

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П.ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРОВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

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

ДИССЕРТАЦИЯ

На соискание ученой степени

Кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Самарина Анна Валентиновна

Санкт-Петербург – 2021

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
1.1. Гендерные особенности эпидемии ВИЧ-инфекции	17
1.2. Эволюция профилактики перинатальной передачи ВИЧ.....	19
1.3. Факторы риска перинатальной передачи ВИЧ	25
1.3.1. Пути передачи ВИЧ от матери ребенку	25
1.3.2. Влияние количества CD4-лимфоцитов и уровня РНК ВИЧ беременной женщины на частоту перинатального инфицирования	26
1.4. Современные рекомендации по профилактике перинатальной передачи ВИЧ	32
1.4.1. Профилактика перинатальной передачи ВИЧ при беременности.....	32
1.4.2. Выбор способа родоразрешения у ВИЧ-инфицированных женщин и проведение профилактики перинатальной передачи ВИЧ в родах.....	35
1.5.1. Особенности акушерской патологии у пациенток с ВИЧ-инфекцией....	38
1.5.2. Осложнения родов и послеродового периода у ВИЧ-инфицированных женщин.....	43
1.5.3. Особенности состояния новорожденных, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями.....	46
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	48
2.1. Материалы исследования	48
2.2. Методы исследования.....	53
ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН	56

ГЛАВА 4. ОСЛОЖНЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ РНК ВИЧ И КОЛИЧЕСТВА CD4-ЛИМФОЦИТОВ	65
4.1. Особенности репродуктивного анамнеза ВИЧ-инфицированных беременных с различным уровнем РНК ВИЧ и количеством CD4-лимфоцитов	65
4.2. Частота гематологических нарушений у ВИЧ-инфицированных беременных с различным уровнем РНК ВИЧ и количеством CD4-лимфоцитов.	67
4.3. Осложнения течения беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин с различным уровнем РНК ВИЧ и количеством CD4-лимфоцитов.	69
4.4. Особенности групп ВИЧ-инфицированных беременных в зависимости от срока родоразрешения	74
4.5. Влияние исходного при беременности и перед родами уровня РНК ВИЧ и CD4-лимфоцитов на частоту преждевременных родов у ВИЧ-инфицированных беременных.	78
4.6. Применение расширенной схемы профилактики перинатальной передачи ВИЧ при высоком уровне вирусной нагрузки в крови беременных женщин в третьем триместре	81
4.7. Анализ материнской смертности в популяции ВИЧ-инфицированных беременных	88
ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПЕРЕДАЧИ ВИЧ	90
5.1. Сравнительная характеристика ВИЧ-инфицированных беременных женщин, реализовавших и не реализовавших перинатальную передачу ВИЧ...	90
5.2. Модель оценки риска рождения ребенка с ВИЧ-инфекцией	96
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	105
ВЫВОДЫ	127
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	129

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	131
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	132

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Проблема ВИЧ-инфекции для России является такой же острой, как и для других стран мирового сообщества. Количество новых случаев ВИЧ-инфекции, как и количество людей, живущих с ней, продолжает неуклонно расти. Российская Федерация остается страной с крайне высокой заболеваемостью ВИЧ-инфекцией. По расчетам международной организации ЮНЕЙДС (UNAIDS) в России уже больше 1500000 случаев ВИЧ-инфекции. На начало 2018 года в России проживало 334 987 ВИЧ-инфицированных женщин. Их доля в популяции ВИЧ-положительных людей постоянно увеличивается: за последние 4 года – с 37 до 41%. Это означает, что у каждой 200-й россиянки установлен диагноз ВИЧ-инфекции [58].

В Санкт-Петербурге за время наблюдения (1987-2019 годы) выявлено 57 420 случаев ВИЧ-инфекции [34]. Доля женщин в структуре ВИЧ-инфицированных пациентов в городе составляет 41%, при этом 80% женщин находятся в репродуктивном возрасте [29].

В Российской Федерации за время наблюдения ВИЧ-инфицированными матерями рождено более 200 тыс. детей, в Санкт-Петербурге – более 11,5 тыс. [89]. Ежегодно в стране регистрируется около 14 тысяч родов у ВИЧ-инфицированных женщин. В течение нескольких последних лет в Санкт-Петербурге число родов у ВИЧ-инфицированных матерей остается стабильно высоким и составляет 500 – 600 в год, что соответствует 0,9% от их общего количества в городе.

Антиретровирусная терапия (АРТ) как способ профилактики передачи ВИЧ от матери ребёнку впервые была рекомендована в 1994 году [166]. Исследование, послужившее основанием для данных рекомендаций, показало высокую эффективность назначения антиретровирусных препаратов ВИЧ-инфицированной женщине во время беременности, родов и новорождённому. В 1996 году были

опубликованы результаты исследования применения препарата зидовудин (ZDV) при беременности с целью снижения частоты перинатальной передачи ВИЧ. Была установлена корреляция между уровнем РНК ВИЧ и CD4-лимфоцитами матери и перинатальной передачей ВИЧ, увеличением частоты преждевременных родов у ВИЧ-положительных женщин, низкой массой новорожденных [166]. В 2003 году опубликованы данные об увеличении частоты развития хронической плацентарной недостаточности, задержки развития плода, преждевременных родов, преждевременного излития околоплодных вод, послеродового эндометрита, перинатальной заболеваемости и смертности на фоне ВИЧ-инфекции [226].

С 2003 года профилактика перинатальной передачи ВИЧ-инфекции проводится во всех регионах Российской Федерации в соответствии с приказом Минздрава России от 19.12.2003 г. № 606 «Об утверждении инструкции по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери ребёнку и образца информированного согласия на проведение химиопрофилактики ВИЧ-инфекции» [41]. По данным исследований в РФ, включающих анализ течения беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин, получающих в качестве антиретровирусной профилактики (АРВП) при беременности монотерапию зидовудином, выявлено увеличение частоты развития различных осложнений в III триместре с превалированием анемии, фетоплацентарной недостаточности и гестоза [80].

Ранее оценка течения беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин проводилась учеными разных стран в популяции в целом и не учитывала уровень РНК ВИЧ и количество CD4-лимфоцитов в крови.

подавляющее большинство исследований, посвященных течению беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин, были проведены в других географических зонах (в основном на Африканском континенте), в странах с низким уровнем доходов на душу населения, у беременных женщин с другим субтипом вируса при отсутствии трехэтапной трехкомпонентной химиопрофилактики и терапии ВИЧ-инфекции. Исследования в данной

популяции показали корреляцию между частой перинатальной передачи ВИЧ и уровнем РНК ВИЧ.

Степень разработанности темы

Проведен анализ зарубежной и отечественной литературы, посвященной течению беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин, факторам риска перинатальной передачи ВИЧ. Известно, что ВИЧ-инфекция оказывает негативное влияние на течение беременности и родов, увеличивает частоту акушерских и перинатальных осложнений. Ряд исследователей указывают на влияние иммунного статуса и величины вирусной нагрузки ВИЧ в крови на частоту акушерской патологии у беременных. Однако работ, посвященных изучению влияния количества CD4-лимфоцитов и уровня РНК ВИЧ на течение беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин в европейской когорте пациенток, не проводилось. Отсутствие рекомендаций по ведению беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин, включающих в себя профилактику осложнений течения беременности и родов у пациенток с хроническими вирусными инфекциями, включая ВИЧ-инфекцию, требует проведения исследований, создающих базу для их разработки.

Настоящее исследование направлено на изучение взаимосвязи между частотой акушерских осложнений при беременности и в родах у ВИЧ-инфицированных женщин и количеством CD4-лимфоцитов и уровнем РНК ВИЧ в крови матери, установление факторов риска возникновения этих осложнений и перинатальной передачи ВИЧ, разработку практических рекомендаций, направленных на улучшение перинатальных исходов у ВИЧ-инфицированных беременных.

В работе проведен анализ социальных, эпидемиологических, акушерских, вирусологических и иммунологических характеристик ВИЧ-инфицированных беременных женщин, влияющих на течение беременности и родов, частоту перинатальной передачи ВИЧ. Отдельным этапом исследования явилась разработка многофакторной модели оценки рисков перинатальной передачи ВИЧ.

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 оценки риска вертикального заражения ВИЧ-инфекцией плода.

Научная новизна исследования

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 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 коррелирует 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 исключаяющим 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.

Практическая значимость

Обосновано применение расширенной схемы профилактики с включением в схему лечения препарата из группы ингибиторов интегразы при определяемом или неизвестном уровне РНК ВИЧ у беременных в конце второго и третьем триместрах. Доказана эффективность применения четырехкомпонентной схемы профилактики для быстрого снижения вирусной нагрузки ВИЧ в крови матери, и, как следствие, частоты преждевременных родов и перинатальной передачи ВИЧ. Установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем РНК ВИЧ и обратная корреляционная зависимость между количеством CD4-лимфоцитов и частотой акушерской патологии у ВИЧ-инфицированных женщин, включая материнскую смертность. На основании многофакторного анализа причин перинатальной передачи ВИЧ разработана прогностическая модель для оценки риска вертикального заражения.

Методология исследования

Методология исследования предусматривала несколько этапов: составление и утверждение плана научного исследования, сбор материала и научных фактов применительно к проблеме исследования, их систематизация, оформление результатов научного поиска и их оценка.

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 у ВИЧ-инфицированных беременных достоверно ассоциируется с высоким уровнем РНК ВИЧ в крови и тяжелым или выраженным иммунодефицитом.

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).

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).

Материалы и результаты диссертации доложены и обсуждены на следующих научно-практических конференциях и конгрессах с международным участием:

1. «Риски течения беременности у ВИЧ-инфицированных женщин с тяжелым иммунодефицитом». III Санкт-Петербургский форум по ВИЧ - инфекции с международным участием, 4-5.10.2018 года.

2. «ВИЧ-инфицированная беременная женщина в Санкт-Петербурге – кто она?». Конференция «Вопросы оказания помощи ВИЧ-инфицированным женщинам и их детям в Санкт-Петербурге» 15.03.2018 года.

3. «Проблемы службы материнства и детства у ВИЧ-инфицированных больных». 3-я Региональная научно-практическая конференция «Эпидемиология социально-значимых инфекций и коморбидных состояний на Северо-Западе Европы». Санкт-Петербург, 04.06.2018 года.

4. «Анализ причин перинатальной передачи ВИЧ в Санкт-Петербурге за 2014-2018 годы». Региональный междисциплинарный практический семинар «Вопросы оказания помощи ВИЧ-инфицированным женщинам и их детям в Санкт-Петербурге», 15.03.2019 года.

5. «Анализ рисков перинатальной передачи ВИЧ-инфекции у беременных с выраженным иммунодефицитом и без него». Конкурс молодых ученых. Постерный доклад. «XI Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням», Москва, 01-03.04.2019 года.

6. «Влияние выраженного иммунодефицита у ВИЧ-инфицированных беременных на течение беременности, частоту преждевременных родов и перинатальную передачу ВИЧ». Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции», 10-11.06.2019 года.

7. «ВИЧ-инфицированные женщины в структуре материнской смертности в Санкт-Петербурге». IV Санкт-Петербургский форум по ВИЧ-инфекции с международным участием. 30-летие СПб Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. 3-4.10.2019 года.

8. «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. Poster report for 17th European AIDS conference. Basel, Switzerland, November 6-9, 2019.

9. «Analysis of perinatal HIV transmission cases in St. Petersburg». Poster report for 17th European AIDS conference. Basel, Switzerland, November 6-9, 2019.

10. «Перинатальная передача ВИЧ: анализ случаев и пути элиминации». Общероссийская научно-практическая конференция акушеров-гинекологов «Оттовские чтения», Санкт-Петербург, 26-27.11.2019 года.

11. «Исходы беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин в зависимости от уровня РНК ВИЧ и CD4-лимфоцитов». Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции», Санкт-Петербург, 14-15.09.2020 года.

12. «Акушерские осложнения у ВИЧ-инфицированных беременных в зависимости от величины вирусной нагрузки и иммунного статуса». V Санкт-Петербургский форум по ВИЧ-инфекции с международным участием, Санкт-Петербург, 1-2 октября 2020года.

13. «Разбор случаев перинатального инфицирования ВИЧ в Санкт-Петербурге в 2020 году». Региональный междисциплинарный практический семинар «Вопросы оказания помощи ВИЧ-инфицированным женщинам и их детям в Санкт-Петербурге, Санкт-Петербург, 11 марта 2021 года

14. «Многофакторный анализ причин перинатального инфицирования ВИЧ в Санкт-Петербурге». Отчетная научно-практическая конференция «Реализация мер по противодействию ВИЧ-инфекции в Северо-Западном федеральном округе», Санкт-Петербург, 27-28 апреля 2021года.

15. «Современные подходы к профилактике перинатальной передачи ВИЧ». Научно-практическая конференция с международным участием «Здоровье женщины, плода, новорожденного», Санкт-Петербург, 21-22 мая 2021 года.

16. «Частота гематологических нарушений у ВИЧ-инфицированных беременных». V Всероссийская конференция с международным участием «Гемостаз, тромбоз и репродукция», Санкт-Петербург, 25-27 мая 2021года.

17. «Оценка риска перинатальной передачи ВИЧ». Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья матери и ребенка», Санкт-Петербург, 31 мая – 1 июня 2021 года.

По теме работы опубликованы 12 научных работ, в том числе 5 печатных работы в рецензируемых журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ. Одна статья одобрена к печати в издании, рекомендованном ВАК РФ.

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 сотрудником 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. Результаты диссертационного исследования внедрены в работу СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина», СПб ГБУЗ «Родильный дом №16», женские консультации Санкт-Петербурга, включены в материалы для обучения студентов и врачей на кафедре социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Первого Санкт-Петербургского медицинского университета им. академика И.П. Павлова».

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.

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, выводами, практическими рекомендациями, списка литературы.

Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста, иллюстрирована 18 таблицами и 17 рисунками. Библиографический указатель содержит 238 источников литературы, из них 108 отечественных и 130 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Гендерные особенности эпидемии ВИЧ-инфекции

ВИЧ-инфекция – это хроническое инфекционное заболевание, вызванное вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), имеющее полиморфную клиническую картину, с развитием в финале синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), с постепенным угнетением иммунной системы, сопровождающимся развитием оппортунистических инфекций и опухолей [109,163].

В первые годы развития эпидемии ВИЧ-инфекция в основном поражала молодых мужчин, употреблявших наркотические средства внутривенно или практиковавших половые контакты с мужчинами без использования барьерной контрацепции [182]. Активное вовлечение женщин в эпидемию ВИЧ сопряжено с ростом доли гетеросексуального пути передачи [82,123]. В 2010 году на долю женщин приходилось более 50% случаев ВИЧ-инфицирования в мире с неравномерным распределением: к югу от Сахары доля женщин составляла 60% от числа ВИЧ-инфицированных, в Латинской Америке и Карибском бассейне - 35 и 50% соответственно [123,197,223]. В 2018 году во всем мире 37,9 миллиона человек жили с ВИЧ, из них - 49,6% женщин в возрасте от 15 лет и 4,5% детей в возрасте до 15 лет [36,224].

Вовлечение женщин в эпидемию обусловлено не только увеличением частоты полового пути инфицирования, но и анатомическими и биологическими особенностями: большей площадью поверхности слизистых нижних половых путей, высокой концентрацией ВИЧ в сперме инфицированного партнера по сравнению с цервико-вагинальным секретом, возрастающей восприимчивостью к заражению в период менструации и в первой фазе менструального цикла. При сексуальном контакте риск передачи ВИЧ от мужчины к женщине в два раза выше, чем от женщины к мужчине [130]. В инфицировании женщин ВИЧ важную роль играют социальные факторы: женщины чаще экономически зависимы, нередко подвергаются насилию, чаще занимаются незащищенным сексом, имеют

несколько партнеров и прибегают к сексу за деньги, наркотики, еду или жилье [233].

По данным ЮНЭЙДС в 2018 году в мире около 80% женщин с ВИЧ-инфекцией находились в репродуктивном возрасте [23]. Увеличение количества ВИЧ-инфицированных женщин фертильного возраста неуклонно ведет к росту у них числа беременностей и родов [47, 93].

Мировые тенденции эпидемического процесса, характеризующиеся увеличением доли женщин в структуре ВИЧ-инфицированных, последние несколько лет прослеживаются и в России: на фоне роста гетеросексуального пути передачи ВИЧ увеличивается число серопозитивных женщин. В 2018 году 41% ВИЧ-инфицированных людей в РФ составили женщины [55,97]. В Санкт-Петербурге за весь период наблюдения на начало 2020 года выявлено 59077 случаев ВИЧ-инфекции [35]. Распределение ВИЧ-инфицированных жителей по половому признаку не всегда было одинаковым: среди всех случаев ВИЧ-инфекции, учтенных с 1987 года, преобладали мужчины, однако, начиная с 2002 года, прослеживается тенденция к увеличению доли женщин. В 2000 году удельный вес женщин среди всех выявленных новых случаев ВИЧ-инфекции у жителей города составлял 26%, а начиная с 2015 года – более 40% [33, 56]. Среди женщин, впервые выявленных в Санкт-Петербурге в 2019 году, преобладают женщины фертильного возраста (15-49 лет) – 80,9% [29].

Ежегодное увеличение количества ВИЧ-инфицированных женщин репродуктивного возраста, возможности профилактики перинатальной передачи ВИЧ, сопровождаются стабильно-высоким количеством родов у пациенток данной группы в Санкт-Петербурге (рис. 1.1.1) и составляют 0,8-0,9% их общего числа родов в городе в разные годы.

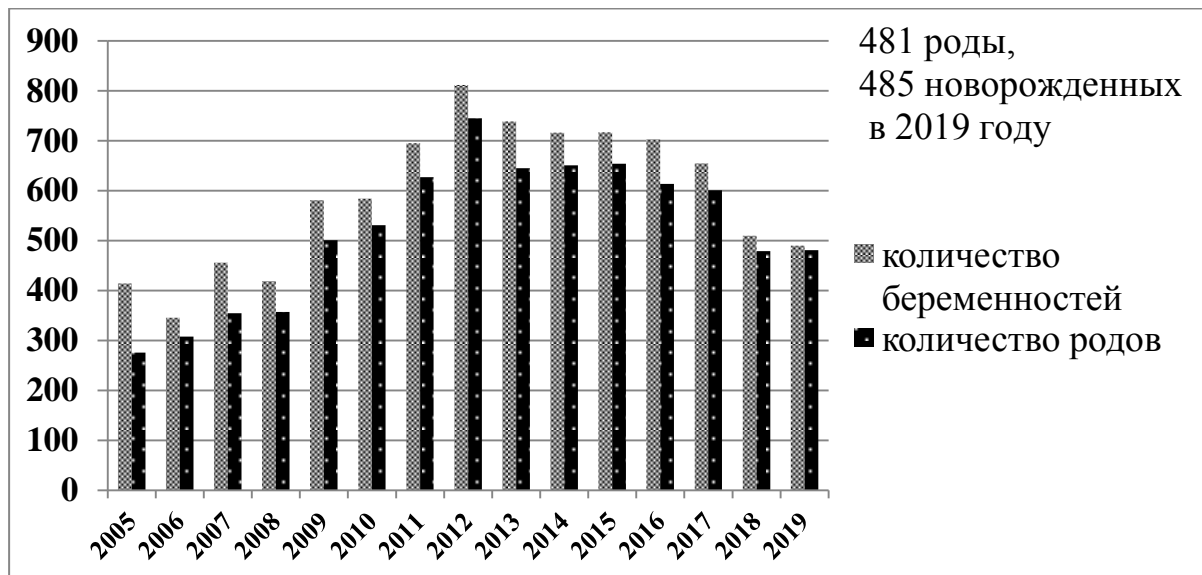


Рис.1.1.1 - Динамика количества беременностей и родов у ВИЧ-инфицированных женщин в Санкт-Петербурге в 2005-2019 годах

Частота перинатальной передачи ВИЧ в РФ составляет около 1,5%, в Санкт-Петербурге – 1,3%, что выше по сравнению со странами, где передача ВИЧ от матери ребенку элиминирована. Первой страной, получившей в 2015 году сертификат ВОЗ (Всемирная Организация Здравоохранения) об элиминации вертикального пути передачи ВИЧ, стала Куба, в 2016 году — Армения, Беларусь и Молдова, в 2017 году еще 6 стран Карибского региона [43]. Наблюдающиеся случаи перинатального заражения ВИЧ в Российской Федерации создают необходимость постоянного усовершенствования мер, направленных на снижение перинатальной передачи ВИЧ, акушерских осложнений, снижения частоты материнской и младенческой смертности в данной группе пациенток.

1.2. Эволюция профилактики перинатальной передачи ВИЧ

В 1985 году Центры по контролю и профилактике заболеваний в Соединенных Штатах Америки (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) опубликовали данные о том, что 76% детей с подтвержденным ВИЧ-положительным статусом имели общий фактор инфицирования – ВИЧ-инфицированную или находящуюся в группе риска инфицирования мать. Таким

образом, был подтвержден перинатальный путь инфицирования ВИЧ, частота которого достигала 65% [199]. Учитывая высокую частоту перинатальной передачи инфекции, отсутствие специфического лечения ВИЧ, высокую летальность детей от СПИДа в первые 2 года жизни, всем ВИЧ-инфицированным женщинам репродуктивного возраста было рекомендовано использовать надежные методы контрацепции, а в случае наступления беременности – её прерывать [161].

В 1987 году было установлено, что грудное вскармливание молоком ВИЧ-положительной матери увеличивает риск инфицирования ребенка на 14%. На основании этого факта было рекомендовано проводить вскармливание детей, рожденных инфицированными матерями, заменителями грудного молока с рождения [236]. В 1989 году исследователи опубликовали данные о том, что передача ВИЧ может быть реализована антенатально, во время родов и через грудное молоко с вероятностью 20-60% [192]. В этом же году появилось сообщение, что все дети, рожденные ВИЧ-инфицированными матерями, имеют материнские антитела, поэтому положительный тест иммуноферментного анализа (ИФА) не означает, что ребенок инфицирован [198].

В 1992 году американские исследователи установили, что ВИЧ не проникает через неповрежденный плацентарный барьер [116]. Были описаны факторы, увеличивающие частоту перинатальной передачи ВИЧ: высокий уровень РНК ВИЧ в крови матери, иммунодефицит и наличие оппортунистических инфекций у беременной, роды через естественные родовые пути по сравнению с родоразрешением путем операции кесарева сечения, длительный безводный период [220].

Антиретровирусные препараты как способ профилактики передачи ВИЧ от матери ребёнку впервые были рекомендованы в 1994 году после успешного завершения рандомизированного клинического исследования по протоколу № 076 АСТG, проведённого в США и Франции. Режим терапии включал ежедневный пероральный прием беременной препарата зидовудин (ZDV) с 14-34 недель гестации до родов. Дополнительно рекомендовалось внутривенное введение

ZDV во время родов и пероральный прием для новорожденного в первые 6 недель жизни. Применение данной профилактической схемы позволило снизить частоту перинатальной передачи до 8,3% [235]. Однако для стран с ограниченными ресурсами режим PACTG 076 был дорог и малодоступен. В ответ на это было проведено несколько исследований в Таиланде, странах Африки к югу от Сахары и других странах с низким уровнем дохода по более коротким упрощенным схемам [134,194]. Среди них – исследование в Танзании, Южной Африке и Уганде (Petra), целью которого была оценка безопасности и эффективности трех коротких курсов комбинированных режимов Зидовудина и Ламивудина (ЗТС). В рамках данного исследования была установлена важность начала АРТ при беременности по сравнению с АРВП только в родах, обязательной АРВП новорожденному. Зидовудин оказался единственным препаратом, полностью подавлявшим репликацию вируса, однако, в связи с неудобством схемы (прием препарата 6 раз в день), быстрым формированием резистентности, множеством побочных эффектов, возникла необходимость поиска новых схем профилактики перинатальной передачи ВИЧ [100].

В 1997 году в США были опубликованы рекомендации по применению комбинированных схем АРТ при беременности, включающих препараты из группы ингибиторов протеазы. При использовании комбинированных схем АРТ при беременности удалось снизить уровень перинатальной передачи до 4% и менее [132].

