

**МОЗАЛЕВА**

**Ольга Леонидовна**

**Исходы беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин в зависимости от уровня РНК ВИЧ и количества CD4-лимфоцитов**

3.1.4. Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2021

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Самарина Анна Валентиновна** – доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:**

**Ниаури Дарико Александровна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

**Тапильская Наталья Игоревна** - доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О.Отта» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного Совета 99.2.037.02 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 6-8.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте [www.lspbgmu.ru](http://www.lspbgmu.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Молчанов Олег Леонидович**

## ОБЩАЯ ХАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

В Российской Федерации проживает 413 183 ВИЧ-инфицированных женщин (ФНМЦ по профилактике и борьбе со СПИД. Справка по ВИЧ-инфекции, 31.12.2020 г.). В Санкт-Петербурге с 1987 по 2020 год выявлено 60 395 случаев ВИЧ-инфекции (Информационный бюллетень Санкт-Петербургского Центра СПИД, 2020). Доля женщин в структуре ВИЧ-инфицированных пациентов в городе составляет 41%, при этом восемь из десяти женщин находятся в репродуктивном возрасте (Гусев Д.А., 2019).

Следствием феминизации эпидемии ВИЧ-инфекции стало увеличение числа беременностей и родов у ВИЧ-положительных женщин. За время наблюдения к концу 2020 года в нашей стране ВИЧ-инфицированными матерями рождено 218 956 живых детей, у 11 724 из которых подтверждена ВИЧ-инфекция (5,4%) (ФНМЦ по профилактике и борьбе со СПИД. Справка по ВИЧ-инфекции, 31.12.2020 г.). В Санкт-Петербурге за время наблюдения ВИЧ-инфицированными матерями рождено более 11 000 детей. В течение нескольких последних лет число родов в городе у ВИЧ-инфицированных матерей остается стабильно высоким и составляет 500 – 700 в год, распространенность ВИЧ-инфекции среди рожениц в 2020 году составила 0,9%, а частота перинатальной передачи ВИЧ - 0,8%.

Согласно данным исследований беременность и роды у ВИЧ-инфицированных женщин протекают с большей частотой акушерских осложнений и неблагоприятных исходов, чем в популяции (Колобов А.В., Ниаури Д.А., 2012, Chen J., 2012), что связано с социально-поведенческими особенностями (потребление наркотических веществ, множественные половые контакты без использования контрацепции при беременности, способствующих распространению ИППП, хронические вирусные гепатиты В и С, встречающиеся у ВИЧ-инфицированных беременных до 10 раз чаще, чем в популяции), а также с непосредственным влиянием ВИЧ на частоту преждевременных родов, развитие хронической плацентарной недостаточности, рождение детей с массой тела, несоответствующей сроку гестации. Современные ученые сходятся во мнении, что причина увеличения частоты осложнений беременности, родов и послеродового периода у ВИЧ-инфицированных женщин является многофакторной, наиболее существенной из которых является уровень РНК ВИЧ в крови у матери при беременности.

Результаты исследований показали, что частота акушерских осложнений, а также частота перинатальной передачи ВИЧ коррелирует с количеством CD4-лимфоцитов и уровнем РНК ВИЧ в крови беременных женщин (Mofenson L.M., 2010). Таким образом, была доказана важная роль своевременного назначения эффективной антиретровирусной терапии

всем ВИЧ-инфицированным женщинам, планирующим или не исключаящим наступление беременности с целью снижения частоты акушерских осложнений и частоты перинатальной передачи ВИЧ.

Частым акушерским осложнением у ВИЧ-инфицированных пациенток являются преждевременные роды, доля которых достигает 23% и превышает популяционную в 4-5 раз (Ниаури Д. А., Яковлев А. А., 2014). Преждевременные роды увеличивают частоту младенческой смертности, риск рождения детей с низкой массой тела, а также нередко сопровождаются реализацией перинатальной передачи ВИЧ (Штейман А. А., 2015). Некоторые исследователи связывают высокую частоту преждевременных родов с прогрессированием ВИЧ-инфекции (Karin vander M., 2011). Согласно современным данным трехкратное увеличение частоты преждевременных родов у ВИЧ-инфицированных женщин связано с отсутствием АРТ при беременности и определяемым уровнем РНК ВИЧ (Albert A., 2020). Дополнительным фактором риска преждевременных родов является применение антиретровирусных препаратов из группы ингибиторов протеазы в течение беременности (Short C.E., 2014). Однако, до настоящего времени отсутствуют данные о связи частоты акушерской патологии у ВИЧ-инфицированных женщин, включая преждевременные роды, с величиной вирусной нагрузки ВИЧ и количеством CD4-лимфоцитов в крови матери.

Перинатальное заражение ВИЧ в настоящее время является пожизненным для младенца и одним из самых тяжелых осложнений беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин. Подавляющее большинство исследований, посвященных изучению данной проблемы, были проведены в популяции беременных женщин с другим субтипом вируса ВИЧ, в других географических зонах (в основном на Африканском континенте), в странах с низким уровнем доходов на душу населения, где развитие эпидемии ВИЧ-инфекции имеет социальные, эпидемиологические и медицинские отличия от Восточной Европы, включая Россию. Многофакторного анализа причин перинатальной передачи ВИЧ в условиях современного эпидемического процесса не проводилось.

### **Цель исследования**

Оптимизировать оказание медицинской помощи ВИЧ-инфицированным беременным женщинам на основании анализа влияния уровня вирусной нагрузки и количества CD4-лимфоцитов на течение и исходы беременности и родов, включая частоту перинатальной передачи ВИЧ.

### **Задачи исследования**

1. Провести анализ социально-эпидемиологических, демографических и акушерских показателей ВИЧ-инфицированных женщин, завершивших беременность родами в 2014-2018 годах.
2. Изучить влияние уровня вирусной нагрузки ВИЧ в крови беременных и количества CD4-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных беременных женщин на частоту осложнений беременности и родов.
3. Определить факторы риска преждевременных родов у ВИЧ-инфицированных женщин
4. Оценить эффективность применения расширенной схемы антиретровирусной профилактики у беременных с высокой вирусной нагрузкой в конце второго и третьем триместре беременности.
5. Установить факторы риска перинатальной передачи ВИЧ и разработать прогностическую модель определения риска вертикального заражения ВИЧ-инфекцией.

### **Научная новизна**

1. Впервые проанализированы социально-эпидемиологические характеристики ВИЧ-инфицированных беременных в условиях современного развития эпидемического процесса.
2. Впервые изучена частота осложнений беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин в зависимости от уровня РНК ВИЧ и количества CD4-лимфоцитов.
3. Проведена оценка факторов риска преждевременных родов у ВИЧ-инфицированных женщин в зависимости от количества CD4-лимфоцитов и величины вирусной нагрузки ВИЧ в крови матери.
4. Определена эффективность применения расширенной схемы профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку для снижения частоты преждевременных родов и перинатального заражения ВИЧ.
5. Проведен многофакторный анализ перинатальной передачи ВИЧ, разработана прогностическая модель оценки вероятности перинатального инфицирования.

### **Теоретическая и практическая значимость**

На основании проведенного исследования составлено представление о социально-эпидемиологических особенностях современной когорты ВИЧ-инфицированных беременных. Определено негативное влияние иммунодефицита любой степени тяжести и определяемого уровня РНК ВИЧ на частоту осложнений беременности и родов.

