნა სტატისტიკური პროგრამული უზრუნველყოფის პროგრამა (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA). $P < 0.05$ მიჩნეულ იქნა სტატისტიკურად სარწმუნოდ.

კვლევის შედეგები

აივ/შიდსის მართვის სახელმწიფო პროგრამის ფარგლებში ჰოსპიტალიზაციის მაჩვენებლები და ტენდენციები.

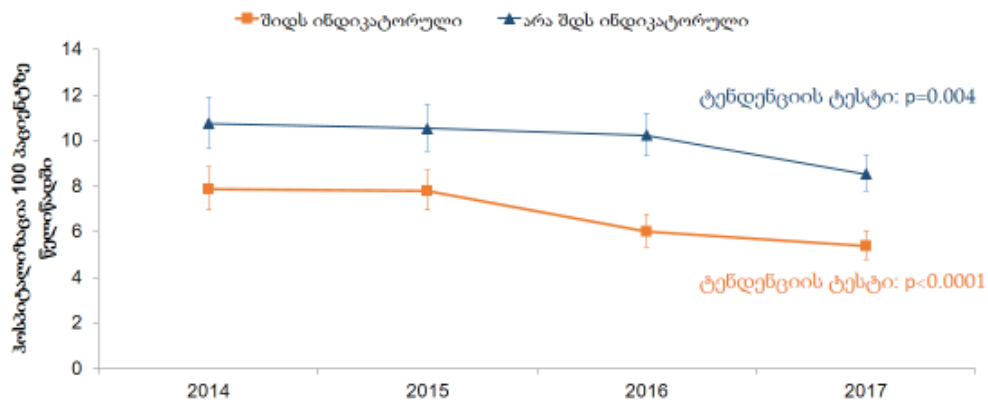
2014-2017 წწ საქართველოს მასშტაბით ჯამში ჰოსპიტალიზებული იყო 2852 აივ ინფიცირებული პაციენტი. დაკვირვების პერიოდში შეინიშნა ჰოსპიტალიზაციის რაოდენობის მატება (2014წ - 634, 2015წ - 722, 2016წ - 746 და 2017წ - 750), თუმცა მნიშვნელოვნად შემცირდა ჰოსპიტალიზაციის სიხშირე წელიწადში შემთხვევათა 100 პაციენტზე გადაანგარიშებით, კერძოდ 2014 წელს 100 პაციენტზე 18.61 შემთხვევიდან (95% CI: 17.19-20.12) 2017 წელს შემცირდა 13.93 შემთხვევამდე 100 პაციენტზე (95% CI: 12.95-14.06), ($p < 0.0001$). ინდივიდუალური კალენდარული წლის ანალიზმა გვაჩვენა რომ ჰოსპიტალიზაციის სიხშირემ იწყო კლება 2015 წლიდან და მნიშვნელოვანი ცვლილებები აღინიშნებოდა თითოეულ მომდევნო წელიწადში ($p = 0.80$ 2014 vs. 2015წწ, $p=0.02$ 2015 vs. 2016წწ და $p=0.003$ 2016 vs. 2017წწ) (დიაგრამა 8).

დიაგრამა 8. ჰოსპიტალიზაციის ჯამური მაჩვენებელი, 2014-2017 წლებში



2852 ჰოსპიტალიზებული პაციენტიდან, 1711 ჰოსპიტალიზებულ იყო არა შიდა ასოცირებული დაავადებებით, ხოლო 1141 შიდა ასოცირებული დაავადებით (ყველა კალენდარული წლისთვის $p<0.0001$). არა შიდა ასოცირებული ჰოსპიტალიზაცია შემცირდა 2014 წლიდან 2017 წლამდე, კერძოდ 2014 წელს იყო 10.75 შემთხვევა 100 პაციენტზე წელიწადში (95% CI: 9.67-11.91), ხოლო 2017 წელს 8.45 შემთხვევა 100 პაციენტზე წელიწადში (95% CI: 7.78-9.36) ($p=0.004$). შიდა ასოცირებული ჰოსპიტალიზაცია კი 2014 წელს იყო 7.87 შემთხვევა 100 პაციენტზე წელიწადში (95% CI: 6.95-8.87), ხოლო 2017 წელს 5.39 შემთხვევა 100 პაციენტზე წელიწადში (95% CI: 4.78-6.04), რაც ასევე სარწმუნოდ არის შემცირებული ($p<0.0001$) (დიაგრამა 9).

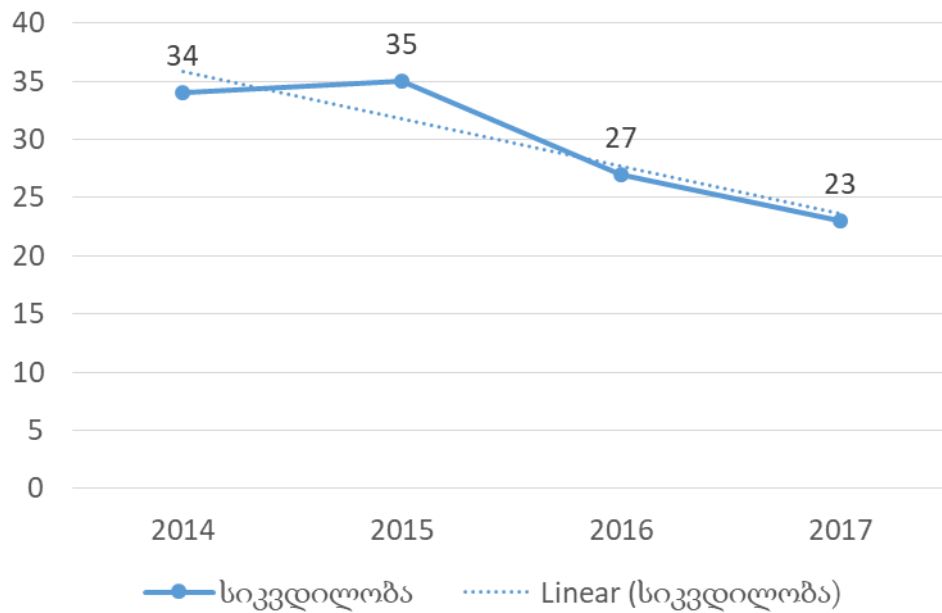
დიაგრამა 9. შიდს ასოცირებული და არა შიდს ასოცირებული ჰოსპიტალიზაციის მიზეზები - 2014-2017წლებში



შიდს ასოცირებული	არა შიდს	შიდს
ასოცირებული	634	722
ჯამი	746	750

კვლევის პერიოდში ჯამურად მოკვდა 119 ჰოსპიტალიზებული აივ ინფიცირებული პაციენტი. 2014 წელს მოკვდა 34 (5.4%), 2015 წელს - 35 (4.8%), 2016 წელს - 27 (3.6%) და 2017 წელს - 23 (3.1%) ჰოსპიტალიზებული პაციენტი. სიკვდილობაში სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ცვლილება დაფიქსირდა 2015-2017 წლებში (5,4% vs 3.1%), (p=0.03) (დიაგრამა 10).

დიაგრამა 10. სიკვდილობის ტენდენცია ჰოსპიტალიზაციისას 2014-2017წლებში



აივ/შიდსის მართვის სახელმწიფო პროგრამის ფარგლებში ჰოსპიტალიზაციის მიზეზებისა და გამოსავლების შესწავლა აივ/შიდსის რეფერალ დაწესებულებაში.

2012-2017 წლებში შიდსის ცენტრში განხორციელდა ჯამური 2085 ჰოსპიტალიზაცია, და სულ ჰოსპიტალიზებულ იქნა 1123 პაციენტი. კვლევაში ჩართული პაციენტების მახასიათებლები პირველი ჰოსპიტალიზაციისას აღწერილია #1 ცხრილში. პაციენტების საშუალო ასაკი იყო 42 წელი ((კვარტილთაშორისი ინტერვალი [IQR]: 36-38), უმეტესობა იყო მამაკაცი (76,7%). აივ ინფექციის გადაცემის ძირითადი გზა წარმოადგენდა ინექციური ნარკოტიკების მოხმარება (50,4%), მხოლოდ 5,3% პაციენტებისა იყო მამაკაცები ვისაც ჰქონდა სექსი მამაკაცებთან. პაციენტების ნახევარზე მეტი იყო დადებითი (51,9%) C ჰეპატიტის ვირუსის (HCV) საწინააღმდეგო ანტისხეულებზე. 57,6% პაციენტებისა წარსულში უკვე დიაგნოსტირებულ ჰქონდათ აივ ინფექცია და 37,1% ჰოსპიტალიზაციამდე იმყოფებოდა არც თერაპიაზე. პაციენტების უმრავლესობა ჰოსპიტალიზებული იყო CD4 ლიმფოციტების აბსოლუტური რიცხვის დაბალი მაჩვენებლით, კერძოდ, ჰოსპიტალიზაციისას

პაციენტების 65% CD4 აბსოლუტური რიცხვი < 200 მმ³, საშუალო რიცხვით 108 მმ³ (IQR: 30-260) (ცხრილი 1). ასევე უნდა აღინიშნოს, რომ 641 პაციენტს (57,1%) აივ ინფექციის დიაგნოსტიკისას უკვე აღენიშნებოდა ღრმა იმუნოდეფიციტი.

ცხრილი 1. კვლევაში ჩართულ პაციენტთა მახასიათებლები პირველი ჰოსპიტალიზაციისას (n=1123)

	ჯამი (n=1123)	შიდს ასოცირებ ული (n=532)	არა შიდს ასოცირებ ული (n=591)	p value
ასაკი წლებში, მედიანა (IQR)	42 (36-48)	42 (37-48)	42 (36-48)	0.27
სქესი, n (%)				
კაცი	860 (76.7)	394 (74.1)	466 (78.8)	0.06
ქალი	263 (23.4)	138 (25.9)	125 (21.2)	
აივ ინფიცირების გზა, n (%)				
ინექციური ნარკოტიკების მოხმარება	566(50.4)	249 (46.8)	317 (53.6)	0.002
ჰეტეროსექსუალური კონტაქტი	491(43.7)	261 (49.1)	230 (38.9)	
მსმ	59 (5.3)	20 (3.8)	39 (6.6)	
სხვა	7 (0.6)	2 (0.4)	5 (0.9)	
anti-HCV +	583(51.9)	249 (46.8)	334 (56.5)	0.001
HCV RNA +	438 (39.0)	157 (29.5)	281 (47.5)	<0.0001
HCV RNA missing	88 (7.8)	66 (12.4)	22 (3.7)	<0.0001

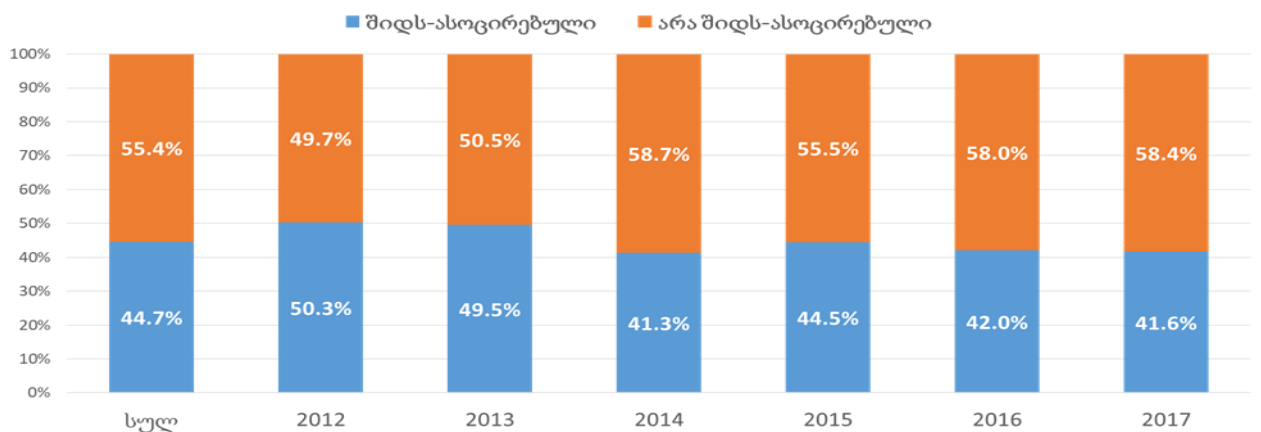
HBsAg+	67 (6.0)	25 (4.7)	42 (7.1)	0.09
anti-HDV+	6 (0.5)	0 (0.0)	6 (1.0)	0.03
შიდსის დიაგნოზი ჰოსპიტალიზაციამდე ან/და ჰოსპიტალიზაციისას, n (%)	647 (57.6)	318 (59.8)	329 (55.7)	0.16
არც თერაპია ჰოსპიტალიზაციამდე, n (%)	417 (37.1)	234 (44.0)	183 (31.0)	<0.0001
CD4 უჯ. აბსოლუტური რიცხვი ჰოსპიტალიზაციისას				
მედიანა (IQR)	108 (30-260)	47 (15-115)	206 (92-377)	<0.0001
< 50, n (%)	361 (32.1)	273 (51.3)	88 (14.9)	<0.0001
50 < 100, n (%)	167 (14.9)	102 (19.2)	65 (11.0)	
100 < 200, n (%)	203 (18.1)	79 (14.8)	124 (21.0)	
200 +	373 (33.2)	72 (13.5)	301 (50.9)	
Missing, n (%)	19 (1.7)	6 (1.1)	13 (2.2)	
დრო აივ დიაგნოზსა და ჰოსპიტალიზაციას შორის				
მედიანა თვე (IQR)	2 (0.03-44.0)	0.2 (0.0-18.2)	15 (0.3-56.5)	<0.0001
< 3 თვე, n (%)	583 (51.9)	359 (67.5)	224 (37.9)	<0.0001
3-6 თვე, n (%)	34 (3.0)	14 (2.6)	20 (3.4)	
6-9 თვე, n (%)	55 (4.9)	16 (3.0)	39 (6.6)	
>12 თვე, n (%)	451 (40.2)	143 (26.9)	308 (52.1)	

კვლევაში ჩართული, 1123 აივ ინფიცირებული პაციენტიდან, 67,9%-ს აივ ინფექციის დიაგნოზი დაესვა 2012-2017 წლებში და მათგან 51,9% ჰოსპიტალიზება მოხდა დიაგნოსტიკებიდან პირველი 3 თვის განმავლობაში. ახლად დიაგნოსტირებულ პაციენტთა პირველ სამ თვეში ჰოსპიტალიზაციის ყველაზე მაღალი მაჩვენებელი დაფიქსირდა 2015 წელს და შეადგენდა 61,4%-ს, 2012 წელთან შედარებით - 42,9%-ს, ხოლო შემდგომ დაფიქსირდა კლების ტენდენცია 51,1% 2017 წელს ($p=0.02$). დიაგნოსტიკებიდან პირველ 3 თვეში შიდა ასოცირებული ჰოსპიტალიზაციათა რაოდენობა მნიშვნელოვნად არ შეცვლილა კვლევის პერიოდში (2012 წ - 68.7%, 2015წ - 69.4%, 2017წ -66.7%, $p=0.21$). ხოლო არა შიდა ასოცირებულ ჰოსპიტალიზაციებში აღინიშნებოდა მნიშვნელოვანი ცვლილებები, რაოდენობის ზრდაში (2012წ - 27.8%, 2015წ - 52.7%, 2017წ - 39.4%, $p=0.02$). 1123 პაციენტიდან 700 (62,3%) ჰოსპიტალიზებულ იქნა მხოლოდ ერთხელ, 18,5% ორჯერ და 19,1% სამჯერ და მეტი რაოდენობით.