Важным вопросом оставался срок гестации, при котором следует начинать АРВП. Рандомизированные исследования показали, что у женщин, получавших АРВП в течение всей беременности, частота вертикальной передачи ВИЧ отсутствовала по сравнению с женщинами, получавшими лечение в только третьем триместре, у которых частота заражения ребенка ВИЧ составила 3,6% [132]. Европейское национальное исследование по ВИЧ-инфекции у беременных и детей показало, что каждая дополнительная неделя дородового приема комбинации трех препаратов АРТ коррелирует со снижением риска передачи на 10% [221]. Согласно данным российских исследователей также доказана

зависимость частоты перинатальной передачи ВИЧ от срока начала АРВП [57], результаты представлены на рисунке 1.2.1

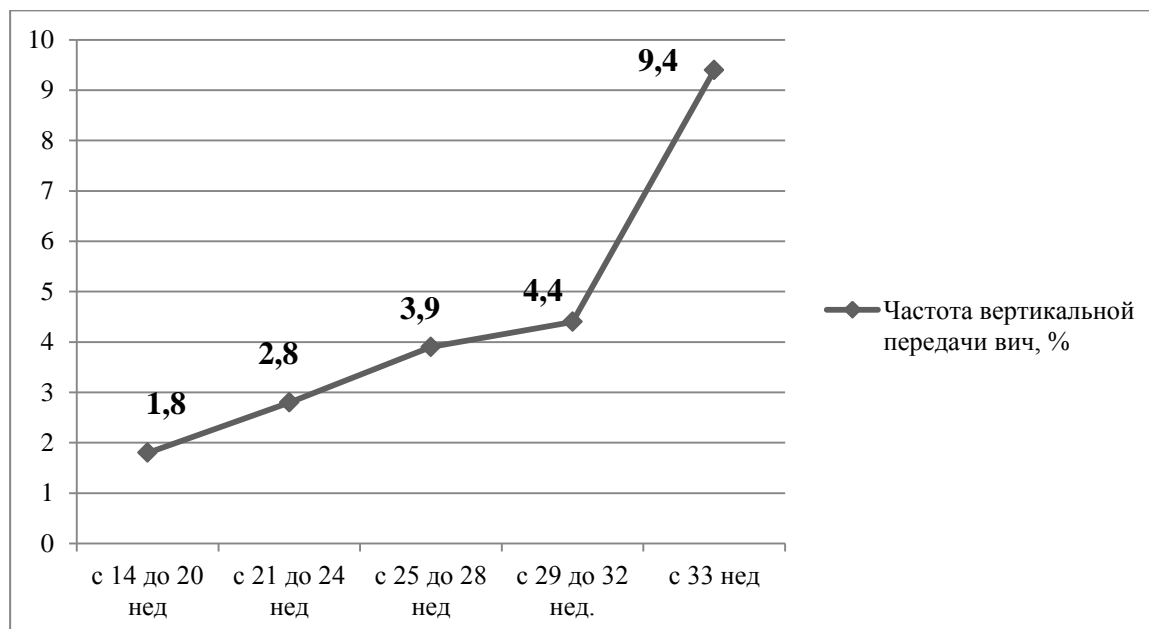


Рисунок 1.2.1 – Частота перинатальной передачи ВИЧ в зависимости от срока беременности при начале АРВП

В РФ профилактика перинатальной передачи ВИЧ-инфекции проводится с 2001 года в соответствии с постановлением Правительства города Москвы от 31.07.2001 г. № 699 «О неотложных мерах борьбы с ВИЧ-инфекцией» и приказом Комитета здравоохранения города Москвы от 15.05.2001 г. № 199 «Об организации мероприятий по профилактике перинатальной передачи ВИЧ-инфекции в лечебно-профилактических учреждениях Комитета здравоохранения города Москвы». С 2003 года профилактика перинатальной передачи ВИЧ-инфекции проводится во всех регионах Российской Федерации в соответствии с приказом Минздрава России от 19.12.2003 г. № 606 «Об утверждении инструкции по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери ребёнку и образца информированного согласия на проведение химиопрофилактики ВИЧ-инфекции». Были рекомендованы к приему Зидовудин и Вирамун с 28 недель беременности, в родах – введение зидовудина внутривенно или пероральный прием Вирамуна.

В 2002–2005 годах трехэтапную химиопрофилактику получали чуть более половины пар мать-ребенок (56%), что позволило снизить перинатальную передачу ВИЧ в стране с 20 до 10% [18]. Трехкомпонентную химиопрофилактику в России начали применять с 2009 года согласно национальным клиническим рекомендациям [4]. В настоящее время в РФ рекомендуется начало АРТ на этапе планирования беременности с целью достижения вирусологической и иммунологической эффективности у матери к моменту зачатия или, если женщина не получала АРТ до беременности, как можно раньше по окончании первого триместра [145].

В 2014 году в Европейских протоколах по лечению ВИЧ-инфекции впервые было рекомендовано применение расширенной схемы профилактики при беременности с использованием ингибитора интегразы (ИИ) в качестве четвертого компонента схемы АРТ. Расширенная схема рекомендовалась для назначения ВИЧ-инфицированным женщинам с целью быстрого снижения вирусной нагрузки в крови к моменту родов при определяемой вирусной нагрузке в крови в третьем триместре беременности [179]. До этого вирусологическая и иммунологическая эффективность применения ингибитора интегразы вне беременности была доказана в ряде исследований: после 10 дней лечения исходный уровень РНК ВИЧ-1 снижался на $2 \log_{10}$ копий/мл [212]. В исследованиях BENCHMRK на 48 неделе применения ИИ также отмечено не только быстрое снижение вирусной нагрузки, но и достоверное увеличение количества CD4-лимфоцитов [111]. При анализе концентрации ИИ в плазме крови матери и в пуповинной крови было доказано, что препарат хорошо преодолевает плацентарный барьер, и, соответственно, снижает риск внутриутробного инфицирования плода [201,218]. При применении ИИ в составе расширенной схемы профилактики перинатальной передачи ВИЧ при беременности не отмечено эмбриотоксического эффекта препарата, что отражено в Международном регистре применения антиретровирусных препаратов при беременности [177]. Данный регистр постоянно пополняется данными об исходах беременности и отсутствии/наличии пороков развития у новорожденных при

применении АРТ их матерями в течение всей беременности, включая первый триместр. Для оценки наличия пороков развития необходимо получить данные не менее чем о 200 детях, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, получавшими АРТ в первом триместре беременности. Это количество позволяет выявить риск, в 2,2 раза превышающий частоту пороков развития в общей популяции, которая составляет около 3%. Когорта, включающая 1000 и более новорожденных, позволяет выявить риск в 5 раз превышающий риск в общей популяции. Применение препарата из группы ИИ в качестве четвертого компонента схемы АРТ показало свою безопасность для плода: частота врожденных пороков развития новорожденных на фоне применения ИИ (RAL) составляет 2,72 при 20372 доступных наблюдениях [177]. Нежелательные эффекты у новорожденных на фоне приема ИИ матерью в схеме терапии при беременности отмечались в 14% случаев: вес при рождении не соответствовал сроку гестации, в единичных случаях отмечены лейко- и нейтропения у новорожденных. Данные нарушения разрешались спонтанно и не были клинически значимыми [218].

В национальных клинических рекомендациях применение четвертого компонента АРВП (ИИ) было рекомендовано только в 2015 году при сроке беременности 32 недели и более и вирусной нагрузке более 100 тысяч копий/мл [191]. Учитывая, что у каждой четвертой ВИЧ-инфицированной беременной в России регистрируются преждевременные роды [55], рекомендации по применению расширенной схемы профилактики с 32 недель беременности и только при уровне РНК ВИЧ более 100 тысяч копий/мл, не позволяли снизить вирусную нагрузку к родам, особенно, если они происходили преждевременно.

В настоящее время в РФ не существует ограничений по предоставлению химиопрофилактики ВИЧ-инфицированным беременным, роженицам и новорожденным [42]. При обращении ВИЧ-инфицированных женщин на любом сроке беременности или при её планировании в Центр СПИД бесплатно проводится обследование, консультации специалистов, назначение и предоставление эффективной схемы АРТ.

Рекомендации по проведению профилактики перинатальной передачи ВИЧ регулярно обновляются в национальных и международных клинических рекомендациях на основе результатов доказательных исследований в этой области [41,42,114,131,145,191].

1.3. Факторы риска перинатальной передачи ВИЧ

1.3.1. Пути передачи ВИЧ от матери ребенку

Установлено, что ВИЧ от матери к ребенку может проникать тремя способами: антенатально – через плацентарный барьер (10-40%), интранатально – при непосредственном контакте кожи и слизистых оболочек плода с инфицированной материнской кровью и слизистыми оболочками мягких родовых путей (50-75%), а так же – в послеродовом периоде при естественном вскармливании или кормлении сцеженным молоком ВИЧ-инфицированной матери (10-20%) [31,42,100,115].

Известно, что в большом количестве случаев внутриутробное инфицирование ВИЧ происходит в третьем триместре беременности. Тем не менее, описаны случаи выделения ВИЧ-1 от абортированных плодов на 8 неделе гестации [209]. На передачу во время беременности влияют величина вирусной нагрузки ВИЧ в крови у матери, социально-поведенческие особенности беременной (употребление ПАВ, алкоголя, отсутствие наблюдения при беременности), инфекции урогенитального тракта при беременности, патология плаценты (плацентиты, хориоамниониты) [31].

Максимальная вероятность передачи ВИЧ от матери к ребенку имеет место во время родов, когда плод проходит через родовые пути, контактирует с инфицированной материнской кровью и слизистой оболочкой половых органов. Увеличить риски инфицирования в родах могут определяемый уровень РНК ВИЧ в крови и цервико-вагинальном секрете матери, длительный безводный промежуток (более 4 часов), инвазивные медицинские вмешательства в родах,

(эпизиотомия, амниотомия), отслойка плаценты, травмы и разрывы мягких родовых путей.

В ряде исследований приведены данные, что риск заражения ВИЧ-инфекцией детей при грудном вскармливании в течение первого месяца жизни составляет 24–42 % [112]. Далее он остается относительно постоянным и возрастает при увеличении продолжительности грудного вскармливания [112]. К важным факторам, которые определяют риск передачи ВИЧ через грудное молоко, относятся вирусная нагрузка ВИЧ в крови матери и продолжительность грудного вскармливания. Концентрация РНК ВИЧ-1 в грудном молоке примерно в 2–3 раза ниже, чем в плазме крови матери [207].

1.3.2. Влияние количества CD4-лимфоцитов и уровня РНК ВИЧ беременной женщины на частоту перинатального инфицирования

Результаты международных исследований показали, что риск перинатальной передачи ВИЧ коррелирует с числом Т-лимфоцитов и вирусной нагрузкой ВИЧ [132,153,167,185]. Существует единственный способ снизить уровень РНК ВИЧ и увеличить количество CD4-лимфоцитов у пациента с ВИЧ-инфекцией – непрерывный прием АРТ. Выполнение современных рекомендаций по срокам и схемам назначения специфической терапии при беременности и на этапе ее планирования способствовали снижению частоты перинатальной передачи ВИЧ до 1-2 % [31,65,107,121,125,217].

Механизм передачи ВИЧ в настоящее время недостаточно изучен, основывается на одновременном влиянии нескольких факторов, наиболее существенным из которых является уровень РНК ВИЧ матери при беременности, в родах и в период грудного вскармливания. Доказано, что риск заражения плода возрастает при высоком уровне РНК ВИЧ на протяжении всей беременности [127,185]. Рандомизированные исследования показали, что у женщин, получавших АРВП в течение трех триместров беременности, риск вертикальной передачи ВИЧ снижался до 0%, по сравнению с женщинами, принимавшими

АРВП только в третьем триместре беременности. В последнем случае частота перинатального заражения составила 3,6% [214].

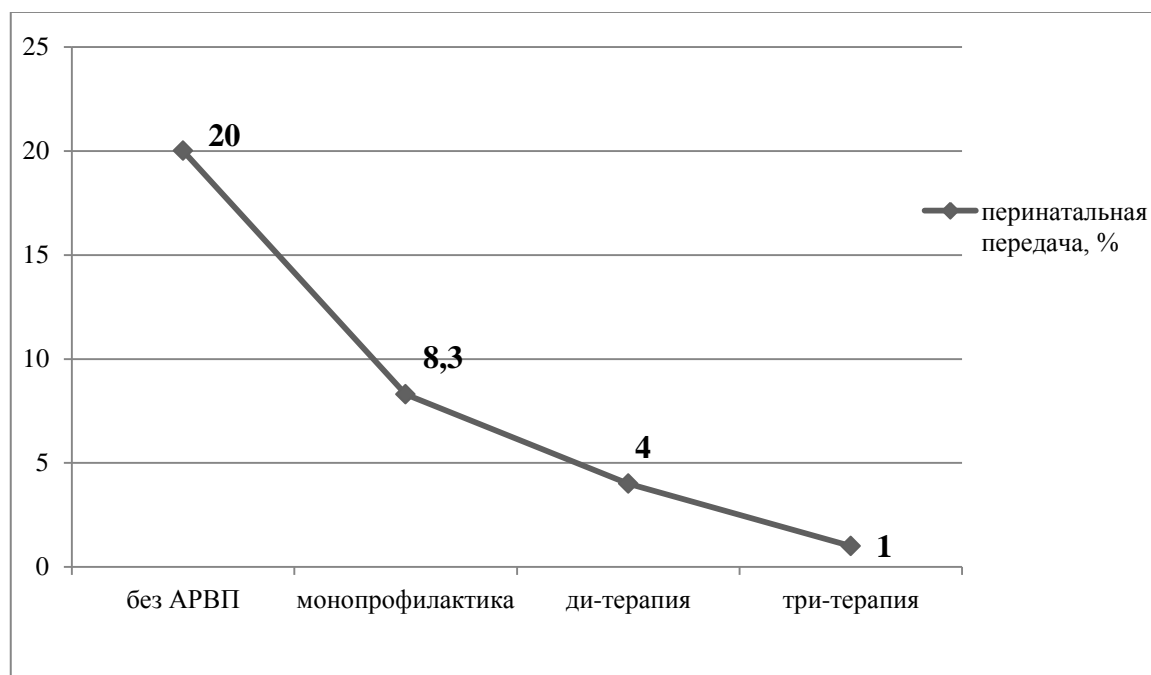


Рисунок 1.3.2.1. – Изменение риска перинатальной передачи ВИЧ в зависимости от эволюции АРВП при беременности, %.

На рисунке 1.3.2.1 продемонстрировано снижение перинатальной передачи ВИЧ в зависимости от применения моно-, ди- и трехкомпонентной терапии антиретровирусными препаратами при беременности. До начала применения зидовудина в 1994 году, ВИЧ от матери ребенку передавался в 20-60%. Назначение зидовудина при беременности позволило снизить перинатальную передачу ВИЧ до 8,3%. Включение в схему профилактики второго, а затем третьего антиретровирусного препарата позволяет более эффективно ингибировать репликацию вируса, тем самым снижая риск передачи ВИЧ от матери к плоду практически до 1% и менее, а для самих беременных – обладает значительным иммунологическим и клиническим эффектом [117].

Высокий уровень РНК ВИЧ в крови у матери и низкий уровень CD4-лимфоцитов могут быть ассоциированы с рядом состояний. Клинический статус матери (стадия вторичных заболеваний или острая стадия ВИЧ, наличие

оппортунистических заболеваний, иммунодефицит) может в значительной степени увеличивать риск перинатальной передачи [31,205]. Острая стадия ВИЧ-инфекции (2 А, Б, В по классификации В.И. Покровского) сопровождается выраженной вирусемией, транзиторным снижением количества CD4-лимфоцитов, что многократно повышает риски передачи ВИЧ плоду антенатально, а также в родах и при грудном вскармливании [69]. Стадия вторичных заболеваний ВИЧ (4 А, Б, В) характеризуется повышением РНК ВИЧ в организме матери, снижением числа CD4-лимфоцитов и истощением их популяции, развитием иммунодефицита, и как следствие – развитием вторичных заболеваний. Одним из наиболее значимых вторичных заболеваний является туберкулез, являющийся основной причиной смерти ВИЧ-инфицированных пациентов [156]. Туберкулез при беременности может осложнить ее течение, негативно отразиться на здоровье будущего ребенка [181]. Согласно современным рекомендациям при наличии туберкулеза или при подозрении на него беременным рекомендовано начать терапию изониазидом на фоне АРТ [174].

Важным фактором достижения вирусологического и иммунологического эффекта на фоне приема АРТ, является непрерывность и регулярность лечения. Прерывание АРТ сопровождается возобновлением репликации ВИЧ, которая может достигать до десяти log в день. Это позволяет генерировать устойчивые мутантные штаммы, которые больше не реагируют на доступные антиретровирусные препараты, что представляет опасность для здоровья беременной и увеличивает риск перинатальной передачи. Перинатальная передача устойчивых штаммов ВИЧ от матери плоду создаст сложности в подборе терапии для лечения ребенка в случае его инфицирования [234]. Чаще отсутствие наблюдения в медицинских учреждениях, срывы в приеме АРВП встречаются у беременных женщин, активно употребляющих инъекционные наркотики (ПИН), алкоголь, имеющим низкую социальную адаптацию. Как правило, в данной группе женщин снижена мотивация к регулярному наблюдению в медицинских учреждениях при беременности, регулярный прием АРТ и, как следствие, рождение здорового ребенка [13].

Меньшая вероятность передачи вируса от матери плоду в течение беременности по сравнению с периодом родов объясняется защитной функцией плаценты. Возможность проникновения ВИЧ через плаценту и оболочки плода была продемонстрирована в большом количестве исследований [184].

При анализе последов ВИЧ-инфицированных матерей из них был выделен ВИЧ, однако специфические поражения плаценты не были описаны [168]. Установлено, что ВИЧ поражает макрофаги плаценты (клетки Хофбауэра) и плода. Эти клетки имеют рецепторы и ко-рецепторы (CD4, CCR5, CXCR4, CD209), которые обеспечивают проникновение вируса в клетку, а также рецепторы Fcγ, способные захватывать комплексы вирион-антитело. При физиологически протекающей беременности количество вируса в плацентарной ткани небольшое [208]. Ряд исследований показал, что клетки Хофбауэра могут ограничивать репликацию вируса посредством продукции регуляторных цитокинов, которые ингибируют размножение ВИЧ-1 *in vitro* и обладают собственными противовирусными свойствами [168]. В ситуациях с высокой вирусной нагрузкой ВИЧ в крови матери этот защитный механизм перегружен, что сопровождается проходом вириона к свободному или внутриклеточному состоянию в кровообращении плода [169].

На барьерную функцию плаценты могут влиять и инфекции, передаваемые половым путем (ИППП): сифилис, генитальный герпес, хламидиоз, гонорея, трихомониаз [31]. В исследовании, опубликованном в 2018 году [10] показано влияние сопутствующей инфекции урогенитального тракта при беременности на плаценту и риск перинатальной передачи ВИЧ: сочетанное вирусно-бактериальное поражение плаценты (хориоамнионит) встречалось в 6,25 раз чаще, а изолированное вирусное в 3,1 раза чаще у ВИЧ-инфицированных женщин, передавших ВИЧ своему ребенку. Внутриутробное инфицирование может произойти и при попадании крови матери в околоплодные воды, например, при отслойке плаценты. Эпителий кишечника плода и младенца содержит большое количество активированных клеток-мишеней (CD4⁺ CCR5⁺ Т-клетки), которые чувствительны к ВИЧ-инфекции, что позволяет предположить,

что инфекция может проникнуть через эти поверхности, если они вступают в контакт с ВИЧ-инфицированными жидкостями, например, при заглатывании околоплодных вод, содержащих ВИЧ [119].

Высокий уровень РНК ВИЧ является наиболее существенным фактором перинатальной передачи в родах. Известно, что органы репродуктивной системы являются резервуаром ВИЧ. Резервуар ВИЧ представляет собой совокупность ДНК ВИЧ в клетках-мишенях, препятствует эрадикации возбудителя и полному излечению от заболевания [165]. В Испании в ходе анализа парных образцов «кровь-цервико-вагинальный секрет» ВИЧ-инфицированных женщин, имеющих неопределяемую вирусную нагрузку ВИЧ в крови более года, исследователи пришли к выводу, что эпителий шейки матки может содержать количество РНК ВИЧ до 200 раз большее, чем в плазме крови [122]. В другом исследовании, проведенном в США J. Vaeten и включавшим 1805 женщин, был выявлен высокий коэффициент корреляции вирусной нагрузки и влагалищного содержимого – 0,56 [154]. В анализе, проведенном в Санкт-Петербурге на восточноевропейской популяции ВИЧ-инфицированных женщин, где превалирует субтип ВИЧ A1, были получены схожие данные о зависимости уровня РНК ВИЧ в плазме крови и цервико-вагинальном секрете [88]. Так же приводятся данные, что уровень вирусной нагрузки ВИЧ в крови менее 7 000 копий/мл у 86% женщин ассоциирован с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ в цервикальном канале, однако, у 14% данная связь отсутствует, а количество вируса в половых путях может возрасти до 10 000 копий/мл [88]. Таким образом, при прохождении плода через мягкие родовые пути увеличивается риск интранатального инфицирования ВИЧ вследствие контакта плода с биологическими жидкостями матери, содержащими вирус. На основании этого разработаны рекомендации о проведении кесарева сечения при высокой или неизвестной РНК ВИЧ матери перед родами по эпидемиологическим показаниям. Согласно российским рекомендациям операция кесарева сечения в плановом порядке до начала регулярной родовой деятельности и разрыва плодных оболочек рекомендована, если концентрация РНК ВИЧ в плазме матери перед родами превышает 1000

копий/мл [42]. Эксперты США также используют уровень РНК ВИЧ выше 1000 копий/мл на доношенном сроке беременности как показание для проведения оперативного родоразрешения с целью снижения вероятности инфицирования плода [118,191]. В Великобритании уровень РНК ВИЧ, выше которого показана операция кесарево сечение, снижен до 400 копий/мл [114], а в Европе – до 50 копий/мл [146]. Данная мера позволяет снизить риск инфицирования плода на 50% [39,186,219].

Риск инфицирования плода ВИЧ в родах может увеличиваться при выполнении различных акушерских манипуляций: наложение акушерских щипцов, вакуум-экстракция плода, прямая кардиотокография, эпизотомия, амниотомия [17,31]. Данные манипуляции являются травмоопасными как для матери, так и для плода, могут привести к нарушению целостности кожных покровов ребенка и увеличению времени контакта с контаминированными ВИЧ жидкостями – как с кровью матери, так и цервико-вагинальным секретом. Увеличению риска перинатальной передачи ВИЧ способствует и длительность безводного промежутка и самих родов: каждый дополнительный час безводного промежутка повышает риск инфицирования на 2% [173,178]. В ходе исследования Burnsetal, когда были собраны данные о течении родов 876 ВИЧ-инфицированных женщин, увеличение риска перинатальной передачи наблюдалось среди пациенток с низким уровнем CD4 - лимфоцитов и преждевременным излитием околоплодных вод, а также среди женщин с сочетанием фактов преждевременных родов и преждевременного излития околоплодных вод. В данном же исследовании указаны повышенные риски у ВИЧ-инфицированных беременных с различной степенью выраженности иммунодефицитом и длительности безводного промежутка более 4-х часов [120,173,196]. В другом исследовании также оценивалось влияние иммунодефицита на течение беременности и родов, на риски перинатальной передачи. Ученые не нашли прямой зависимости тяжести иммунодефицита у ВИЧ-инфицированной беременной с внутриутробной передачей ВИЧ. Тем не менее, были получены данные о влиянии количества CD4-лимфоцитов на передачу ВИЧ в родах: низкое количество CD4 Т-лимфоцитов у

матери было связано с повышенным выделением ВИЧ-инфицированных клеток из шейки матки и влагалища при прохождении ребенка через мягкие родовые пути [172].

Несмотря на наличие достаточной доказательной базы об эффективности и безопасности АРВП при беременности, существуют барьеры, мешающие вовремя начать и продолжать принимать АРВП ВИЧ-инфицированным беременным женщинам: низкий уровень образования, юный возраст, отрицание ВИЧ, беспокойство, что АРВП нанесет вред ребенку или ей самой за счет токсичности препаратов, низкая приверженность к наблюдению и лечению, прием алкоголя и наркотических веществ, негативное отношение медицинских работников к ВИЧ-инфицированным [162].

До того, как АРТ стала доступной для использования, исследователи искали возможности для снижения частоты перинатальной передачи ВИЧ. Использование различных пищевых добавок, содержащих комплексы витаминов и микроэлементов, были недорогими и широко использовались. Витамин А изучался в течение последних трех десятилетий как возможное средство для снижения передачи ВИЧ-инфекции плоду. Американские ученые доказали, что выраженный дефицит витамина А коррелирует с частотой перинатальной передачи ВИЧ [110,159]. Согласно данным ВОЗ дефицит питания, витамина А и массы тела ВИЧ-инфицированных беременных наиболее часто встречается в регионах с высокой частотой перинатальной передачи ВИЧ, включая страны Африки к югу от Сахары и Юго-Восточную Азию [231].

1.4. Современные рекомендации по профилактике перинатальной передачи ВИЧ

1.4.1. Профилактика перинатальной передачи ВИЧ при беременности

Единственным общепринятым способом профилактики перинатальной передачи ВИЧ при беременности является регулярный прием антиретровирусных препаратов, начатый не позднее начала второго триместра беременности.