Установлены критические уровни данных показателей, определяющие увеличение частоты акушерских осложнений в данной группе пациенток. Подтверждено, что уровень РНК ВИЧ и количество CD4-лимфоцитов коррелируют с увеличением риска преждевременных родов. Доказана эффективность назначения расширенной четырехкомпонентной схемы антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированным беременным, начавшим лечение в конце второго или в третьем триместре беременности. Проведен многофакторный анализ перинатальной передачи ВИЧ, на основании которого разработана прогностическая модель оценки рисков перинатальной передачи ВИЧ. Обоснована необходимость назначения антиретровирусной терапии всем ВИЧ-инфицированным женщинам репродуктивного возраста, планирующим или не исключаящим наступление беременности (не использующим эффективные методы контрацепции), для снижения частоты акушерских осложнений, в том числе материнской смертности, и улучшения перинатальных исходов, включая элиминацию перинатальной передачи ВИЧ.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. За время наблюдения с 2014 по 2018 годы отмечено достоверное увеличение среднего возраста ВИЧ-инфицированных беременных ( $p < 0,001$ ), доли желанных беременностей ( $p < 0,001$ ), приверженности к наблюдению в женских консультациях и Центре СПИД при беременности ( $p < 0,001$ ). Установлено снижение частоты выявления новых случаев ВИЧ-инфекции при беременности ( $p < 0,001$ ), парентерального пути инфицирования ВИЧ у беременных ( $p < 0,01$ ), доли активных потребителей инъекционных наркотиков в группе ВИЧ-инфицированных беременных ( $p < 0,01$ ) и коинфицирования хроническими вирусными гепатитами С и В ( $p < 0,001$ ). Выявлено увеличение длительности инфицирования ВИЧ и рост доли женщин, имеющих неопределяемый уровень РНК ВИЧ на фоне антиретровирусной терапии, на момент наступления беременности ( $p < 0,001$ ).
2. Частота акушерских осложнений (хронические урогенитальные инфекции, анемия и тромбоцитопения, хроническая плацентарная недостаточность, преждевременные роды) у ВИЧ-инфицированных беременных достоверно коррелирует с определяемым уровнем РНК ВИЧ в крови и тяжелым ( $CD4$ -лимфоциты  $\leq 200$  кл/мкл) или выраженным иммунодефицитом ( $CD4$ -лимфоциты  $-201-350$  кл/мкл).
3. Частота преждевременных родов в группе ВИЧ-инфицированных беременных имеет прямую корреляционную зависимость с высоким уровнем РНК ВИЧ в крови матери и низким количеством  $CD4$ -лимфоцитов как при постановке на диспансерный учет по беременности, так и перед родами ( $p < 0,001$ ).

4. Применение расширенной схемы антиретровирусной терапии у беременных с высоким уровнем РНК ВИЧ в крови в конце второго и в третьем триместре беременности позволило снизить уровень вирусной нагрузки на  $2,4 \log_{10}$  за 17 дней ( $p < 0,001$ ), что определило уменьшение частоты перинатальной передачи ВИЧ в данной группе высокого риска до 2,3% по сравнению с 6,9% в сопоставимой группе беременных, получавших стандартную схему лечения.

5. Согласно результатам многофакторного анализа частота перинатальной передачи ВИЧ ассоциируется со следующими факторами риска: длительность ВИЧ-инфицирования беременной менее 5 лет, отсутствие антиретровирусной терапии до наступления беременности у женщин с ранее установленным диагнозом, постановка на учет в Центр СПИД и начало антиретровирусной терапии после 18 недель беременности у пациенток, ранее не получавших лечение, уровень РНК ВИЧ в крови матери перед родами 1000 копий/мл и более, иммунодефицитом любой степени тяжести у матери. Установлено, что ведущим фактором перинатальной передачи ВИЧ является высокий уровень РНК ВИЧ у матери перед родами ( $> 100\,000$  копий/мл).

#### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты работы внедрены в работу СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», СПб ГБУЗ «Родильный дом №16», включены в материалы для обучения студентов и врачей кафедры социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Первого Санкт-Петербургского медицинского университета им. академика И.П. Павлова».

#### **Апробация работы**

Апробация работы проведена на заседании проблемной комиссии кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ (протокол №7 от 18.12.2019 года).

#### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 12 научных работ, в том числе 5 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень, рекомендованных ВАК российских рецензируемых журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций.

#### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора заключается в участии на всех этапах диссертационного исследования. Планирование исследования, определение цели и задач исследования,

методологии, общей концепции научной работы, составление дизайна исследования разработаны соискателем совместно с научным руководителем. Анализ современной отечественной и зарубежной литературы осуществлялись диссертантом. Автор самостоятельно вел сбор данных на клиническом приеме, работая врачом акушером-гинекологом в отделении материнства и детства «Санкт-Петербургского Центра по профилактике и борьбе с инфекционными заболеваниями». Исследователь проводил клиническое обследование беременных, сбор анамнеза, назначал схему профилактики перинатальной передачи ВИЧ при беременности, в том числе расширенную схему антиретровирусной профилактики беременным с высокой вирусной нагрузкой в конце второго и третьем триместре беременности, оценивал в динамике ее эффективность и приемлемость на основании клинико-лабораторных показателей, рекомендовал способ родоразрешения. Соискатель лично собирал материал о течении беременности и родов по данным истории родов в СПб ГБУЗ «Родильный дом №16» (главный врач д.м.н., проф. Шапкайц В.А.) и СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» (главный врач д.м.н., проф. Гусев Д.А., заведующая родильным отделением СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» Пинчук Т.Е.). Соискатель самостоятельно вел базу данных клинико-лабораторных и эпидемиологических показателей беременных с обработкой первичной медицинской документации, форм 309-у МЗ РФ. Статистическая обработка первичных и полученных в результате проведенного исследования данных осуществлялась диссертантом совместно с доцентом кафедры общественного здоровья и управления здравоохранением ФГБОУ ВО «Северо-Западного медицинского университета им. И. И. Мечникова» к.т.н. Клиценко О.А. Интерпретация и анализ полученных данных, на основании которых были сформулированы положения, выносимые на защиту, и сделаны обоснованные выводы, написание и оформление рукописи диссертации осуществлялись соискателем. Основные положения диссертации представлены в виде научных публикаций и докладов на российских и международных научно-практических конференциях как лично соискателем, так и в соавторстве.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах исследования, 3 глав результатов собственного исследования, главы с обсуждением полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста, иллюстрирована 18 таблицами и 17 рисунками. Библиографический указатель содержит 238 источников литературы (108 отечественных и 130 зарубежных).

### Соответствие паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки). Результаты диссертации соответствуют области исследования специальности, конкретно пункту 4 (разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных) паспорта специальности.

### ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

#### Материалы исследования

Для решения поставленных задач были собраны данные 2999 ВИЧ-инфицированных женщин, беременность у которых завершилась родами в Санкт-Петербурге в период с 2014 по 2018 годы.

*Критериями включения в исследование являлись:* возраст беременных от 18 до 49 лет, установленный диагноз ВИЧ-инфекции, наблюдение при беременности в Санкт-Петербургском Центре СПИД.

*Критерии не включения в исследование:* возраст беременных менее 18 и старше 49 лет, отсутствие подтвержденного ВИЧ-положительного статуса, отсутствие данных лабораторного обследования на вирусную нагрузку и количество CD4-лимфоцитов в течение беременности, отсутствие данных обследования новорожденных на ВИЧ-инфекцию.

Раскрытие темы исследования и реализация поставленных задач определили проведение следующих этапов:

*Этап 1:* проведен сравнительный анализ социально-эпидемиологических, демографических и акушерских показателей 2999 беременных женщин в динамике в зависимости от года, когда произошли роды. Распределение ВИЧ-инфицированных беременных по группам согласно дате родов представлено в таблице 1

Таблица 1 – Распределение ВИЧ-инфицированных беременных в зависимости от года родов, n=2999

Год наблюдения	2014	2015	2016	2017	2018	всего
Родов за год, n	651	654	614	601	479	2999

*Этап 2:* с целью проведения анализа частоты акушерских осложнений из группы ВИЧ-инфицированных беременных, роды у которых произошли в 2014-2018 годах (n=2999), методом случайной выборки отобраны 303 пациентки, по данным медицинских карт и

историй родов которых обобщены сведения об осложнениях беременности (преэклампсия различной степени тяжести, гестационный сахарный диабет, анемия, частота хронических урогенитальных инфекций, угрозы прерывания беременности на различных сроках беременности) и родов (несвоевременное излитие околоплодных вод, длительный безводный промежуток кровотечения в родах, угрожающая и начавшаяся гипоксия плода), сроках и методах родоразрешения.