არა შიდა ასოცირებული დაავადებით ჰოსპიტალიზაციისას, პაციენტების უმრავლესობა იყო ინექციური ნარკოტიკების მომხმარებელი, anti HCV პოზიტიური, აღინიშნებოდათ მაღალი CD4 ლიმფოციტების აბსოლუტური რიცხვის საშუალო მაჩვენებელი და აივ ინფექციის დიაგნოსტიკების ხანგრძლივი ისტორია (ცხრილი 1).

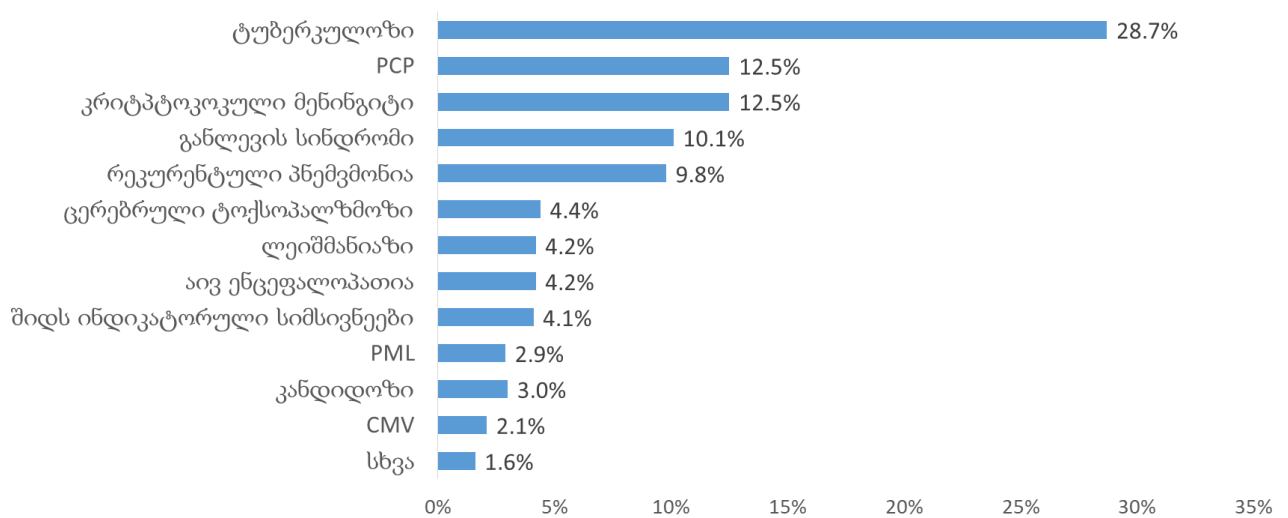
ჰოსპიტალიზაციის საერთო რაოდენობიდან 931 (44,7%) იყო შიდა-ასოცირებული და 1154 (55,4%) - არა შიდა-ასოცირებული (დიაგრამა 11).

დიაგრამა 11. შიდა ასოცირებული და არა შიდა ასოცირებული ჰოსპიტალიზაციის მიზეზები - 2012-2017 წლებში

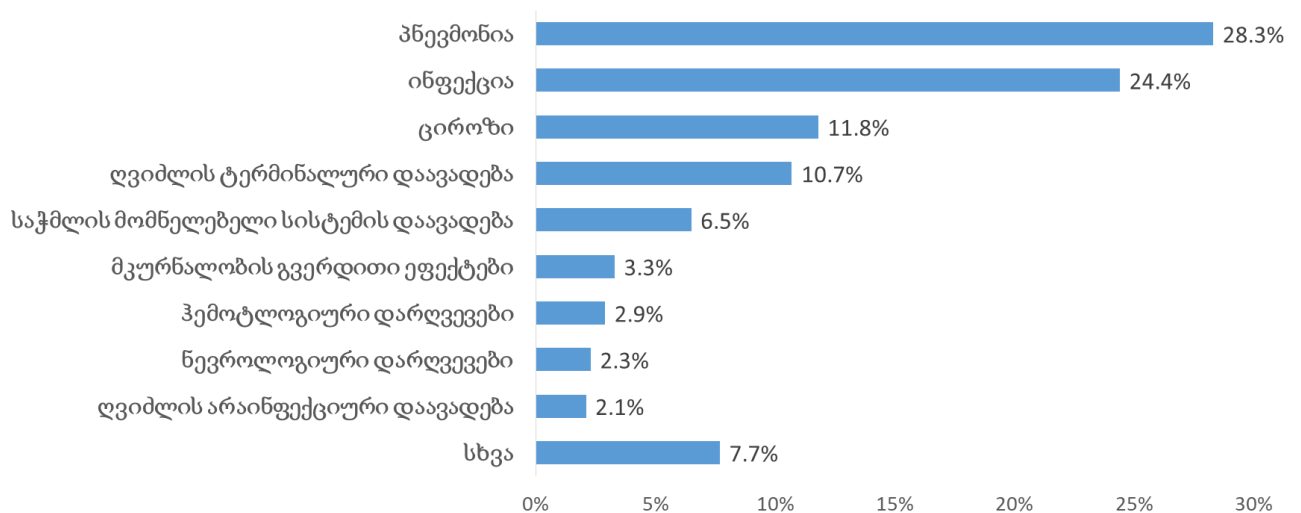


ყველაზე ხშირი, შიდს-ასოცირებული დაავადებებიდან აღინიშნებოდა ტუბერკულოზი (12,8%), Pneumocystis Jirovecii პნევმონია (პნევმოცისტური პნევმონია) 5,6%, კრიპტოკოკული მენინგიტი 5,6% და რეკურენტული პნევმონია 44,4% (დიაგრამა 12). არა შიდს-ასოცირებული ჰოსპიტალიზაციიდან კი პნევმონია 15,7%, სხვა ინფექციური დაავადებები გარდა პნევმონიისა 13,5%, ციროზი 6,5% და ღვიძლის ტერმინალური დაავადება (ESLD) 6,0% (დიაგრამა 13).

დიაგრამა 12. შიდს ასოცირებული ჰოსპიტალიზაციის მიზეზები 2012-2017წლებში (n=931)



დიაგრამა 13. არა შიდს ასოცირებული ჰოსპიტალიზაციის მიზეზები 2012-2017 წლებში (n=1154)



ცხრილი 2. ჰოსპიტალიზაციის მიზეზები (n=2085)

	ჯამი	2012	2013	2014	2015	2016	2017
ჯამი	2085	300	329	327	366	386	377
		151	163	135	163	162	
შიდს ასოცირებული დაავადებები	931 (44.7)	(50.3)	(49.5)	(41.3)	(44.5)	(42.0)	157 (41.6)
ტუბერკულოზი	267(12.8)	56(18.7)	69(21.0)	35(10.7)	44(12.0)	28(7.3)	35(9.3)
კრიპტოკოკული მენინგიტი	116 (5.6)	16(5.3)	21 (6.4)	25 (7.7)	18 (4.9)	18 (4.7)	18 (4.8)
პნევმოცისტური პნევმონია	116 (5.6)	15 (5.0)	21 (6.4)	15 (4.6)	27 (7.4)	24 (6.2)	14 (3.7)
განლევის სინდრომი	94 (4.5)	15 (5.0)	4 (1.2)	11 (3.4)	17 (4.6)	22 (5.7)	25 (6.6)
რეკურენტული პნევმონია	91 (4.4)	13 (4.3)	11 (3.3)	14 (4.3)	15 (4.1)	20 (5.2)	18 (4.8)
ცერებრული ტოქსოპლაზმოზი	41 (2.0)	6 (2.0)	2 (0.6)	6 (1.8)	8 (2.2)	13 (3.4)	6 (1.6)
აივ ენცეფალოპათია	39 (1.9)	2 (1.0)	1 (0.3)	0 (0)	6 (1.6)	11 (2.9)	18 (4.8)
ლეიშმანიოზი	39 (1.9)	10 (3.3)	13 (4.0)	6 (1.8)	3 (0.8)	4 (1.0)	3 (0.8)
შიდს ასოცირებული სიმსივნეები	38 (1.9)	8 (2.7)	6 (1.8)	3 (0.9)	7 (1.9)	9 (2.3)	5 (1.3)
მულტიფოკალური ლეიკოენცეფალოპათია	27 (1.3)	4 (1.3)	5 (1.5)	7 (2.1)	4 (1.1)	5 (1.3)	2 (0.5)
კანდიდოზი	28 (1.3)	2 (0.7)	8 (2.4)	8 (2.5)	4 (1.1)	1 (0.3)	5 (1.3)

	20	2	1	4	8	2	
ციტომეგალოვირუსული ინფექცია	(1.0)	(0.7)	(0.3)	(1.2)	(2.2)	(0.5)	3 (0.8)
სხვა	15	1	1	1	2	5	
	(0.7)	(0.3)	(0.3)	(0.3)	(0.6)	(1.3)	5 (1.3)
		149	166	192	203	224	
არა შიდს ასოცირებული დაავადებები	1154	(49.7	(50.5	(58.7	(55.5	(58.0	220
	(55.4))))))	(58.4)
		53	48	56	59	65	
პნევმონია	327	(17.7	(14.6	(17.1	(16.1	(16.8	
	(15.7))))))	46(12.2)
ინფექციები	281	29(9.	40(12	41(12	48(13	61(15	62
	(13.5)	7)	.2)	.5)	.1)	.8)	(16.5)
ციროზი	136	16	17	13	31	29	
	(6.5)	(5.3)	(5.2)	(4.0)	(8.5)	(7.5)	30 (8.0)
ღვიძლის ტერმინალური დაავადება	124	22	25	20	26	18	
	(6.0)	(7.3)	(7.6)	(6.1)	(7.1)	(4.7)	13 (3.5)
საჭმლის მომნელებელი სისტემა	75	8	12	12	10	15	
	(3.6)	(2.7)	(3.7)	(3.7)	(2.7)	(3.9)	18 (4.8)
მედიკამენტების ტოქსიკურობა	38	3	4	10	7	9	
	(1.8)	(1.0)	(1.2)	(3.1)	(1.9)	(2.3)	5 (1.3)
ჰემატოლოგიური დარღვევები	33	7	4	6	3	4	
	(1.6)	(2.3)	(1.2)	(1.8)	(0.8)	(1.0)	9 (2.4)
ნევროლოგიური დაავადებები	27	2	3	6	2	2	
	(1.3)	(0.7)	(0.9)	(1.8)	(0.6)	(0.5)	12 (3.2)
ღვიძლის დაავადებები (არა ციროზი და ღვიძლის ტერმინალური დაავადება)	24	2	2	5	4	6	
	(1.2)	(0.7)	(0.6)	(1.5)	(1.1)	(1.6)	5 (1.3)
სხვა	89	7	11	23	13	15	
	(4.3)	(2.3)	(3.3)	(7.0)	(3.6)	(3.9)	20 (5.3)

დაკვირვების პერიოდში შიდა ასოცირებული ჰოსპიტალიზაცია შემცირდა 50,3%-დან 41,6%-მდე (2012- 2017 წწ), ამავე პერიოდში ასევე აღინიშნა არა შიდა - ასოცირებული ჰოსპიტალიზაციის მატება 49.7%-დან 58.4%-მდე, თუმცა არსებული ცვლილება სტატისტიკურად არასარწმუნო იყო ($p=0.16$) (ცხრილი 2).

შემდგომი ანალიზისას, აივ დიაგნოსტიკებიდან პირველ 3 თვეში ჰოსპიტალიზაციისას შიდა - ასოცირებული მიმართვიანობა იყო 67.0%- 2012, 58.6%- 2015 და 56.2% - 2017 წლებში და არა შიდა-ასოცირებული მიმართვიანობა 33.0%, 41.4% და 43.8% შესაბამის წლებში ($p=0.15$).

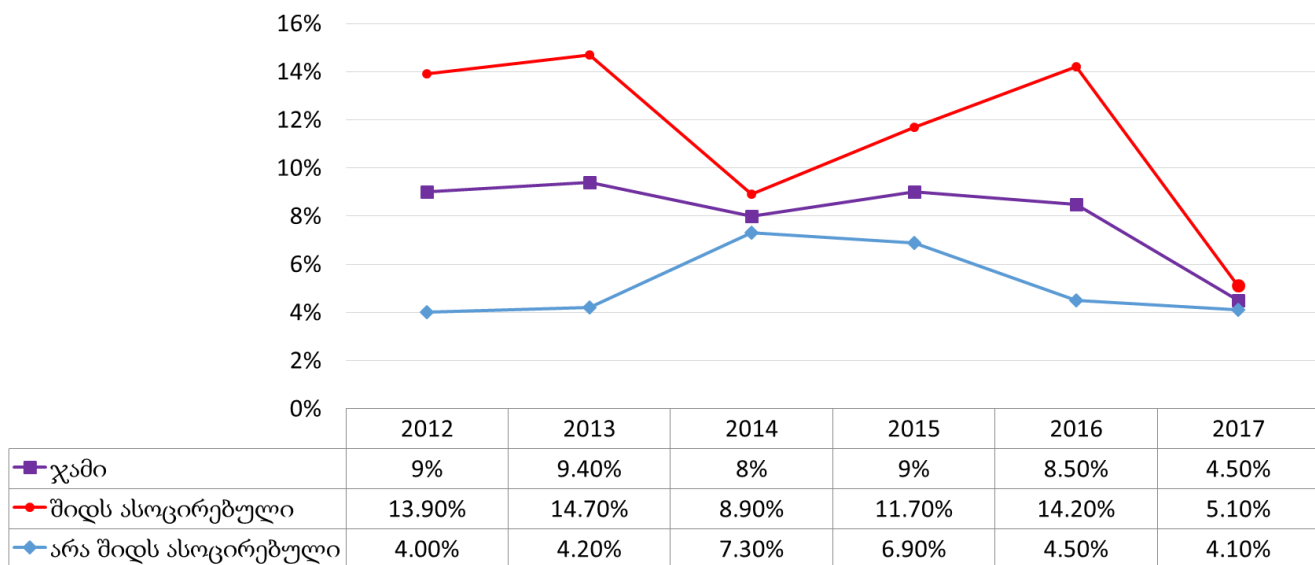
მე-3 ცხრილში აღწერილია ჰოსპიტალიზებულ პაციენტებში თანმხლები დაავადებების სიხშირე. საერთო ჯამში პაციენტების 46,5%-ს ძირითადი დაავადების გარდა არ აღენიშნებოდა სხვა თანმხლები დაავადებები. პაციენტების 41,4% ჰქონდა 1 თანმხლები დაავადება და 12,0%-ს აღენიშნებოდა 2 და მეტი თანმხლები დაავადება. შიდა ასოცირებული დაავადების მქონე პაციენტებში აღინიშნებოდა უფრო მეტი თანმხლები დაავადებები 61,7%, არა შიდა ასოცირებულთან შედარებით - 46,9% ($p < 0.0001$).