Согласно национальным рекомендациям, если ВИЧ-инфицированная женщина получала хорошо переносимую, вирусологически и иммунологически эффективную АРТ до наступления беременности, а препараты, входящие в ее состав, не обладали эмбриотоксическим и тератогенным эффектами, то данную схему рекомендуется продолжить на протяжении всей беременности [42]. В случае, если ВИЧ-инфицированная женщина на момент зачатия не получала АРТ, то решение о сроках ее начала принимают после получения результатов клинико-лабораторного обследования: при наличии у беременной лабораторных (уровень РНК ВИЧ > 100 000 копий/мл или количестве CD4 < 350 кл/мкл) и/или клинических (острая стадия ВИЧ-инфекции, проявления вторичных заболеваний на 4 или 5 стадии заболевания по классификации по В.И. Покровского 1989 года [94]) показаний, то АРТ начинают, не дожидаясь начала второго триместра (табл. 1.4.2.1) [42,146].

При отсутствии показаний для незамедлительного начала АРТ, профилактику перинатальной передачи рекомендуется начинать после окончания первого триместра беременности (с 14 недель). Если ВИЧ-инфицированная беременная обращается в течение второго триместра беременности (до 28 недель беременности), то АРВП назначают после получения результатов лабораторного обследования (количества РНК ВИЧ, уровня CD4-лимфоцитов, клинического и биохимического анализов крови). При обращении ВИЧ-инфицированной беременной в третьем триместре или при выявлении ВИЧ-инфекции после 28 недель, АРТ начинается сразу в день обращения к врачу, не дожидаясь результатов обследования. После их получения возможна коррекция схемы АРВП. При уровне РНК ВИЧ более 100 000 копий/мл необходимо дополнить схему АРТ четвертым компонентом для быстрого снижения уровня вирусной нагрузки (табл. 1.4.2.1) [42].

ВОЗ рекомендует начинать АРВП ВИЧ-инфицированным беременным женщинам при диагностировании маточной прогрессирующей беременности независимо от клинической стадии заболевания и при любом количестве клеток CD4, и продолжать лечение пожизненно (табл. 1.4.2.1) [131].

Согласно Британским национальным рекомендациям (British HIV Association — BHVA) срок гестации, при котором рекомендуется начать АРВП, определяется величиной вирусной нагрузки беременной: как можно раньше при беременности для ВИЧ-инфицированных женщин с вирусной нагрузкой ВИЧ >100 000 копий/мл и не позднее начала второго триместра (14 недель) беременности для женщин с вирусной нагрузкой > 30000 копий/мл. Если уровень РНК ВИЧ менее 30 000 копий/мл, АРВП может быть начата во втором триместре не позднее 24 недель беременности. При обращении женщины после 28 недели беременности, рекомендована 4-х компонентная схема, включающая ингибиторы интегразы (табл. 1.4.2.1) [114].

В Европейских протоколах (EACS – European AIDS Clinical Society) старт АРТ рекомендован на этапе планирования беременности. Если беременность наступила на фоне отсутствия лечения, настоятельно рекомендуется начать его как можно раньше вне зависимости от уровня РНК ВИЧ и количества CD4-лимфоцитов [146]. Если женщины начинают наблюдаться в конце второго или в третьем триместре беременности, предлагается начать АРТ незамедлительно, не дожидаясь результатов обследования, а также рассмотреть возможность добавления ИИ (RAL или DTG) в качестве четвертого компонента для достижения неопределяемого уровня РНК ВИЧ к концу третьего триместра. За неопределяемый уровень РНК ВИЧ в Европейском регионе предлагают считать уровень РНК ВИЧ менее 50 копий/мл. Если в третьем триместре не достигнут неопределяемый уровень РНК ВИЧ, следует провести тест на резистентность и рассмотреть возможность добавления в схему АРТ препарат из группы ИИ (табл. 1.4.2.1).

В США последние изменения в рекомендации (DHHS – Department for Health and Human Services) по профилактике перинатальной передачи ВИЧ были внесены в конце 2019 года [191]. ВИЧ-инфицированным женщинам, рекомендовано начать принимать АРТ как можно раньше при наступлении беременности, если они не получали лечение ранее (табл. 1.4.2.1).

1.4.2. Выбор способа родоразрешения у ВИЧ-инфицированных женщин и проведение профилактики перинатальной передачи ВИЧ в родах

Согласно действующим национальным клиническим рекомендациям проведение АРВП в период родов рекомендована всем ВИЧ-инфицированным женщинам, а также беременным с высоким риском инфицирования (употребление внутривенных наркотиков при беременности, половые контакты с ВИЧ-инфицированным партнером с высоким или неизвестным уровнем РНК ВИЧ). Решение о методе родоразрешения принимается в зависимости от уровня РНК ВИЧ в срок 34-36 недель беременности в зависимости от величины РНК ВИЧ на это сроке гестации, приверженности к АРВП и наличия акушерских и/или соматических показаний для выбора способа родоразрешения оперативным путем. Кесарево сечение по эпидемиологическим показаниям рекомендовано провести ВИЧ-инфицированным женщинам, у которых уровень РНК ВИЧ в срок 34-36 недель ≥ 1000 копий/мл, или уровень РНК ВИЧ неизвестен. Родоразрешение выполняется в срок 38-39 недель. При отсутствии акушерских и эпидемиологических показаний – рекомендовано родоразрешение через естественные родовые пути. Все акушерские манипуляции, которые могут привести к нарушению целостности кожных покровов ребенка в период родов (перинео/эпизиотомия, амниотомия, наложение акушерских щипцов, вакуум-экстракция плода, инвазивный мониторинг плода), должны быть строго обоснованы, так как они повышают риск инфицирования плода ВИЧ.

За безопасный «неопределяемый» уровень РНК ВИЧ в различных рекомендациях принимают различное количество копий вируса в миллилитре крови беременной: в американских и рекомендациях ВОЗ – менее 1000 копий/мл, в Британских – менее 400 копий/мл, в европейских – 50 копий/мл и менее. Если при обследовании на вирусную нагрузку ВИЧ у беременной в 34-36 недель пороговое значение превышено, отдается предпочтение родоразрешению путем операции кесарева сечения для снижения риска инфицирования плода. АРВП в родах возможно не проводить, если РНК ВИЧ перед родами достиг

неопределяемого уровня к сроку 34-36 недель (табл. 1.4.2.1) [41,42,114,146,131,191].

Таблица 1.4.2.1 – Национальные и международные рекомендации по проведению профилактики перинатальной передачи ВИЧ

	ЕАСС*, 2019 год	ДННС**, 2019 год	ВНВА ***, 2019 год	ВНО****, 2016 год	Национальные клинические рекомендации, 2017 год
Срок начала АРТ	При выявлении ВИЧ/на этапе планировани я беременност и	При выявлении ВИЧ/на этапе планирования беременности	При выявлении ВИЧ/на этапе планирования беременности	При выявлении ВИЧ/на этапе планировани я беременност и	При выявлении ВИЧ/на этапе планирования беременности
При наступлен ии беременно сти без АРТ	Как можно раньше, не позднее 14 недель беременност и	Сразу при диагностирова нии маточной беременности вне зависимости от уровня РНК ВИЧ и CD4- лимфоцитов	Если РНК ВИЧ <30 000 копий/мл – во втором триместре, но не позднее 24 недель, если 30 000 – 100 000 копий/мл – с 14 недель, если более 100 000 копий/мл – в течение I триместра беременности	Сразу при диагностиров ании маточной беременност и вне зависимости от уровня РНК ВИЧ И CD4- лимфоцитов	При РНК ВИЧ >100 000копий/ мл или CD4 <350кл/мкл – незамедлительн о, в остальных случаях – с 14 недель
Старт АРВП/Т в конце	Незамедлительно, добавить ИИ (долутеграви́р/ралтеграви́р)				Незамедлительн о, добавить ИИ при РНК ВИЧ

Пили III триместра х беременности					>100 000 копий/мл
АРВП в родах проводится	при уровне РНК ВИЧ >50 копий/мл в 34-36 недель гестации	при РНК ВИЧ > 1000 копий/мл в 34-36 недель гестации	при РНК ВИЧ > 50 копий/мл в 34-36 недель гестации	при РНК ВИЧ > 50 копий/мл в 34-36 недель	
Кесарево сечение по эпидемиологическим показаниям	при РНК ВИЧ > 50 копий/мл в 34-36 недель или неизвестной РНК ВИЧ	при РНК ВИЧ > 1000 копий/мл в 34-36 недель или неизвестной РНК ВИЧ	при РНК ВИЧ > 400 копий/мл в 34-36 недель или неизвестной РНК ВИЧ	при РНК ВИЧ > 1000 копий/мл в 34-36 недель или неизвестной РНК ВИЧ	при РНК ВИЧ > 1000 копий/мл в 34-36 недель или неизвестной РНК ВИЧ
Грудное вскармливание	Не рекомендовано				
Продолжение АРТ после родов	Рекомендовано вне зависимости от количества CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ				

* EACS – European AIDS Clinical Society

** DHHS – Department for Health and Human Services

*** BHIVA - British HIV Association

**** WHO - World Health Organization

1.5. Особенности течения беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин

1.5.1. Особенности акушерской патологии у пациенток с ВИЧ-инфекцией

В то время, когда антиретровирусная терапия еще не применялась у ВИЧ-инфицированных беременных женщин, в данной группе пациенток отмечалась высокая частота осложнений беременности, родов и послеродового периода по сравнению с популяцией [204]. С момента начала использования АРТ при беременности, частота осложнений снизилась, но все равно оставалась на уровне выше популяционного. Несколько исследований показали, что даже применение АРТ ВИЧ-инфицированными беременными, не исключает повышенного риска неблагоприятных исходов беременности и родов, хотя эта закономерность отмечена не всеми исследователями [127,150,180]. Ряд авторов считает, что частота осложнений беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин выше в странах с низким уровнем жизни, где АРТ менее доступна [225]. Как правило, маркеры более продвинутых стадий ВИЧ-инфекции, такие как низкое количество CD4-лимфоцитов, оппортунистические инфекции у беременных женщин могут являться факторами, увеличивающими частоту акушерских осложнений [237].

В большинстве исследований показано, что частота выявления инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) у ВИЧ-инфицированных беременных выше, чем в популяции. Известно, что ИППП при беременности часто сопровождаются воспалительными изменениями плаценты и, нарушая защитные механизмы фето-плацентарного комплекса, увеличивают частоту угрозы прерывания беременности, преждевременных родов и перинатальной передачи ВИЧ [46,54]. В исследовании, опубликованном в 2012 году, был проведен сравнительный анализ двух групп ВИЧ-инфицированных беременных: реализовавших перинатальную передачу ВИЧ и родивших детей без ВИЧ-инфекции. Авторы указывают на сочетанные бактериально-вирусные поражения плаценты с признаками хронической плацентарной недостаточности с острой

декомпенсацией, которые развились на фоне ИППП при беременности в группе пациенток, заразивших детей ВИЧ [46].

Установлено, что частота различных ИППП выше у ВИЧ-инфицированных беременных по сравнению с ВИЧ-серонегативными [54]. Учитывая, что в группе ВИЧ-положительных беременных остается значительной доля женщин, характеризующихся низкой приверженностью к наблюдению в медицинских учреждениях, социальной дезадаптацией, наличием нескольких сексуальных партнеров, активным потреблением алкоголя и наркотических веществ, не заинтересованных в здоровье будущего ребенка, диагностика и лечение ИППП в данной группе затруднены. В свою очередь, нелеченные инфекции урогенитального тракта могут явиться причиной поражения плаценты с развитием хориоамнионита, хронической плацентарной недостаточности и реализацией антенатальной передачи ВИЧ плоду [64].

У ВИЧ-инфицированных беременных с продвинутыми стадиями заболевания, при отсутствии АРТ или позднем старте терапии на фоне иммунодефицита, чаще, чем в популяции, встречаются такие ИППП, как герпетическая, цитомегаловирусная и кандидозная, которые могут расцениваться и как оппортунистические инфекции, то есть состояния, негативно влияющие на течение ВИЧ-инфекции [11].

Герпес является одним из частых оппортунистических заболеваний, его распространенность у ВИЧ-положительных беременных неуклонно возрастает на фоне развития пандемии ВИЧ-инфекции и увеличения роли гетеросексуального пути передачи. Частота встречаемости герпетической инфекции у беременных в популяции по данным литературы варьирует от 7 до 40% [95], а у ВИЧ-инфицированных – может достигать 50-90% [129]. Обострение герпетической инфекции на ранних сроках беременности приводит к невынашиванию беременности за счет инфекционных эмбриопатий, хронического эндометрита из-за длительной персистенции вируса в эндометрии [102]. При прохождении плодом инфицированных родовых путей матери высокий риск неонатального герпеса обусловлен непосредственным контактом с инфицированными

слизистыми родовых путей. С целью профилактики данного осложнения рекомендовано родоразрешение путем операции кесарева сечения в плановом порядке [42]. Кроме того, наличие герпетической инфекции может многократно увеличивать риск перинатальной передачи ВИЧ в родах [128,129].

Кандидозный вульвовагинит – одно из самых распространенных заболеваний при беременности, частота выявления грибов рода *Candida* на протяжении беременности составляет 30–40% в популяции, а к третьему триместру этот показатель может достигать 45–50%, а у женщин с ВИЧ-инфекцией – до 70% [74,92]. У ВИЧ-инфицированных беременных кандидозный вульвовагинит может быть расценен, в том числе, и как оппортунистическая инфекция. В исследовании, проведенном в Индии, не выявлена прямая корреляция между количеством CD4-лимфоцитов и уровнем РНК ВИЧ в плазме крови и частотой кандидозного вульвовагинита у ВИЧ-инфицированных беременных [113]. Это говорит о том, что скрининг на наличие грибов рода *Candida* необходимо проводить всем ВИЧ-инфицированным беременным вне зависимости от срока, а при выявлении вагинального кандидоза – проводить своевременное лечение согласно действующим рекомендациям. Не вылеченный вагинальный кандидоз в период беременности может быть ассоциирован с увеличением риска самопроизвольных выкидышей, преждевременным разрывом плодных оболочек, преждевременных родов и рождением маловесных детей [44].

Распространенным осложнением беременности является анемия. Частота анемий у беременных, не инфицированных ВИЧ, составляет от 15 % до 50 %, в России - в среднем 32% [49]. Анемия, у ВИЧ-инфицированных беременных встречается в 1,5 раза чаще, чем в популяции [195]. Дефицит железа неблагоприятно сказывается на течении беременности, родов и послеродового периода: увеличивает частоту преждевременных родов и слабости родовой деятельности. Так как преждевременные роды и слабость родовой деятельности являются факторами, увеличивающими риск перинатальной передачи ВИЧ, снижение частоты анемии в группе ВИЧ-инфицированных беременных может снизить риск заражения новорожденных от инфицированных матерей [7]. К

основным причинам развития анемии при беременности относятся снижение поступления железа в организм, дефицит фолиевой кислоты, витаминов группы В, белка, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, отягощенный акушерский анамнез (частые роды, самопроизвольные выкидыши в анамнезе, кровотечения в предыдущих родах, способствующие истощению депо железа в организме), осложнения настоящей беременности (многоплодная беременность, кровотечения при беременности различной локализации, предлежание плаценты). У ВИЧ-инфицированных беременных к перечисленным причинам могут присоединиться хроническое вирусное воспаление костного мозга, прием ряда антиретровирусных препаратов (зидовудин, фосфазид). Во время беременности ВИЧ-инфицированные пациентки предрасположены к мальабсорбции, которая, по-видимому, вызывается самой ВИЧ-инфекцией [53]. При диагностировании анемии у ВИЧ-инфицированных беременных, необходимо провести комплексное обследование с целью выявления причины анемии.

Тромбоцитопения у ВИЧ-инфицированных беременных встречается на всех стадиях заболевания, частота ее составляет 10-15% с тенденцией к увеличению на фоне прогрессирования иммунодефицита [98]. При беременности, в родах и послеродовом периоде тромбоцитопения ассоциирована с риском кровотечений. Тромбоцитопения, развивающаяся при ВИЧ-инфекции, относится к вторичным иммунным приобретенным тромбоцитопениям. Иммунная реакция, лежащая в основе развития тромбоцитопений, является сложным многоступенчатым циклическим процессом, в котором принимают участие В-лимфоциты, Т-лимфоциты, НК-клетки, макрофаги, цитокины. Антитромбоцитарные антитела ускоряют клиренс тромбоцитов из циркуляции. Связывание антител с тромбоцитами приводит к опосредованному рецептором Fc γ (Fc γ R) разрушению тромбоцитов фагоцитами [216]. Также при ВИЧ-инфекции имеет место нарушение продукции самих тромбоцитов. Вследствие повреждающего действия вируса ВИЧ в костном мозге снижается выработка мегакариоцитов – предшественников тромбоцитов, нарушается их дифференцировка. Тромбоцитопения может быть индикатором запущенного прогрессирующего

заболевания печени, например – хронических вирусных гепатитов, часто сочетающихся с ВИЧ-инфекцией. Повышенное разрушение тромбоцитов в этом случае связано помимо аутоиммунного механизма, с синдромом гиперспленизма и наличием портальной гипертензии, в результате чего происходит задержка и разрушение форменных элементов в гипертрофированной селезенке [5]. В некоторых исследованиях доказано влияние на снижение уровня тромбоцитов некоторых антиретровирусных препаратов. Так в первые недели приема нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы из-за токсического действия их на печень происходит активация фибринолиза, снижается выработка антиплазмина [202].

Учитывая значительную долю парентерального пути инфицирования ВИЧ, частота ко-инфицирования хроническими вирусными гепатитами В и С (ХГС и ХГВ) у ВИЧ-инфицированных беременных остается высокой. Всего на территории Российской Федерации зарегистрировано 61,9 тысяч случаев гепатитов В и С (в 2017 г. – 65,1 тыс. сл., в 2016 г. – 68,1 тыс. случаев). Показатели заболеваемости ХВГ резко отличаются по субъектам Российской Федерации: пораженность составляет от 1,85 до 128,69 на 100 тыс. населения. Это в определенной степени зависит от качества диагностики и полноты регистрации данной группы заболеваний, а также от географических особенностей региона, по территории которых проходит трафик наркотических препаратов [27]. Распространение хронического вирусного гепатита В среди беременных в РФ достигает 0,5% [9]. Данных по распространению хронического вирусного гепатита С у беременных в России недостаточно. Ряд авторов утверждает, что показатель пораженности находится в диапазоне от 8 до 15% [61]. В группе ВИЧ-инфицированных беременных распространенность ХГС к концу 2016 года достигла 60% [30]. Одним из распространенных акушерских осложнений при сочетании ВГ и ВИЧ является угроза прерывания беременности. Частота ее развития выше при повышении показателей печеночных трансаминаз, поэтому динамическое определение уровня АЛТ во время беременности может служить

одним из критериев, позволяющих прогнозировать риск угрозы прерывания беременности [8].

В исследовании, проведенном в Санкт-Петербурге в 2013 году, наиболее частыми осложнениями у ВИЧ-инфицированных беременных являлись: хроническая плацентарная недостаточность - 35,5 % (в популяции 10 – 24 %), гестоз различной степени тяжести - 27,5 % (в популяции – 12-22%), преждевременное излитие околоплодных вод - 24,2% (в популяции до 18% [12,24,28,63]). Реже диагностировались угроза прерывания беременности, многоводие, аномалии расположения плаценты. У каждой третьей беременной (33,4 %) имеет место сочетание указанных осложнений беременности [63].

1.5.2. Осложнения родов и послеродового периода у ВИЧ-инфицированных женщин

Выбор способа родоразрешения у ВИЧ-инфицированных беременных важен с точки зрения снижения риска перинатальной передачи ВИЧ-инфекции и решения существующих акушерских ситуаций. В 1999 году в США на конгрессе акушеров-гинекологов (The American Congress of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) было рекомендовано плановое кесарево сечение на 38 неделе беременности всем ВИЧ-инфицированным женщинам с уровнем вирусной нагрузки в плазме крови >1000 копий/мл. Данные рекомендации были основаны на результатах мета-анализа, проведенного на основании пятнадцати исследований, проведенных в 6 европейских странах [222]. В ходе данных исследований анализировалась частота реализации перинатальной передачи ВИЧ у женщин с различным методом родов. Среди детей, рожденных путем операции кесарева сечения, проведенного после разрыва плодных оболочек, ВИЧ-инфекция диагностирована в 8,8% случаев, при родах через естественные родовые пути – в 10,2% случаев, а при плановом кесаревом сечении – в 2,4% случаев. Таким образом, ученые пришли к выводу, что плановое кесарево сечение позволяет снизить риск инфицирования плода ВИЧ на 50% [148].

В настоящее время выбор метода родоразрешения у ВИЧ-инфицированных женщин осуществляется, исходя из наличия или отсутствия эпидемиологических показаний для проведения кесарева сечения, а также акушерских и/или соматических показаний к оперативному родоразрешению. Наличие ВИЧ-инфекции у беременной не является показанием для выполнения кесарева сечения. Оперативное родоразрешение у ВИЧ-инфицированных беременных предпочтительно только в случаях, когда оно объективно позволяет снизить риск интранатальной трансмиссии инфекции (в плановом порядке, до начала родовой деятельности и при сохранении целостности плодного пузыря) у женщин с высокой или неизвестной вирусной нагрузкой ВИЧ или при наличии акушерских и соматических показаний. Частота оперативного родоразрешения как у ВИЧ-положительных, так и у ВИЧ-отрицательных беременных, отличается в различных странах: в Великобритании - 25% от общего числа родов, в США – 30%, в Бразилии – до 70%, в России – 20% и более [73,91]. Доля оперативного родоразрешения у ВИЧ-инфицированных беременных остается выше, чем в популяции в целом, что, вероятнее всего, связано с большей частотой возникновения патологии беременности и родов, а также большей частотой соматической патологии в данной группе пациенток. В РФ у ВИЧ-инфицированных беременных частота кесарева сечения достигает 45% [55].

Ряд исследований показал, что частота преждевременных родов у пациенток с ВИЧ-инфекцией статистически значимо выше, чем в популяции, независимо от наличия или отсутствия антиретровирусной терапии при беременности [138,225]. Это, в первую очередь, обусловлено наличием хронической вирусной инфекции, а также большей распространенностью инфекций полового тракта и других факторов риска преждевременных родов (низким социально-экономическим положением, курением, наркоманией) [60]. Мнения ученых по поводу влияния АРТ на частоту преждевременных родов у ВИЧ-инфицированных женщин расходятся: с одной стороны, назначение АРТ на этапе планирования беременности приводит к снижению уровня РНК ВИЧ в крови, уменьшению системного воспалительного процесса, восстановлению иммунной системы, что в

свою очередь должно приводить к снижению частоты преждевременного родоразрешения. С другой стороны, в ряде исследований авторы указывают на еще большую долю преждевременных родов среди ВИЧ-инфицированных пациенток, длительно принимающих АРТ и имеющих стойкое подавление вирусной нагрузки [127,150,229]. В Швейцарском исследовании по изучению ВИЧ-инфекции у матерей и детей было выявлено, что у женщин, принимавших АРТ до беременности, риск преждевременных родов почти в 2 раза выше, чем у пациенток, которые получали монотерапию зидовудином с третьего триместра беременности [147]. Исследователи выдвинули теорию о том, что прием АРТ при беременности может создать дисбаланс в иммунной реакции Th1/Th2, хроническую плацентарную недостаточность, а также снизить уровень прогестерона, что и служит пусковым механизмом для досрочного родоразрешения [193]. В настоящее время выявлена связь длительного применения препаратов из группы ингибиторов протеазы (Саквинавир/ритонавир, Лопинавир/ритонавир) с повышенной частотой преждевременных родов [229]. Авторы исследования предположили, что на фоне приема данных препаратов снижается уровень интерлейкина-10, противовоспалительного цитокина, продуцируемого моноцитами и макрофагами, который играет важную роль в пролонгировании беременности [160].

Во многих исследованиях также отмечен ряд осложнений, частота которых выше у ВИЧ-инфицированных беременных и рожениц: несвоевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности с преобладанием слабости родовой деятельности, хроническая и острая внутриутробная гипоксия плода, достоверно большая кровопотеря в родах [61,66]. Однако, связь данных акушерских осложнений с течением ВИЧ-инфекции, величиной вирусной нагрузки и иммунным статусом в течение беременности не изучена. Согласно данным российских исследователей гестоз у ВИЧ-инфицированных беременных диагностируется в 3 раза чаще, чем в популяции, а хроническая плацентарная недостаточность — в 1,5 раза чаще [25]. Причины увеличения частоты гестоза до конца не изучены. Высказано предположение о снижении скорости миграции

трофобласта, сохранении маточными сосудами такой же структуры, как в отсутствие беременности, вследствие чего быстро развивается явление эндотелиоза [2,37].

У ВИЧ-инфицированных родильниц частота послеродовых осложнений выше популяционных значений [32,105]. Причины увеличения осложнений многофакторные и связаны с социально-поведенческими особенностями, наличием сопутствующих инфекций урогенитального тракта, высокой частотой родоразрешения путем операции кесарева сечения. Ряд авторов сообщает, что наличие ВИЧ-инфекции в сочетании с низким социальным статусом увеличивает риск субинволюции матки в 2 раза [51].