С целью проведения анализа исходов беременности и родов у ВИЧ инфицированных женщин все беременные были разделены на группы в зависимости от количества CD4-лимфоцитов и уровня РНК ВИЧ в крови (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение ВИЧ-инфицированных беременных по группам в зависимости от количества CD4-лимфоцитов и уровня РНК ВИЧ в крови, n=303

№ группы	Количество CD4-лимфоцитов при постановке в Центр СПИД на диспансерный учет по беременности, кл/мкл	Количество ВИЧ-инфицированных беременных, n
I	≤200	31
II	201-350	41
III	351-500	80
IV	> 500	140
	Уровень РНК ВИЧ в крови при постановке в Центр СПИД на диспансерный учет по беременности, копий/мл	
V	≤ 40	110
VI	41 - 1000	48
VII	1001 – 10 000	44
VIII	10 001 – 100 000	65
IX	> 100 000	36

*Этап 3:* анализ факторов риска преждевременных родов у ВИЧ-инфицированных женщин. С этой целью 2999 пациентки были разделены на группы в зависимости от срока родоразрешения: 610 ВИЧ-инфицированных женщин, родивших преждевременно и 2389 женщин, у которых беременность завершилась в срок. Далее были выделены группы в зависимости от количества CD4-лимфоцитов и уровня РНК ВИЧ, в которых проведен анализ частоты преждевременных родов в зависимости от данных показателей.

*Этап 4:* для изучения эффективности применения расширенной четырехкомпонентной схемы антиретровирусной терапии была выделена группа пациенток с определяемым

уровнем РНК ВИЧ в конце второго и третьем триместре, не получавших АРТ при беременности (n=84). Также была выделена группа сравнения, в которую вошли 130 ВИЧ-инфицированных беременных с определяемым уровнем РНК ВИЧ в конце второго или в третьем триместре, получивших стандартную трехкомпонентную АРТ. Обе группы были сопоставимы по исходным клинико-лабораторным показателям. Проведен сравнительный анализ эпидемиологического, акушерского анамнеза, клинико-лабораторных показателей (количеству CD4 лимфоцитов и уровню РНК ВИЧ) и частоты перинатального инфицирования в обеих группах.

*Этап 5:* для установления причин перинатальной передачи ВИЧ отобраны 303 пары мать-ребенок, которые были разделены на две группы: с реализацией перинатальной передачи ВИЧ (n=27) и без перинатального заражения (n=276). Был проведен многофакторный анализ причин перинатальной передачи ВИЧ.

*Этап 6:* анализ причин материнской смертности 19 ВИЧ-инфицированных беременных женщин за период исследования на основании изучения данных медицинской документации.

### **Методы исследования**

Для решения поставленных задач применялись следующие методы исследования:

#### **1. Клинико-анамнестический метод.**

Анализ данных проводился на основании информации из медицинских карт амбулаторного наблюдения в Санкт-Петербургском Центре СПИД ВИЧ-инфицированных женщин и рожденных ими детей, выписных эпикризов из стационаров при беременности, историй родов, посмертных эпикризов, заключений комиссий по разбору причин материнской смертности, форм 309/у МЗ РФ (Извещение о новорожденном, рожденном ВИЧ-инфицированной матерью), эпикризов на новорожденных из родильных домов, детских городских больниц, форм 310/у (Донесение о снятии с диспансерного наблюдения ребенка, рожденного ВИЧ-инфицированной матерью), форм 311/у (Донесение о подтверждении диагноза у ребенка, рожденного ВИЧ-инфицированной матерью). Собраны данные о:

- социально-демографическом статусе (возраст, потребление психоактивных веществ в анамнезе или в настоящее время, наличие или отсутствие наблюдения в медицинских учреждениях при беременности, приверженность к наблюдению и приему АРТ);
- эпидемиологический анамнез: путь инфицирования ВИЧ, наличие/отсутствие хронических вирусных гепатитов С и В;
- анамнез заболевания: длительность инфицирования ВИЧ, схема антиретровирусной терапии, срок гестации на момент начала АРТ при беременности;

- роста-весовых показателях детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, включенными в исследование, данные о получаемой ими антиретровирусной профилактике, результатах обследования на ВИЧ-инфекцию;
- 2. Лабораторное обследование ВИЧ-инфицированных беременных и новорожденных, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями.
  - Качественное и количественное вирусологическое исследование крови ВИЧ-инфицированных беременных и рожденных ими детей.

Качественную ПЦР ДНК ВИЧ проводили с использованием тест-системы фирмы «Roche» — «Amplicor HIV-1 Monitortest». Исследование включало выделение лимфоцитов и ДНК из лимфоцитов, ПЦР «Термоциклер PERKIN LМED», детекцию продуктов ПЦР ферментно-гибридизационным методом. Для определения количества РНК ВИЧ методом ПЦР использовали систему «Abbot m 2000 rt». Этапы исследования включали отбор плазмы, выделение РНК ВИЧ, обратную транскрипцию ПЦР и детекцию ПЦР-продуктов ферментно-гибридизационным методом и реал-тайм ПЦР. Определение уровня РНК ВИЧ проводилась с использованием автоматизированного комплекса Abbott m2000 RealTimeSystem методом полимеразной цепной реакцией на обратную транскриптазу (RT-PCR) *in vitro* для определения уровня РНК ВИЧ-1 в диапазоне 20–10 млн копий/мл. Исследование проводилось с использованием тест-систем Abbott Real Time HIV-1.

- Исследование абсолютного и относительного количества CD4-лимфоцитов.

Иммунологическое обследование включало определение количественных показателей клеточного иммунитета: Т-хелперов/индукторов (CD4-лимфоциты). В качестве материала исследований использовали сыворотку крови пациентов, полученную стандартным методом. Исследования осуществляли с использованием моноклональных антител фирмы Berhing в лимфоцитотоксическом тесте (NIH USA).

- Клинический анализ крови.

Клинический анализ крови выполнялся всем ВИЧ-инфицированным беременным пациенткам и включал определение количества эритроцитов, лейкоцитарной формулы, тромбоцитов, гематокрита и скорости оседания эритроцитов. Исследование выполняли на автоматизированных анализаторах Cell DXN 3700 и SYSMEX 400T.

- Качественное исследование крови на наличие хронических вирусных гепатитов В и С.

Проводили определение следующих маркеров вирусных гепатитов В и С: HBsAg, HBcAg, HBcorAB, HBcAB, HBsAB, HCVAB. Исследования выполняли методом иммунохемилюминесцентного анализа на автоматическом анализаторе Architect I2000.

3. Для статистического анализа полученных в процессе исследования данных использовали систему STATISTICA for Windows (версия 10) при уровне значимости, соответствующем величине  $p$  меньшей, чем 0,05.

### **Результаты исследования.**

#### **Клиническая характеристика ВИЧ-инфицированных беременных.**

С 2014 по 2018 год в Санкт-Петербурге произошло 2999 родов у ВИЧ-инфицированных женщин, распространенность ВИЧ-инфекции в группе беременных составила 0,9%.

При анализе эпидемиологических показателей в динамике за период с 2014 по 2018 год отмечено увеличение среднего возраста ВИЧ-инфицированных беременных с  $30,9 \pm 4,5$  до  $33,5 \pm 4,7$  лет соответственно ( $p < 0,001$ ), достоверное увеличение повторнородящих с 57,8% в 2014 году до 71% в 2018 году ( $p < 0,001$ ). Отмечен рост полового пути инфицирования ВИЧ у беременных исследуемой группы: в 2014 году доля полового пути инфицирования составила 56,5%, в 2018 году - 71,4% ( $p < 0,001$ ). Треть беременных были инфицированы при парентеральном употреблении наркотических средств. Наблюдается значимое снижение данного показателя: в 2007 году во время беременности каждая третья ВИЧ-инфицированная женщина (32,3%) потребляла опиаты внутривенно, в 2018 только 4,8% ( $p < 0,001$ ). Подавляющее большинство беременностей, завершившихся родами у ВИЧ-инфицированных женщин, являются желанными (93%), однако, не всегда запланированными.