ცხრილი 3. ჰოსპიტალიზაციის მიზეზები და თანმხლები დაავადებები.

ჰოსპიტალიზაციის მიზეზები	ჯამი N	თანმხლები დაავადებები		
		0	1	2+
ჯამი, n (%)	2085	970 (46.5)	864 (41.4)	251 (12.0)
შიდა ასოცირებული დაავადებები, n (%)	931	357 (38.3)	426 (45.8)	148 (15.9)
არა შიდა ასოცირებული დაავადებები, n (%)	1154	613 (53.1)	438 (38.0)	103 (8.9)

ჰოსპიტალიზაციისას ან/და გაწერიდან 14 დღის განმავლობაში მოკვდა 167 (8%) პაციენტი. სიკვდილობის უფრო მაღალი მაჩვენებელი დაფიქსირდა შიდს ასოცირებული ჰოსპიტალიზაციისას 11,5% (107/931), არა შიდს ასოცირებულთან შედარებით 5,2% (60/1154) ($p < 0.0001$). 2012-17 წლებში საერთო ჯამში სიკვდილობა შემცირდა 9.0%-დან 4.5%- მდე (ტენდენციის კორექტირებული $p = 0.18$). თუმცა სიკვდილობის მიზეზების შესწავლისას, კვლევის პერიოდში სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ცვლილება არ დაფიქსირებულა. შიდს ასოცირებული სიკვდილობა 2012 წელს 13.9%-დან 2017 წელს 5.1%-მდე შემცირდა (ტენდენციის კორექტირებული $p = 0.09$); არა შიდს ასოცირებული სიკვდილობა 2012 წელს 4.0%- დან 2017 წელს 4.1%-მდე მოიმატა ((ტენდენციის კორექტირებული $p = 0.66$) (დიაგრამა 14).

დიაგრამა 14. სიკვდილიანობის ტენდენცია ჰოსპიტალიზაციისას 2012-2017 წლებში



შიდს ასოცირებული 107 სიკვდილის შემთხვევიდან 95 (88,8%) პაციენტში CD4 ლიმფოციტების აბსოლუტური რიცხვი < 200 მმ³ ჰოსპიტალიზაციის მომენტში და მათ

შორის 68 პაციენტი (63,6%) ჰოსპიტალიზებული იყო აივ დიაგნოსტიკებიდან 3 თვის განმავლობაში. ყველაზე მაღალი სიკვდილობის მაჩვენებელი დაფიქსირდა პაციენტებში, რომლებიც ჰოსპიტალიზებულ იყვნენ პნევმოცისტური პნევმონიით 26,7% [31/116], კრიპტოკოკული მენინგიტით 19,8% [23/116] და ცერებრული ტოქსოპლაზმოზით 17,1% [7/41] (ცხრილი 4). პნევმოცისტური პნევმონიით გარდაცვლილ პაციენტების 64,5%-ში CD4 ლიმფ. აბს. რიცხვი < 50 მმ3 ჰოსპიტალიზაციისას და 77,4% ჰოსპიტალიზირებული იყვნენ აივ დიაგნოსტიკებიდან პირველ 3 თვეში. მსგავსი ტენდენცია აღინიშნებოდა სხვა დაავადებების შემთხვევაშიც, კრიპტოკოკული მენინგიტისას (78.3% და 69.6%) და ცერებრული ტოქსოპლაზმოზისას (57.1% და 85.7%).

არა შიდს-ასოცირებული სიკვდილის შემთხვევებიდან 42 (70%) პაციენტში CD4 ლიმფოციტების აბსოლუტური რიცხვი < 200 მმ3 ჰოსპიტალიზაციის მომენტში და 28/42 (70.0%) ჰოსპიტალიზებული იყო აივ დიაგნოსტიკებიდან 3 თვის განმავლობაში. ყველაზე მაღალი სიკვდილობის მაჩვენებელი დაფიქსირდა პაციენტებში, რომლებიც ჰოსპიტალიზებულ იყვნენ ღვიძლის უკმარისობით 16,1% [20/124] (ცხრილი 4). 20 მკვდარი პაციენტიდან, 12 (60,0%) CD4 ლიმფ. აბს. რიცხვი <200 მმ3 ჰოსპიტალიზაციისას და 35,0%-ში ჰოსპიტალიზებულ იყვნენ აივ დიაგნოსტიკებიდან პირველ 3 თვეში.

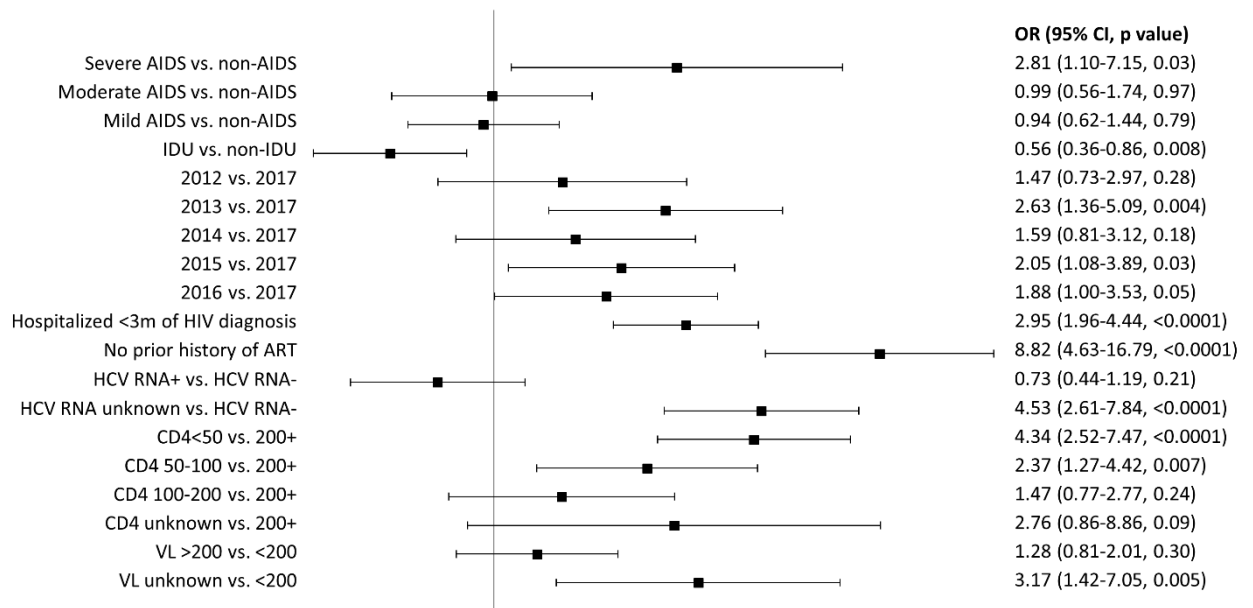
ცხრილი 4. სიკვდილობა ჰოსპიტალიზირებულ პაციენტებში (n=2085)

	ჯამი	2012	2013	2014	2015	2016	2017
ჯამი	8.0% (167/2085)	9.0% (27/300)	9.4% (31/329)	8.0% (26/327)	9.0% (33/366)	8.5% (33/386)	4.5% (17/377)
შიდს ასოცირებული დაავადებები	11.5% (107/931)	13.9% (21/151)	14.7% (24/163)	8.9% (12/135)	11.7%(19 /163)	14.2% (23/162)	5.1% (8/157)
ტუბერკულოზი	8.2% (22/267)	7.1% (4/56)	8.7% 6/69)	0 (0)	13.6% (6/44)	14.3% (4/28)	5.7% (2/35)
კრიპტოკოკული მენინგიტი	19.8 % (23/116)	25.0% (4/16)	23.8% (5/21)	20.0% (5/25)	11.1% (2/18)	27.8% (5/18)	11.1% (2/18)
პნევმოცისტური პნევმონია	26.7% (31/116)	26.7% (4/15)	42.9% (9/21)	33.3% (5/15)	25.9% (7/27)	25.0% (6/24)	0 (0)
განლევის სინდრომი	4.3% (4/94)	0 (0)	25.0% (1/4)	0 (0)	5.9% (1/17)	9.1% (2/22)	0 (0)
რელურენტული პნევმონია	2.2% (2/91)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6.7% (1/15)	5.0% (1/20)	0 (0)
ცერებრული ტოქსოპლაზმოზი	17.1% (7/41)	50.0% (3/6)	0 (0)	16.7% (1/6)	0 (0)	15.4% (2/13)	16.7% (1/6)
ლეიშმანიოზი	7.7% (3/39)	20.0% (2/10)	7.7% (1/13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
აივ ასოცირებული სიმსივნეები	29% (11/38)	37.5% (3/8)	33.3% (1/6)	0 (0)	28.6% (2/7)	33.3% (3/9)	40.0% (2/5)
მულტიფოკალური ლეიკოენცეფალოპათია	7.4% (2/27)	25.0% (1/4)	0 (0)	14.3% (1/7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ციტომეგალოვირუსული ინფექცია	5.0% (1/20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	33.3% (1/3)
სხვა	6.7% (1/15)	0 (0)	100.0% (1/1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
არა შიდს ასოცირებული დაავადებები	5.2% (60/1154)	4.0% (6/149)	4.2% (7/166)	7.3% (14/192)	6.9% (14/203)	4.5% (10/224)	4.1% (9/220)
პნევმონია	1.8% (6/327)	0 (0)	0 (0)	2.9% (2/56)	1.7% (1/59)	3.1% (2/65)	2.2% (1/46)

ინფექციები	6.1% (17/281)	0 (0)	5.1% (2/40)	10.0% (4/41)	4.5% (2/48)	6.9% (4/61)	8.3% (5/62)
ციროზი	3.7% (5/136)	12.5% (2/16)	0 (0)	15.4% (2/13)	0 (0)	3.4% (1/29)	
ღვიძლის ტერმინალური დაავადება	16.1% (20/124)	18.2% (4/22)	16.0% (4/25)	15.0% (3/20)	26.9% (7/26)	5.6% (1/18)	7.7% (1/13)
საჭმლის მომნელებელი სისტემის დაავადებები	1.3% (1/75)	0 (0)	0 (0)	8.3% (1/12)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ჰემატოლოგიური დარღვევები	3.0% (1/33)	0 (0)	25.0% (1/4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ნევროლოგიური დაავადებები	3.7% (1/27)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	50.0% (1/2)	0 (0)	0 (0)
ღვიძლის დაავადებები (არა ციროზი და ღვიძლის ტერმინალური დაავადება)	4.2% (1/24)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	25.0% (1/4)	0 (0)	0 (0)
სხვა	9.0% (8/89)	0 (0)	0 (0)	8.7% (2/23)	15.4% (2/13)	13.3% (2/15)	10.0% (2/20)

მულტივარიაციულ მოდელში სიკვდილობის მაღალი მაჩვენებელი ასოცირებული იყო: მძიმე შიდს ასოცირებული დაავადებებით ჰოსპიტალიზაციასთან (adjusted odds ratio [aOR]: 2.81, 95% confidence interval [CI]: 1.10-7.15, p=0.03), აივ ინფექციის დიაგნოსტიკასა და ჰოსპიტალიზაციას შორის ხანმოკლე პერიოდთან (aOR 2.95, 95% CI: 1.96-4.44, p<0.0001), ჰოსპიტალიზაციამდე პაციენტის არც თერაპიაზე არ ყოფნასთან (aOR: 8.82, 95% CI: 4.63-16.79, p<0.0001), უცნობი HCV რნმ სტატუსთან (OR 4.53, 95% CI: 2.61-7.84, p<0.0001), დაბალ CD4 ლიმფ აბს რიცხვითან < 50 (CD4 > 200 შედარებით, OR 4.34, 95% CI: 2.52-7.47, p<0.0001) და 50-100 (OR 2.37, 95% CI: 1.27-4.42, p=0.007), აივ რაოდენობის უცნობ მაჩვენებლთან (OR 2.86, 95% CI: 1.30-6.26, p=0.009). 2017 წელთან შედარებით სიკვდილობის მაჩვენებელი უფრო მაღალი იყო 2013, 2015 და 2016 წლებში. წარსულში ინექციური ნარკოტიკების მოხმარება ასოცირებული იყო სიკვდილობის დაბალ მაჩვენებელთან (დიაგრამა 15).

დიაგრამა 15. სიკვდილთან ასოცირებული ფაქტორების ლოგისტიკური რეგრესიული ანალიზი



*Model was adjusted for age, gender, length of stay, number of hospitalizations, previous history of AIDS, HBV co-infection, known comorbidities

სენსიტიური ანალიზით, რომელიც გამოიცხავდა არა შიდა ასოცირებულ ჰოსპიტალიზაციებს, მძიმე შიდა ასოცირებული დაავადებები დაკავშირებული იყო სიკვდილობის მაღალ მაჩვენებელთან, საშუალო (aOR 3.27, 95% CI: 1.23-8.72, p=0.02) და მსუბუქ (aOR 4.06, 95% CI: 1.60-10.35, p=0.003) შიდა ასოცირებულ დაავადებებთან შედარებით.