Важно отметить, что у ВИЧ-инфицированных женщин наблюдается повышенный риск развития послеоперационных осложнений (эндометрит, инфильтраты и нагноение послеоперационного рубца, инфекции швов промежности, сепсис) по сравнению с неинфицированными ВИЧ пациентками. Высказано предположение, что частота осложнений коррелирует со степенью иммуносупрессии [141]. Влияние уровня вирусемии у родильниц на частоту послеродовых осложнений не изучено.

1.5.3. Особенности состояния новорожденных, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями

При инфицировании плацентарной ткани ВИЧ всегда выявляются признаки хронической плацентарной недостаточности с выраженными неспецифическими инволютивно-дистрофическими изменениями и острыми циркуляторными расстройствами [45]. Функциональная несостоятельность плаценты служит основной причиной внутриутробной гипоксии, задержки развития плода, его повреждений в процессе родов [3].

В структуре патологии новорожденных, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, наиболее частыми являются перинатальные поражения центральной нервной системы (37,3 %), гипотрофия различной степени (26,1 %), асфиксия при рождении (28,4 %) [7]. Нередко встречается неонатальный абстинентный

синдром, степень тяжести которого напрямую зависит от времени последнего приема психотропных веществ матерью [61]. Исследования влияния антиретровирусных препаратов, принимаемых в течение беременности, на состояние новорожденного показали, что АРТ не имеет значительного влияния на плод, однако, может наблюдаться токсическое влияние на систему кроветворения (зидовудин) или гипербилирубинемия (атазанавир). В исключительных случаях диагностируются поражения печени (гепатотоксическое действие невирапина), почек (нефротоксическое действие тенофовира) или гиперлипидемия, связанная с приемом лопинавира, бустированного ритонавиром [115]. Дети, матери которых на протяжении всей беременности получали АРТ, рождаются, как правило, с меньшим весом, чем в популяции, и в период новорожденности набирают вес медленнее. В последующем достоверных различий в физическом развитии детей не наблюдается [124]. Ряд исследований в странах Африки показал, что дети, рожденные ВИЧ-инфицированными матерями, имеют повышенный риск неонатальной и младенческой смертности. Вероятнее всего, это связано с ограниченными ресурсами в доступности АРВП как для профилактики при беременности, так и для лечения ребенка с реализовавшейся перинатальной передачей ВИЧ [237].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (СПб Центр СПИД, главный врач - к.м.н. Т.Н. Виноградова), Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Клиническая инфекционная больница имени С.П.Боткина» (КИБим.С.П.Боткина, главный врач - д.м.н., проф. Д.А. Гусев), Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Родильный дом №16» (главный врач - д.м.н., проф. В.А. Шапкайц). Лабораторные исследования проводились в лаборатории СПб Центр СПИД (заведующий лабораторией - А.И. Ермаков).

2.1. Материалы исследования

В исследование были включены 2999 ВИЧ-инфицированных беременных женщин, у которых беременность завершилась родами в Санкт-Петербурге в 2014-2018 годах.

Проведен анализ динамики 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 2.1.1.

Табл.2.1.1 – Распределение ВИЧ-инфицированных беременных в зависимости от даты родов, n=2999

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

Для анализа частоты акушерских осложнений из 2999 ВИЧ-инфицированных беременных методом случайной выборки отобраны 303 женщины, у которых собраны данные об:

- осложнениях беременности (преэклампсия различной степени тяжести, гестационный сахарный диабет, анемия, тромбоцитопения, наличие хронических урогенитальных инфекций, угроз прерывания беременности на различных сроках беременности, несвоевременное излитие околоплодных вод)
- осложнениях родов (длительный безводный промежуток, кровотечения в родах, угрожающая и начавшаяся гипоксия плода);
- сроках и методе родоразрешения;

Все данные получены в ходе анализа амбулаторных медицинских карт ВИЧ-инфицированных беременных, историй родов, форм 309-у МЗ РФ «Извещение о новорожденном, рожденном ВИЧ-инфицированной матерью», а также медицинских карт рожденных ими детей.

Критерии включения в группу исследования: лабораторно подтвержденный диагноз ВИЧ-инфекции у беременных, возраст женщин от 18 до 49 лет, наблюдение в СПб Центр СПИД при беременности и роды в Санкт-Петербурге в 2014–2018 годах. Родоразрешение в Санкт-Петербурге документально подтверждалось формой извещения о новорожденном, рожденном ВИЧ-инфицированной матерью (309-у МЗ РФ).

С целью анализа исходов беременности и родов у ВИЧ инфицированных беременных в зависимости от иммунного статуса все беременные были разделены на группы в зависимости от количества CD4–лимфоцитов и уровня РНК ВИЧ в крови. Распределение беременных по группам согласно количеству CD4-лимфоцитов и уровням РНК ВИЧ представлено в таблице 2.1.2.

Таблица 2.1.2 – Распределение ВИЧ-инфицированных беременных по группам в зависимости от количества CD4-лимфоцитов и уровня РНК ВИЧ в крови, n=303

№ группы	Уровень CD4-лимфоцитов при первой явке в Центр СПИД при 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 при первой явке в Центр СПИД при 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

В первую группу вошла 31 ВИЧ-инфицированная беременная с тяжелым иммунодефицитом, во вторую – 41 с выраженным иммунодефицитом, в третью – 80 с умеренным иммунодефицитом, в четвертую – 140 без иммунодефицита. Распределение ВИЧ-инфицированных беременных выполнено в соответствии с классификацией иммунных нарушений ВОЗ [6,75,131]. В зависимости от уровня РНК ВИЧ беременные были распределены по группам в зависимости от уровня РНК ВИЧ в крови (таблица 2.1.2.).

В V группу включены беременные с уровнем РНК ВИЧ до 40 копий/мл (уровень линейности используемых тест-систем при определении РНК ВИЧ, а также вирусная нагрузка, при которой перинатальная передача ВИЧ практически отсутствует). Группа VI – беременные с величиной РНК ВИЧ до 1000 копий/мл. Этот уровень вирусной нагрузки является пороговым значением. Если на момент родов у ВИЧ-инфицированной беременной в крови уровень РНК ВИЧ 1000 копий/мл и более, это, согласно национальным клиническим рекомендациям по профилактике перинатальной передачи ВИЧ 2017 года, является показанием для выполнения операции кесарево сечение по эпидемиологическим показаниям и проведению новорожденному расширенной профилактики в связи с увеличением риска заражения ВИЧ [42]. Для определения частоты акушерских осложнений и перинатальной передачи ВИЧ беременные с уровнем РНК ВИЧ >1000 копий/мл разделены на группы: от 1001 до 10 000 копий/мл (44 женщин), от 10 001 до 100 000 копий/мл (65 женщин), более 100 000 копий/мл (36 женщин).

С целью выявления социально-эпидемиологических, клинических, лабораторных особенностей ВИЧ-инфицированных женщин в зависимости от срока родоразрешения проведен сравнительный анализ групп беременных, роды у которых произошли преждевременно и в срок. Проведен сравнительный анализ лабораторных показателей и перинатальной передачи в группах беременных с различными исходными при беременности показателями CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ и перед родами.

С целью определения факторов риска преждевременных родов в отдельные группы были выделены 610 ВИЧ-инфицированных беременных, родивших преждевременно, и 2389 ВИЧ-инфицированных беременных, родивших в срок. Для выявления влияния исходного при беременности уровня РНК ВИЧ и количества CD4-лимфоцитов беременные на частоту преждевременных родов беременные, родившие детей до 37 недель гестации, были разделены на 4 группы в зависимости от степени тяжести иммунодефицита: в группу с тяжелым иммунодефицитом вошли 77 беременных, во группу с выраженным иммунодефицитом - 112 беременных, в группу с умеренным иммунодефицитом -

93 беременные, в группу без иммунодефицита - 157 беременных. В зависимости от исходного при беременности уровня РНК ВИЧ выделены 5 групп ВИЧ-инфицированных женщин, родивших преждевременно: 128 беременных с уровнем РНК ВИЧ ≤ 40 копий/мл, 54 беременные с уровнем РНК ВИЧ 41 - 1000 копий/мл, 81 беременная с уровнем РНК ВИЧ 1001 – 10 000 копий/мл, 148 беременных с уровнем РНК ВИЧ 10 001 – 100 000 копий/мл и 57 беременных с уровнем РНК ВИЧ более 100 000 копий/мл. Для выявления уровня РНК ВИЧ и количества CD4-лимфоцитов перед родами на частоту преждевременных родов женщины с досрочным родоразрешением были разделены на аналогичные группы. Тяжелый иммунодефицит сохранился на момент родов у 39 ВИЧ-инфицированных женщин, родивших преждевременно, выраженный – у 69, умеренный – у 87, более 500 кл/мкл к моменту родов было у 171 пациентки. Неопределяемого уровня РНК ВИЧ (≤ 40 копий/мл) на момент родов смогли достичь 332 ВИЧ-инфицированные женщины из группы с преждевременными родами, уровень 41-1000 копий/мл имели 102 женщины, уровень 1001 – 10 000 копий/мл – 16 женщин, уровень 10 001 - 100 000 копий/мл – 12 женщин, более 100 000 копий/мл на момент родов в крови определялось у 7 беременных.

Для изучения эффективности применения расширенной схемы АРВП была выделена группа беременных женщин (n=84) с высоким уровнем РНК ВИЧ в конце второго или в третьем триместре, которым была назначена расширенная четырехкомпонентная схема АРВП, включающая препарат из группы ингибиторов интегразы. С целью изучения эффективности расширенной схемы АРВП был проведен сравнительный анализ с группой ВИЧ-инфицированных женщин с высокой вирусной нагрузкой в конце второго и третьем триместре беременности, сопоставимой по клинико-лабораторным показателям, получавших стандартную схему АРВП из трех препаратов.

Для проведения анализа причин перинатальной передачи ВИЧ в группу исследования были включены 303 пары ВИЧ-инфицированная мать-новорожденный: 27 – с реализацией перинатальной передачи ВИЧ и 276 – без реализации перинатальной передачи ВИЧ. Была проведен многофакторный

анализ причин перинатальной передачи ВИЧ, на основании которого разработан алгоритм оценки риска перинатальной передачи ВИЧ.

2.2. Методы исследования

Для решения поставленных задач использовались следующие методы исследования:

1. Клинико-anamнестический метод.

Анализ анамнестических данных проводился на основании информации из медицинских карт ВИЧ-инфицированных беременных и рожденных ими детей.

Собраны данные о:

- социально-демографическом статусе (возраст, употребление психоактивных веществ в анамнезе или в настоящее время, наличие или отсутствие наблюдения в медицинских учреждениях при беременности, приверженность к наблюдению и приему АРВП);
- репродуктивном анамнезе (количество беременностей в анамнезе и их исходы);
- эпидемиологический анамнез: путь инфицирования, наличие/отсутствие хронических вирусных гепатитов С и В;
- анамнез заболевания: длительность инфицирования ВИЧ, схема антиретровирусной терапии, сроки начала АРВП при беременности;

2. Лабораторное обследование ВИЧ-инфицированных беременных и новорожденных, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями.

- Качественное и количественное вирусологическое исследование крови.

Для количественной 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. Количественная оценка РНК ВИЧ проводилась с использованием автоматизированного комплекса Abbott m2000 Real Time System методом полимеразной цепной реакцией на обратную транскриптазу (RT-PCR) *in*

in vitro для определения уровня РНК ВИЧ-1 в диапазоне 20–10 млн копий/мл. Исследование проводилось с использованием тест-систем AbbottRealTime HIV-1. Сбор образцов крови проводили в стерильные пробирки, содержащие калиевую соль ЭДТА (сиреневая крышка, Becton-Dickinson#6454 или подобная). Определение РНК ВИЧ в крови проводили *ex tempore* в течение 6 часов после забора крови при хранении образцов при температуре 15–30 °С.

- Исследование количества CD4-лимфоцитов.

Иммунологическое обследование включало определение количественных показателей клеточного иммунитета: Т-хелперов/индукторов (CD4). 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, лейкоцитов с формулой, 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. Метод оценки результатов и статистической обработки данных.

Данные демографического, эпидемиологического, репродуктивного, акушерского анамнеза и клинико-лабораторных показателей ВИЧ-

инфицированных беременных, а также антропометрические данные рожденных ими детей, были обработаны в программе Microsoft Excel 2010.

Анализ частотных характеристик исследуемых качественных показателей, в том числе при оценке распределения CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки ВИЧ по уровням, проводили с помощью непараметрических методов хи-квадрат с поправкой Йетса, критерия Пирсона, критерия Фишера. Сравнение изучаемых количественных параметров в исследуемых группах осуществляли с использованием критериев Манна-Уитни, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA.

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

ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Проведен динамический анализ социально-эпидемиологических, демографических и акушерских показателей 2999 ВИЧ-инфицированных беременных женщин, родивших детей в 2014-2018 годах.

Возраст женщин на момент постановки на учет по беременности в Центр СПИД составил от 18 до 49 лет (в среднем - $31,9 \pm 4,5$ года). Распределение ВИЧ-инфицированных беременных женщин по возрасту представлено на рисунке 3.1. Большинство беременных находились в возрастном диапазоне 31-35 лет (41,8%, $n=1254$), треть беременных ($n=901$, 30,1%) - в возрасте 26-30 лет, 17,5% ($n=525$) – 35-40 лет. Юные беременные составили 1,2% от общего числа беременных ($n=37$), беременные старшего возраста (40 и более лет) – 1,7% ($n=52$), женщины в возрасте от 21 до 25 лет – 207 человек (6,9%), нет данных о возрасте – 23 женщины (0,8%). Отмечена тенденция к увеличению среднего возраста беременных: в 2014 году он составлял $30,9 \pm 4,5$ лет, в 2015 году – $31 \pm 4,3$, в 2016 – $32 \pm 4,3$, в 2017 году - $32,7 \pm 4,3$, в 2018 году - $33,5 \pm 4,7$ лет ($p < 0,001$).

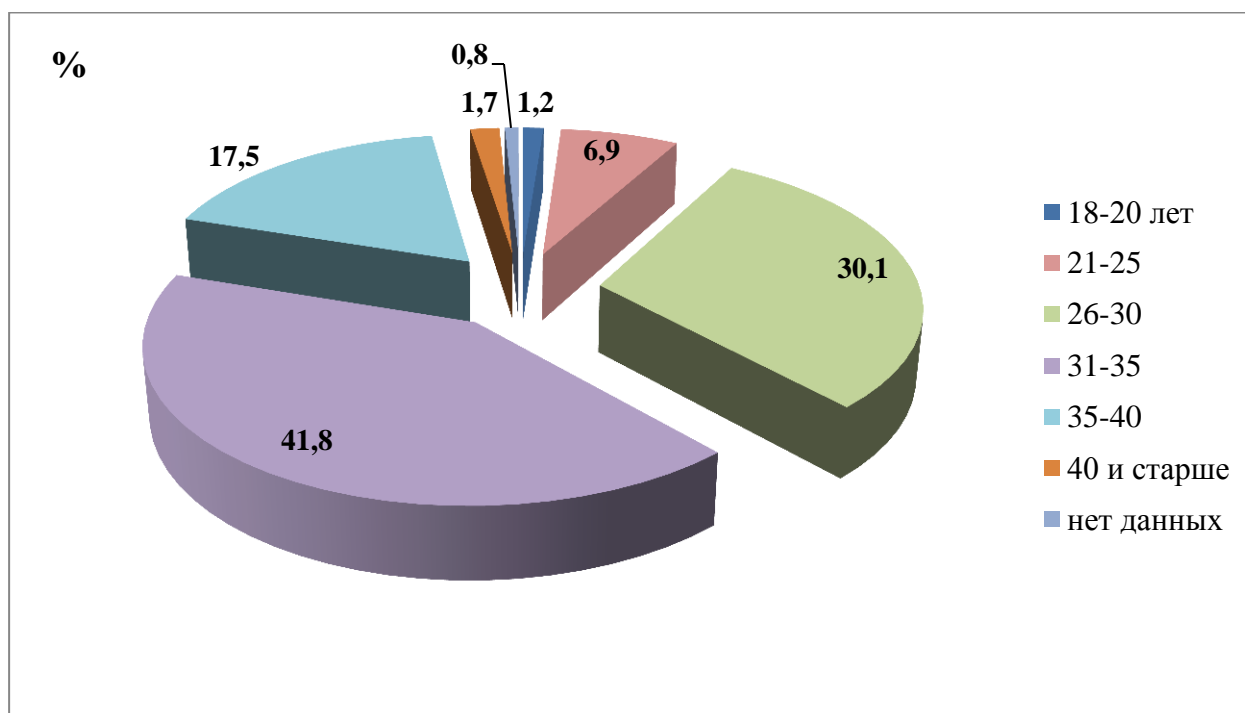


Рисунок 3.1. Распределение ВИЧ-инфицированных женщин по возрасту на момент постановки на диспансерный учет в Центр СПИД по беременности (%), n=2999

Установлено, что 93% беременностей, завершившихся родами, являются желанными, при этом не всегда запланированными.

За анализируемый период увеличилось количество повторнородящих ВИЧ-инфицированных женщин: если в 2014 году доля первобеременных составила 21,4%, то к 2018 году их число снизилось вдвое (9,6%), $p < 0,001$. Учитывая ежегодное увеличение желанных беременностей среди ВИЧ-инфицированных женщин, увеличение среднего возраста женщин с впервые диагностированной ВИЧ-инфекцией, можно предположить, что доля первобеременных ВИЧ-инфицированных беременных уменьшается за счет увеличения числа повторнородящих женщин.

Доля ВИЧ-инфицированных женщин, обратившихся к гинекологам Центра СПИД в первом триместре беременности, составляет более половины исследуемой группы и ежегодно увеличивается: 2014 году данная группа составляла 50,1%, в 2018 году – 58%. Треть беременных встали на учет в Центре

СПИД в сроки 13-22 недель беременности. У 60% женщин беременность наступила на фоне АРТ и неопределяемом уровне РНК ВИЧ в крови. Уменьшилась доля женщин, не состоявших на учете при беременности в Центр СПИД и, соответственно, не получивших АРВП. По сравнению с 2014 годом доля таких пациенток снизилась в 2018 году (2014 г. – 14,2% (n=93), 2018г. – 8,3% (n=40), $p<0,001$).

Средний срок гестации на момент обращения ВИЧ-инфицированных женщин в женские консультации (ЖК) для постановки на учет по беременности составил $11,6\pm 4,9$ недель (min – 3, max - 38). Большинство ВИЧ-инфицированных беременных встали на диспансерный учет в ЖК в первом триместре беременности (82%, n=2458), что связано с увеличением доли социально-адаптированных женщин в группе ВИЧ-инфицированных пациенток, инфицированных половым путем и мотивированных родить здорового ребенка. Небольшая часть пациенток обратились в ЖК во втором (9,3%, n=280) и третьем триместрах (1,5%, n=44). Ежегодно снижается доля ВИЧ-инфицированных беременных, не обратившихся в ЖК: если в 2014 году доля таких женщин составила 9,7%, то к 2018 году показатель снижен вдвое – до 4,2%, $p<0,001$.

За время наблюдения отмечено двукратное снижение впервые выявленного положительного ВИЧ-статуса при постановке пациенток на учет в ЖК по беременности. В 2014 году треть беременных женщин узнавали о своем ВИЧ-статусе при обследовании при постановке на учет в ЖК по беременности (31,8%), в 2018 году данный показатель составил 18,4% ($p<0,001$).

Санкт-Петербург – мегаполис, в котором традиционно проживает большое количество внутренних и внешних мигрантов. Ежегодно доля ВИЧ-инфицированных беременных, являющихся гражданами других государств, составляет примерно 21,3%.

При анализе путей передачи ВИЧ-инфекции в группе беременных женщин за 2014–2018 годы выявлено преобладание полового пути заражения: в 2014 году половым путем были инфицированы 56,5% беременных (n=368), в 2015 году – 66,4% (n=424), в 2016 году – 68,4% (n=420), в 2017 году – 67,6% (n=406), в 2018

году – 71,4% (n=342), $p<0,01$ в сравнении 2014 и 2018 годов (рис. 3.2). В 2017 году закончила беременность родами одна женщина, сама инфицировавшаяся ВИЧ перинатальным путем (0,2%). Треть беременных инфицированы ВИЧ парентерально, значительная часть из них являются активными потребителями психоактивных веществ (ПАВ) при беременности. В 2018 году по сравнению с 2014 годом отмечено снижение доли ВИЧ-инфицированных беременных женщин, употребляющих внутривенные наркотики во время беременности (с 8,3% в 2014 году до 4,8% в 2018 году, $p<0,01$).

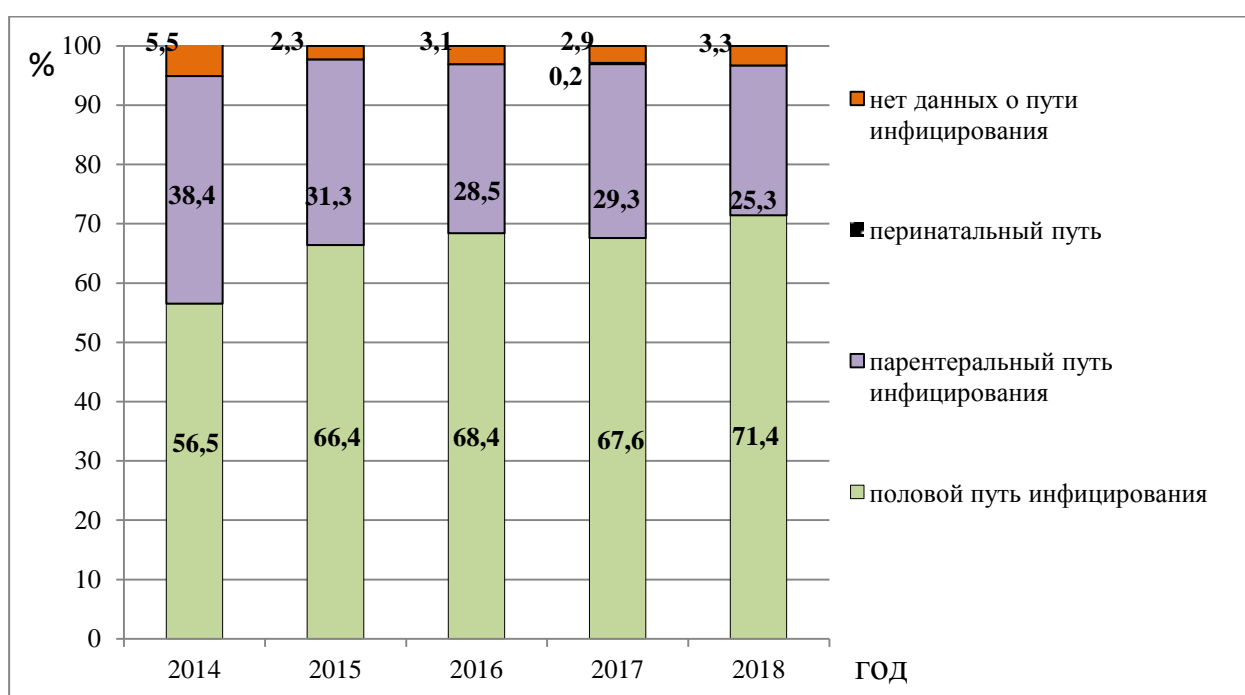


Рис. 3.2. Анализ путей инфицирования ВИЧ у беременных женщин, наблюдавшихся в Центре СПИД в 2014–2018 годах (n=2999)

Отмечена тенденция к увеличению длительности инфицирования ВИЧ беременных женщин за период с 2014 по 2018 годы (рис. 3.3). Выросло число пациенток с длительностью заболевания более 10 лет: если в 2014 году их доля составляла 14,5%, то в 2018 году – 23,9% ($p<0,001$). Группа ВИЧ-инфицированных беременных женщин с длительностью инфицирования от 6 до 10 лет составила 20% в 2014 году и 24,4% – в 2018 году. Доля беременных, узнавших о наличии у

них ВИЧ менее года назад, ежегодно снижается: в 2014 году они составляли 34%, а в 2018 году – 19,8% ($p < 0,001$).