За время наблюдения увеличилась приверженность ВИЧ-инфицированных беременных к диспансерному наблюдению в женских консультациях (ЖК) и Центре СПИД (ЦС). Согласно полученным данным средний срок беременности, при котором ВИЧ-инфицированные беременные встают на диспансерный учет в ЖК, составил  $11,6 \pm 4,9$  недель. Из 2999 ВИЧ-инфицированных беременных 2458 (82%) обратились в ЖК в первом триместре беременности, что связано с увеличением доли социально-адаптированных женщин в группе ВИЧ-инфицированных пациенток, инфицированных половым путем и мотивированных на рождение здорового ребенка. Каждая десятая ВИЧ-инфицированная беременная (9,3%,  $n=280$ ) встала на учет в ЖК во втором триместре и лишь 1,5% – в третьем триместре. Проведенный анализ показал динамическое снижение доли ВИЧ-инфицированных женщин, не состоявших на диспансерном учете в ЖК при беременности: с 9,7% в 2014 году до 4,2% в 2018 ( $p < 0,001$ ).

Средний срок первичного обращения ВИЧ-инфицированных женщин при беременности в ЦС составляет  $13,3 \pm 7,2$  недель, что в среднем на 2 недели позднее среднего срока первой явки в ЖК. Отмечено увеличение доли беременных, вставших на

диспансерный учет в ЦС в первом триместре с 50,1% в 2014 году до 58% в 2018 году. Треть беременных встали на учет в ЦС при сроке гестации с 13 до 22 недель беременности. У 24% из них беременность наступила на фоне АРТ, начатой ранее, и неопределяемом уровне РНК ВИЧ в крови. Ежегодно 3,6-6,5% ВИЧ-инфицированных беременных обращаются в ЦС только в третьем триместре, из них лишь 15,6% получают эффективную АРТ на момент обращения. Сократилась доля женщин, не получивших АРТ при беременности с 14,2% (n=93) в 2014 году до 8,3% (n=40) в 2018,  $p<0,001$ . За период с 2014 по 2018 годы отмечено двукратное снижение диагностирования новых случаев ВИЧ-инфекции при постановке беременных на учет в ЖК: 31,8% и 18,4% соответственно ( $p<0,001$ ). Частота коинфицирования ХГС у ВИЧ-инфицированных беременных в 2018 году составила 28%, что в 1,5 раза ниже, чем в 2014 году,  $p<0,001$ . ХГВ был диагностирован у 4,2% беременных женщин в 2014 году, к 2018 году распространенность его составила 0,4% ( $p<0,001$ ).

Одной из задач исследования являлось установление влияния уровня РНК ВИЧ и количества CD4-лимфоцитов на частоту акушерской патологии у ВИЧ-инфицированных беременных. В исследуемой группе была изучена частота анемии и тромбоцитопении, хронических урогенитальных инфекций (ХУГИ), хронической внутриутробной гипоксии плода, преэклампсии (ПЭ), гестационного сахарного диабета (ГСД), преждевременных родов (ПР).

Частота анемии у ВИЧ-инфицированных беременных женщин в среднем составила 53,3%. Наименьшая частота анемии выявлена в группах ВИЧ-инфицированных беременных с нормальным количеством CD4-лимфоцитов (43,6%) и неопределяемым уровнем РНК ВИЧ (34,6%). Полученные данные сопоставимы с частотой данной патологии у беременных женщин в Санкт-Петербурге (47-51%) и РФ (32%). Установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем РНК ВИЧ в крови беременных и частотой диагностирования анемии: при неопределяемой вирусной нагрузке ВИЧ анемия выявлена у каждой третьей беременной (34,6%, n=38), при уровне РНК ВИЧ  $>100\ 000$  копий/мл – в два раза чаще (63,9%, n=23),  $p<0,01$ . Выявлена обратная корреляционная зависимость между частотой анемии и количеством CD4-лимфоцитов: 64,5% у пациенток с количеством CD4-лимфоцитов  $\leq 200$  кл/мкл до 43,6% у пациенток с количеством CD4-лимфоцитов  $>500$  кл/мкл ( $p<0,01$ ), рисунки 1 и 2.

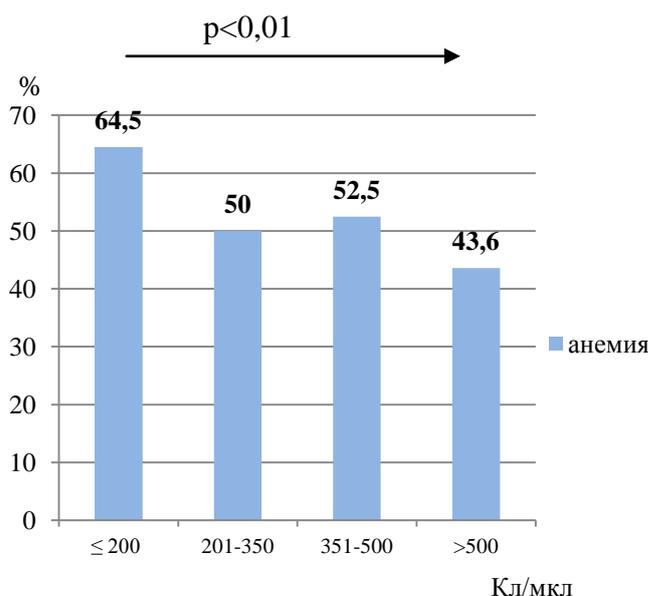


Рисунок 1 - Частота анемии в группах беременных с различным количеством CD4-лимфоцитов, n=303

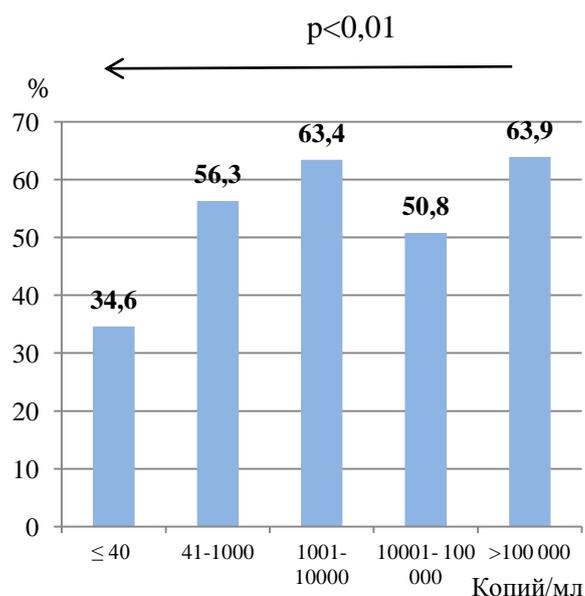


Рисунок 2 - Частота анемии в группах беременных с различным уровнем РНК ВИЧ, n=303

Патогенетический механизм развития анемии у ВИЧ-инфицированных беременных включает в себя несколько факторов: хроническое ВИЧ-индуцированное воспаление костного мозга (негативное влияние провоспалительных цитокинов, под действием которых резко возрастает уровень гепсидина, блокирующим всасывание железа из желудочно-кишечного тракта, что в конечном итоге ведет к формированию железодефицитного гипопролиферативного гемипоэза, а также снижает продолжительность жизни эритроцитов), наличие оппортунистических инфекций, миелотоксический эффект некоторых антиретровирусных препаратов, входящих в схему АРТ (ZDV, 3ТС).

Тромбоцитопения у ВИЧ-инфицированных беременных является вторым по частоте выявления после анемии осложнением беременности и является одним из маркеров прогрессирования ВИЧ-инфекции. В нашем исследовании тромбоцитопения достоверно чаще выявлялась в группе беременных с количеством CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл (тяжелый иммунодефицит), чем в остальных группах ( $p < 0,01$ ), а у пациенток с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ чаще, чем с определяемым уровнем ( $p < 0,01$ ), что связано с большей длительностью заболевания в фазе прогрессирования в этих группах пациенток: у 82,1% (n=69) женщин диагноз ВИЧ-инфекции был установлен до беременности и лишь 45 из них (53,6%) получали АРТ (рисунки 3 и 4).