დამატებითი ანალიზი ჩატარდა, რათა შეგვეფასებინა ასოციაცია ინექციური ნარკოტიკების მოხმარებასა და სიკვდილობის მაჩვენებლის შემცირებას შორის.

სტრატეგიცირებული ანალიზისას მნიშვნელოვნად მეტი არა ინექციური ნარკოტიკების მოხმარებელი იყო ჰოსპიტალიზებული აივ დიაგნოსტიკებიდან პირველი 3 თვის განმავლობაში, ვისაც ასევე აღენიშნებოდა CD4 ლიმფ აბს რიცხვი < 100 უჯრ/მმ³; არა ინექციური ნარკოტიკების მოხმარებელი 39.0% vs 25.8% ინექციური ნარკოტიკების მოხმარებელი (p<0.0001). ასევე უმეტესობა ინექციური ნარკოტიკების მოხმარებლებისა აივ ინფექცია დიაგნოსტირებულ ჰქონდათ კვლევის

პერიოდამდე (2012 წლამდე) (39.9% vs. 24.4%, $p < 0.0001$) და ასევე უმრავლესობა ჰოსპიტალიზებულ იყო არა შიდს ასოცირებული დაავადებებით (57.9% vs. 51.9%, $p = 0.007$).

განხილვა

პირველად აღმოსავლეთ ევროპის რეგიონში, ჩვენს მიერ მოხდა შესწავლა ერთის მხრივ, საქართველოში სახელმწიფო პროგრამის ფარგლებში, აივ ინფიცირებული პაციენტების ჰოსპიტალიზაციის მაჩვენებლები და ტენდენციები, და მეორეს მხრივ, აივ/შიდსის რეფერალურ დაწესებულებაში, აივ ინფიცირებული პაციენტების ჰოსპიტალიზაციის მიზეზები და გამოსავლები. ჩვენმა კვლევამ აჩვენა, რომ საქართველოში, არც თერაპიის უნივერსალურმა ხელმისაწვდომობამ მნიშვნელოვნად შეამცირა აივ/შიდსის მქონე პაციენტების ავადობა და სიკვდილობა, თუმცა აივ ინფექცია/შიდსი კვლავ რჩება ჰოსპიტალიზაციისა და ჰოსპიტალური სიკვდილობის ძირითად მიზეზად. ეს უკანასკნელი განპირობებულია გვიანი დიაგნოსტიკის მაღალი მაჩვენებლით.

ჰოსპიტალიზაციის მაჩვენებლები შეფასდა 01/01/2014 - 31/12/2017 პერიოდში და მოიცვა აივ/შიდსის მართვის სახელმწიფო პროგრამის ფარგლებში ჰოსპიტალიზაციის ყველა შემთხვევა, რომლებიც განხორციელდა აივ/შიდსის სერვისების მიმწოდებელ კლინიკებში თბილისში, ქუთაისში, ბათუმსა და ზუგდიდში.

კვლევაში ნაჩვენებია, რომ 2014-2017 წლებში საქართველოს მასშტაბით ჰოსპიტალიზირებულ პაციენტთა აბსოლუტური რიცხვის მატების მიუხედავად, ჰოსპიტალიზაციის სიხშირე წელიწადში შემთხვევათა 100 პაციენტზე გადაანგარიშებით მნიშვნელოვნად შემცირდა. ჰოსპიტალიზაციის მაჩვენებელი 2014 წელს 100 პაციენტზე შეადგენდა 18.61 და 2017 წელს შემცირდა 13.93 შემთხვევამდე 100 პაციენტზე ($p < 0.0001$). თვალსაჩინო კლება შეინიშნებოდა 2015 წლიდან.

ჰოსპიტალიზებული პაციენტების 60%-ის ჰოსპიტალიზაციის მიზეზი იყო არა შიდა ასოცირებული დაავადება. არსებული ტენდენცია შეიმჩნეოდა მთელი დაკვირვების პერიოდში და მაღალი სტატისტიკური სარწმუნოებით გამოირჩეოდა ყველა კალენდარული წლისთვის ($p < 0.0001$). შეინიშნებოდა კლების ტენდენცია, ასევე როგორც შიდა ისე არა შიდა ასოცირებულ ჰოსპიტალიზაციისას. არა შიდა ასოცირებული ჰოსპიტალიზაცია 2014 წელს შეადგენდა 10.75 შემთხვევას 100 პაციენტზე წელიწადში, ხოლო 2017 წელს 8.45 შემთხვევას 100 პაციენტზე წელიწადში ($p = 0.004$). შიდა ასოცირებული ჰოსპიტალიზაციის შემთხვევაშიც 2014 წელს იყო 7.87 შემთხვევა 100 პაციენტზე წელიწადში, ხოლო 2017 წელს 5.39 შემთხვევა 100 პაციენტზე წელიწადში ($p < 0.0001$).

მსგავსი ტენდენცია აღწერილია სხვა ქვეყნებშიც, სადაც მსგავსად ჩვენი ქვეყნისა ბოლო წლების მანძილზე აღწერილია, როგორც აივ ინფიცირებულ პაციენტებში ჰოსპიტალიზაციის ჯამურად რაოდენობის, ისე მათში შიდა ასოცირებული ჰოსპიტალიზაციის რაოდენობის შემცირება (Rein et al., 2021; Seng et al., 2018).

სახელმწიფო პროგრამის ფარგლებში, საქართველოში, კვლევის პერიოდში ჰოსპიტალიზებულ აივ ინფიცირებულ პაციენტთა 4,2 % მოკვდა. 2014 წელს მოკვდა პაციენტთა 5.4%, 2015 წელს - 4.8%, რის შემდგომაც დაფიქსირდა სიკვდილობის მნიშვნელოვანი, სტატისტიკურად სარწმუნო შემცირება და 2017 წელს შეადგენდა 3.1% ($p = 0.03$).

არც თერაპიის დანერგვამ მნიშვნელოვნად შეამცირა მსოფლიოში და მათ შორის საქართველოში აივ ინფექცია/შიდსით ავადობა და სიკვდილობა. არსებულ კვლევაში ეს თვალსაჩინოდაა წარმოდგენილი. შემცირდა ჰოსპიტალიზაციის სიხშირე წელიწადში შემთხვევათა 100 პაციენტზე გადაანგარიშებით, რომელთაგან ჰოსპიტალიზაციის მეტი წილი მოდიოდა არა შიდა ასოცირებულ მიზეზზე. მნიშვნელოვნად შემცირდა ჰოსპიტალიზაციის დროს სიკვდილობა, რაც უფრო თვალსაჩინოა 2015-17 წლებში, რაც დიდ ალბათობით უკავშირდება 2015 წლიდან ვუმკურნალოთ ყველას პროტოკოლის დანერგვას.

სახელმწიფო პროგრამის ფარგლებში აივ/შიდსის რეფერალურ დაწესებულებაში 2012-2017 წლების პერიოდში შეფასდა ჰოსპიტალიზაციის მიზეზები და გამოსავლები. არც თერაპიის ხელმისაწვდომობის ფონზე შემცირდა აივ ასოცირებული ჰოსპიტალიზაციის მიზეზები, თუმცა უკონტროლო აივ ინფექცია (დაბალი CD 4 და არასუპრესირებული ვირუსული დატვირთვა) წარმოადგენს ძირითად რისკ ფაქტორს (Bellino et al., 2019; Berry, Fleishman, Moore, Gebo, & Network, 2012; Crum-Cianflone et al., 2010; Hontelez, Tanser, Naidu, Pillay, & Barnighausen, 2016; Mahlab-Guri, Asher, Bezalel-Rosenberg, Elbirt, & StHoeger, 2017). კვლევით პოპულაციაში, 57% პაციენტებისა აღენიშნებოდათ ღრმა იმუნოდეფიციტი აივ ინფექციის დიაგნოსტიკისას (CD4 <200 უჯრ/მმ³), რაც მიუთითებს შიდს ასოცირებული ჰოსპიტალიზაციის მაღალ მაჩვენებელზე. ასევე ღრმა იმუნოდეფიციტი შესაძლოა გახდეს არა შიდს ასოცირებული ჰოსპიტალიზაციის მიზეზიც (Mocroft, et al., 2010).

სხვა ქვეყნების მსგავსად, ყველაზე ხშირი შიდს ასოცირებული ჰოსპიტალიზაციის მიზეზებია ტუბერკულოზი, პნევმოცისტური პნევმონია და კრიპტოკოკული მენინგიტი (Ford, et al., 2015). კვლევის ფარგლებში ტუბერკულოზით განპირობებული ჰოსპიტალიზაცია 18,7%-დან (2012 წელი) შემცირდა 9,3%-მდე (2017 წელი), თუმცა ეს არ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო შემცირება. ეს მაჩვენებელი ჯდება იმ მიღწევებში, რომელიც აღენიშნება საქართველოში ტუბერკულოზთან ბრძოლის ფარგლებში, ყოველწლიურად ავადობის 9%-ით შემცირებაში (World Health Organization, 2020). ჩვენს კვლევაში ტუბერკულოზით განპირობებული სიკვდილობა (12,8%) დაბალი იყო ვიდრე ეს აღწერილი იყო უახლესი მეტაანალიზის დროს და შეადგენდა 24,9%-ს (Ford et al., 2016). ეს განსხვავება შესაძლოა ახსნილი იყოს ტუბერკულოზის მართვის გაუმჯობესებასთან, ასევე მაღალმოლეკულური დიაგნოსტიკური მეთოდის, GeneXpert-ის ფართო ხელმისაწვდომობასთან, ახალი სერვისების დანერგვასთან, როგორცაა მედიკამენტების მიწოდება. ასევე, ახალი MDR-TB მკურნალობის რეჟიმების ხელმისაწვდომობამ გააუმჯობესა დაავადების გამოსავლები (ბედაქილინი საქართველოში შემოვიდა 2011 წლიდან და მისი ხელმისაწვდომობა გაიზარდა 2014 წლიდან MSF, USAID და Janssen ხელშეწყობითა და დახმარებით) (Kempker et al., 2019;

Kiria, Avaliani, & Mikiashvili, 2016; WHO Regional Office for Europe, 2019). ასევე MDR-TB მქონე პაციენტები ჰოსპიტალიზებულ იყვნენ და მკურნალობას გადიოდნენ სპეციალიზებულ დაწესებულებებში, რომელიც წარმოადგენს დამოუკიდებელ ინსტიტუციას და აივ ინფიცირებული პაციენტები, რომლებსაც გამოტოვებს ან/და შეწყვიტეს მკურნალობა, რეგულარულად მოწმდება ჯანდაცვის სამინისტროს ჯანმრთელობის ერთიან საინფორმაციო სისტემაში, რომელიც თავისთავად დაკავშირებულია სიკვდილის ეროვნული რეესტრიდან. ყოველივე ზემოთ აღნიშნულის გამო, ნაკლებსავარაუდოა, რაიმე გავლენა მოეხდინა ჩვენ მონაცემებზე.

კვლევის პერიოდში პნევმოცისტური პნევმონიითა და კრიპტოკოკული მენინგიტით მომართვიანობა არ შეცვლილა, რაც კიდევ ერთხელ მიუთითებს გვიანი დიაგნოსტიკის პრობლემასა და მასთან ასოცირებულ მაღალ სიკვდილობას საქართველოში (Chkhartishvili, et al., 2016).

ყველაზე მაღალი სიკვდილობა აღწერილ იქნა პნევმოცისტური პნევმონიის დროს (26,7%), რაც განსაკუთრებით საგანგაშოა საქართველოში არც თერაპიის უნივერსალური ხელმისაწვდომობისა და კო-ტრიმოქსაზოლით პროფილაქტიკის ფონზე. მაღალი შემოსავლების ქვეყნებში ამავდროულად აღწერილია სიკვდილობის შემცირება (Kim et al., 2013; Morris, et al., 2003; Walzer et al., 2008), ხოლო დაბალი და საშუალო შემოსავლების მქონე ქვეყნებში ბოლო წლებში აღწერილია სიკვდილობის მაღალი მაჩვენებელი, რომელიც მერყეობს 17,3%-დან 31,5%-მდე (Chiliza, Du Toit, & Wasserman, 2018; Wasserman, Engel, Griesel, & Mendelson, 2016; Wu et al., 2019). ჩვენი კვლევის ფარგლებში გამოვლენილი პნევმოცისტური პნევმონიით განპირობებული მაღალი სიკვდილობა განსხვავდება სხვა ქვეყნის მონაცემებისგან, რაც წარმოადგენს სამომავლო ანალიზის საგანს, მათ შორის ინტენსიურ განყოფილებაში მკურნალობა და ფილტვების ხელოვნურ ვენტილაციას, პროფილაქტიკური მკურნალობის გამოყენება. გვიანი გამოვლინების გამო მეთვალყურეობის დაგვიანების გარდა, შესაძლებელია პნევმოცისტური პნევმონიის გარდა პაციენტს ქონოდა სხვა არადიაგნოსტირებული დაავადება, მაგალითად ტუბერკულოზი, რამაც თავის მხრივ იქონია გავლენა გამოსავალზე (Chiliza, et al., 2018).

კრიპტოკოკული მენინგიტით განპირობებული მაღალი სიკვდილობა კარგადაა აღწერილი, როგორც მაღალი ასევე დაბალი შემოსავლების მქონე ქვეყნებში, იმ შემთხვევაშიც კი როცა ხელმისაწვდომია ამფოტერიცინი B და ფლუციტოზინი (Quan et al., 2019; Rajasingham et al., 2017). საქართველოში კი არ არის ხელმისაწვდომი პირველი რიგის მედიკამენტები და მკურნალობისთვის გამოიყენება მხოლოდ ფლუკონაზოლი.

არა შიდა ასოცირებული ჰოსპიტალიზაციის უმრავლესობა დაკავშირებული იყო ინფექციური აგენტთან, პნევმონიისა და სხვა ინფექციების ჩათვლით და ასევე ვირუსული ჰეპატიტებთან. საერთო ჯამში, 260 პაციენტი ჰოსპიტალიზირებულ იქნა ღვიძლის დაავადების გამო, რომელთაგან 90% წარსულში ან არსებულ მომენტში ინფიცირებული იყო HCV ინფექციით. არა შიდა ასოცირებული სიკვდილობის მაღალი სიხშირე განპირობებული იყო ღვიძლის უკმარისობით და შეადგენდა 16.7%. ზემოთ უკვე იყო აღნიშნული, რომ შემცირდა ღვიძლის დაავადებით განპირობებული სიკვდილობა HIV/HCV კო-ინფიცირებულ პაციენტებში HCV თერაპიაზე უნივერსალური ხელმისაწვდომობის ფონზე. ასევე კო-ინფიცირებულ პაციენტებში სიკვდილობის მაღალი მაჩვენებელი, შედარებით მონო ინფექციის შემთხვევისა, განპირობებულია თანმხლები შიდა ასოცირებულ მიზეზებით (Chkhartishvili et al., 2019).