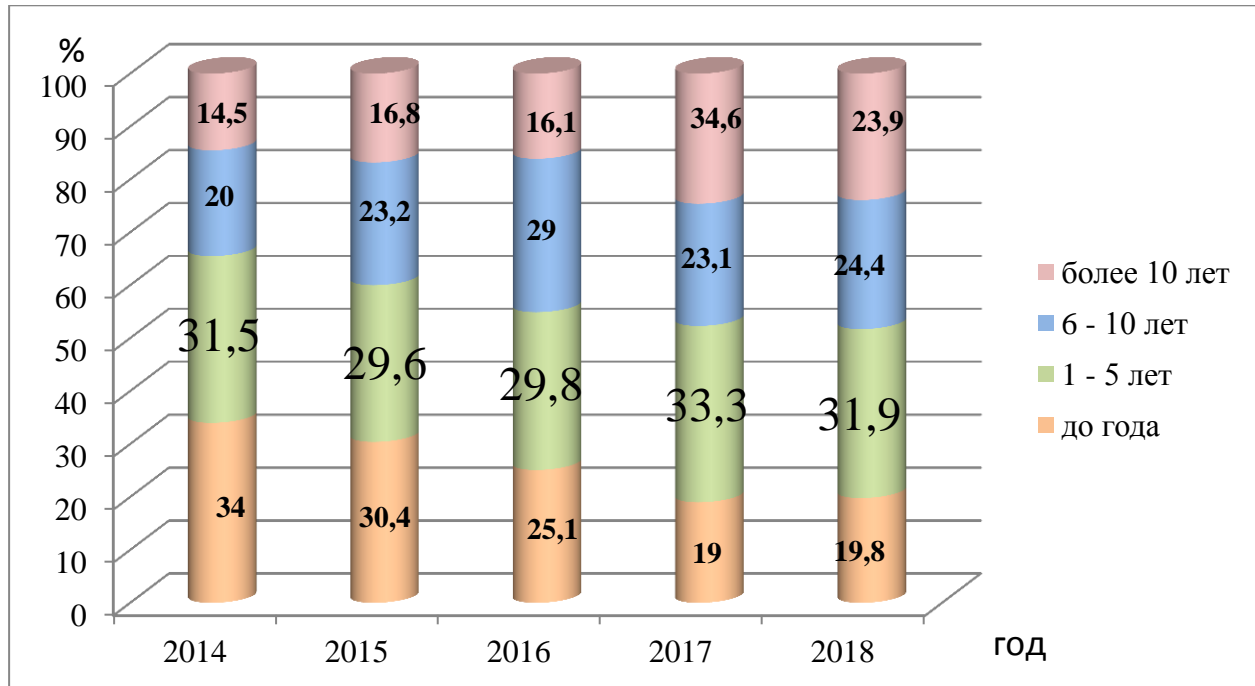


Рис. 3.3. Увеличение продолжительности инфицирования ВИЧ у беременных женщин (n=2999)

В 2014 году лишь каждая шестая ВИЧ-инфицированная женщина (n=108, 16,6%) вступила в беременность с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ в крови. Данный показатель к 2018 году увеличился в 2,5 раза и составил 40,5% (n=194), $p < 0,001$ (рис 3.4.).

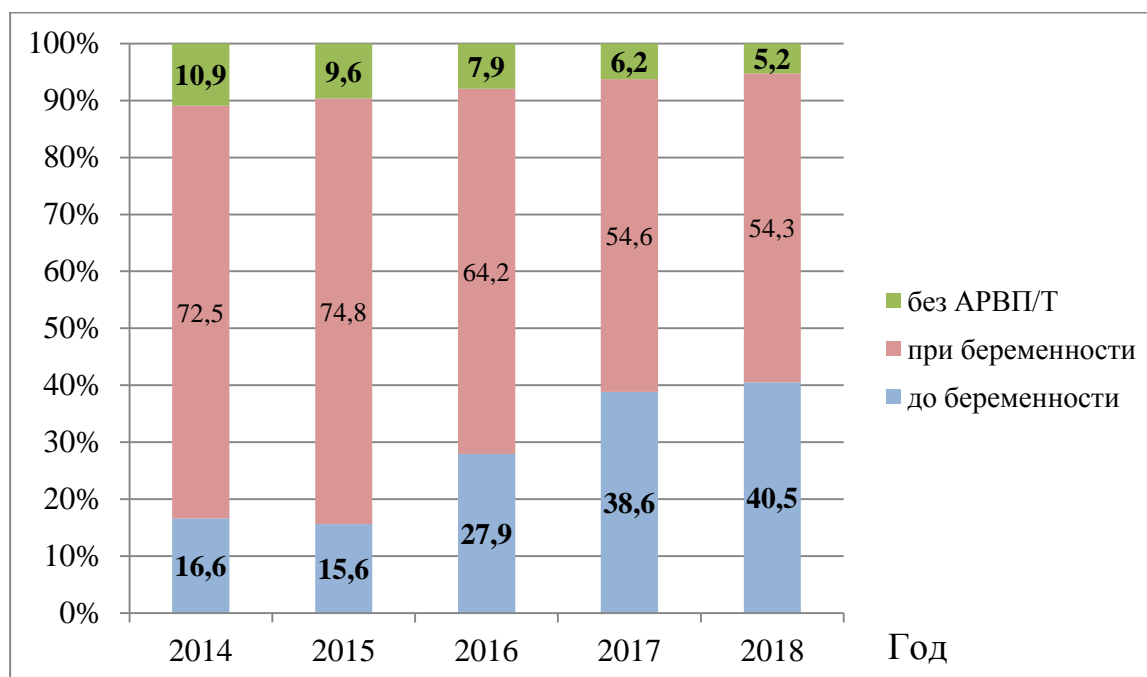


Рисунок 3.4. Распределение ВИЧ-инфицированных беременных в зависимости от старта АРВП/Т по отношению к беременности, n=2999

Более половины ВИЧ-инфицированных беременных начинают АРВП/Т только при беременности. Средний срок беременности, при котором была назначена АРВП/Т в 2014 году составил $18,8 \pm 7,1$ недель, в 2015 году – $16,7 \pm 6,5$ недель, в 2016 году – $16,5 \pm 6,2$ недель, в 2017 году – $15,8 \pm 6,3$ недель, в 2018 году – $17,2 \pm 7,2$ недель. В группу риска по перинатальной передаче ВИЧ входят ВИЧ-инфицированные беременные, которые обращаются в Центр СПИД в конце второго или в третьем триместре беременности и поздно начинают АРВП/Т. В 2014 году эту группу составили 67 женщин (10,3%), в 2015 году – 49 (7,5%), в 2016 году – 32 (5,2%), в 2017 году – 27 (4,5%), в 2018 году – 28 (5,8%), $p < 0,01$.

Основными показателями, отражающими эффективность проводимой АРВП/Т, являются количество CD4-лимфоцитов и уровень РНК ВИЧ. В ходе анализа данных показателей при первой явке ВИЧ-инфицированных беременных в Центр СПИД и в 34-36 недель беременности отмечено достоверное увеличение количества CD4-лимфоцитов ($p < 0,001$) и уменьшение уровня РНК ВИЧ ($p < 0,001$). В 2014 году ВИЧ-инфицированные женщины вступали в беременность с более высоким уровнем вирусной нагрузки ВИЧ, чем в 2018 году ($p < 0,01$), средние

показатели иммунограммы за время наблюдения достоверно выросли ($p < 0,01$), табл. 3.1.

Таблица 3.1. - Изменение показателей РНК ВИЧ и CD4-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных беременных женщин на фоне проведения АРВП/Т

Показатель	2014 год	2015 год	2016 год	2017 год	2018 год
CD4-лимфоциты на момент первой явки к гинекологу ЦС при беременности, абс. (%)	409,8 (25,4)	421,8 (24,6)	492,8 (26,5)	526,7 (26,7)	557,8 * (27,8)
CD4-лимфоциты на сроке 34-36 недель беременности, абс. (%)	533,8 (30,2)	577,3 (30,1)	619,5 (31)	620 (30,6)	646 * (32)
РНК ВИЧ на момент постановки на ДУ в ЦС по беременности, копий/мл	56 422,2	86 472,4	41 473,2	29 699,9	27 946,8 *
РНК ВИЧ при сроке 34-36 недель беременности, копий/мл	11 495,1	4 851,1	371,2	140,6	823,7 *

* $p < 0,01$ по сравнению с показателями 2014 года

Частота ко-инфицирования хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) у ВИЧ-инфицированных беременных составила 28%. Отмечено снижение числа случаев ко-инфицирования ХГС за время наблюдения: с 41,6% в 2014 году до 33,4% в 2018 году ($p < 0,001$). Хронический вирусный гепатит В (ХГВ) был диагностирован у 4,2% беременных женщин в 2014 году, к 2018 году распространенность его снизилась до 0,4% ($p < 0,001$). Распространенность ХГВ и ХГС у ВИЧ-инфицированных беременных представлена в таблице 3.2.

Таблица 3.2 - Распространенность ХГС, ХГВ и анемии у ВИЧ-инфицированных беременных женщин

Показатель	2014 год	2015 год	2016 год	2017 год	2018 год
Число ВИЧ-инфицированных женщин, n	651	654	614	601	479
ХГВ, n (%)	27 (4,2)	13 (2)	9 (1,5)	11 (1,8)	2 (0,4) *
ХГС, n (%)	271 (41,6)	200 (30,6)	193 (31,4)	179 (29,8)	160 (33,4) *

* $p < 0,001$ по сравнению с показателями 2014 года

Анемия – частое осложнение при беременности как у ВИЧ-инфицированных пациенток, так и у женщин без ВИЧ-инфекции. У ВИЧ-инфицированных беременных она может быть одним из симптомов прогрессирования ВИЧ-инфекции, наличия оппортунистических инфекций, а также нежелательным явлением при приеме АРТ. Анемия была диагностирована у 50,7% беременных женщин в 2014 году, к 2018 году распространенность ее увеличилась до 59,7% ($p < 0,05$).

У большинства ВИЧ-инфицированных женщин беременность завершается срочными родами (79,6% в среднем за 2014-2018 годы). За время наблюдения отмечена тенденция к снижению доли преждевременных родов у ВИЧ-инфицированных женщин: в 2014 году доля преждевременных родов составила 22,5%, в 2018 - 17,9%.

В 2014 – 2018 годах операцией кесарева сечения по акушерским показаниям была родоразрешена каждая четвертая ВИЧ-инфицированная беременная (26,5%). Самый низкий показатель был достигнут в 2017 году (21,6%), в 2018 году он вновь вырос до 30,1%. Основными показаниями к оперативному методу родоразрешения являлись: несостоятельность рубца на матке (38%), начавшаяся внутриутробная гипоксия плода (19,8%), преждевременная отслойка нормально

расположенной плаценты (3%). Доля кесаревых сечений по эпидемиологическим показаниям за время наблюдения составляет только 2,8% от общего числа родов.

Росто-весовые показатели новорожденных, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, за время наблюдения достоверно не изменились. Средний рост новорожденных составил $49,7 \pm 4,1$ см (в 2014 году – $50 \pm 3,8$ см, в 2015 году – $49,7 \pm 4,1$ см, в 2016 году – $49,6 \pm 4,1$ см, в 2017 году – $49,7 \pm 4,2$ см, в 2018 году – $49,9 \pm 4,5$ см), вес – $3000,7 \pm 674,2$ гр (в 2014 году – $3000 \pm 654,2$ гр, в 2015 году – $3027 \pm 664,7$ гр, в 2016 году – $2980,6 \pm 672,5$ гр, в 2017 году – $2989,7 \pm 688,8$ гр, в 2018 году – $3006,3 \pm 698,3$ гр).

ГЛАВА 4. ОСЛОЖНЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ РНК ВИЧ И КОЛИЧЕСТВА CD4-ЛИМФОЦИТОВ

4.1. Особенности репродуктивного анамнеза ВИЧ-инфицированных беременных с различным уровнем РНК ВИЧ и количеством CD4-лимфоцитов

С целью анализа влияния уровня вирусной нагрузки ВИЧ и иммунного статуса методом случайной выборки были отобраны 303 ВИЧ-инфицированные беременные, они были разделены на группы в зависимости от исходного уровня РНК ВИЧ и количества CD4-лимфоцитов при постановке на диспансерный учет в Центре СПИД.

О том, что текущая беременность является желанной, сообщили 97,1% (n=136) ВИЧ-положительных беременных из группы с отсутствием иммунодефицита (IV группа). По мере снижения количества CD4-лимфоцитов снижалась и доля желанных беременностей: в III группе 93,8% (n=75), во II группе – 84,6% (n=44), в I группе 80,7% (n=25), $p < 0,01$.

В группе с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ у всех женщин беременность была желанной. Самая большая доля нежеланных беременностей была в группе беременных с уровнями РНК ВИЧ 10 001- 100 000 копий/мл – 24,6% (n=16), что достоверно выше, чем в любой другой группе ($p < 0,001$).

К диспансерному наблюдению при беременности были более привержены женщины с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ и отсутствием иммунодефицита: все беременные из V группы и большинство беременных из IV группы (96,4% (n=135) наблюдались в ЖК и 95,1% (n=134) наблюдались в ЦС). По мере снижения количества CD4-лимфоцитов и увеличения уровня РНК ВИЧ в крови доля беременных с дородовым наблюдением в ЦС и ЖК снижалась, табл.4.1.1. Наибольшее количество женщин с отсутствием дородового наблюдения при беременности выявлено в группах с тяжелым иммунодефицитом (I группа) – 16,1% (n=5) для ЖК и 29% (n=9) для ЦС, а также в группе с уровнем РНК ВИЧ

10 001-100 000 копий/мл (VIII группа) – 29,2% (n=19) для ЖК и 35,4% (n=23) для ЦС, ($p < 0,001$ по сравнению I и IV групп, V и VIII групп).

Табл.4.1.1 – Наблюдение ВИЧ-инфицированных женщин с различным исходным количеством CD4-лимфоцитов и уровнем РНК ВИЧ в медицинских учреждениях при беременности, n=303

	№ группы (количество CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ в группах), n	Наблюдение в ЖК при беременности, n (%)	Наблюдение в ЦС при беременности, n (%)
ВИЧ-инфицированные беременные с различным исходным количеством CD4-лимфоцитов, n=303	I ($CD4 \leq 200$ кл/мкл), n=31	26 (83,9)	22 (71)
	II ($CD4 = 201-350$ кл/мкл), n=52	41 (78,9)	38 (73,1)
	III ($CD4 = 351-500$ кл/мкл), n=80	73 (91,3)	70 (87,5)
	IV ($CD4 > 500$ кл/мкл), n=140	135 (96,4) *	134 (95,1) *
ВИЧ-инфицированные беременные с различным исходным уровнем РНК ВИЧ, n=303	V (РНК ВИЧ ≤ 40 копий/мл), n=110	110 (100) **	110 (100) **
	VI (РНК ВИЧ=40-1000 копий/мл), n=48	47 (97,9)	47 (97,9)
	VII (РНК ВИЧ=1 001–10 000 копий/мл), n=44	38 (86,4)	35 (79,6)
	VIII (РНК ВИЧ= 10 001–100 000 копий/мл), n=45	46 (70,8)	42 (64,6)
	IX (РНК ВИЧ>100 000 копий/мл), n=36	34 (94,4)	30 (83,3)

* $p < 0,001$ по сравнению с I группой, ** $p < 0,001$ по сравнению с VIII группой

Большинство ВИЧ-инфицированных женщин на момент исследования имели беременности в анамнезе (87,9%, n=260). Доля первобеременных в группе с отсутствием иммунодефицита составила 19,3% (n=27), что достоверно выше, чем в группе беременных с тяжелым иммунодефицитом (9,7%, n=3), $p < 0,05$. Роды в анамнезе были у 67,9% (n=95) ВИЧ-инфицированных женщин из группы IV, что достоверно меньше, чем в I группе – 77,4% (n=24), $p < 0,05$. ВИЧ-инфицированные беременные с тяжелым иммунодефицитом чаще, чем беременные без него в анамнезе имели как минимум одно искусственное прерывание беременности: 58,1% (n=18) и 42,1% (n=59) соответственно, $p < 0,05$. По наличию в анамнезе самопроизвольных выкидышей, эктопических беременностей и мертворождений группы значимо не различались.

В группах ВИЧ-инфицированных беременных с различным уровнем РНК ВИЧ выявлены достоверные различия по числу первобеременных женщин: в группе с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ их доля составила 18,2% (n=20), а в группе с уровнем РНК ВИЧ $> 100\ 000$ копий/мл – в 2 раза больше (30,6%, n=11), $p < 0,05$. Самая большая доля женщин с 3 и более родами в анамнезе – в группе VIII, где 3 и более детей имеют 13 пациенток (20%), $p < 0,05$ по сравнению с другими группами. Достоверных различий по количеству искусственных и самопроизвольных прерываний беременности в анамнезе, по числу эктопических беременностей и мертворождений в анамнезе в группах не выявлено.

4.2. Частота гематологических нарушений у ВИЧ-инфицированных беременных с различным уровнем РНК ВИЧ и количеством CD4-лимфоцитов.

Анемия чаще всего встречалась в группе I (64,5%, n=20) и в группе IX (63,9%, n=23). Меньшая частота анемии отмечена у беременных без иммунодефицита и с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ – группы IV и V (43,6% (n=61) и 34,6% (n=38) соответственно, $p < 0,01$ в сравнении с I и IX группами. Тромбоцитопения чаще встречалась в группе с тяжелым иммунодефицитом – 41,9%, n=13 ($p < 0,01$ по сравнению с группами II, III, IV) и среди ВИЧ-

инфицированных беременных с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ – 34,6%, n=38 (p<0,01 по сравнению с группами VI, VII, VIII, IX). В таблицах 4.2.1. представлена частота гематологических нарушений в группах ВИЧ-инфицированных беременных с различным уровнем РНК ВИЧ и количеством CD4-лимфоцитов.

Табл.4.2.1. - Частота анемии и тромбоцитопении в группах беременных с различным количеством CD4-лимфоцитов и уровнем РНК ВИЧ, n=303

	№ группы (количество CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ в группах), n	Анемия, абс. (%)	Тромбоцитопения, абс. (%)
ВИЧ-инфицированные беременные с различным исходным количеством CD4-лимфоцитов, n=303	I (CD4 ≤ 200 кл/мкл), n=31	20 (64,5) *	13 (41,9) *
	II (CD4=201-350 кл/мкл), n=52	26 (50)	11 (21,2)
	III (CD4=351-500 кл/мкл), n=80	42 (52,5)	21 (26,3)
	IV (CD4 > 500 кл/мкл), n=140	61 (43,6)	39 (27,9)
ВИЧ-инфицированные беременные с различным исходным уровнем РНК ВИЧ, n=303	V (РНК ВИЧ ≤ 40 копий/мл), n=110	38 (34,6) ***	38 (34,6) ****
	VI (РНК ВИЧ=40-1000 копий/мл), n=48	27 (56,3)	9 (18,8)
	VII (РНК ВИЧ=1 001–10 000 копий/мл), n=44	28 (63,4)	13 (29,6)
	VIII (РНК ВИЧ=10 001–100 000 копий/мл), n=45	33 (50,8)	15 (23,1)
	IX (РНК ВИЧ > 100 000 копий/мл), n=45	23 (63,9)	9 (25)

	копий/мл), n=36		
--	-----------------	--	--

* $p < 0,01$ между группой I и группами II, III, IV, ** $p < 0,01$ между группой I и группами II, III, IV, *** $p < 0,01$ между группой V и группами VI, VII, VIII, IX, **** $p < 0,01$ между группой V и группами VI, VII, VIII, IX

4.3. Осложнения течения беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин с различным уровнем РНК ВИЧ и количеством CD4-лимфоцитов.

Хронические урогенитальные инфекции (ХУГИ), такие как уреоплазменная, микоплазменная, хламидийная инфекции, вирус простого герпеса, урогенитальный кандидоз у ВИЧ-инфицированных беременных чаще диагностировались в группе с тяжелым иммунодефицитом (I группа) и в группе с уровнем РНК ВИЧ более 100 000 копий/мл (IX группа). В I группе у 58,1% женщин (n=18) беременность осложнилась ХУГИ, передающимися половым путем, что почти в 2 раза больше, чем в группе без иммунодефицита (IV группа) – 30,7%, n=43, $p < 0,05$. В V группе также ХУГИ встречались в 2 раза реже, чем в группе IX: 30,9% (n= 34) и 58,3% (n=21) и соответственно, $p < 0,001$.

Угрозой прерывания осложнилась беременность у каждой второй пациентки в I группе (n=16, 51,6%), в 23 случаях во II группе (44,2%), в 34 случаях в III группе (43%) и в 54 случаях в IV группе (38,6%), $p < 0,05$ по сравнению с беременными из I и IV групп. В группах ВИЧ-инфицированных беременных с различным уровнем РНК ВИЧ достоверных различий в частоте угрозы прерывания беременности выявлено не было, в среднем она встречалась у 42,1% женщин (47% (n=47) для V группы, 45,8% (n=22) для VI группы, 29,6% (n=13) для VII группы, 44,6% (n=29) для VIII группы и 44,4% (n=16) для IX группы).

Достоверных различий в группах ВИЧ-инфицированных беременных с различным количеством CD4-лимфоцитов и уровнем РНК ВИЧ по частоте

преэклампсии (ПЭ) выявлено не было, в среднем данная патология осложнила течение беременности у каждой третьей пациентки (29,4%).

Гестационный сахарный диабет (ГСД) осложнил течение беременности у 28 женщин. В группах с различным исходным количеством CD4-лимфоцитов достоверных различий по частоте встречаемости данной патологии не установлено. В I группе выявлено 4 беременных с ГСД (12,9%), во II – 5 (9,6%), в III – 5 (6,3%), в IV – 14 (10%). Частота данной патологии в группах в среднем составила $9,2 \pm 1,4\%$. Назначение инсулина на период беременности потребовалось одной пациентке из группы II, и четырем из группы IV. В группах ВИЧ-инфицированных беременных с различным исходным уровнем РНК ВИЧ также достоверных различий по частоте ГСД не получено. В V группе выявлено 13 беременных с ГСД (11,8%), во VI – 5 (10,4%), в VII – 4 (9,1%), в VIII – 2 (3,1%), в IX – 4 (11,1%). Инсулин с целью коррекции уровня гликемии был назначен пяти пациенткам: четырем из V группы и одной из VI группы. У этих пациенток не получилось добиться нормальных цифр уровня глюкозы на фоне диетотерапии.

Преждевременными родами завершилась беременность у каждой третьей ВИЧ-инфицированной беременной из группы с тяжелым иммунодефицитом (35,5%, $n=11$), что достоверно больше по сравнению с другими группами: в II группе – 28,9% ($n=15$), в III группе 31,3% ($n=25$), в IV группе – 17,1% ($n=24$), $p < 0,05$ по сравнению I, II, III и IV групп. В группах с различным исходным уровнем РНК ВИЧ достоверных различий в частоте преждевременных родов не получено: в V группе преждевременно родили 21,8% ($n=24$) женщин, в VI группе – 18,8% ($n=9$), в VII группе – 29,6% ($n=13$), в VIII группе – 29,2% ($n=19$), в IX группе – 27,8% ($n=10$).

В группах беременных с различной степенью выраженности иммунодефицита не выявлено достоверных различий по продолжительности первого периода родов, длительности безводного промежутка (БП). Доля рожениц с длительностью БП >4 часов в I группе была самая большая – 38,7% ($n=12$), $p < 0,05$ по сравнению с остальными группами.

В группах женщин с различным уровнем РНК ВИЧ длительность родов достоверно не отличалась и составила в среднем $214,4 \pm 194,9$ минут. Самый продолжительный БП выявлен в VI группе - $533,8 \pm 1209$ ($p < 0,05$ по сравнению с остальными группами), в этой же группе выявлена и самая большая доля беременных с БП >4 часов, как фактор риска перинатальной передачи ВИЧ - $43,8\%$ $n=21$, $p < 0,05$ по сравнению с остальными группами (табл.4.3.1.).