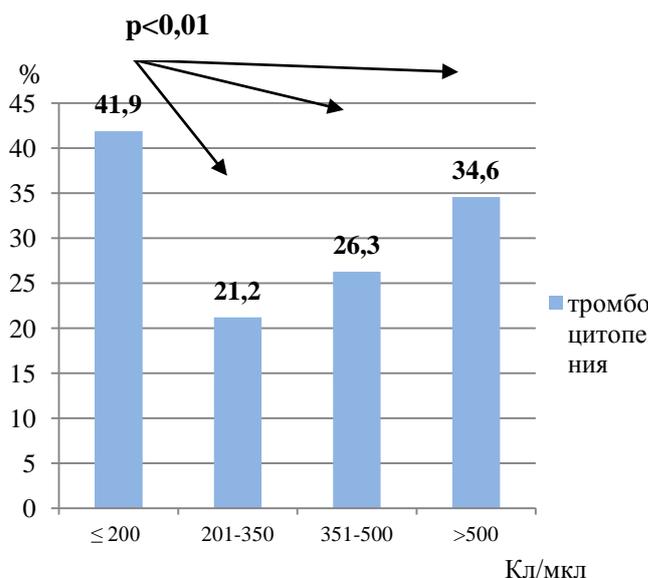


Рисунок 3 - Частота тромбоцитопении в группах беременных с различным количеством CD4-лимфоцитов, n=303

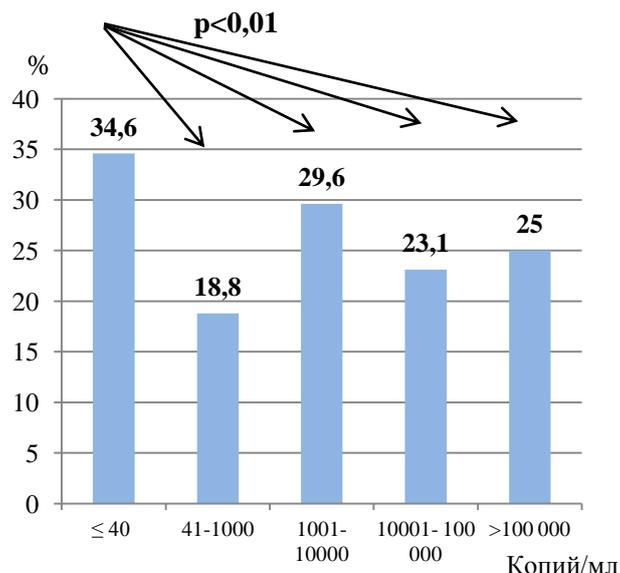


Рисунок 4 - Частота тромбоцитопении в группах беременных с различным уровнем РНК ВИЧ, n=303

Таким образом, тромбоцитопения у ВИЧ-инфицированных беременных является маркером прогрессирования заболевания на фоне отсутствия АРТ (каждая вторая пациентка с тромбоцитопенией начала лечение только при беременности). Значимое снижение уровня тромбоцитов отмечается при коинфекции ХГС в фазе прогрессирования. Сочетание нескольких хронических вирусных инфекций подавляет функцию костного мозга. Половина ВИЧ-инфицированных беременных с тромбоцитопенией, включенных в исследование, была коинфицирована ХГС (51,1%). Снижение количества тромбоцитов может быть обусловлено синдромом гиперспленизма, развившегося на фоне портальной гипертензии из-за длительно текущего патологического процесса в гепатобилиарной системе. Вторичная тромбоцитопения, возникающая на фоне приема антиретровирусных препаратов, обусловлена сниженной выработкой тромбоцитов и ускоренной их деструкцией.

Назначение АРТ ВИЧ-инфицированным женщинам репродуктивного возраста, планирующим или не исключаящим наступление беременности, является профилактикой развития анемии и тромбоцитопении при беременности. При выборе антиретровирусных препаратов, входящих в схему лечения, следует отдавать предпочтение препаратам с минимальным токсическим действием на костный мозг.

Проведен анализ частоты распространения ХУГИ в исследуемых группах. Установлено, что самая высокая частота данной патологии выявлена в группах с уровнем РНК ВИЧ более 100 000 копий/мл (58,3% (n=21)) и с количеством CD4-лимфоцитов 200 кл/мкл и менее (58,1% женщин (n=18)). Беременные данных групп характеризуются низкой

мотивацией к наблюдению в медицинских учреждениях (доля беременных без наблюдения в ЖК при беременности 16,1% (n=5) и в ЦС – 29% (n=9) для женщин с тяжелым иммунодефицитом; 5,6% (n=2) в ЖК и 16,7% (n=6) для женщин с уровнем РНК ВИЧ более 100 000 копий), активным потреблением ПАВ, включая алкоголь, при беременности (27,8% (n=10) в группе беременных с уровнем РНК ВИЧ более 100 000 копий/мл и 32,3% (n=10) в группе беременных с тяжелым иммунодефицитом). Согласно полученным нами данным наличие ХУГИ у ВИЧ-инфицированных женщин при беременности является фактором риска преждевременных родов: в группе женщин с ХУГИ преждевременные роды произошли у 34,7% (n=43), у беременных без ХУГИ частота преждевременных родов была в 2 раза ниже – 17,8% (n=32),  $p < 0,001$ .

Частота преэклампсии (ПЭ) у ВИЧ-инфицированных беременных, включенных в исследование, составила 29,4% и была выше популяционной в 2,5 раза. Особенности патогенеза ПЭ у ВИЧ-инфицированных беременных в настоящее время недостаточно изучены. Согласно полученным нами данным наличие связи между уровнем РНК ВИЧ и количеством CD4-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных беременных и частотой ПЭ не получено.

Согласно результатам нашего исследования частота гестационного сахарного диабета (ГСД) у ВИЧ-инфицированных беременных сопоставима с популяционным и составляет 9,2%. Корреляционной зависимости частоты ГСД с уровнем РНК ВИЧ и количеством CD4-лимфоцитов у беременных выявлено не было.

В ходе исследования проведен анализ частоты хронической внутриутробной гипоксии плода. Установлена прямая корреляционная зависимость с уровнем вирусной нагрузки в крови матери и частотой хронической внутриутробной гипоксии плода (в группе беременных с уровнем РНК ВИЧ более 100 000 копий/мл – 52,8% (n=19),  $p < 0,01$  по сравнению с группой с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ (30,9%, n=34)) и обратная корреляционная зависимость между частотой хронической внутриутробной гипоксии плода с количеством CD4-лимфоцитов (группах ВИЧ-инфицированных беременных с тяжелым иммунодефицитом – 54,8% (n=17),  $p < 0,05$  по сравнению с группой без иммунодефицита (30%, n=42)).

Частота преждевременных родов (ПР) у ВИЧ-инфицированных женщин превышает популяционный показатель в 4 раза и в среднем составляет 20,3%. Установлено достоверное снижение частоты ПР у ВИЧ-инфицированных пациенток за период наблюдения с 22,5% в 2014 году до 17,9% в 2018-ом, что связано с ростом желанных беременностей, увеличением количества беременных, состоявших на диспансерном учете, получавших АРТ (2014 г. – 14,2%, n=93, 2018 г. – 8,3%, n=40 ( $p < 0,001$ )), и уменьшением матерей - активных потребителей наркотических веществ ( $p < 0,01$ ). Известно, что ХГС – фактор риска

преждевременных родов. Частота ПР стала ниже в связи со снижением доли беременных, коинфицированных ХГС (с 41,6% в 2014 году до 33,4% в 2018 году ( $p < 0,001$ )).