მულტივარიაციულმა ანალიზმა გვიჩვენა, რომ სიკვდილობის მაღალი მაჩვენებელი განპირობებულია მძიმე შიდა ასოცირებული დაავადებით ჰოსპიტალიზაციასთან, არა შიდა ასოცირებული და ასევე მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის შიდა ასოცირებულ მიზეზით ჰოსპიტალიზაციასთან შედარებით. ასევე სხვა ფაქტორები, რომლებიც ასოცირებულია სიკვდილობის მაღალი მაჩვენებელთან, წარმოადგენს გვიანი დიაგნოსტიკას, მათ შორის ხანმოკლე პერიოდს აივ ინფექციის დიაგნოსტიკისა და ჰოსპიტალიზაციას შორის, დაბალ CD4 ლიმფოციტების აბსოლუტურ რიცხვს და ჰოსპიტალიზაციამდე არც თერაპიაზე არ ყოფნა. უცნობი აივ ვირუსული დატვირთვა და HCV რნმ სტატუსი ჰოსპიტალიზაციასთან, ასევე ასოცირებულია სიკვდილობასთან,

რაც თავისთავად შესაძლოა წარმოადგენდეს არარეგულარული მეთვალყურეობის, შეწყვეტისა და დაკარგვას, ხოლო დაავადების პროგრესირების შემდგომ მეთვალყურეობაზე დაბრუნების არაპირდაპირ მარკერს. მეთვალყურეობიდან დაკარგვა წარმოადგენს საყოველთაო პრობლემას მთელს მსოფლიოში, განსაკუთრებით კი აღმოსავლეთ ევროპაში (Mocroft et al., 2008). საქართველოში პროგრამული მონაცემებით არც პროგრამიდან ყოველწლიურად იკარგება პაციენტების 1,5%, ხოლო არსებულ კვლევაში 28 (2,5%) პაციენტს დიაგნოსტირებული ქონდა აივ ინფექცია >1 წელზე მეტი დროის მანძილზე და ჰოსპიტალიზაციამდე ცენტრში არცერთ ვიზიტზე არ გამოცხადებულა.

საინტერესოა, რომ ინექციური ნარკოტიკების მოხმარება წარმოადგენს სიკვდილობის დაბალ რისკს არამომხმარებელ პაციენტებთან შედარებით. როგორც შედეგების ანალიზმა გვაჩვენა, არაინექციური ნარკოტიკების მომხმარებლებში დიდი ნაწილი, ჰოსპიტალიზირებული იყო უფრო ღრმა იმუნოდეფიციტით, აივ ინფექციის დიაგნოსტირებიდან ხანმოკლე დროში. რაც შესაძლოა განპირობებული იყო IDU გადარჩენის ეფექტით, ისინი აივ მეთვალყურეობაზე იმყოფებოდნენ ხანგრძლივი დროის მანძილზე და კვლევის პერიოდში მათი მიმართვიანობის მიზეზი ნაკლებად იყო მძიმე დაავადებები და ძირითადად იყო არა შიდს ასოცირებული.

კვლევას ქონდა გარვეული შეზღუდვები. პირველი, კვლევაში არ იყო ჩართული ის აივ ინფიცირებული პაციენტები, რომლებიც თავიდანვე ჰოსპიტალიზებულ იყვნენ სხვა კლინიკებში არაინფექციური დაავადებებით. 2014-2017 წლებში ჰოსპიტალიზაციის მაჩვენებლების ანალიზი დაფუძნებული იყო ჯამურ მონაცემებზე და არ იყო ხელმისაწვდომი ჰოსპიტალიზაციის ინდივიდუალური მიზეზები.

მეორე, ჰოსპიტალიზაციის მიზეზების და გამოსავლების ანალიზი შეზღუდული იყო ერთ სამკურნალო ცენტრით. ის იყო ერთ ცენტრში განხორციელებული რეტროსპექტრული კოჰორტული კვლევა. 2012-2017 წლებში საქართველოს შიდსის სახელმწიფო პროგრამის ფარგლებში ჰოსპიტალიზებულ იყო 3527 პაციენტი, მათ შორის 2085 (59,1%) მოთავსდა IDACIRC, ხოლო დარჩენილი 41,9% გადანაწილდა

რეგიონალურ ცენტრებში. სხვა შეზღუდვებს რაც შეეხება, IDACIRC წარმოადგენს ქვეყნის რეფერალურ საავადმყოფოს, სადაც თავსდება ქვეყნის მასშტაბით განსაკუთრებით მძიმე და გართულებული შემთხვევები. ასევე გათვალისწინებულ უნდა იყოს ის, რომ შესაძლოა საწყისად IDACIRC ჰოსპიტალიზებული პაციენტები, შემდგომში საჭიროებისამებრ გადაყვანილ იქნენ სხვა კლინიკაში მკურნალობის გასაგრძელებლად. ასევე თუ პაციენტს ესაჭიროება მწვავე, გადაუდებელი პრობლემის გამო მეთვალყურეობა (მწვავე ქირურგიული, კარდიოლოგიური და სხვა გართულებები), შესაძლებელია თავიდანვე ჰოსპიტალიზებული ყოფილიყვნენ სხვა პროფილურ კლინიკებში. მსგავსი შემთხვევები არ არის ასახული ჩვენს კვლევაში, მაგრამ უნდა აღინიშნოს, რომ მსგავსი შემთხვევები წარმოადგენს ჰოსპიტალიზაციის მხოლოდ მცირე ნაწილს. ასევე გათვალისწინებული უნდა იყოს ის, რომ შიდსის სახელმწიფო პროგრამა ახორციელებს უფასო ამბულატორიულ მეთვალყურეობას და შიდს და არა შიდს ასოცირებულ დაავადებათა მონიტორინგს (როგორცაა სიმსივნე, კარდიოვასკულარული დაავადებები და აშ.), რაც თავის მხრივ გამორიცხავს არასაჭირო ჰოსპიტალიზაციას.

შიდს ასოცირებული დაავადებები წარმოადგენს ჰოსპიტალიზაციის მნიშვნელოვან ნაწილს. დაავადების გვიანი გამოვლენა და ღრმა იმუნოდეფიციტი წარმოადგენს სიკვდილობის ძირითად მიზეზს ჰოსპიტალიზებულ პაციენტებში. აივ ინფექციის ადრეული დიაგნოსტიკის გამოსწორება წარმოადგენს ქვაკუთხედს აივ ასოცირებული ავადობისა და სიკვდილობის შემცირებაში.

დასკვნები და რეკომენდაციები

საქართველოში აივ ინფიცირებულ პაციენტთა მკურნალობა და მოვლა ხორციელდება სახელმწიფო პროგრამის ფარგლებში. კლინიკური სერვისების მიწოდება ხდება მთელი ქვეყნის მასშტაბით სპეციალიზებულ ცენტრებში, როგორც ამბულატორიულ ისე ჰოსპიტალურ სექტორში. ყველა ეს ცენტრი ახორციელებს თავის მომსახურებას უფასოდ. არსებულ ცენტრებში ხორციელდება აივ ინფექცია/შიდსის დიაგნოსტიკა, პაციენტთა მკურნალობა და მოვლა. როგორც ჩვენმა კვლევამ აჩვენა, არსებული

მოდელი ეფექტურია და უზრუნველყოფს პაციენტის კლინიკურ სერვისებში ჩართულობას, რაც აისახა ბოლო წლებში ჰოსპიტალიზებულ პაციენტებში აივ ასოცირებული ჰოსპიტალიზაციისა და სიკვდილობის შემცირებაში.

ასევე გამოვლინდა გარკვეული ნაკლოვანებებიც, რომელთა გადაჭრა მეტად მნიშვნელოვანია და მომავალში უზრუნველყოფს სერვისების სრულყოფას, რაც გააუმჯობესებს აივ შიდსის დროულ გამოვლენასა და მკურნალობის და ზრუნვის სერვისში ჩართვას.

დასკვნები:

დასკვნა 1. მიუხედავად იმისა, რომ არც თერაპიის უნივერსალურმა ხელმისაწვდომობამ ქვეყანაში მნიშვნელოვნად შეამცირა აივ ასოცირებული ავადობა და სიკვდილობა, ჯერჯერობით მაინც დიდია შიდს ასოცირებული სიკვდილობის წილი.

დასკვნა 2. ჰოსპიტალიზაციის მხრივ შეიმჩნევა კლების ტენდენცია. შემცირდა უშუალოდ აივ ასოცირებული მიზეზით ჰოსპიტალიზაციაც.

დასკვნა 3. შემცირდა ჰოსპიტალიზირებულ პაციენტებში სიკვდილობა საქართველოს მასშტაბით.

დასკვნა 4. ჰოსპიტალიზაციის ძირითად მიზეზად კვლავ რჩება უკონტროლო აივ ინფექცია და ღრმა იმუნოდეფიციტი.

დასკვნა 5. პნევმოციტური პნევმონია და კრიპტოკოკული მენინგიტით მომართვიანობა დაკვირვების პერიოდში უცვლელია, რაც კვლავ მიუთითებს აივ გვიან დიაგნოსტიკასა და მასთან ასოცირებული სიკვდილობის მაღალ მაჩვენებელზე.

დასკვნა 6. ტუბერკულოზი კვლავ რჩება წამყვან (ნომერ პირველ) ოპორტუნისტულ დაავადებად. კვლევის პერიოდში აღინიშნა ტუბ ასოცირებული სიკვდილობის მნიშვნელოვანი შემცირება, რაც ამ დაავადების მართვის სერვისების გაუმჯობესებას უნდა უკავშირდებოდეს.

დასკვნა 7. არა შიდს ასოცირებული სიკვდილობის მაღალი მაჩვენებელი ასოცირებულია ღვიძლის ტერმინალურ დაავადებასთან.

დასკვნა 8. ჩვენი კვლევის ფარგლებში გამოიკვეთა, რომ სიკვდილობის მაღალი მაჩვენებელი ასოცირებული იყო:

1. მძიმე შიდს ასოცირებულ დაავადებით ჰოსპიტალიზაციასთან.
2. აივ ინფექციის დიაგნოსტიკასა და ჰოსპიტალიზაციას შორის ხანმოკლე პერიოდთან.
3. CD4 ლიმფოციტების აბს რიცხვის დაბალ მაჩვენებელთან.
4. აივ რნმ რაოდენობრივის და HCV რნმ სტატუსის უცნობი მაჩვენებელთან.

დასკვნა 9. ასევე გამოიკვეთა ჰოსპიტალიზებულ პაციენტთა 2,5% აივ ინფექცია დიაგნოსტირებული ჰქონდა 1 და მეტი წლის განმავლობაში. მათ არ მიუმართავთ ცენტრისთვის, არ იმყოფებოდნენ მეთვალყურეობაზე.

დასკვნა 10. ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი აღმოჩენა იყო ის, რომ ინექციური ნარკოტიკების მოხმარება ასოცირებული იყო სიკვდილობის დაბალ მაჩვენებელთან.

დასკვნა 11. კვლევის პერიოდში მნიშვნელოვნად შემცირდა აივ ინფექციის ინექციური გზით გავრცელების შემთხვევები; თუმცა შეინიშნა მატების ტენდენცია სქესობრივი გზით გავრცელების, განსაკუთრებით კი მსმ პოპულაციაში.

მიღებული შედეგების საფუძველზე შემუშავდა შემდეგი რეკომენდაციები:

რეკომენდაცია 1. გვიანი დიაგნოსტიკის მაჩვენებლის გათვალისწინებით, ყოველი რეკომენდაცია მიმართული უნდა იყოს აივ ინფექციის ადრეულ სტადიაზე დიაგნოსტიკაზე:

1. ჰოსპიტალურ სექტორში რუტინულად უნდა ჩატარდეს აივ ინფექციის ტესტირება ყველა ჰოსპიტალიზებულ პაციენტს.
2. პირველადი ჯანდაცვის რგოლში მიმართის შემთხვევაში, ყველა პაციენტს კლინიკური ჩვენების მიუხედავად უნდა შეეთავაზოს აივ ტესტირება.
3. უნდა გაფართოვდეს მაღალი რისკის მქონე პოპულაციის ტესტირება.

რეკომენდაცია 2. მოსახლეობის ინფორმირებულობის ასამაღლებლად მიზანშეწონილია:

1. მედიასაშუალებების გამოყენება (სარეკლამო კამპანია, ბროშურები, საგანმანათლებლო ლექციები და ა.შ.).
2. სათემო ორგანიზაციების მეტი ჩართულობა, რათა ამაღლდეს პრობლემის ცნობადობა, რაც თავის მხრივ გაზრდის მიმართვიანობას.

რეკომენდაცია 3. საჭიროა გაუმჯობესდეს აივ/შიდსის კლინიკურ სერვისებში ჩართულობა. რაც თავის მხრივ გააუმჯობესებს არც მკურნალობაში ჩართულობის

პროცენტს, შეამცირებს აივ ასოცირებულ ავადობასა და სიკვდილობას და თავის მხრივ, ხელს შეუწყობს ახალი შემთხვევების პრევენციას.

გამოყენებული ლიტერატურა

- Barre-Sinoussi, F., Chermann, J. C., Rey, F., Nugeyre, M. T., Chamaret, S., Gruest, J., . . . Montagnier, L. (1983). Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, *220*(4599), 868-871.
- Bellino, S., Borghetti, A., Lombardi, F., Camoni, L., Ciccullo, A., Baldin, G., . . . Di Giambenedetto, S. (2019). Trends of hospitalisations rates in a cohort of HIV-infected persons followed in an Italian hospital from 1998 to 2016. *Epidemiol Infect*, *147*, e89. doi: 10.1017/S0950268819000098S0950268819000098 [pii]
- Berry, S. A., Fleishman, J. A., Moore, R. D., Gebo, K. A., & Network, H. I. V. R. (2012). Trends in reasons for hospitalization in a multisite United States cohort of persons living with HIV, 2001-2008. *J Acquir Immune Defic Syndr*, *59*(4), 368-375. doi: 10.1097/QAI.0b013e318246b862
- Buchacz, K., Baker, R. K., Moorman, A. C., Richardson, J. T., Wood, K. C., Holmberg, S. D., & Brooks, J. T. (2008). Rates of hospitalizations and associated diagnoses in a large multisite cohort of HIV patients in the United States, 1994-2005. *AIDS*, *22*(11), 1345-1354. doi: 10.1097/QAD.0b013e328304b38b00002030-200807110-00012 [pii]
- Bursac, Z., Gauss, C. H., Williams, D. K., & Hosmer, D. W. (2008). Purposeful selection of variables in logistic regression. *Source Code Biol Med*, *3*, 17. doi: 10.1186/1751-0473-3-17
- Center for Disease Control and Prevention (CDC). (1981a). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, *30*(25), 305-308.
- Center for Disease Control and Prevention (CDC). (1981b). Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, *30*(21), 250-252.