Табл. 4.3.1. – Длительность родов и безводного промежутка у ВИЧ-инфицированных беременных, $n=303$

	№ группы	Длительность периода родов (M±m), мин (мин. - макс.)	Длительность БП (M±m), мин (мин. - макс.)	БП >4 часов, n (%)
Группы с различным исходным количеством CD4-лимфоцитов, $n=303$	I	$218,2 \pm 171,5$ (0 – 570)	$295,9 \pm 537,6$ (0 – 2695)	12 (38,7) *
	II	$250,5 \pm 163,7$ (0 – 677)	$290,2 \pm 952,4$ (0 – 6845)	15 (28,9)
	III	$212,1 \pm 184$ (0 – 755)	290 ± 920 (0 – 5910)	16 (20)
	IV	$209,8 \pm 212,5$ (0 – 1450)	$205,7 \pm 441,2$ (0 – 4000)	33 (23,6)
Группы с различным исходным уровнем РНК ВИЧ, $n=303$	V	$221,4 \pm 179,3$ (0 – 677)	$183,3 \pm 447,2$ (0 – 4000)	23 (20,9)
	VI	$203,9 \pm 249$ (0 – 1450)	$533,8 \pm 1209$ ** (0 – 5910)	21 (43,8) ***
	VII	$215,8 \pm 168,9$ (0 – 630)	$348,6 \pm 1054$ (0 – 6845)	10 (22,7)
	VIII	$240 \pm 189,9$ (0 – 755)	$171,2 \pm 260,4$ (0 – 1370)	14 (21,5)
	IX	$190,7 \pm 187,5$	$111,4 \pm 162,8$	8 (22,2)

		(0 – 560)	(0– 600)	
--	--	-----------	----------	--

* $p < 0,05$ по сравнению с I и остальными группами, ** $p < 0,05$ по сравнению с VI, VII и VIII группами, *** $p < 0,05$ по сравнению с V, VII, VIII и IX группами

Доля ВИЧ-инфицированных беременных с ранним излитием околоплодных вод в группах беременных с различным количеством CD4-лимфоцитов достоверно не различалась, частота РИОВ наблюдалась у каждой десятой женщины (10,6%). Преждевременное излитие околоплодных вод чаще регистрировалось в группе ВИЧ-инфицированных беременных с тяжелым иммунодефицитом (I группа) – 38,7% ($n=12$), что достоверно больше, чем в II и IV группах (28,9%, $n=15$ и 33,8%, $n=41$ соответственно, $p < 0,05$). В группах ВИЧ-инфицированных женщин с различным уровнем РНК ВИЧ в крови излитие околоплодных вод до начала родовой деятельности фиксировалось у каждой третьей беременной (средний показатель $31,4 \pm 12,6\%$) и в группах его частота достоверно не различалась. А РИОВ чаще происходило в группе беременных с неопределяемой РНК ВИЧ (V группа) – 12,8% ($n=14$) и в группе беременных с уровнем РНК ВИЧ 1001 – 10 000 копий/мл (VII группа) – 13,6% ($n=6$), $p < 0,01$ по сравнению с VI, VIII, IX группами, где частота РИОВ составила 8,3%, 7,7% и 8,3% соответственно.

Воды, окрашенные меконием, как признак хронической внутриутробной гипоксии плода, чаще наблюдались в группах ВИЧ-инфицированных беременных с тяжелым иммунодефицитом - 54,8%, $n=17$ ($p < 0,05$ по сравнению с группой без иммунодефицита (30%, $n=42$)) и 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%, $n=34$). В группах исследования диагноз хронической гипоксии плода чаще устанавливался женщинам с тяжелым иммунодефицитом – 74,2% ($n=23$), $p < 0,01$ по сравнению с группой без иммунодефицита (рис.4.3.1.). Острая гипоксия плода встречалась в среднем 8,3% случаев, достоверных различий между группами выявлено не было.

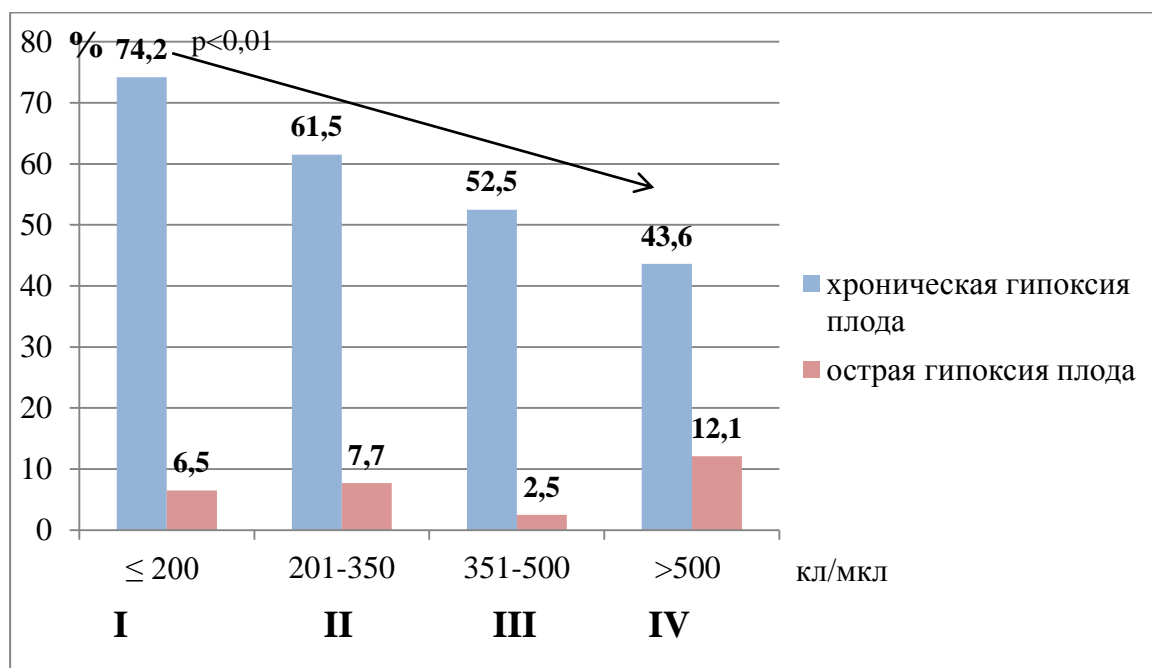


Рис. 4.3.1.– Частота гипоксии плода в группах ВИЧ-инфицированных беременных с различным исходным количеством CD4-лимфоцитов, $n=303$ ($p < 0,01$ между группой IV и группой I).

В группах ВИЧ-инфицированных беременных с различным исходным уровнем РНК ВИЧ хроническая гипоксия плода чаще встречалась у женщин с уровнем РНК ВИЧ $> 10\,000$ копий/мл (VIII и IX группы), чем в группах V, VI или VII, $p < 0,01$ (рис. 4.3.2). По частоте острой гипоксии плода группы беременных не отличались.

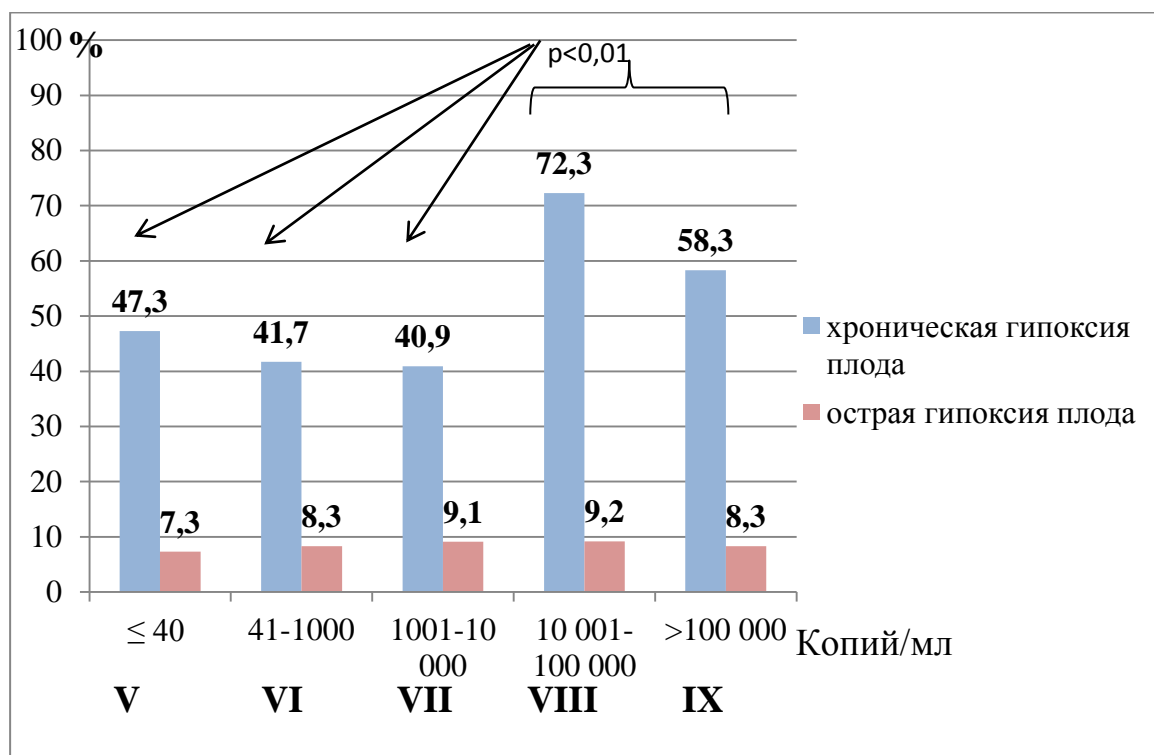


Рис. 4.3.2 – Частота гипоксии плода в группах ВИЧ-инфицированных беременных с различным исходным уровнем РНК ВИЧ, n=303 ($p < 0,01$ между группами IV и III и остальными группами).

Кровотечения в родах различной этиологии были у 9 ВИЧ-инфицированных беременных (3%), в группах женщин с различным количеством CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ значимо не различались.

4.4. Особенности групп ВИЧ-инфицированных беременных в зависимости от срока родоразрешения

Преждевременные роды у ВИЧ-инфицированных женщин заслуживают особого внимания среди акушерских осложнений. Они являются не только одним из важнейших факторов перинатальной передачи ВИЧ (меньше доля женщин с подавленной вирусной нагрузкой, недоношенность плода с неразвитым ЖКТ, чаще кровотечения в родах), но и фактором риска материнской и младенческой смертности.

Все беременные, вошедшие в исследование, были разделены на две группы: родившие в срок (79,7%, n=2389) и родившие преждевременно (20,3%, n=610). Данные о сравнении показателей этих групп представлены в табл. 4.4.1.

ВИЧ-инфицированные беременные в группе с преждевременными родами были достоверно старше, чем в группе со срочными родами: $32,3 \pm 4,42$ года и $31,5 \pm 4,5$ год соответственно (Min - 19 лет, Max - 49 лет), ($p < 0,001$). У ВИЧ-инфицированных беременных, родивших в срок, доля желанных беременностей была выше (94,9%, n=2251), чем у ВИЧ-инфицированных беременных, родивших детей до 37 недель (88%, n=534), $p < 0,001$. Важное значение имел путь инфицирования ВИЧ матерью. Доля беременных с парентеральным путем инфицирования в группе с преждевременными родами была в 2 раза больше, чем в группе женщин, родивших в срок - 50,7% против 25,9% (n=308 и 615 соответственно), $p < 0,001$. В группе ВИЧ-инфицированных беременных, родивших в срок, ПИН были 3,4%, что в 5 раз меньше, чем среди ВИЧ-положительных беременных, родивших преждевременно (16,5%), $p < 0,001$. Родили преждевременно 16,4% (n=101) ВИЧ-инфицированных беременных без дородового наблюдения Центре СПИД и 15% (n=95) без наблюдения в ЖК. Аналогичные показатели в группе беременных, родивших в срок (8% (n=191) и 4,9% (n=118) соответственно), достоверно ниже, $p < 0,001$. Различия были выявлены и в количестве CD4-лимфоцитов и уровне РНК ВИЧ при обследовании беременных при постановке на учет и перед родами на 34-36 неделе. Показатели иммунограммы в группе беременных с преждевременными родами были достоверно ниже ($p < 0,001$): при первой явке в ЦС - $435,5 \pm 256,8$ кл/мкл ($24,1 \pm 9,6\%$), при обследовании перед родами - $518 \pm 284,5$ кл/мкл ($28,1 \pm 12\%$). Аналогичные показатели в группе беременных, родивших в срок, составили $492,7 \pm 280,2$ кл/мкл ($26,6 \pm 9,5\%$) и $613,8 \pm 269,1$ кл/мкл ($31,3 \pm 9,5\%$). Уровень РНК ВИЧ при постановке на учет значимых отличий в группах не имел и составил в среднем $3,3 \pm 1,4 \log 10$. А вот уровень вирусной нагрузки перед родами был выше у ВИЧ-инфицированных беременных с преждевременными родами ($p < 0,001$): $1,7 \pm 0,6 \log 10$ в группе беременных с родами в срок, $1,8 \pm 0,8 \log 10$ в группе

беременных с преждевременными родами. Фактов нарушения приверженности к приему АРВП/Т при беременности фиксировалось в 2 раза больше в группе женщин с преждевременными родами (12,3%, n=75), чем в группе женщин с родами в срок (7,3%, n=175), $p < 0,001$. В группе женщин с преждевременными родами сопутствующее инфицирование ХГВ (4,8%, n=29) и ХГС (48,5%, n=296) встречается гораздо чаще, чем в группе ВИЧ-инфицированных женщин, родивших в срок (1,4%, n=33 и 29,6%, n=707 соответственно), $p < 0,001$. Достоверных различий в методе родоразрешения не выявлено: большинство ВИЧ-инфицированных беременных были родоразрешены через естественные родовые пути (79,7%), операцией кесарева сечения – каждая пятая (20,3%). Перинатальная передача в группе ВИЧ-инфицированных беременных с родами в срок реализовалась в 1,2% (n=30), а в группе ВИЧ-инфицированных беременных, родивших детей до 37 недель, - в 1,3% (n=8). ВИЧ-инфицированные беременные, родившие в срок, лишь в 1,9% подписывали отказ от новорожденного в родильном доме, среди женщин, родивших преждевременно, доля отказов от новорожденных составила 6,7%, $p < 0,001$.

Табл.4.4.1 – Сравнительная характеристика групп ВИЧ-инфицированных беременных, родивших в срок и преждевременно, n=2999

Показатель	ВИЧ-инфицированные беременные, родившие преждевременно, n=610	ВИЧ-инфицированные беременные, родившие в срок, n=2389	p
Возраст, лет	31,5±4,5	32,3±4,42	<0,001
Доля желанных беременностей, %	88	94,9	<0,001
Парентеральный путь	50,7	25,9	<0,001

инфицирования ВИЧ, %			
Доля женщин, употребляющих наркотические вещества при беременности, %	16,5	3,4	<0,001
Коинфекция ХГС, %	48,5	29,6	<0,001
Коинфекция ХГВ, %	4,8	1,4	<0,001
Доля беременных без наблюдения в ЦС, %	16,4	8	<0,001
Доля беременные без наблюдения в ЦС, %	15	4,9	<0,001
Количество CD4-лимфоцитов исходно при беременности, абс (%)	435,5±256,8 (24,1±9,6%)	492,7±280,2 (26,6±9,5%)	<0,001
Количество CD4-лимфоцитов перед родами, абс (%)	518±284,5 (28,1±12%)	613,8±269,1 (31,3±9,5%)	<0,001
Уровень РНК ВИЧ исходно при беременности, log 10 (копий/мл)	3,36±1,43	3,25±1,41	0,15
Уровень РНК ВИЧ перед родами, log 10 (копий/мл)	1,69±0,6	1,82±0,81	<0,001
Роды через естественные родовые пути, %	69,1	71,1	0,02
Кесарево сечение по акушерским показаниям, %	28,7	25,9	0,03
Кесарево сечение по	2,2	3	0,02

эпидемиологическим показателям, %			
Перинатальная передача ВИЧ, %	1,3	1,26	0,3
Доля отказов от новорожденных в родильных домах, %	6,7	1,9	<0,001

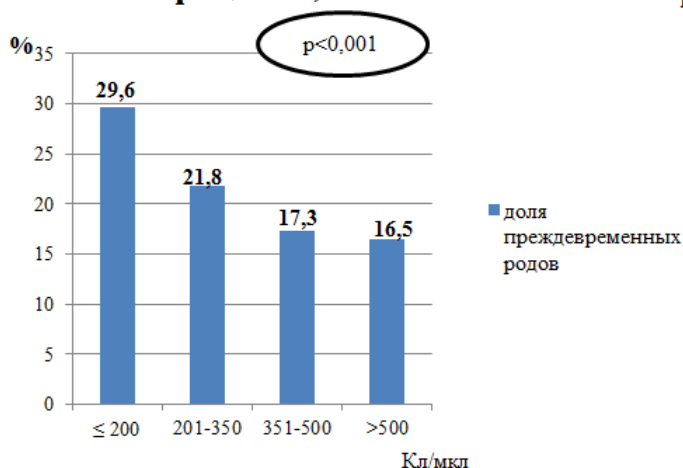
4.5. Влияние исходного при беременности и перед родами уровня РНК ВИЧ и CD4-лимфоцитов на частоту преждевременных родов у ВИЧ-инфицированных беременных.

Проведена оценка частоты преждевременных родов в группах ВИЧ-инфицированных беременных в зависимости от исходного и конечного количества CD4 лимфоцитов.

Данные о начальном количестве CD4-лимфоцитов были известны у 2261 ВИЧ-инфицированной беременной. Из 260 женщин с количеством $CD4 \leq 200$ кл/мкл преждевременно родили 77 (29,6%), из 513 женщин с количеством CD4 201-350 кл/мкл – 112 родили преждевременно (21,8%), из 537 беременных с количеством CD4-лимфоцитов 351-500 кл/мкл – 93 родили преждевременно (17,3%), из 951 беременной с количеством CD4-лимфоцитов >500 кл/мкл – 157 родили преждевременно (16,5%). Данные о количестве CD4-лимфоцитов к моменту родов были известны у 2103 беременной. Из 116 женщин с количеством $CD4 \leq 200$ кл/мкл преждевременно родили 39 (33,3%), из 267 женщин с количеством CD4 201-350 кл/мкл – 69 родили преждевременно (25,8%), из 420 беременных с количеством CD4-лимфоцитов 351-500 кл/мкл – 87 родили преждевременно (20,7%), из 1300 беременных с количеством CD4-лимфоцитов >500 кл/мкл – 171 родили преждевременно (13,2%), рис. 4.5.1. Таким образом, наличие

иммунодефицита любой степени выраженности на протяжении беременности увеличивает риск преждевременных родов. Чем ниже количество CD4-лимфоцитов (как начальных при беременности, так и перед родами), тем выше риск досрочного родоразрешения.

Влияние исходного количества CD4-лимфоцитов, n=2252



Влияние количества CD4-лимфоцитов перед родами, n=2104

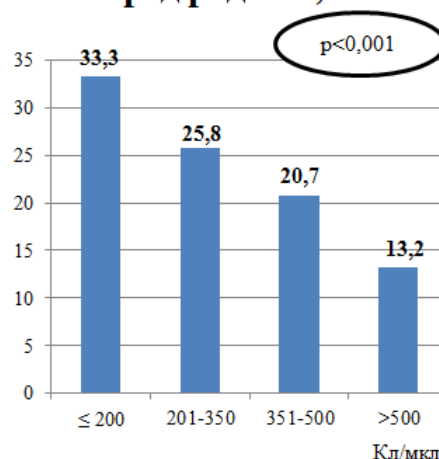
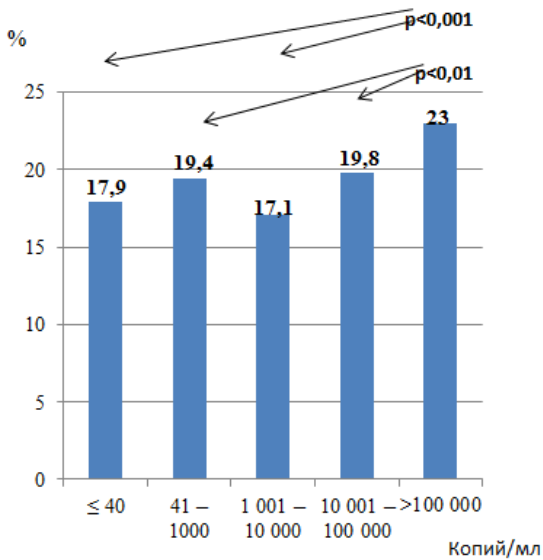


Рис. 4.5.1. Частота преждевременных родов имеет прямую корреляционную зависимость с низким количеством CD4-лейкоцитов.

Данные о начальном уровне РНК ВИЧ были известны у 2466 ВИЧ-инфицированной беременной. Из 717 женщин с уровнем РНК ВИЧ ≤ 40 копий/мл преждевременно родили 128 (17,9%), из 278 женщин с уровнем РНК ВИЧ 41-1000 копий/мл – 54 родили преждевременно (19,4%), из 475 беременных с уровнем РНК ВИЧ 1001-10 000 копий/мл – 81 беременная родила преждевременно (17,1%), из 749 беременной с уровнем РНК ВИЧ от 10 001 до 100 000 копий/мл – 151 родила преждевременно (20,2%), из 247 женщин с исходным при беременности уровнем РНК ВИЧ более 100 000 копий/мл – 58 родили преждевременно (23,5%). Данные о количестве РНК ВИЧ к моменту родов были известны у 2536 беременных. 1936 женщин имели к моменту родов уровень РНК ВИЧ ≤ 40 копий/мл, из них преждевременно родили 332 (17,1%); 488 женщин имели к моменту родов РНК ВИЧ в диапазоне 41-100 копий/мл – преждевременно из них родили 102 (20,9%); Из 51 беременной с уровнем РНК ВИЧ перед родами 1001-10 000 копий/мл – 16 родили преждевременно (31,4%);

45 ВИЧ-инфицированных беременных к моменту родов имели уровень РНК ВИЧ 10 001-100 000 копий/мл – 12 из них родили преждевременно (26,7%); из 16 женщин с уровнем РНК ВИЧ перед родами более 100 000копий/мл – преждевременно родила каждая вторая (43,8%, n=7), рис. 4.5.2.

Исходный уровень ВН



Уровень ВН перед родами

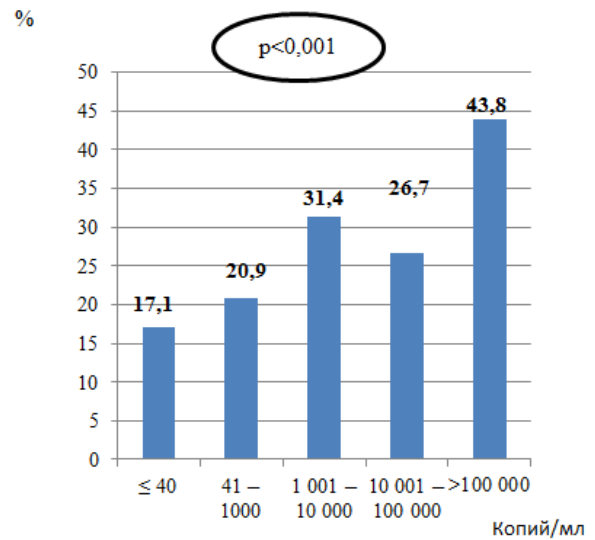


Рис. 4.5.2. Исходный уровень РНК ВИЧ >100 000 копий/мл и определяемый уровень вирусной нагрузки перед родами достоверно увеличивают частоту преждевременных родов.

В ходе анализа мы видим, что в группах ВИЧ-инфицированных беременных с начальным при беременности уровнем РНК ВИЧ и уровнем РНК ВИЧ перед родами не более 1000 копий/мл, риск преждевременных родов достоверно не увеличивался. Значимый рост был выявлен в группе женщин с уровнем РНК ВИЧ более 100 000 копий/мл: если такой уровень фиксировался исходно при беременности, то преждевременно рожала каждая четвертая женщина (23%), а если он сохранялся на протяжении всей беременности, то преждевременно уже рожала каждая вторая (43,8%), рис. 4.5.2.

4.6. Применение расширенной схемы профилактики перинатальной передачи ВИЧ при высоком уровне вирусной нагрузки в крови беременных женщин в третьем триместре

Проведен анализ динамики уровня РНК ВИЧ в крови 84 ВИЧ-инфицированных беременных женщин с высокой или неизвестной на момент начала АРВП вирусной нагрузкой ВИЧ в конце второго и в третьем триместре беременности. Беременным в исследуемой группе была назначена схема АРТ, усиленная четвертым компонентом - препаратом из группы ингибиторов интегразы (ИИ), международное непатентованное название (МНН) - ралтегравир.

Выбор основной трехкомпонентной схемы АРТ определялся клиническими рекомендациями «Применение антиретровирусных препаратов в комплексе мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери ребенку» 2017 года и данными клинико-лабораторных показателей беременных женщин. Схему ZDV/3TC+LPV/r+RAL - получали 64,3% (n=54) беременных, 3TC+ddI+LPV/r+RAL - 17,9% (n=15), TDF+3TC+LPV/r+RAL - 17,9% (n=15).

Средний возраст беременных составил $30 \pm 4,5$ лет (min. - 20 лет, max. - 42 года).

Средний срок постановки беременных женщин на учёт в ЖК составил $16,1 \pm 9,4$ недели (мин. - 2 недели, макс. - 39 недель). Срок постановки женщин на учёт по беременности в ЦС составлял $32 \pm 7,9$ недели (мин. - 6 недель, макс. - 39 недель). Средний срок беременности при назначении расширенной схемы АРТ составил $32,7 \pm 3,6$ недель.

Назначение расширенной схемы АРТ беременным женщинам при сроке беременности 28 недель и более проводилось сразу после забора крови для лабораторного исследования. При наличии данных клинического анализа крови, внесенного в обменную карту беременной, показатели учитывались для выбора схемы лечения.

Основными причинами позднего начала АРТ у беременных с высокой/неизвестной вирусной нагрузкой являлись: отказы от получения

профилактики в первом и втором триместрах беременности, низкая приверженность к наблюдению и приему АРТ, поздняя диагностика ВИЧ-инфекции при беременности. Часть женщин, вставших на диспансерный учет в женские консультации на ранних сроках беременности, не являлись в Центр СПИД в регламентированные сроки по таким причинам как ВИЧ-диссидентство, непринятие диагноза, употребление психоактивных веществ, асоциальный образ жизни.