Данные о количестве CD4-лимфоцитов при постановке на диспансерный учет по беременности были доступны у 2261 ВИЧ-инфицированной беременной, данные о количестве CD4-лимфоцитов перед родами – у 2103. Частота преждевременных родов в зависимости от количества CD4-лимфоцитов на момент обращения женщин при беременности в ЦС и перед родами представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Частота преждевременных родов в зависимости от исходного при беременности и перед родами количества CD4-лимфоцитов

Группы ВИЧ-инфицированных беременных	Количество CD4-лимфоцитов, кл/мкл	Доля ПР в группе, n (%)
Распределение ВИЧ-инфицированных беременных по группам в зависимости от количества CD4-лимфоцитов на момент начала диспансерного наблюдения при беременности, n=2261	≤ 200	77 (29,6)*
	201-350	112 (21,8)*
	351-500	93 (17,3)*
	>500	951 (16,5)
Распределение ВИЧ-инфицированных беременных по группам в зависимости от количества CD4-лимфоцитов на момент родов, n=2103	≤ 200	39 (33,3)*
	201-350	69 (25,8)*
	351-500	87 (20,7)*
	>500	171 (13,2)

\*  $p < 0,001$  по сравнению с группой с количеством CD4-лимфоцитов > 500 кл/мкл

Таким образом, иммунодефицит любой степени тяжести увеличивает частоту преждевременных родов ( $p < 0,001$ ). Установлена обратная корреляционная зависимость между количеством CD4-лимфоцитов и частотой преждевременных родов.

Данные об уровне РНК ВИЧ на момент начала диспансерного наблюдения при беременности были доступны у 2466 ВИЧ-инфицированных беременных, данные об уровне РНК ВИЧ перед родами – у 2536 женщин. Частота преждевременных родов в зависимости от уровня РНК ВИЧ на момент обращения женщин при беременности в ЦС и перед родами представлены в таблице 4. С наибольшей частотой ПР завершилась беременность в группе женщин с исходным уровнем РНК ВИЧ > 100 тыс. копий/мл ( $p < 0,001$ ). При сохранении высокого уровня вирусной нагрузки ВИЧ на протяжении всей беременности частота ПР увеличилась в 2 раза.

Таблица 4 – Частота преждевременных родов в зависимости от исходного при беременности и перед родами уровня РНК ВИЧ

Группы ВИЧ-инфицированных беременных	Уровень РНК ВИЧ, копий/мл	Доля ПР в группе, n (%)
Распределение ВИЧ-инфицированных беременных по группам в зависимости от уровня РНК ВИЧ на момент начала диспансерного наблюдения при беременности, n=2466	≤ 40	717 (17,9)*
	40-1000	54 (19,4)**
	1 001-10 000	81 (17,1)*
	10 000 – 100 000	151 (19,8)**
	>100 000	58 (23)
Распределение ВИЧ-инфицированных беременных по группам в зависимости от уровня РНК ВИЧ на момент родов, n=2536	≤ 40	332 (17,1)
	40-1000	102 (20,9)
	1 001-10 000	16 (31,4)***
	10 000 – 100 000	12 (26,7)***
	>100 000	7 (43,8)***

\*  $p < 0,001$  по сравнению с группами с уровнем РНК ВИЧ  $> 100\ 000$  копий/мл; \*\*  $p < 0,01$  по сравнению с группами с уровнем РНК ВИЧ  $> 100\ 000$  копий/мл; \*\*\*  $p < 0,001$  по сравнению с группами с уровнем РНК ВИЧ  $\leq 40$  и уровнем 41-1000 копий/мл

Таким образом, установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем РНК ВИЧ в крови беременной при постановке на ДУ при беременности и перед родами и частотой преждевременных родов.

С целью оценки эффективности расширенной четырехкомпонентной схемы АРТ, включающей в себя препарат из группы ИИ, нами были отобраны 84 карты ВИЧ-инфицированных беременных с высокой или неизвестной на момент начала АРТ вирусной нагрузкой ВИЧ в третьем триместре беременности. Средний срок беременности при начале лечения составил  $32,7 \pm 3,6$  недель, средний уровень РНК ВИЧ на момент начала лечения -  $115199,7 \pm 227002,4$  коп/мл (min. 150копий/мл – max. – 1454975копий/мл). Контроль вирусологической эффективности ВААРТ удалось провести 53 беременным в среднем через  $17,6 \pm 1,9$  дней от начала лечения. Отмечено достоверное снижение уровня РНК ВИЧ до  $1877,5 \pm 5518$  копий/мл (min. 20 копий/мл – max. – 33952 копий/мл),  $p < 0,001$ . Перинатальное инфицирование реализовалось в двух случаях и составило 2,3% в данной группе высокого риска. С целью оценки эффективности расширенной схемы АРТ был проведен сравнительный анализ с группой, в которую вошли ВИЧ-инфицированные беременные, получившие стандартную трехкомпонентную схему лечения, начатую в третьем триместре. Обе группы были сопоставимы по исходному уровню РНК ВИЧ на момент начала лечения

(94410±138940,7 копий/мл в группе сравнения) и срокам беременности при начале лечения (31,6±2,6 недель в группе сравнения). Контроль РНК ВИЧ в группе контроля был проведен через 41,3±2,4 дня, однако снизить вирусную нагрузку ВИЧ в данной группе беременных удалось лишь в 3 раза (34784,2±58613,9), тогда как в группе с расширенной схемой лечения – в более чем 60 раз за 17 дней,  $p < 0,001$ . ВИЧ-инфекция была диагностирована в 9 случаях ( $n=6,9\%$ ) в группе сравнения, что в 4,5 раза выше по сравнению с группой беременных, получавших расширенную четырехкомпонентную схему лечения,  $p < 0,001$  (таблица 5).

Таблица – 5. Данные сравнительного анализа групп ВИЧ-инфицированных беременных с началом лечения в конце второго и в третьем триместре беременности, получивших расширенную четырехкомпонентную схему АРТ и стандартную трехкомпонентную схему АРТ.

Показатель		Расширенная схема ХП, n=84	Стандартная схема ХП, n=130
Возраст (M±m), лет		29,3±4,5	29,8±4,5
Сроки установления диагноза ВИЧ-инфекция по отношению к данной беременности, n (%)	До беременности	26 (31)	60 (46,2)
	При беременности	58 (69)	70 (53,8) *
Путь инфицирования ВИЧ, n (%)	Половой	60 (71,4)	81 (62,3)
	Парентеральный	24 (28,6)	49 (37,7)
Средний срок гестации на момент постановки на ДУ в ЖК (M±m), нед		29,7±0,8	17,3±7,2 *
Средний срок гестации на момент постановки на ДУ в ЦС (M±m), нед		29,9±0,8	24,8±8,4
Схемы АРТ, n (%)	ZDV/3TC+LPV/r+RAL	54 (64,3)	60 (46,2)
	3TC+ddI+LPV/r+ RAL	14 (16,7)	17 (13,1)
	TDF+3TC+LPV/r+RAL	15 (17,9)	38 (29,2)
	ABC+3TC+LPV/r+RAL	1 (1,1)	15 (11,5)
Уровень РНК ВИЧ при старте АРТ (M±m), копий/мл		115199,7±24767,9	94410±138940,7
Средний срок беременности при старте АРТ (M±m), нед.		32,7±0,4	31,6±2,6
Время между исследованиями РНК ВИЧ (M±m), дни		17,6±1,9	41,3±2,4***
Уровень РНК ВИЧ на фоне лечения через 17 дней для группы женщин, получивших расширенную схему АРТ, и через 41,3 дня для женщин, получивших		1877,5±757,9 **	34784,2±58613,9 ***

стандартную схему (M±m), копий/мл			
Неопределяемый уровень РНК ВИЧ перед родами, n (%)		23 (20,7)	30 (23,1)
Способ родо-разрешения, n (%)	Через естественные родовые пути	57 (67,9)	88 (67,7)
	КС по акушерским показаниям	12 (14,2)	22 (16,9)
	КС по эпидемиологическим показаниям	15 (17,9)	20 (15,4)
Преждевременные роды, n (%)		14 (34,4)	39 (33,8)
Частота перинатальной передачи ВИЧ, n (%)		2 (2,3)	9 (6,9) ***

\*  $p < 0,05$  между группами, \*\*  $p < 0,001$  между уровнем РНК ВИЧ при старте АРТ и перед родами, \*\*\*  $p < 0,001$  между группами.