- Centers for Disease Control and Prevention. (2014). Revised surveillance case definition for HIV infection--United States, 2014. *MMWR Recomm Rep*, *63*(RR-03), 1-10. doi: rr6303a1 [pii]
- Chiliza, N., Du Toit, M., & Wasserman, S. (2018). Outcomes of HIV-associated pneumocystis pneumonia at a South African referral hospital. *PLoS One*, *13*(8), e0201733. doi: 10.1371/journal.pone.0201733PONE-D-18-10744 [pii]
- Chkhartishvili, N., Bolokadze, N., Rukhadze, N., Dvali, N., Abutidze, A., Sharvadze, L., & Tsertsvadze, T. (2019). Impact of hepatitis C virus antibody positivity on mortality and causes of death in people living with HIV in Georgia. *Int J STD AIDS*, *30*(12), 1185-1193. doi: 10.1177/0956462419866055
- Chkhartishvili, N., Chokoshvili, O., Bolokadze, N., Tsintsadze, M., Sharvadze, L., Gabunia, P., . . . Tsertsvadze, T. (2017). Late presentation of HIV infection in the country of Georgia: 2012-2015. *PLoS One*, *12*(10), e0186835. doi: 10.1371/journal.pone.0186835
- Chkhartishvili, N., Sharvadze, L., Chokoshvili, O., Bolokadze, N., Rukhadze, N., Kempker, R. R., . . . Tsertsvadze, T. (2014). Mortality and causes of death among HIV-infected individuals in the country of Georgia: 1989-2012. *AIDS Res Hum Retroviruses*, *30*(6), 560-566. doi: 10.1089/AID.2013.0219
- Chkhartishvili, N., Sharvadze, L., Gabunia, P., Abutidze, A., Nikolaishvili, M., & Tsertsvadze, T. (2016). Late HIV diagnosis in Georgia: public health and economic implications. *Transl Clin Med Geo Med J*, *1*(1), 11-14.
- Crum-Cianflone, N. F., Grandits, G., Echols, S., Ganesan, A., Landrum, M., Weintrob, A., . . . Agan, B. (2010). Trends and causes of hospitalizations among HIV-infected persons during the late HAART era: what is the impact of CD4 counts and HAART use? *J Acquir Immune Defic Syndr*, *54*(3), 248-257. doi: 10.1097/qai.0b013e3181c8ef22
- Davy-Mendez, T., Napravnik, S., Wohl, D. A., Durr, A. L., Zakharova, O., Farel, C. E., & Eron, J. J. (2019). Hospitalization Rates and Outcomes among Persons Living with HIV in the

- Southeastern United States, 1996-2016. *Clin Infect Dis*. doi: ciz1043 [pii]10.1093/cid/ciz10435601948 [pii]
- Fischl, M. A., Richman, D. D., Grieco, M. H., Gottlieb, M. S., Volberding, P. A., Laskin, O. L., . . . et al. (1987). The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med*, *317*(4), 185-191. doi: 10.1056/NEJM198707233170401
- Ford, N., Matteelli, A., Shubber, Z., Hermans, S., Meintjes, G., Grinsztejn, B., . . . Getahun, H. (2016). TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc*, *19*(1), 20714. doi: 10.7448/IAS.19.1.2071420714 [pii]
- Ford, N., Shubber, Z., Meintjes, G., Grinsztejn, B., Eholie, S., Mills, E. J., . . . Doherty, M. (2015). Causes of hospital admission among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*, *2*(10), e438-444. doi: 10.1016/S2352-3018(15)00137-X
- Gallo, R. C., Sarin, P. S., Gelmann, E. P., Robert-Guroff, M., Richardson, E., Kalyanaraman, V. S., . . . Popovic, M. (1983). Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, *220*(4599), 865-867.
- Gulick, R. M., Mellors, J. W., Havlir, D., Eron, J. J., Gonzalez, C., McMahon, D., . . . Chodakewitz, J. A. (1997). Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med*, *337*(11), 734-739. doi: 10.1056/NEJM199709113371102
- Hammer, S. M., Squires, K. E., Hughes, M. D., Grimes, J. M., Demeter, L. M., Currier, J. S., . . . Fischl, M. A. (1997). A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med*, *337*(11), 725-733. doi: 10.1056/NEJM199709113371101

- Hontelez, J. A., Tanser, F. C., Naidu, K. K., Pillay, D., & Barnighausen, T. (2016). The Effect of Antiretroviral Treatment on Health Care Utilization in Rural South Africa: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One*, *11*(7), e0158015. doi: 10.1371/journal.pone.0158015PONE-D-16-01248 [pii]
- Kempker, R. R., Mikiashvili, L., Zhao, Y., Benkeser, D., Barbakadze, K., Bablishvili, N., . . . Kipiani, M. (2019). Clinical Outcomes among Patients with Drug-resistant Tuberculosis receiving Bedaquiline or Delamanid Containing Regimens. *Clin Infect Dis*, ciz1107. doi: ciz1107 [pii]10.1093/cid/ciz11075622604 [pii]
- Kim, J. H., Pseudos, G., Jr., Gonzalez, E., Singh, S., Kilayko, M. C., & Sharp, V. (2013). All-cause mortality in hospitalized HIV-infected patients at an acute tertiary care hospital with a comprehensive outpatient HIV care program in New York City in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Infection*, *41*(2), 545-551. doi: 10.1007/s15010-012-0386-7
- Kiria, N., Avaliani, Z., & Mikiashvili, L. (2016). Steps of bedaquiline implementation in Georgia. *Eur Respir J*, *48*(Suppl 60), OA3516. doi: 10.1183/13993003.congress-2016.OA3516
- Kowalska, J. D., Friis-Moller, N., Kirk, O., Bannister, W., Mocroft, A., Sabin, C., . . . Lundgren, J. D. (2011). The Coding Causes of Death in HIV (CoDe) Project: initial results and evaluation of methodology. *Epidemiology*, *22*(4), 516-523. doi: 10.1097/EDE.0b013e31821b5332
- Mahlab-Guri, K., Asher, I., Bezalel-Rosenberg, S., Elbirt, D., & Sthoeger, Z. M. (2017). Hospitalizations of HIV patients in a major Israeli HIV/AIDS center during the years 2000 to 2012. *Medicine (Baltimore)*, *96*(18), e6812. doi: 10.1097/MD.00000000000006812
- Mocroft, A., Kirk, O., Aldins, P., Chies, A., Blaxhult, A., Chentsova, N., . . . Lundgren, J. D. (2008). Loss to follow-up in an international, multicentre observational study. *HIV Med*, *9*(5), 261-269. doi: 10.1111/j.1468-1293.2008.00557.xHIV557 [pii]

- Mocroft, A., Ledergerber, B., Katlama, C., Kirk, O., Reiss, P., d'Arminio Monforte, A., . . . Euro, S. s. g. (2003). Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet*, *362*(9377), 22-29.
- Mocroft, A., Monforte, A., Kirk, O., Johnson, M. A., Friis-Moller, N., Banhegyi, D., . . . Euro, S. s. g. (2004). Changes in hospital admissions across Europe: 1995-2003. Results from the EuroSIDA study. *HIV Med*, *5*(6), 437-447. doi: 10.1111/j.1468-1293.2004.00250.x
- Mocroft, A., Reiss, P., Gasiorowski, J., Ledergerber, B., Kowalska, J., Chiesi, A., . . . Lundgren, J. (2010). Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr*, *55*(2), 262-270. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181e9be6b
- Mocroft, A., Sterne, J. A., Egger, M., May, M., Grabar, S., Furrer, H., . . . Saag, M. (2009). Variable impact on mortality of AIDS-defining events diagnosed during combination antiretroviral therapy: not all AIDS-defining conditions are created equal. *Clin Infect Dis*, *48*(8), 1138-1151. doi: 10.1086/597468
- Mocroft, A., Vella, S., Benfield, T. L., Chiesi, A., Miller, V., Gargalianos, P., . . . Lundgren, J. D. (1998). Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet*, *352*(9142), 1725-1730.
- Morris, A., Wachter, R. M., Luce, J., Turner, J., & Huang, L. (2003). Improved survival with highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients with severe *Pneumocystis carinii* pneumonia. *AIDS*, *17*(1), 73-80. doi: 10.1097/00002030-200301030-0001000002030-200301030-00010 [pii]
- Quan, V., Toro-Silva, S., Sriruttan, C., Chetty, V., Chihota, V., Candfield, S., . . . Govender, N. P. (2019). Pathways to care and outcomes among hospitalised HIV-seropositive persons with cryptococcal meningitis in South Africa. *PLoS One*, *14*(12), e0225742. doi: 10.1371/journal.pone.0225742PONE-D-19-20710 [pii]
- Rajasingham, R., Smith, R. M., Park, B. J., Jarvis, J. N., Govender, N. P., Chiller, T. M., . . . Boulware, D. R. (2017). Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal

- meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis*, 17(8), 873-881. doi: S1473-3099(17)30243-8 [pii]10.1016/S1473-3099(17)30243-8
- Rein, S. M., Lampe, F. C., Chaloner, C., Stafford, A., Rodger, A. J., Johnson, M. A., . . . Smith, C. J. (2021). Causes of hospitalisation among a cohort of people with HIV from a London centre followed from 2011 to 2018. *BMC Infect Dis*, 21(1), 395. doi: 10.1186/s12879-021-06082-y10.1186/s12879-021-06082-y [pii]
- Seng, R., Mutuon, P., Riou, J., Duvivier, C., Weiss, L., Lelievre, J. D., . . . Salmon, D. (2018). Hospitalization of HIV positive patients: Significant demand affecting all hospital sectors. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 66(1), 7-17. doi: S0398-7620(17)30525-4 [pii]10.1016/j.respe.2017.08.002
- UNAIDS. (2020). *2020 Global AIDS Update: Seizing the moment — Tackling entrenched inequalities to end epidemics*. Geneva: UNAIDS.
- Walzer, P. D., Evans, H. E., Copas, A. J., Edwards, S. G., Grant, A. D., & Miller, R. F. (2008). Early predictors of mortality from *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected patients: 1985-2006. *Clin Infect Dis*, 46(4), 625-633. doi: 10.1086/526778
- Wasserman, S., Engel, M. E., Griesel, R., & Mendelson, M. (2016). Burden of pneumocystis pneumonia in HIV-infected adults in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*, 16, 482. doi: 10.1186/s12879-016-1809-310.1186/s12879-016-1809-3 [pii]
- WHO Regional Office for Europe. (2019). *Compendium of good practices in the implementation of the Tuberculosis Action Plan for the WHO European Region 2016–2020*. Copenhagen: WHO/Europe.
- World Health Organization. (2020). Tuberculosis country profiles: Georgia Retrieved 13, 2020, from https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/
- Wu, L., Zhang, Z., Wang, Y., Hao, Y., Wang, F., Gao, G., . . . Zhao, H. (2019). A Model to Predict In-Hospital Mortality in HIV/AIDS Patients with *Pneumocystis Pneumonia* in

China: The Clinical Practice in Real World. *Biomed Res Int*, 2019, 6057028. doi:
10.1155/2019/6057028

ცერცვაძე, თ., ნელსონი, კ., ბუწაშვილი, მ., & გოჩიტაშვილი, ნ. (1999). *შიდსი*. თბილისი.

დანართი 1. შიდს- ასოცირებული სიკვდილის მიზეზები

შიდს-ინდიკატორული დაავადებები CDC კლასიფიკაციით:

- ბრონქების, ტრაქეის ან ფილტვის კანდიდოზი
- საყლაპავის კანდიდოზი
- საშვილოსნოს ყელის კიბო, ინვაზიური
- დისემინირებული ან ექსტრაპულმონალური კოქციოდითომიკოზი
- ექსტრაპულმონალური კრიპტოკოკოზი
- კრიპტოსპორიდიოზი, ქრონიკული ნაწლავური (1 თვეზე მეტი ხანგრძლივობის)
- ციტომეგალოვირუსული დაავადება (გარდა ღვიძლის, ელენთის, ლიმფური კვანძების)
- ციტომეგალოვირუსული რეტინიტი (მხედველობის დაკარგვით)
- აივ დაკავშირებული ენცეფალოპათია
- მარტივი ჰერპესი: ქრონიკული წყლულები (1 თვეზე მეტი ხანგრძლივობის) ან ბრონქიტი, პნევმონიტი ან ეზოფაგიტი (დასაწყისი 1 თვეზე მეტი ხნის ასაკში)
- ჰისტოპლაზმოზი, დისემინირებული ან ექსტრაპულმონარული
- იზოზპორიაზი, ქრონიკული ნაწლავური (1 თვეზე მეტი ხანგრძლივობის)
- კაპოშის სარკომა
- ბერკიტის ლიმფომა (ან ექვივალენტური ტერმინი)
- იმუნობლასტური ლიმფომა (ან ექვივალენტური ტერმინი)
- თავის ტვინის პირველადი ლიმფომა
- *Mycobacterium avium* კომპლექსი ან *Mycobacterium kansasii*, დისემინირებული ან ექსტრაპულმონალური
- *Mycobacterium tuberculosis* ნებისმიერი ლოკალიზაციის, პულმონალური, დისემინირებული, ანექსტრაპულმონალური

- Mycobacterium, გარდა დასახელებულისა ან დაუდგენელი სახეობის, დისემინირებული ან ექსტრაპულმონალური
- Pneumocystis jirovecii პნევმონია
- მორეციდივე პნევმონია
- პროგრესული მულტიფოკალური ლეიკოენცეფალოპათია
- Salmonella სეპტიცემია, რეკურენტული
- თავის ტვინის ტოქსოპლაზმოზი (დასაწყისი 1 თვეზე მეტი ხნის ასაკში)
- აივ ასოცირებული განლევის სინდრომი

CoDe პროტოკოლით გათვალისწინებული დამატებითი მდგომარეობები:

- ინვაზიური ასპერგილოზი
- ბართონელოზი
- ჩაგას დაავადება ცენტრალური ნერვული სისტემის ჩართულობით (ამერიკული ტრიპანოზომიასი)
- მულტიდერმატომული ჰერპეს ზოსტერი
- ვისცერული ლეიშმანიოზი
- ჰოჯკინის ლიმფომა
- არა-ჰოჯკინის ლიმფომა (ნებისმიერი უჯრედული ტიპის)
- მიკროსპორიდიოზი (>1 თვის ხანგრძლივობის)
- ნოკარდიოზი
- დისემინირებული Penicillium marneffii ინფექცია
- ფილტვგარეშე Pneumocystis carinii ინფექცია
- Rhodococcus equi ინფექცია

დანართი 2. სადისერტაციო ნაშრომის ინგლისურენოვანი რეზიუმე

Causes and outcomes of hospitalizations among people living with HIV in Georgia 2012-2017

Introduction

The HIV / AIDS epidemic remains a dynamic, growing epidemic and one of the major global health challenges. According to the United Nations AIDS Program (UNAIDS), in the end of 2020 37.6 million people were living with HIV worldwide. Including 1.5 million newly infected persons. Nowadays high rates of infection come from low- and middle-income countries and despite the progress, HIV/AIDS morbidity still remains high all around the world.