Большинство беременных женщин в исследуемой группе 71,4% (n=60) инфицировались ВИЧ половым путем, треть пациенток - парентерально.

Акушерский анамнез беременных женщин, получивших расширенную схему АРТ, представлен в таблице 4.6.1.

Табл. – 4.6.1 Акушерский анамнез беременных женщин, получивших расширенную схему АРТ, n=84.

Показатель	M±m	Min, n.	Max, n.
Беременности, n	2,2±2,7	0	13
Роды, n	1,2±1,3	0	6
Медицинские аборты, n	0,8±1,4	0	7
Самопроизвольные прерывания беременности, n	0,18±0,5	0	3

У трети женщин (35%) беременность была первой (n=29), в 65% случаев - повторной (n=55). Во последнем случае среднее число беременностей в анамнезе у ВИЧ-инфицированных беременных составило 2,2±2,7. У 17,9 % женщин беременности в анамнезе заканчивались самопроизвольными прерываниями беременности, в среднем число медицинских абортов в анамнезе - 0,8±1,4.

Длительность инфицирования ВИЧ беременных женщин, включенных в исследование, представлена на рисунке 4.6.1. У подавляющего большинства

женщин диагноз ВИЧ-инфекция был установлен в течение последнего года, в том числе, в исследуемой группе было 16 первобеременных женщин, которым диагноз ВИЧ-инфекция впервые был установлен при данной беременности. Каждая восьмая беременная знала о своем диагнозе от двух до пяти лет (13,1%, n=11), 10,7% (n=9) беременных – от 6 до 10 лет, а 7,2% (n=6) - имели длительность заболевания более 10 лет.

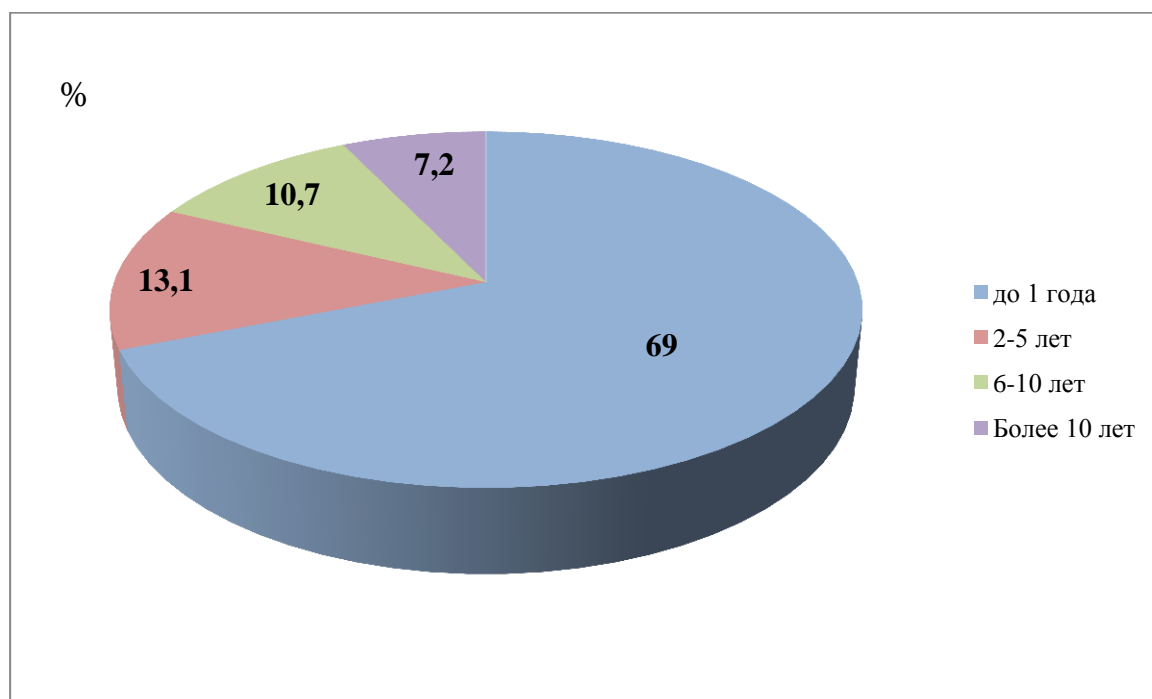


Рисунок 4.6.1. – длительность ВИЧ-инфекции у женщин, получавших расширенную схему АРТ (%), n=84

Средний уровень РНК ВИЧ в крови беременных до назначения расширенной схемы АРТ составлял $115199,7 \pm 227002,4$ коп/мл (мин.–150 копий/мл, макс. – 1 454 975 копий/мл).

Средний срок получения расширенной схемы АРТ составил $3,2 \pm 1,3$ недели (мин. - 7 дней, максимально – 30 дней). Длительность приема назначенной схемы ограничивалась временем от начала приема расширенной схемы профилактики до родов.

Контроль уровня РНК ВИЧ был выполнен у 53 женщин из 84. Среднее время между исследованиями величины вирусной нагрузки составило $17,6 \pm 1,9$

дней (Min.- бдней, Max. – 60 дней). У части женщин (n=31) роды произошли преждевременно, из-за чего контроля уровня РНК ВИЧ не было выполнено. У женщин с высокой вирусной нагрузкой в третьем триместре беременности, получавшим схему АРТ, усиленную ИИ, отмечено достоверное снижение уровня РНК ВИЧ с $115199,7 \pm 227002,4$ коп/мл до $1877,5 \pm 5518$ копий/мл, $p < 0,001$ (рис. 4.6.2.).

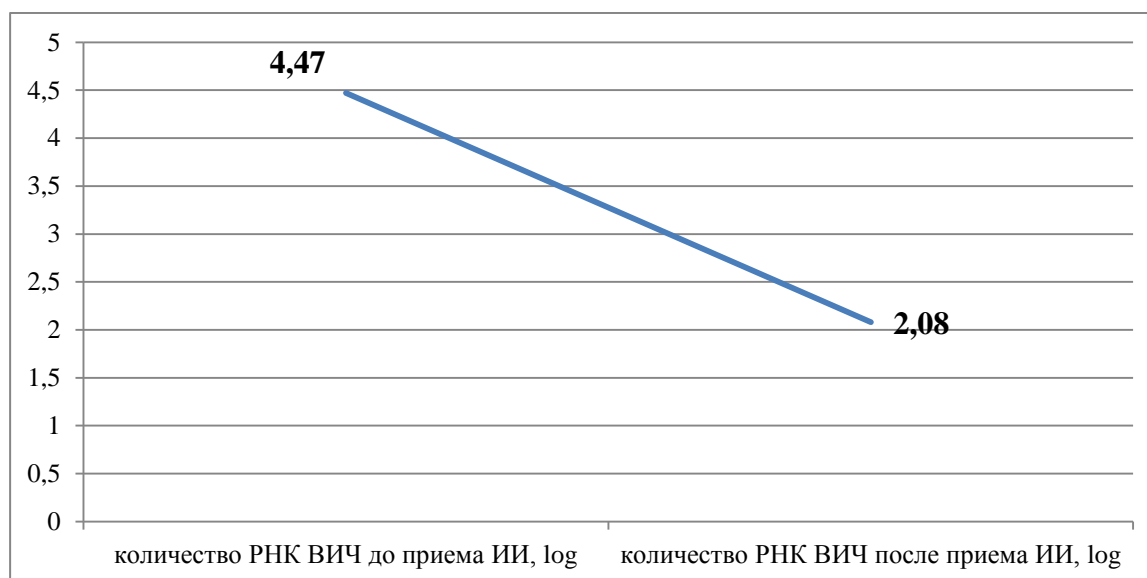


Рис. 4.6.2. - Динамика снижения уровня РНК ВИЧ у беременных с высокой вирусной нагрузкой в третьем триместре беременности, получавшим схему АРТ, усиленную ИИ, n=84 для показателей перед стартом расширенной схемы АРТ и n=53 для контрольных показателей.

При исследовании показателей иммунограммы в динамике выявлено повышение количества CD4-лимфоцитов на фоне приема АРТ. Средние показатели CD4-лимфоцитов до начала приема препарата из группы ингибиторов интегразы $-477 \pm 258,3$ кл/мкл ($28 \pm 10,1\%$), а после приема – $513 \pm 284,4$ кл/мкл ($27 \pm 11,2\%$) ($p < 0,001$).

Средний срок родоразрешения составил $38,5 \pm 2,1$ недель (мин. - 29 недель, макс. - 41 нед.). У большинства женщин роды произошли в срок. Доля преждевременных родов составила $16,7\%$ (n=14).

Способы родоразрешения представлены на рис. 4.6.3. Через естественные родовые пути были родоразрешены 67,9% (n=57) пациенток, операцией кесарево сечение по эпидемиологическим показаниям завершена беременность у 15 женщин (17,8%).

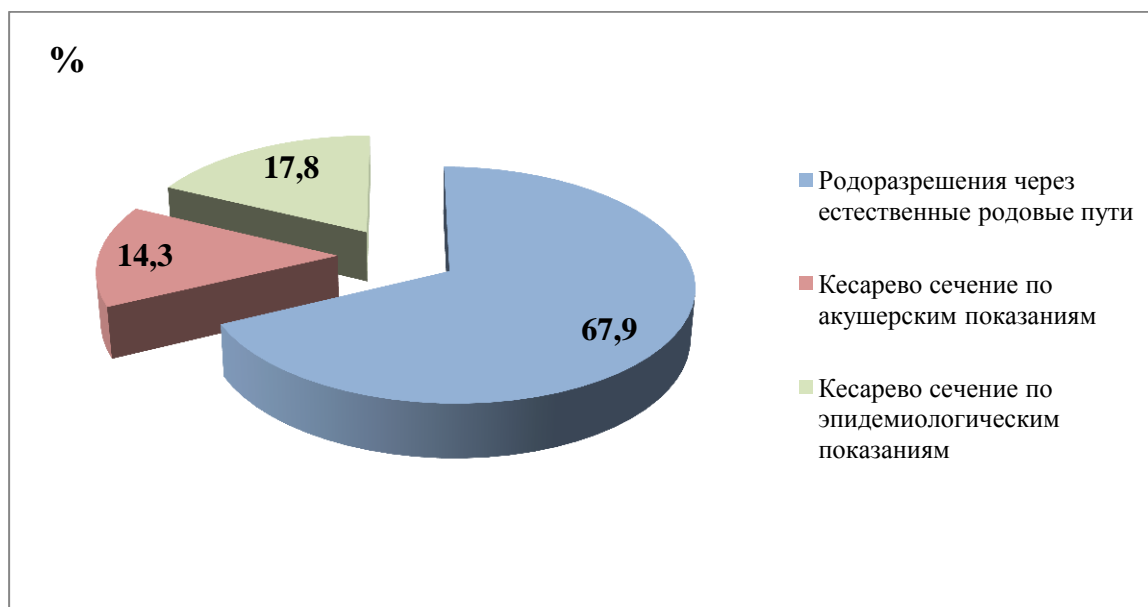


Рисунок 4.6.3. - Способы родоразрешения беременных, получавших расширенную схему АРТ, % (n=84)

Высокая приверженность к расширенной схеме АРТ отмечалась у 77,4% беременных женщин. В оставшейся группе приверженность была неустойчивой или низкой.

Перинатальное инфицирование реализовалось в двух случаях из 84 и составило 2,3 % в данной группе высокого риска.

С целью оценки эффективности расширенной четырехкомпонентной схемы АРТ при беременности проведен сравнительный анализ с группой ВИЧ-инфицированных женщин, начавших лечение в конце второго или в третьем триместре беременности, но получивших стандартную трехкомпонентную схему АРТ.

Группы были сопоставимы по возрасту, путям инфицирования ВИЧ, сроку беременности на момент первой явки в ЦС и началу АРТ, уровню РНК ВИЧ на момент назначения АРТ при беременности, способам и сроку родоразрешения,

частоте преждевременных родов в группах исследования (рис. 4.6.2.). Среди женщин, получавших расширенную схему АРТ, большинство (69%, n=58) были выявлены при текущей беременности, как правило, на поздних сроках, что и послужило причиной позднего начала лечения. В группе ВИЧ-инфицированных беременных, получающих стандартную схему лечения, лишь 70 женщин (53,8%, $p < 0,05$ по сравнению с пациентками, получающими расширенную АРТ) узнали о наличии у них ВИЧ при беременности. Как правило, причинами позднего начала лечения у них послужила неустойчивая приверженность к наблюдению, сомнения в наличии у них ВИЧ, употребление психоактивных веществ. Это отразилось на сроке первой явки в ЦС: в группе беременных срок первой явки в ЖК и ЦС примерно одинаковы ($29,7 \pm 0,8$ и $29,9 \pm 0,8$ соответственно), а в группе, получающих стандартную трехкомпонентную схему, женщины обращались в ЖК в $17,3 \pm 7,2$ недель, а в ЦС значительно позднее - в $24,8 \pm 8,4$ нед. В группе беременных, получающих расширенную схему лечения, контроль вирусной нагрузки с целью оценки эффективности лечения был проведен через $17,6 \pm 1,9$ дней, что меньше, чем в группе беременных, получающих стандартную трехкомпонентную схему лечения ($41,3 \pm 2,4$ дней, $p < 0,001$). Несмотря на это, контрольный уровень РНК ВИЧ у беременных, получавших расширенную схему АРТ был значимо ниже, чем в группе беременных, получавших стандартную схему АРТ ($1877,5 \pm 757,9$ копий/мл и $34784,2 \pm 58613,9$ копий/мл соответственно, $p < 0,001$). Это отразилось на перинатальной передаче ВИЧ. В группе беременных, получавших стандартную трехкомпонентную схему АРТ, реализовали перинатальную передачу 9 женщин (6,9%), что в 3 раза выше, чем группе женщин, получающих расширенную четырехкомпонентную АРТ, $p < 0,001$.

Табл. – 4.6.2. 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
Выявление ВИЧ-инфекции, 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 1 явки при беременности в ЖК (M±m), нед		29,7±0,8	17,3±7,2 *
Средний срок 1 явки при беременности 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 (M±m), дни		17,6±1,9	41,3±2,4***
Контрольный уровень РНК ВИЧ M±m, копий/мл		1877,5±757,9 **	34784,2±58613,9 ***
Неопределяемого уровня достигли к моменту родов, n (%)		23 (20,7)	30 (23,1)

Способ родо-разрешения, n (%)	Через естественные родовые пути	57 (67,9)	88 (67,7)
	Кесарево сечение по акушерским показаниям	12 (14,2)	22 (16,9)
	Кесарево сечение 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

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 позволило снизить уровень вирусной нагрузки на $2,4 \log_{10}$ за 17 дней ($p < 0,001$) и, как следствие, сократить частоту перинатальной передачи ВИЧ до 2,3% в данной группе высокого риска по реализации перинатального заражения. Применение расширенной схемы АРТ у беременных женщин с высокой вирусной нагрузкой в третьем триместре беременности показало высокую эффективность, но не является гарантией рождения здорового ребенка.

4.7. Анализ материнской смертности в популяции ВИЧ-инфицированных беременных

В анализ были включены данные о материнской смертности в Санкт-Петербурге 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 25 году – 5 ВИЧ-инфицированных беременных (35,7%), в 2016 году – 4 ВИЧ-инфицированные

беременные (27,3%), в 2017 год – 2 ВИЧ-инфицированные беременных (16,7%), в 2018 год - 3 ВИЧ-инфицированные беременные (42,9%). Средний возраст ВИЧ-инфицированных беременных, умерших за анализируемый период, составил $30,5 \pm 3,1$ лет. На учете в ЖК при беременности состояли 3 женщины (17,6%), в ЦС при беременности обратились лишь 2 (11,7%). Активными потребителями наркотических веществ являлись 94,1% (n=16) беременные, эти же женщины имели коинфекцию ХГС. Средний срок беременности на момент смерти составил $18,5 \pm 8,3$ недель (min-3 - max 36). Причинами смерти среди ВИЧ-инфицированных беременных явились сепсис (29,4%, n=5), причем 2 из них после криминального аборта, 4 случая генерализованного туберкулеза (23,5%), 3 случая пневмоцистной пневмонии (17,6%), 2 беременных погибли от двусторонней вирусно-бактериальной пневмонии, развившейся на фоне гриппа A/H1N1-swine (11,7%), в 1 случае – ВИЧ-ассоциированный менингоэнцефалит (5,9%), 1 беременная от декомпрессии ХГС на фоне активной наркомании (5,9%) и лишь 1 случай связан с акушерскими причинами (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты). Все пациентки находились в стадии СПИДа и имели СПИД-индикаторные заболевания: кандидоз пищевода, пневмоцистная пневмония, туберкулез, ВИЧ-энцефалит.

Из 17 случаев материнской смертности у ВИЧ-инфицированных женщин за 2014-2018 годы беременность завершились на сроке менее 22 недель у 14 (82,4%), в 2-х из оставшихся случаев беременность завершилась антенатальной гибелью плода. Живым родился 1 ребенок на сроке 35 недель, перинатальной передачи ВИЧ не произошло.

ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПЕРЕДАЧИ ВИЧ

5.1. Сравнительная характеристика ВИЧ-инфицированных беременных женщин, реализовавших и не реализовавших перинатальную передачу ВИЧ

Перинатальная передача ВИЧ является самым значимым показателем течения беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин. В данной главе проведена оценка влияния различных факторов путем сравнения групп женщин, реализовавших перинатальную передачу ВИЧ (группа А) и родивших детей, не инфицированных ВИЧ (группа Б).

Средний возраст на момент беременности ВИЧ-инфицированных женщин в группе А составил $29,6 \pm 6,4$ года. В группе Б женщины вступали в текущую беременность в более старшем возрасте – $32,7 \pm 4,8$ лет, $p < 0,01$ между группами. В группе А 26 (96,3%) женщин сообщили, что у них данная беременность является желанной, в группе Б – 254 (92%), достоверных различий не выявлено.

В группе А о наличии ВИЧ-инфекции 15 женщин узнали до беременности (55,6%), 12 женщин - при постановке на учет в ЖК (44,4%). В группе Б подавляющая доля беременных знала о своем положительном статусе до беременности (81,5%, $n=225$) – $p < 0,01$ по сравнению с группой А, 45 – узнали при беременности (16,3%), 6 женщин – при поступлении в стационар для родоразрешения при проведении быстрого теста со стандартным подтверждением (2,2%).

Подавляющая часть женщин из группы А имела длительность инфицирования ВИЧ < 5 лет (44,4% - до 1 года, 44,4% ($n=12$) – от 1 года до 5 лет. В группе Б длительность инфицирования < 5 лет имели менее половины беременных (19,6% ($n=54$) – до 1 года, 29,9% ($n=77$) – от 1 до 5 лет), $p < 0,001$. Треть женщин из группы Б знали о наличии ВИЧ > 10 лет (29,7%, $n=82$), и каждая

четвертая – от 5 до 10 лет (22,8%, n=63). Достоверные различия между группами выявлены в каждом диапазоне времени инфицирования ($p<0,001$), рис. 5.1.1.

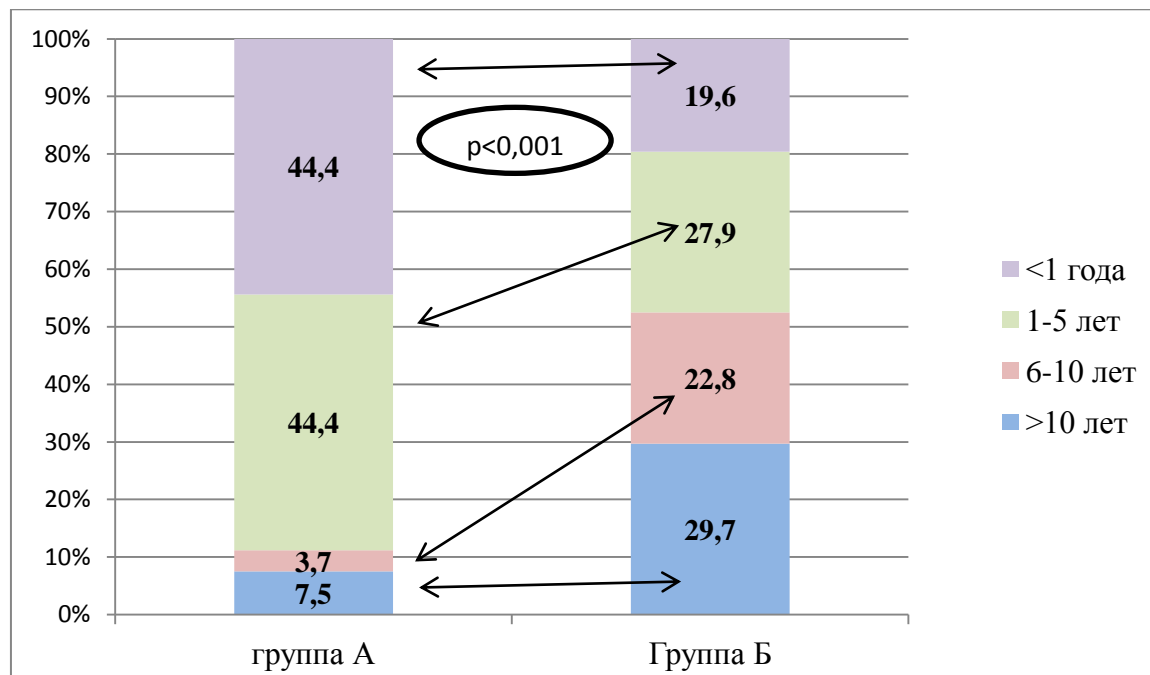


Рисунок 5.1.1 – Длительность ВИЧ-инфицирования у женщин, передавших ВИЧ ребенку перинатально (группа А) и родивших детей, не инфицированных ВИЧ (группа Б), n=303

Достоверных различий при сравнении путей инфицирования ВИЧ в группах не получено: в группе А половым путем были инфицированы 17 женщин (63%), парентеральным – 9 женщин (33,3%), у 1 беременной путь инфицирования не установлен (3,7%). В группе Б половым путем были инфицированы 185 женщин (67%), парентеральным – 83 женщины (30,1%), у 8 беременных путь инфицирования не установлен (2,9%).

Большинство ВИЧ-инфицированных женщин в группах исследования наблюдались в медицинских учреждениях при беременности. В ЖК обращались 85,2% пациенток из группы А (n=23) и 91,3% (n=252) из группы Б. Средний срок беременности при первой явке в группах не отличался и составил $11,5 \pm 5,1$ нед. В Центр СПИД обратилось меньше женщин, чем в ЖК. В группе А встала на учет в ЦС 21 беременная (77,8%), в группе Б – 243 (88%). Достоверные отличия имел срок беременности при первой явке в ЦС: беременные из группы А обращались

на сроке $20,3 \pm 9,6$ недель, что достоверно позже, чем беременные из группы Б ($13,7 \pm 6,6$ недель), $p < 0,001$ (табл.5.1.1.).