С целью выявления факторов риска перинатальной передачи ВИЧ проведен многофакторный анализ данных медицинских карт 303 пар мать – ребенок, из них 27 – с реализацией перинатальной передачи ВИЧ и 276 – без реализации перинатальной передачи ВИЧ. Определены предикторы перинатальной передачи ВИЧ: определяемый уровень РНК ВИЧ в крови матери при постановке на диспансерный учет в ЦС и перед родами ( $p < 0,001$ ), длительность инфицирования ВИЧ матери более 5 лет ( $p < 0,001$ ), наличие иммунодефицита различной степени тяжести у беременной ( $p < 0,001$ ), старт АРВТ после 27 недель беременности ( $p < 0,001$ ), активное потребление женщиной наркотических веществ при беременности ( $p < 0,05$ ), увеличение безводного промежутка более 4 часов ( $p < 0,05$ ), наличие хронической внутриутробной гипоксии плода ( $p < 0,05$ ), грудное вскармливание ( $p < 0,001$ ). Наиболее значимыми явились следующие факторы перинатального заражения: уровень CD4-лимфоцитов у матери менее 470 кл/мкл (ОР – 4,51; 96%), срок обращения беременной в Центр СПИД и начало АРТ при сроке гестации более 18 недель (ОР – 8,12), длительность инфицирования матери менее 5 лет (ОР – 8,85), отсутствие антиретровирусной терапии на этапе планирования беременности (ОР – 46,38) и высокий уровень РНК ВИЧ в крови матери при сроке беременности 34-36 недель (для уровня РНК ВИЧ до 10 000 копий/мл – ОР=9,04, для уровня РНК ВИЧ 10 001 – 100 000 копий/мл – ОР=22,03), для уровня РНК ВИЧ более 100 000 копий ОР = 235).

На основе суммирования имеющихся факторов риска была разработана комплексная модель оценки риска перинатальной передачи ВИЧ. Каждому показателю был присвоен балл риска. Путем суммирования баллов по каждому показателю, были определены 3 уровня, соответствующие риску инфицирования плода, что позволит врачу рассчитать риски перинатального заражения для каждой пациентки, с учетом имеющихся рисков

скорректировать план лечения беременной и профилактики новорожденному, снизить вероятность инфицирования плода и новорожденного.

С целью анализа причин материнской смертности собраны данные медицинских карт 19 ВИЧ-инфицированных беременных, умерших с 2014 по 2018 годы. В структуру материнской смертности за 2014 год вошли 5 ВИЧ-инфицированных беременных (38,5% от общего числа беременных, вошедших в статистику материнской смертности за 2014 год), в 2015 году – 5 ВИЧ-инфицированных беременных (35,7%), в 2016 году – 4 ВИЧ-инфицированные беременные (27,3%), в 2017 год – 2 ВИЧ-инфицированные беременные (16,7%), в 2018 год - 3 ВИЧ-инфицированные беременные (42,9%). В таблице 6 отражены основные социально-эпидемиологические характеристики ВИЧ-инфицированных женщин, вошедших в структуру материнской смертности в 2014-2018 годах.

Таблица 6 – Социально-эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфицированных женщин, вошедших в структуру материнской смертности в 2014-2018 годы, n=19

Показатель		Значение
Средний возраст ВИЧ-инфицированных беременных, лет		30,5±3,1
Диспансерное наблюдение в ЦС при беременности, n (%)		3 (15,8)
Диспансерное наблюдение в ЖК при беременности, n (%)		2 (10,5)
Доля активных потребителей наркотических веществ, n (%)		16 (84,2)
Средний срок беременности на момент смерти (M±m)		18,5±8,3 недель (min-3 - max 36)
Причинами смерти среди ВИЧ-инфицированных беременных	Сепсис, n (%)	5 (26,3)
	Генерализованный туберкулез, n (%)	4 (21,1)
	Пневмоцистная пневмония, n (%)	3 (15,8)
	Двусторонняя вирусно-бактериальная пневмония на фоне гриппа А/Н1N1-swine, n (%)	2 (10,5)
	Менингоэнцефалит, n (%)	2 (10,5)
	Декомпенсация ХГС на фоне активного ПИИ, n (%)	2 (10,5)
	Акушерские причины, n (%)	1 (5,2)

Все ВИЧ-инфицированные женщины, вошедшие в статистику по материнской смертности в 2014-2018 годах, находились в стадии СПИДа и имели СПИД-индикаторные заболевания: кандидоз пищевода, пневмоцистная пневмония, туберкулез, ВИЧ-энцефалит.

Из 19 случаев материнской смертности у ВИЧ-инфицированных женщин за 2014-2018 годы беременность завершились на сроке менее 22 недель у 16 (84,2%), в 2-х из оставшихся случаев беременность завершилась антенатальной гибелью плода. Живым родился 1 ребенок на сроке 35 недель, перинатальной передачи ВИЧ не произошло.

Таким образом причинами материнской смертности у ВИЧ-инфицированных женщин явились наличие продвинутых стадий заболевания, осложнения оппортунистических инфекций на фоне отсутствия АРТ и активное потребление ПАВ.

## ВЫВОДЫ

1. Анализ социально-эпидемиологических и демографических показателей ВИЧ-инфицированных беременных в динамике за 2014-2018 годы показал увеличение возраста беременных ( $p < 0,001$ ), достоверный рост доли пациенток с ранней постановкой на учет по беременности в женскую консультацию и Центр СПИД ( $p < 0,001$ ). Установлено двукратное снижение числа пациенток, у которых ВИЧ-инфекция впервые была диагностирована при данной беременности ( $p < 0,001$ ), двукратное увеличение ВИЧ-инфицированных беременных, начавших антиретровирусную терапию до наступления беременности и имевших неопределяемый уровень РНК ВИЧ в крови ( $p < 0,001$ ).

2. Беременность у ВИЧ-инфицированных женщин с тяжелым иммунодефицитом чаще протекает на фоне анемии ( $p < 0,01$ ), тромбоцитопении ( $p < 0,01$ ), хронических урогенитальных инфекций ( $p < 0,01$ ), угрозы прерывания беременности ( $p < 0,05$ ) по сравнению с беременными, имеющими нормальный иммунный статус. Тяжелый иммунодефицит коррелирует с высокой частотой преждевременного излития околоплодных вод ( $p < 0,05$ ), преждевременных родов ( $p < 0,05$ ), родоразрешения путем операции кесарева сечения ( $p < 0,001$ ), перинатальной передачей ВИЧ ( $p < 0,001$ ) и материнской смертностью ( $p < 0,001$ ). Высокий уровень РНК ВИЧ при беременности достоверно связан с высокой частотой хронических урогенитальных инфекций ( $p < 0,01$ ), родоразрешением путем операции кесарева сечения по эпидемиологическим показаниям ( $p < 0,001$ ), перинатальной передачей ВИЧ ( $p < 0,001$ ) и материнской смертностью ( $p < 0,001$ ).

3. Факторами риска преждевременных родов у ВИЧ-инфицированных женщин являются: нежеланная беременность ( $p < 0,001$ ), парентеральный путь инфицирования ВИЧ у матери ( $p < 0,001$ ), активное потребление инъекционных наркотических средств при данной беременности ( $p < 0,001$ ), коинфицирование хроническими вирусными гепатитами В и С ( $p < 0,001$ ), низкая приверженность к антиретровирусной терапии при беременности ( $p < 0,001$ ), тяжелый иммунодефицит (количество CD4-лимфоцитов  $\leq 200$  кл/мкл) и высокий

уровень РНК ВИЧ (>100 000 копий/мл) при постановке на учет по беременности и перед родами ( $p < 0,001$ ).