The introduction of highly active antiretroviral therapy (ART), dramatically reduced AIDS-related morbidity, mortality and improved life expectancy among people living with HIV (PLWH). Improvements in access to ART in high-income countries reduced overall hospitalization rates among PLWH, with significant decreases in AIDS-related admissions. Little is known about causes of hospitalization among PLWH in Eastern Europe – the region with continuously increasing new infections and AIDS deaths.

The first case of HIV in Georgia was diagnosed in 1989 and the number of new diagnoses has been slowly but steadily increasing annually with a cumulative 8 598 cases of HIV reported in the country by the end of 2020. 4,441 patients developed AIDS and 1781 died.

The way of transmission nearly half (49.2%) of the total reported cases of HIV/AIDS in Georgia was through heterosexual contacts, followed by injection drug use (IDU) (36.3%), male-to-male sex (12.2%), mother-to-child 1.3%, blood infusion 0.5% and unknown 0.6%. 20.7% of patients have died in Georgia since 1989.

Since 2004, through the support of the Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria, Georgia ensured universal access to ART translating into significant reduction in mortality and

morbidity among PLWH. In 2015 Georgia implemented treat all policy offering ART to all PLWH regardless of immune status and/or disease stage. However, late HIV diagnosis remains a significant challenge with more than half of newly diagnosed PLWH presenting late to care (CD4 count <350 cells/mm³ and/or AIDS).

We conducted retrospective analysis to describe trends in causes and outcomes of hospitalization among PLWH receiving care in Georgia's referral institution for HIV.

Materials and methods

The aim of the study is to evaluate the causes and outcomes of hospitalization of patients hospitalized with HIV/AIDS in Georgia. Identify gaps and measures need to improve this model.

In addition causing of hospitalization the following information was extracted for each hospitalization case: demographic characteristics, history of AIDS diagnosis, history of ART, CD4 cell count and HIV viral load measurements at the time of diagnosis and hospitalization, co-infection with viral hepatitis, and presence of other co-morbid conditions.

To achieve this goal, the following tasks were set:

1. Identify hospitalization rates and trends within the state HIV/AIDS management program in Georgia: 2014-2017.
2. Causes and outcomes of hospitalizations among people living with HIV in Georgia's referral institutions within the national AIDS treatment program 2012-2017.

The introduction of highly active antiretroviral therapy has significantly reduced HIV / AIDS morbidity and mortality worldwide, which is well studied and described in high-income countries (Western Europe, USA, etc.) Little is known about the causes and outcomes of hospitalization of HIV-infected patients in Eastern Europe region.

The region, where there is still a growing trend of new cases of HIV infection and AIDS-related morbidity and mortality, that is a significant problem.

Study was conducted at the Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology Research Center (IDACIRC), Georgia's referral institution for HIV diagnosis, treatment and care. Which is the base of the Department of Infectious Diseases of the Faculty of Medicine of Ivane Javakhishvili Tbilisi State University.

The study has retrospective cohort design and includes all the adult (age ≥ 18 years) hospitalized in inpatient department. Hospitalization was defined as at least 24 hours admission to an inpatient department.

Study 1. Hospitalization rates were assessed from January 1, 2014 to December 31, 2017 and included all cases hospitalized under the State HIV/AIDS treatment Program, which were performed in HIV/AIDS service clinics throughout Georgia (Tbilisi, Kutaisi, Batumi and Zugdidi)

Study 2. Causes and outcomes of hospitalization were assessed from January 1, 2012 to December 31, 2017 and included hospitalization at the Center of Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology under the HIV/AIDS state treatment Program.

Information was abstracted:

1. From each HIV/AIDS clinical service provider (Tbilisi, Batumi, Zugdidi, Kutaisi). Information on hospitalization and death rates was requested and the data obtained were compared with program reports.
2. Data on hospitalizations were abstracted from inpatient medical charts.

3. From the National HIV/AIDS Database, an information technology-based information system. The database includes comprehensive information of all HIV/AIDS patients identified in Georgia, including demographic, epidemiological, clinical and laboratory data.

4. Hospitalization was defined as at least 24 hours admission to an inpatient department. For patients with multiple hospitalizations, each admission was evaluated separately. Based on discharge summary, the cause of hospitalization was categorized as either an AIDS-defining or a non-AIDS defining condition. AIDS-defining conditions included those from the clinical U.S. CDC classification system, as well as Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's lymphoma of all cell types, and visceral leishmaniasis, that were included in the cause of death in HIV (CoDe) protocol.

5. AIDS admissions were split into three severity groups: 1) severe AIDS (AIDS-associated lymphomas and progressive multifocal leukoencephalopathy); 2) moderate AIDS (cryptococcosis, cerebral toxoplasmosis, AIDS dementia complex, disseminated *Mycobacterium avium* complex, and rare AIDS events); and 3) mild AIDS (all remaining AIDS defining conditions).

6. All other causes were defined as non-AIDS defining and were further categorized based on an organ and disease system coding scheme (ICD 10).

7. Causes of hospitalizations with less than 1% frequency were grouped in one category "other" under both AIDS-defining and non-AIDS defining causes.

7. Death was the primary outcome of interest, defined as event occurring during hospitalization at the IDACIRC or within 2 weeks from discharge or transfer to other hospital. Mortality, defined as number of death events divided by the number hospitalizations, was

calculated for individual causes of hospitalization. AIDS defining cause of death was categorised within CoDe protocol

Statistics

Study 1. Rates of hospitalization (per 100 person-years of follow-up with respective 95% confidence intervals [CI]) were calculated for each calendar year as number of hospitalizations divided by the total person-years of follow-up (PYFU) contributed to the calendar year by all HIV patients known to be diagnosed in the country. Pearson's chi square or Fisher's exact tests were used for bivariate comparisons and Cochran–Armitage test was used for trend. P values <0.05 were defined as statistically significant.

Study 2. Trends in causes of hospitalizations and mortality were tested using test for trend adjusted for within patient correlation, number of hospitalizations and time between HIV diagnosis and hospitalization. Multivariate logistic regression analysis was used to identify factors associated with mortality. Regression analysis included all hospital admissions and repeated hospitalizations were adjusted for within patient correlations with robust standard errors. A variable selection strategy was used to build the final multivariate logistic regression models. Variables are retained in the model, if $p < 0.10$. Age and gender were included in the final model by default regardless of p value. Confounding was assessed as 20% change in parameter estimates. Interactions between AIDS/Non-AIDS admissions with number of hospitalizations and time since HIV diagnosis were assessed. A p value <0.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were carried out using SAS statistical software (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA).

Results

Study 1. In our retrospective cohort study, during the period 2014-2017, we included all the patients who staid in an inpatient department at least 24 hours, with a total number 2852. All patients were hospitalized at the specialized AIDS Centers according to the national AIDS treatment program. During the study period, there was an increase in the number of hospitalizations (2014 - 634, 2015 - 722, 2016 - 746 and 2017 - 750), although the incidence of hospitalization decreased significantly per 100 PYFU, namely in 2014 from 18.61 cases per 100 PYFU (95% CI: 17.19-20) decreased to 13.93 cases per 100 PYFU in 2017 (95% CI: 12.95-14.06) ($p < 0.0001$). The analysis of the individual calendar year showed that the incidence of hospitalization started to decrease in 2015 and significant changes were observed in each calendar year ($p = 0.80$ 2014 vs. 2015, $p = 0.02$ 2015 vs. 2016 and $p = 0.003$ 2016 vs. 2017).

More patients were hospitalized because of non-AIDS defining diseases ($n=1711$) than AIDS-defining causes ($n=1141$). Rates of hospitalizations due to non-AIDS defining diseases remained higher throughout the study period ($p < 0.0001$ for all calendar years).

Non-AIDS defining hospitalizations declined from 10.75 per 100 PYFU (95% CI: 9.67-11.91) in 2014 to 8.54 per 100 PYFU (95% CI: 7.78-9.36) in 2017 (p for trend 0.004). However, there was no difference after excluding 2017 ($p=0.79$). AIDS-related hospitalizations declined from 7.87 per 100 PYFU (95% CI: 6.95-8.87) in 2014 to 5.39 per 100 PYFU (95% CI: 4.78-6.04) in 2017 (p for trend < 0.0001).

A total of 119 patients died during hospital admission 34 in 2014 (lethality 5.4%), 35 in 2015 (lethality 4.8%), 27 in 2016 (lethality 3.6%) and 23 in 2017 (3.1%). There was statistically significant difference in lethality between 2015 and 2017 (5.4% vs. 3.1%, $p=0.03$), but the test for trend did not show statistical significance ($p=0.11$).

Study 2. A total of 2085 hospitalizations among 1123 PLWH were registered at the IDACIRC in the period of 2012-2017. Patient characteristics at the first hospitalization: the median age was 42 (interquartile range [IQR]: 36-38) and the majority were men 860 (76.7%). The main mode of HIV transmission was injection drug use (IDU) 566 (50.4%), only 59 (5.3%) patients were reported as men who have sex with men (MSM). More than half of patients (51.9%) were anti-HCV positive, 57.6% had a history of AIDS diagnosis and 37.1% had received ART prior to hospitalization. Majority of patients were admitted with low CD4 count – median 108 (IQR: 30-260) cells/mm³ with 65.1% being hospitalized with CD4 count <200 cells/mm³. Of note, 641 (57.1%) of participants already had advanced HIV disease (count <200 cells/mm³) at the time of HIV diagnosis.

Among 1123 PLWH included in the analysis 67.9% were diagnosed with HIV during 2012-2017 and 51.9% were hospitalized within the first 3 months after diagnosing HIV. Percentage of patients hospitalized within 3 months of diagnosis increased from 42.9% in 2012 to 61.4% in 2015 and then decreased to 51.1% in 2017 (p=0.02). AIDS admissions within 3 months of diagnosis did not significantly change over time (68.7% in 2012, 69.4% in 2015, 66.7% in 2017, p=0.21), while there was significant variation in non-AIDS admissions (27.8% in 2012, 52.7% in 2015, 39.4% in 2017, p=0.02). Among 1123 patients, 700 (62.3%) were hospitalized only once during the study period, 18.5% had 2 admissions, 19.1% had 3 or more admissions.

Patients admitted with non-AIDS defining illness were more likely to be IDU, co-infected with HCV, and had higher median CD4 cell count at diagnosis and longer median time from HIV diagnosis to hospitalization.

Overall, 931 hospitalizations (44.7%) were due to AIDS-defining conditions, while 1154 (55.4%) were due to non-AIDS defining conditions. The most common AIDS-defining illnesses were tuberculosis (TB) 267 (12.8% of all hospitalizations), *Pneumocystis Jirovecii*

pneumonia (PCP) 116 (5.6%), cryptococcal meningitis (CM) 116 (5.6%) and recurrent pneumonia 91 (4.4%). Main reasons for non-AIDS-defining hospitalizations were pneumonia 327 (15.7%), infectious causes except pneumonia 281 (13.5%), cirrhosis 136 (6.5%) and the end stage liver diseases (ESLD) 124 (6.0%).

The proportion with hospitalizations due to AIDS defining illnesses decreased from 50.3% in 2012 to 41.6% in 2017, with corresponding increases in the proportion of non-AIDS defining hospitalizations - from 49.7% in 2012 to 58.4% in 2017, but adjusted test for trend did not show statistically significant changes ($p=0.16$). In further analysis, restricted to patients hospitalized within 3 months of HIV diagnosis, AIDS admissions accounted for 67.0%, 58.6% and 56.2% in 2012, 2015, and 2017, respectively) and non-AIDS admissions for 33.0%, 41.4% and 43.8% ($p=0.15$).

Summarizing frequency of comorbidities among hospitalized patients. Overall, 46.5% of patients had no comorbidities, 41.4% only 1 and 12.0% - 2 and more. Patients with AIDS-defining conditions had much more comorbidities compare to non-AIDS, 61.7% vs. 46.9% with at least one comorbidity (p value <0.0001).

One hundred sixty-seven (8.0%) hospitalized patients died at hospital or within 14 days after their discharge. Higher mortality was observed following AIDS admissions 11.5% (107/931) vs. 5.2% (60/1154), $p<0.0001$. Between 2012 and 2017 overall mortality decreased from 9.0% to 4.5% (adjusted p for trend 0.18). No statistically significant changes were observed in cause-specific mortality: deaths following AIDS admissions decreased from 13.9% in 2012 to 5.1% in 2017 (adjusted p for trend 0.09); deaths following non-AIDS admissions remained similar 4.0% in 2012 and 4.1% in 2017 (adjusted p for trend 0.66).

Of 107 fatal cases following AIDS admission, 95 (88.8%) persons had CD4 count < 200 cells/mm³ at the time of hospitalization and 68 (63.6%) were hospitalized within 3 months of HIV diagnosis. High mortality was observed in patients hospitalized with PCP (26.7% [31/116], cryptococcal meningitis (19.8% [23/116], and cerebral toxoplasmosis (17.1% [7/41]). Among deceased persons with PCP, 64.5% had CD4 count < 50 cells/mm³ at the time of hospitalization and 77.4% of these were hospitalized within 3 months of HIV diagnosis. Corresponding numbers were similar for fatal cases of cryptococcal meningitis (78.3% and 69.6%, respectively), and cerebral toxoplasmosis (57.1% and 85.7%).