4. Усиление схемы антиретровирусной профилактики четвертым препаратом из группы ингибиторов интегразы у беременных женщин с высоким уровнем РНК ВИЧ в крови в конце второго и третьем триместре беременности позволяет снизить уровень вирусной нагрузки на  $2,4 \log_{10}$  за 17 дней ( $p < 0,001$ ), а риск перинатальной передачи до 2,3%, что в три раза ниже по сравнению с использованием стандартной трехкомпонентной схемы антиретровирусной терапии - 7% ( $p < 0,001$ ).

5. Согласно результатам многофакторного анализа ведущими факторами риска перинатальной передачи ВИЧ являются: длительность ВИЧ-инфицирования матери менее 5 лет ( $OR=8,85$ ), отсутствие эффективной антиретровирусной терапии у матери до наступления беременности ( $OR=46,38$ ), срок гестации при постановке на учет по беременности в Центре СПИД более 18 недель ( $OR=8,12$ ), количество CD4-лимфоцитов менее 470 кл/мкл ( $OR=4,51$ ) и уровень РНК ВИЧ в плазме крови беременной перед родами более 1000 копий/мл ( $OR=9,04$  для диапазона РНК ВИЧ 1000-10 000 копий,  $OR=20,03$  для диапазона РНК ВИЧ 10 001 – 100 000 копий/мл,  $OR=235$  для диапазона РНК ВИЧ более 100 000 копий/мл),  $p < 0,001$  для каждого показателя.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Высокая частота осложнений беременности, родов и материнской смертности у ВИЧ-инфицированных женщин в группах с высоким уровнем РНК ВИЧ и низким количеством CD4-лимфоцитов определяет необходимость консультирования по планированию семьи и подбору высокоэффективного метода контрацепции всех женщин репродуктивного возраста при постановке на диспансерный учет в Центре СПИД для достижения неопределяемого уровня РНК ВИЧ и нормализации иммунного статуса на фоне антиретровирусной терапии до наступления беременности.

2. Учитывая высокую частоту коморбидных заболеваний у ВИЧ-инфицированных женщин и их негативное влияние на течение беременности, прегравидарная подготовка должна включать обязательное назначение антиретровирусной терапии с применением схемы, рекомендованной для беременных, лечение хронического вирусного гепатита С, ВИЧ-индуцированной анемии или анемии, связанной с токсическим действием противовирусных препаратов, а также наркомании, если пациентка является активным наркопотребителем.

3. Всем женщинам, ВИЧ-инфекция у которых впервые выявлена при данной беременности, рекомендовано проведение подробного послетестового и динамического консультирования в женских консультациях в течение всей беременности, с целью обеспечения ранней явки в Центр СПИД, формирования приверженности к наблюдению в Центре СПИД и приему антиретровирусной терапии, что будет способствовать быстрому снижению уровня РНК ВИЧ, частоты осложнений беременности, родов и перинатального заражения ВИЧ.

4. Принимая во внимание высокую частоту преждевременных родов в группе ВИЧ-инфицированных женщин, рекомендовано назначение расширенной четырехкомпонентной схемы антиретровирусной терапии, включающей препарат из группы ингибиторов интегразы, всем беременным с уровнем РНК ВИЧ более 10000 коп/мл, начиная с 24-26 недель беременности, для быстрого подавления вирусной нагрузки в крови матери и, как следствие, снижения частоты преждевременных родов и перинатальной передачи ВИЧ. Согласно национальным клиническим рекомендациям проведение расширенной профилактики рекомендовано при сочетании срока гестации 32 недели и более и уровне РНК ВИЧ более 100 000 коп/мл, что не всегда обеспечивает снижение вирусной нагрузки до неопределяемого уровня к родам, особенно если они преждевременные.

5. Акушерам-гинекологам Центров СПИД и женских консультаций рекомендуется применять предложенную комплексную модель оценки риска перинатальной передачи ВИЧ на этапе составления плана ведения беременности у ВИЧ-инфицированных женщин для оптимизации тактики ведения пациентки с учетом имеющихся рисков с целью снижения рисков заражения плода и новорожденного.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Самарина А.В., Мозалева О.Л. Применение расширенной схемы профилактики перинатальной передачи ВИЧ при высоком уровне вирусной нагрузки в крови беременных женщин в третьем триместре // VI Международная конференция по ВИЧ/СПИДу в Восточной Европе и Центральной Азии: сборник тезисов. – 2018. – С. 148-149.
2. Мозалева О.Л., Самарина А.В. Эпидемиологические и социально-демографические характеристики ВИЧ-инфицированных беременных женщин // Журнал Инфектологии. – 10(1). -2018. - №3. – С 111.
3. Самарина А.В., Мозалева О.Л. Сравнительный анализ социально-эпидемиологических и клинико-лабораторных показателей ВИЧ-инфицированных беременных с выраженным иммунодефицитом и нормальным иммунным статусом // V конференция с международным

участием «Перинатальная медицина: от предгравидарной подготовки к здоровому материнству и детству»: сборник тезисов. – 2019. – С.69-70.

**4. Гусев Д.А., Самарина А.В., Ястребова, Е.Б., Мозалева О.Л. Современные аспекты профилактики перинатальной передачи ВИЧ в Санкт-Петербурге // Журнал Инфектологии. – 2019. – Т.11. - №1. – С.58-64.**

5. Мозалева О.Л., Самарина А.В. Влияние выраженного иммунодефицита у ВИЧ-инфицированных беременных на течение беременности, частоту преждевременных родов и перинатальную передачу ВИЧ // Международная научно-практической конференция «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции»: материалы международной конференции. - 2019. - С.305-307.

6. Мозалева О.Л., Самарина А.В. и соавт. Анализ случаев перинатальной передачи ВИЧ в Санкт-Петербурге // Международная научно-практической конференция «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции»: материалы международной конференции. - 2019. - С.352-355.

**7. Мозалева О.Л., Самарина А.В. Социально-демографические и эпидемиологические характеристики ВИЧ-инфицированных беременных женщин в Санкт-Петербурге как фактор риска перинатальной передачи ВИЧ // ВИЧ и иммуносупрессии. – 2019. – Т.11, №3. – С.7-15.**

8. Mozaleva O.L., Samarina A.V. Comparative analysis of clinic and laboratory parameters and frequency of mother-to-child transmission of HIV among HIV-positive pregnant women with marked immunodeficiency and normal immunological status. Abstract for 17<sup>th</sup> European AIDS conference.

9. Samarina A.V., Mozaleva O.L. Analysis of perinatal HIV transmission cases in St. Petersburg. Abstract for 17<sup>th</sup> European AIDS conference.

10. Мозалева О.Л., Самарина А.В. Особенности эпидемиологического и репродуктивного анамнеза, гомеостаза ВИЧ-инфицированных беременных (Санкт-Петербург. 2014-2018) // VI Общероссийская конференция с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству»: сборник тезисов. – 2020. – С.35.

**11. Мозалева О. Л., Самарина А. В. Анализ сроков и методов родоразрешения, клинико-лабораторных показателей беременных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, в Санкт-Петербурге // Журнал акушерства и женских болезней - 2019, №6. - С.47-56.**

**12. Мозалева О.Л., Самарина А.В. Профилактика перинатальной передачи ВИЧ: от первых шагов до возможности элиминации // Журнал акушерства и женских болезней.- 2020. - Т.69, №6. - С.107-116.**

**13. Мозалева О.Л., Самарина А.В. Особенности течения беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин // Журнал акушерства и женских болезней.- 2021. - Т.70, №3. - С.103-113.**

#### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АРТ – антиретровирусная терапия

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВН – вирусная нагрузка

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ДУ - диспансерный учет

ЖК – женская консультация

КС – кесарево сечение

ИППП – инфекции, передающиеся преимущественно половым путем

ПАВ – психоактивные вещества

ПИН – потребители инъекционных наркотиков

ПР – преждевременные роды

ПЭ - преэклампсия

РНК ВИЧ – рибонуклеиновая кислота вируса иммунодефицита человека

РФ – Российская Федерация

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

ХГВ – хронический вирусный гепатит В

ХГС – хронический вирусный гепатит С

ХУГИ – хроническая урогенитальная инфекция

ЦС – Центр СПИД