Of 60 fatal cases following non-AIDS admission, 42 (70%) had CD4 count < 200 cells/mm³ at the time of hospitalization and 28/42 (70.0%) were hospitalized within 3 months of HIV diagnosis. The highest mortality was observed in patients hospitalized due to ESLD (16.1% [20/124], among the 20 deceased persons, 12 (60.0%) had CD4 count < 200 cells/mm³ at the time of hospitalization and 35.0% (7/20) were hospitalized within 3 months of HIV diagnosis).

In multivariate model, predictors of mortality included: hospitalization due to severe AIDS conditions (adjusted odds ratio [aOR]: 2.81, 95% confidence interval [CI]: 1.10-7.15, p=0.03), hospitalized within 3 months of HIV diagnosis (aOR 2.95, 95% CI: 1.96-4.44, p<0.0001), no history of ART prior to hospitalization (aOR: 8.82, 95% CI: 4.63-16.79, p<0.0001) unknown HCV RNA status (OR 4.53, 95% CI: 2.61-7.84, p<0.0001), CD4 cell count < 50 (compared with CD4>200, OR 4.34, 95% CI: 2.52-7.47, p<0.0001) and 50-100 (OR 2.37, 95% CI: 1.27-4.42, p=0.007), missing HIV viral load (OR 2.86, 95% CI: 1.30-6.26, p=0.009). Compared to 2017 odds of mortality were higher for previous calendar years, reaching statistical significance for 2013, 2015 and 2016. History of IDU was significantly associated with lower odds of dying (OR 0.56, 95% CI: 0.36-0.86, p=0.008).

In sensitivity analysis that excluded patients with non-AIDS admissions, severe AIDS conditions remained associated with increased odds of mortality compared to both mild AIDS conditions (aOR 4.06, 95% CI: 1.60-10.35, $p=0.003$) and moderate AIDS conditions (aOR 3.27, 95% CI: 1.23-8.72, $p=0.02$), when taking other differences between the groups into account.

Additional analyses were performed to explore association between IDU and decreased odds of mortality. To account for potential co-linearity between IDU and HCV status as well as with gender, we excluded the latter two variables from the model. IDU retained statistically significant association: aOR 0.61 (0.41-0.91) without HCV status and aOR 0.66 (0.47-0.93) without HCV status and gender. In stratified analysis significantly more non-IDUs were hospitalized within 3 months of HIV diagnosis, who also had CD4 count <100 cells/mm³: 39.0% among non-IDUs versus 25.8% among IDUs ($p<0.0001$). In addition, more IDUs were diagnosed prior to study period (before 2012) (39.9% vs. 24.4%, $p<0.0001$) and more non-AIDS admissions were registered among IDUs compared to non-IDUS (57.9% vs. 51.9%, $p=0.007$).

Discussion

For the first time in the Eastern European region, we conducted a study on the one hand - rates and trends of hospitalization of HIV-infected patients, under the National AIDS Treatment program in Georgia, and on the other hand, the causes and outcomes of hospitalization among people living with HIV in Georgia's referral institution. Our research shows that in Georgia, universal access to ARV therapy has significantly reduced the morbidity and mortality of HIV / AIDS patients, although HIV/AIDS remains a major cause of hospitalization and in-hospital mortality. The latter is due to the high rate of late diagnosis.

Trends in hospitalizations within the national AIDS treatment program in Georgia: 2014-2017.

Main findings in this study was that during the study period 2014-2017, despite the fact that absolute amount of patients has increased in the study period, the rate of hospitalization decreased from 18.61 per 100 PYFU in 2014 to 13.93 per 100 PYFU in 2017 (p for trend <0.0001). A significant decrease has been observed since 2015, which can be related to implementation of treat all policy in Georgia since 2015.

60% (1711) patients were hospitalized due to non-AIDS associated disease. The similar trend was observed throughout the observation period and was statistically significant for all calendar years ($p <0.0001$). There has also been a declining trend in both AIDS and non-AIDS associated hospitalization. Non-AIDS-associated hospitalization in 2014 was 10.75 cases per 100 PYFU, and in 2017 8.45 cases per 100 PYFU ($p = 0.004$). In the case of AIDS-associated hospitalization, there were 7.87 cases per 100 PYFU in 2014 and 5.39 cases per 100 PYFU in 2017 ($p <0.0001$).

A similar trend has been described in other countries, where in recent years our country has seen a decline in both the total number of hospitalizations of HIV-infected patients and the number of AIDS-related hospitalizations. Within the national AIDS treatment program 4.2% of hospitalized HIV-infected patients died during the study period. 5.4% of patients died in 2014, 4.8% in 2015, followed by a statistically significant reduction in mortality, and in 2017 it was 3.1% ($p = 0.03$).

The introduction of ARV therapy has significantly reduced morbidity and mortality in HIV/AIDS worldwide, including Georgia. Which is clearly seen in the study. Decreased hospitalization rate per 100 PYFU, of whom more hospitalization was due to a non-AIDS-related cause. Significantly reduced in-hospital mortality, which is more pronounced in 2015-17, which is most likely related to the introduction of a treat all policy in Georgia since 2015.

Causes and outcomes of hospitalizations among people living with HIV in Georgia's referral institution, 2012-2017.

AIDS-related hospitalizations have been declining in variety of settings with high ART coverage, and uncontrolled HIV (low CD4 cell count and unsuppressed viral load) remain the major risk factor for hospital admission. Over 57% of our study population had advanced disease at the time of HIV diagnosis (CD4 count <200 cells/mm³), which explains persistently high rates of AIDS admissions. Moreover, immune deficiency can also lead to serious non-AIDS defining events requiring hospitalization.

Similar to other countries, the most common AIDS-related hospitalizations in our study included TB, PCP and cryptococcal meningitis. Although not statistically significant, proportion of TB hospitalizations in our study reduced from 18.7% in 2012 to 9.3% in 2017. This is in line with progress Georgia has made in TB control with annual 9% decrease in incidence. TB mortality in our study (12.8%) was lower than pooled estimate of 24.9% reported in recent meta-analysis (20) The difference can be attributed to improvements in TB care, including wider availability of rapid molecular diagnostics using GeneXpert, implementation of new service delivery models using mobile technologies and introduction of all oral MDR-TB treatment regimens that significantly improve disease outcomes (Bedaquiline in Georgia has been available for compassionate use since 2011, availability further extended in 2014 through support from MSF, USAID and Janssen). Although MDR-TB patients are hospitalized in specialized TB facility, which is independent institution, missing or delayed death reports are less likely to affect our results because vital status of HIV patients with missed clinical visits/lost to follow-up is regularly verified in unified health information system of the Ministry of Health that contains data from national death registry.

Admissions due to PCP and cryptococcal meningitis remained stable over the study period reflecting a continued problem of late diagnosis and associated high mortality in Georgia.

The highest mortality was documented for PCP (26.7%), which is of particular concern given the universal availability of ART and co-trimoxazole prophylaxis in Georgia. While studies from resource-rich countries indicate decrease in mortality, studies from low- and middle-income countries report high rates of mortality in recent years, ranging between 17.3% and 31.5%. The high mortality from PCP in our settings is beyond the scope of the present article, but warrants further analyses, including analysis of requirement of ICU admission or mechanical ventilation, as well as prior use of PCP prophylaxis. In addition to very late presentation to care, it is possible that the patients who died from PCP in our study also had other undiagnosed co-infections, particularly TB, which is known to adversely impact the outcome.

High mortality from cryptococcal meningitis is well documented both in resource-rich and resource limited settings, even in patients treated with amphotericin B and flucytosine, while in Georgia neither of recommended first-line treatment options is available and treatment is limited to fluconazole.

Majority of non-AIDS admissions were related to infectious agents, including pneumonia and other infections, as well as sequelae of viral hepatitis. Overall, 260 hospitalizations were due to advanced liver disease, 90% of which could be attributed to past or current exposure to HCV. ESLD had highest non-AIDS related mortality of 16.7%. We have previously documented a decrease in liver-related mortality in HIV/HCV co-infected patients following universal availability of HCV treatment, although all-cause mortality in co-infected patients remained higher because of AIDS-related causes compared to mono infection.

Analysis of factors associated with mortality in multivariate analysis showed that severe AIDS admissions were significantly associated with increased odds of mortality compared to non-

AIDS admissions as well as hospitalizations due to moderate and mild AIDS conditions. Other factors associated with higher mortality further emphasize contribution of late presentation, including shorter period between HIV diagnosis and hospitalizations, low CD4 cell count and no history of ART prior to hospitalization. Unknown HCV RNA status and HIV viral load at the time hospitalization were also significantly associated with mortality, which may serve as indirect marker of irregular care, where people are lost to follow-up and return to care when disease progresses. Lost to follow-up is significant problem in all parts of the world, especially in Eastern Europe, where the rates of drop-out had been shown to be at least twice as high compared to other parts of Europe. Programmatic data from Georgian ART program shows that lost to follow-up is 1.5% annually (unpublished data), in our current analysis 28 (2.5%) persons had been known to be HIV positive for >1 year and did not have documented clinical visit by the time of hospitalization.

Interestingly IDUs had lower odds of mortality compared to non-IDUs. As shown in our analysis greater proportion of non-IDUs were hospitalized with more severe immunosuppression shortly after HIV diagnosis, which might be explained by survival effect among IDUs as they have been in HIV care for longer period thus only those IDUs surviving by study period admitted to in-patient department with less severe diseases, particularly non-AIDS causes.

The study has limitations. First study, did not included HIV-infected patients who were initially hospitalized with non-infectious diseases in other clinics. Analysis of hospitalization rates in 2014-2017 was based on cumulative data and no individual reasons for hospitalization were available.

Second study, it was a single center retrospective cohort study. Over 2012-2017 a total of 3527 hospitalizations among HIV infected patients were registered within the National AIDS Treatment Program in Georgia, including 2085 (59.1%) at the IDACIRC and 40.1% at the

regional AIDS centers. Another aspect that limits generalizability is that IDACIRC is country's referral institution for HIV admitting PLWH with the most severe and complicated presentation from around the country. It should be taken into account that patients are usually admitted to IDACIRC and then are transferred to other clinics as needed, patients requiring immediate acute care for non-communicable diseases (surgery, cardiovascular intervention, etc.) might be directly admitted to relevant hospital. Such cases have not been included in our analysis, but these would have accounted only small proportion of all hospitalizations.

To summarize, AIDS-defining illnesses remain significant cause of hospitalization. Late presentation and profound immunosuppression appear to be major causes of death among hospitalized patients. Improving early HIV diagnosis is essential for decreasing HIV related morbidity and mortality in Georgia.

Conclusions and recommendations

Our study clearly demonstrates that existing model of HIV/AIDS treatment and care service delivery in Georgia is effective in terms of patient engagement and retention in care. This has already been reflected in reduced hospitalization and mortality and improved disease outcomes

Conclusion:

1. Although universal access to ARV therapy has significantly reduced HIV morbidity and mortality in the country, the proportion of AIDS-related deaths remains high.
2. AIDS-related hospitalizations have been declining in variety of settings with high ART coverage.
3. Annually decreased mortality among hospitalized HIV/AIDS patients.

4. Uncontrolled HIV (low CD4 cell count and unsuppressed viral load) remains the major risk factor for hospital admission.
5. Admissions due to PCP and cryptococcal meningitis remained stable over the study period reflecting a continued problem of late diagnosis and associated high mortality in Georgia.
6. Tuberculosis still remains the leading (number one) opportunistic disease. A significant reduction in TB-associated mortality was noted during the study period, which should be linked to improved disease management services.
7. ESLD had highest non-AIDS related mortality
8. Factors significantly associated with higher mortality were:
 - Severe AIDS admissions
 - Late presentation, including shorter period between HIV diagnosis and hospitalizations
 - Low CD4 cell count
 - Unknown HCV RNA status and HIV viral load at the time hospitalization
9. Current analysis has shown that 2.5% of patients had been known to be HIV positive for >1 year and did not have documented a clinical visit by the time of hospitalization
10. Interestingly IDUs had lower odds of mortality compared to non-IDUs

Based on the obtained results we developed recommendations:

Recommendation 1. Using a late diagnosis indicator, each recommendation should be aimed at diagnosing early stage HIV/AIDS:

- HIV testing should be routinely performed on all hospitalized patients in the hospital sector.
- In the case of primary care referrals, all patients should be offered HIV testing, regardless of clinical presentation.
- Should be expanded HIV testing in high-risk population.

Recommendation 2. To raise public awareness it is necessary to:

- Use of media (advertising campaign, brochures, educational lectures, etc.).
- More involvement of community organizations to raise awareness of the problem, which will significantly increase referrals.

Recommendation 3. Involvement in HIV / AIDS clinical services needs to be improved. Which in turn will improve ARV treatment involvement rates, reduce HIV-associated morbidity and mortality, and in turn will help preventing new cases.

დანართი 3. სადისერტაციო ნაშრომის თემაზე გამოქვეყნებული პუბლიკაციები

1. **Nino Rukhadze**, Ole Kirk, Nikoloz Chkhartishvili, Natalia Bolokadze, Lali Sharvadze, Pati Gabunia, Jens Lundgren, Tengiz Tsertsvadze. Causes and outcomes of hospitalizations among people living with HIV in Georgia's referral institution, 2012-2017. Int J STD AIDS. 2021 Feb 20; 956462420984701 DOI: 10.1177/0956462420984701
2. Nikoloz Chkhartishvili, Natalia Bolokadze, **Nino Rukhadze**, Natia Dvali, Akaki Abutidze, Lali Sharvadze, Tengiz Tsertsvadze. Impact of hepatitis C virus antibody positivity on mortality and causes of death in people living with HIV in Georgia. Int J STD AIDS 2019 Oct; 30(12):1185-1193. doi: 10.1177/095646241986605
3. Nikoloz Chkhartishvili, **Nino Rukhadze**, Lali Sharvadze, Pati Gabuni, Natalia Bolokadze, Nati Dvali, Otar Chokoshvili, Tengiz Tsertsvadze. Uptake and outcomes of generic dolutegravir based antiretroviral therapy in Georgia. TRANSLATIONAL AND CLINICAL MEDICINE - GEORGIAN MEDICAL JOURNAL Vol 5, No 1 (2020)