Таблица 5.1.1 – Наблюдение ВИЧ-инфицированных женщин в медицинских учреждениях, инфицировавших детей ВИЧ и родивших детей без ВИЧ-инфекции, $n=303$

	Группа А, $n=27$	Группа Б, $n=276$
Доля беременных, наблюдавшихся в ЖК, % (n)	23 (85,2)	252 (91,3)
Средний срок беременности при постановке на Д-учет в ЖК, нед.	$13 \pm 6,2$	$11,4 \pm 4,9$
Доля беременных, наблюдавшихся в ЦС, % (n)	21 (77,8)	243 (88)
Средний срок беременности при постановке на Д-учет в ЦС, нед.	$20,3 \pm 9,6$	$13,7 \pm 6,6$ *

* $p < 0,001$ между группой А и Б

Ранняя явка в ЦС важна для своевременного назначения АРВП при беременности. Сроки начала ХП показаны на рисунке 5.1.2. До беременности начали АРТ 141 женщина из группы Б (65%) и лишь 1 (3,9%) из группы А, $p < 0,001$. Из группы А 9 беременных (33,3%) отказались от приема АРВ-препаратов при беременности, из группы Б – 18 беременные (6,7%), $p < 0,001$. Остальные пациентки принимали ХП при беременности. Средний срок старта в группе А составил $25,1 \pm 8,9$ нед, в группе Б – $17,3 \pm 7,2$ нед, $p < 0,001$, рис 5.1.2

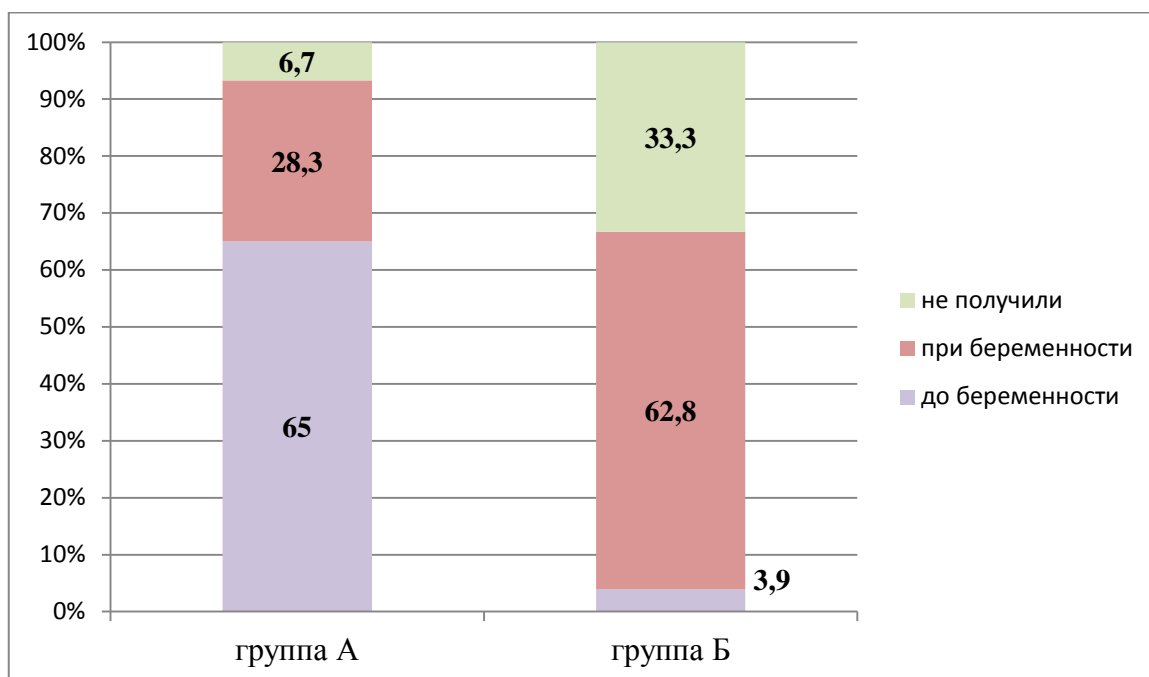


Рис. 5.1.2 – Время начала АРВП ВИЧ-инфицированными беременными по отношению к данной беременности, n=303.

С помощью метода построения классификационных деревьев выявлено пороговое значение срока беременности – 27 недель, старт АРВП после которого увеличивает риск рождения ребенка в 10,88 раз ($p < 0,001$). В группе А начали прием АРВП после 27 недель – 10 женщин (55,6% от получивших АРВП при беременности в данной группе) и только 13 женщин из группы Б (5%), $p < 0,001$.

ВИЧ-инфицированные беременные из группы А имели достоверно более высокие показатели уровня РНК ВИЧ как при постановке на ДУ по беременности, так и перед родами по сравнению с группой Б, $p < 0,001$. Динамика вирусной нагрузки на протяжении беременности в группе А была незначительной, показатели отличаются лишь в 1,5 раза. Тогда как в группе Б женщинам удавалось снизить уровень РНК ВИЧ в 4 раза. Достичь неопределяемого уровня РНК ВИЧ удалось 198 беременным из группы Б (80,2%) и лишь 2 из группы А (7,7%), $p < 0,001$. Показатели иммунограммы в группах исследования также отличаются: в группе А количество CD4-лимфоцитов был достоверно ниже, чем в группе Б, $p < 0,01$. Данные по результатам лабораторного обследования женщин при беременности представлены в таблице 5.1.2.

Табл. 5.1.2 – Показатели уровня РНК ВИЧ и количества CD4-лимфоцитов ВИЧ-инфицированных беременных, передавших ВИЧ своему ребенку и родивших детей, не инфицированных ВИЧ, n=303

Показатель	Группа А	Группа Б	p
CD4-лимфоциты исходно при беременности, кл/мкл	407,3±306,7	543,4±432	<0,01
CD4-лимфоциты исходно при беременности, %	21,4±9,1	26,9±9,6	<0,01
CD4-лимфоциты перед родами, кл/мкл	464,4±358,1	575,8±302,7	<0,01
CD4-лимфоциты 1-й при явке в ЦС, %	22±7,7	29,1±9,7	<0,001
РНК ВИЧ исходно при беременности, копий/мл	177255,3±214066	28013,2±84395,5	<0,001
РНК ВИЧ перед родами, копий/мл	124172±165645,8	7163,4±1370,4	<0,001

В таблице 5.1.3. проведен анализ влияния различных факторов на перинатальную передачу ВИЧ. В группах исследования достоверно увеличивали риск инфицирования плода следующие факторы: наркопотребление при беременности, преждевременное излитие околоплодных вод, безводный промежуток более 4 часов, угрожающая гипоксия плода, хроническая фето-плацентарная недостаточность, $p < 0,05$ для каждого показателя. Частота хронических вирусных гепатитов В и С, ХУГИ, гематологических нарушений, угрозы прерывания беременности, преэклампсии различной степени тяжести, начавшейся гипоксии плода, кровотечений в родах значимо в группах не отличались.

Табл. 5.1.3 – Оценка влияния на перинатальную передачу социальных факторов, осложнений беременности и родов у ВИЧ-инфицированных беременных, передавших ВИЧ своему ребенку и родивших здоровых детей, n=303

Показатель	Группа А	Группа Б	p
ХГВ, n (%)	3 (11,1)	15 (5,4)	0,2
ХГС, n (%)	13 (48,2)	111 (40,2)	0,4
наркомания, n (%)	7 (25,9)	30 (10,9)	<0,05
ХУГИ, n (%)	12 (44,4)	113 (40,9)	0,7
Анемия, n (%)	16 (59,3)	133 (48,2)	0,3
Тромбоцитопения, n (%)	6 (22,2)	78 (28,3)	0,5
Угроза прерывания беременности, n (%)	14 (51,9)	113 (41,1)	0,27
Преэклампсии, n (%)	14 (51,9)	111 (40,2)	0,2
Гестационный сахарный диабет, n (%)	0	28(10,4)	0,08
РИОВ, n (%)	3 (11,1)	29 (10,5)	0,9
ПИОВ, n (%)	4 (14,8)	91 (33)	<0,05
Длительный БП(>4ч), n (%)	20 (74,1)	207 (75)	0,9
Угрожающая гипоксия плода, n (%)	15 (55,6)	96 (34,8)	<0,05
Начавшаяся гипоксия плода, n (%)	1 (3,7)	24 (8,7)	0,4
Кровотечения в родах, n (%)	1 (3,7)	8 (2,9)	0,8
Преждевременные роды, n (%)	7 (25,9)	68 (24,6)	0,9

Большинство беременных из групп исследования были родоразрешены через естественные родовые пути: 70,4% (n=19) из группы А и 63% (n=174) из группы Б). Операции кесарева сечения в группе А в подавляющем большинстве были

выполнены по эпидемиологическим показаниям – 22,2 (n=6) и лишь 2 – по акушерским (7,4%). В группе Б акушерские показания к операции кесарево сечение преобладали над эпидемиологическими (29,7% (n=82) и 7,3% n=20) соответственно, $p<0,01$ между группами А и Б.

Росто-весовые показатели в группах достоверно не отличались. Средний показатель веса новорожденных составил $2905\pm745,8$ гр., рост – $50,7\pm26,3$ см. Оценки по шкале Апгар также значимых отличий не имели – средние значения – $7,2\pm0,97$ на 1-й минуте, $8,2\pm0,8$ на 5-й минуте.

В группе Б все дети были на искусственном вскармливании с рождения, а в группе А, несмотря на проведенные консультации о рисках инфицирования ребенка при грудном вскармливании, рекомендации об отказе от естественного вскармливания, 2 ВИЧ-инфицированные беременные (7,4%) прикладывали своих детей к груди, $p<0,001$ по сравнению с группой Б.

Таким образом, в ходе анализа групп ВИЧ-инфицированных беременных, реализовавших перинатальную передачу ВИЧ и родивших здоровых детей, выявлены достоверные различия по возрасту женщин ($p<0,01$), длительности инфицирования ВИЧ ($p<0,001$), сроку обращения в Центр СПИД ($p<0,001$), сроку начала АРВП ($p<0,001$), уровню РНК ВИЧ и количеству CD4-лимфоцитов при первой явке в Центр СПИД и перед родами ($p<0,001$), доле активной наркомании при беременности ($p<0,05$), доле женщин с излитием околоплодных вод до начала родовой деятельности ($p<0,05$), длительности безводного промежутка более 4 часов ($p<0,05$), частоте угрожающей гипоксии плода ($p<0,05$) и факте грудного вскармливания ($p<0,001$).

5.2. Модель оценки риска рождения ребенка с ВИЧ-инфекцией

Из числа женщин, роды у которых произошли в Санкт-Петербурге за последние 5 лет, в анализ были включены 27 пар мать-ребенок с реализацией перинатальной передачи ВИЧ-инфекции (группа А) и 274 пар мать-ребенок без реализации перинатальной передачи ВИЧ-инфекции (группа Б). Диагноз ВИЧ-

инфекции у ребенка подтверждался путем выявления в крови генного материала ВИЧ (ДНК или РНК).

По результатам анализа было выделено 5 факторов, значимо влияющих на инфицирование плода ВИЧ:

- количество CD4-лимфоцитов перед родами у беременной;
- срок постановки на учет при беременности в Центре СПИД и начало АРТ;
- длительность ВИЧ-инфекции у матери;
- эффективное лечение ВИЧ-инфекции женщиной до наступления беременности;
- уровень РНК ВИЧ в плазме крови беременной перед родами.

Методом построения классификационных деревьев была определена прогностическая значимость факторов и пороговые значения для количественных показателей, увеличивающих риск рождения ребенка с ВИЧ:

- количество CD4-лимфоцитов перед родами у беременной - менее 470 кл/мкл;
- срок гестации при постановке на учет в ЦС и начало АРТ беременной позже 18 недель;
- длительность ВИЧ-инфекции у матери - менее 5 лет;
- уровень РНК ВИЧ в крови у беременной на сроке 34-36 недель больше 1000 копий/мл.

Уровень РНК ВИЧ в крови матери перед родами имел самую высокую прогностическую значимость. Также было получено, что для комплексной оценки риска рождения ребенка с ВИЧ необходимо учитывать 4 возможных уровня ВИЧ: менее 1000 копий/мл, 1 001 – 10 000 копий/мл, 10 001 – 100 000 копий/мл и более 100 000 копий/мл в крови у беременной перед родами.

В таблице 5.2.1. представлены результаты оценки риска рождения ребенка с ВИЧ в соответствии со сформулированными критериями.

Табл. 5.2.1 – Результаты оценки риска рождения ребенка с реализацией перинатальной передачи ВИЧ, n=303

	Группа А		Группа Б		Всего	Отношен ия рисков (ОР)	р
	абс	%	абс	%			
Количество CD4-лимфоцитов в крови у беременной перед родами, кл/мкл							
≥470	7	3,98%	169	96,02%	176		
<470	20	15,75%	107	84,25%	127	4,51	p=0,00039
Всего:	27	8,91%	276	91,09%	303		p=0,00038
Срок беременности на момент постановки на учет в ЦС беременной, нед							
≥18	10	4,46%	214	95,54%	224		
<18	11	27,50%	29	72,50%	40	8,12	p=0,00000
Всего:	21	7,95%	243	92,05%	264		p=0,00002
Длительность инфицирования ВИЧ матери, лет							
< 5	3	2,03%	3	2,03%	148		
≥5	24	15,48%	24	15,48%	155	8,854	p=0,00000
Всего:	27	8,91%	27	8,91%	303		p=0,00002
Факт лечения ВИЧ-инфекции матерью до беременности							
До береме нности	1	0,70%	141	99,30%	142		
При береме нности	25	24,75%	76	75,25%	101	46,384	p=0,00000
Всего:	26	10,70%	217	89,30%	243		p=0,00000
Уровень РНК ВИЧ у беременной на сроке 34-36 недель, копий/мл							
<1000	4	1,67%	235	98,33%	239		
1000- 10000	2	13,33%	13	86,67%	15	9,04	p=0,00000

10001-100000	9	27,27%	24	72,73%	33	22,034	p=0,00000
>100000	12	80,00%	3	20,00%	15	235	
Всего:	27	8,94%	275	91,06%	302		

На рисунке 5.2.1 показано, как соотносятся отношения рисков (ОР) для различных факторов.

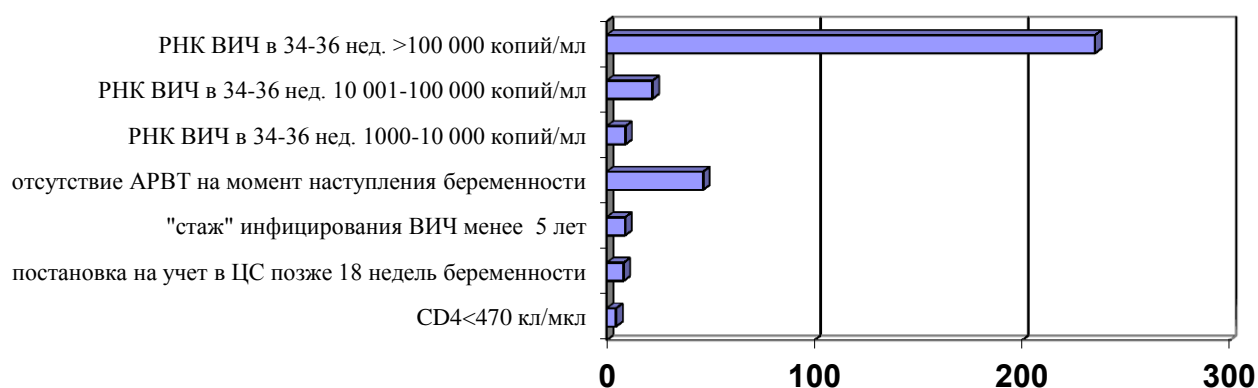


Рис. 5.2.1 - Соотношение ОР перинатальной передачи ВИЧ для различных факторов

На основе суммирования данных факторов риска была разработана модель комплексной оценки риска рождения ребенка с ВИЧ. При этом с учетом значимости РНК ВИЧ для этого показателя мы включили в суммарный балл риска ВИЧ (СБР ВИЧ) три уровня вирусной нагрузки ВИЧ в 34-36 недель беременности.

В таблице 5.2.2. даны значения факторов для формирования СБР ВИЧ.

Таблица 5.2.2. - Значения факторов для формирования суммарного балла риска перинатальной передачи ВИЧ

Фактор	Значения	Балл для СБР ВИЧ
Количество CD4-лимфоцитов, кл/мкл	от 470	0
	менее 470	1

Постановка на учет в ЦС и начало АРТ, нед.	≤ 18 недели	0
	> 18 недели	1
Длительность ВИЧ-инфицирования у матери, лет	> 5 лет	0
	< 5 лет	1
Начало АРТ	До беременности	0
	При беременности	1
Уровень РНК ВИЧ в 34-36 недель перед родами, копий/мл	≤ 1000	0
	1001 – 10 000	1
	10001-100 000	2
	>100 000	3
Итого		Максимум 10

Для новорожденных, не инфицировавшихся ВИЧ, мы получили значения СБР ВИЧ от 0 до 4 (среднее $1,1 \pm 1,1$; медиана 1). Для новорожденных, инфицировавшихся ВИЧ, - от 0 до 7 (среднее $4,9 \pm 1,8$; медиана 5), значимость различий $p < 0,001$.

Для практического использования с помощью метода построения классификационных деревьев определены 3 уровня СБР ВИЧ:

0-1-2 балла – минимальный риск ВИЧ

3-4 балла – повышенный риск

5 и более – значительный риск ВИЧ.

Так как доля новорожденных, инфицировавшихся ВИЧ перинатально, была малочисленной, а в группе здоровых новорожденных доминировали благоприятные уровни факторов, то выделить часто встречающиеся комбинации неблагоприятных факторов не получилось, конкретные комбинации были единичными.

В таблице 5.2.3 показан рост риска рождения ребенка с ВИЧ при различных уровнях СВР ВИЧ.

Таблица 5.2.3 – Нарастание риска перинатальной передачи ВИЧ в зависимости от уровня суммарного балла риска (СВР ВИЧ)

	Группа А		Группа Б		Всего	Отношение рисков	р
СВР 0-1-2	2	1,20%	164	98,80%	166		
СВР 3-4	5	18,52%	22	81,48%	27	18,63636	p=0,0000
СВР >5	13	100,00%	0	0,00%	13	110,4545	p=0,0000
Всего:	20	9,71%	186	90,29%	206		

Для примера расчета рисков перинатальной передачи ВИЧ представлены клинические примеры с реализацией перинатальной передачи ВИЧ и без реализации перинатальной передачи ВИЧ.

Клинический случай 1.

Пациентка Б. 25 лет. Диагноз ВИЧ-инфекции женщине был установлен за 2 года до наступления данной беременности, в ЦС не наблюдалась. Путь инфицирования половой. Данная беременность 3-я, желанная, в анамнезе 2 родов. В ЖК обратилась при сроке беременности 7 недель. Первая явка в ЦС была на сроке беременности 12 недель. Беременная была обследована (РНК ВИЧ-108 628 копий/мл, CD4-лимфоциты 13%, 159 кл/мкл). Назначена АРТ с 12/13 недель беременности препаратами TDF, 3ТС, LPV/r. Наблюдение и лечение при беременности нерегулярное. При обследовании перед родами: РНК ВИЧ-150 872 копии/мл, CD4-лимфоциты - 16%, 211кл/мкл. Роды срочные в 39 недель путем операции кесарево сечение по эпидемиологическим показаниям. АРВП в родах в полном объеме (ZDV внутривенно капельно), новорожденная получала

расширенную схему химиопрофилактики (ZDV, 3TC, NVP). В таблице 5.2.4. представлено формирование суммарного балла риска инфицирования плода ВИЧ для клинического случая 1.

Таблица 5.2.4. - Формирование суммарного балла риска перинатальной передачи ВИЧ в клиническом случае 1.

Фактор	Значения	Балл для СБР ВИЧ
Количество CD4-лимфоцитов, кл/мкл	от 470	
	менее 470	1
Постановка на Д-учет в ЦС, нед.	≤ 18 недели	0
	> 18 недели	
Длительность ВИЧ-инфицирования у матери, лет	> 5 лет	
	< 5 лет	1
Начало АРТ	До беременности	
	При беременности	1
Уровень РНК ВИЧ в 34-36 недель перед родами, копий/мл	≤ 1000	
	1001 – 10 000	
	10001-100 000	
	>100 000	3
Итого		6 баллов

Согласно предложенной нами модели в данном случае имелся повышенный риск перинатальной передачи ВИЧ. На 2-е сутки жизни ребенок был обследован методом ПЦР, была выявлена ДНК ВИЧ – «обнаружено», что говорит об инфицировании плода в антенатальном периоде.

Клинический случай 2.

Пациентка Е., 35 лет, диагноз ВИЧ-инфекции женщине установлен в 2009 году, в ЦС наблюдалась регулярно, с 2017 года получала АРТ (на момент

наступления данной беременности более года). Путь инфицирования половой. Данная беременность 3-я, желанная, в анамнезе 1 роды путем операции кесарево сечение и 1 самопроизвольный выкидыш на сроке 8/9 недель. В ЖК обратилась при сроке беременности 11 недель, в ЦС – в 12 недель беременности. Беременная была обследована (РНК ВИЧ-0 копий/мл, CD4-лимфоциты 29% 803 кл/мкл), консультирована инфекционистом, акушером-гинекологом, рекомендовано продолжить при беременности ранее получаемую схему АРТ (TDF, 3ТС, LPV/r). Наблюдение и лечение при беременности регулярное. При обследовании на сроке 35 недель: РНК ВИЧ- 0 копий/мл, CD4-лимфоциты 32% 765кл/мкл. Роды в 38 недель путем операции кесарево сечение по акушерским показаниям (признаки несостоятельности рубца на матке). АРВП в родах была проведена в полном объеме (ZDV внутривенно капельно), новорожденный получал ZDV в профилактической дозировке 28 дней. В таблице 5.2.5. представлено формирование суммарного балла риска инфицирования плода ВИЧ для клинического случая 2.

Таблица 5.2.5. - Формирование суммарного балла риска перинатальной передачи ВИЧ в клиническом случае 2.

Фактор	Значения	Балл для СБР ВИЧ
Количество CD4-лимфоцитов, кл/мкл	от 470	0
	менее 470	
Постановка на учет в ЦС, нед.	≤ 18 недели	0
	> 18 недели	
Длительность ВИЧ-инфицирования у матери, лет	> 5 лет	0
	< 5 лет	
Начало АРТ	До беременности	0
	При беременности	
Уровень РНК ВИЧ в	≤ 1000	0

34-36 недель перед родами, копий/мл	1001 – 10 000	
	10001-100 000	
	>100 000	
Итого		0 баллов

Согласно предложенной нами модели в данном случае имелся минимальный риск перинатальной передачи ВИЧ. Ребенок был в регламентированные сроки обследован (методом ПЦР и ИФА), перинатальная передача ВИЧ была не реализована, ребенок снят с учета по перинатальному контакту с ВИЧ-инфицированной матерью в возрасте 2 года 4 месяца.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Доля женщин в структуре ВИЧ-инфицированных пациентов в Санкт-Петербурге составляет 41,9%. Восемь из десяти ВИЧ-инфицированных женщин находятся в репродуктивном возрасте. 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 года по 2018 год отмечено увеличение среднего возраста ВИЧ-инфицированных беременных с $30,9 \pm 4,5$ до $33,5 \pm 4,7$ лет соответственно, что совпадает с увеличением среднего возраста беременных в популяции, а также может объясняться увеличением числа повторных родов [62,68]. Отмечено достоверное снижение числа ВИЧ-инфицированных женщин, для которых текущая беременность стала первой и завершилась родами: в 2014 году доля первобеременных составила 21,4% от общего числа родивших, в 2018 году их число снизилось вдвое (9,6%) $p < 0,001$.

Установлен рост полового пути инфицирования ВИЧ у беременных, включенных в исследование: в 2014 году доля полового пути инфицирования составила 56,5%, в 2018 году - 71,4% ($p < 0,001$). Данные, полученные в группе ВИЧ-инфицированных беременных, согласуются с популяционными – преобладание и рост полового пути заражения ВИЧ начиная с 2013 года [34]. Треть беременных были инфицированы при парентеральном употреблении наркотических средств. За время наблюдения за эпидемией ВИЧ в Санкт-Петербурге отмечена тенденция к снижению данного показателя: в 2007 году в городе во время беременности 32,3% ВИЧ-инфицированных женщин употребляли опиаты внутривенно, в 2018 их доля снизилась до 4,8% ($p < 0,001$) [14]. Беременные – потребители инъекционных наркотиков – характеризуются низкой приверженностью к наблюдению и получению АРТ, высоким риском передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку [86]. К оказанию помощи таким пациенткам

привлекаются не только гинекологи и инфекционисты, но и психиатры-наркологи.

Установлено, что 93% беременностей, завершившихся родами у ВИЧ-инфицированных женщин, являются желанными, однако, не всегда запланированными. Большая доля желанных беременностей в данной группе женщин объясняется реализацией программы по планированию семьи у ВИЧ-инфицированных пациентов в Санкт-Петербурге, а также с изменением социального статуса пациенток в связи с вовлечением в эпидемию социально-адаптированных женщин, инфицированных половым путем [29].

Программа по планированию семьи стартовала в Центре СПИД как международный проект по репродуктивному здоровью ВИЧ-инфицированных женщин в 2007 году и продолжается до настоящего времени [83,230]. С 2011 года в рамках городской Территориальной программы «Профилактика ВИЧ-инфекции» после проведенного фармако-экономического обоснования субсидируется закупка современных средств контрацепции для предоставления ВИЧ-инфицированным пациентам после консультирования по планированию семьи. Актуальность программы обусловлена тем, что лишь 50% ВИЧ-инфицированных женщин заинтересованы в наступлении беременности в будущем, таким образом, оставшиеся 50% нуждаются в подборе эффективного метода контрацепции [16,85].

За время наблюдения увеличилась приверженность ВИЧ-инфицированных беременных к диспансерному наблюдению в ЖК и ЦС. Согласно полученным данным средний срок беременности, при котором ВИЧ-инфицированные беременные обращаются в ЖК, составил $11,6 \pm 4,9$ недель. Из 2999 ВИЧ-инфицированных беременных, роды у которых произошли в анализируемый период, 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 родить здорового ребенка. Каждая десятая ВИЧ-инфицированная беременная (9,3%, n=280) встала на учет в ЖК во втором триместре и лишь 1,5% ежегодно (44

за период исследования) – в третьем триместре. Позднее обращение ВИЧ-инфицированных беременных в ЖК может быть связано поздней диагностикой беременности и ВИЧ-инфекции, социальным неблагополучием, активным потреблением психоактивных веществ, и как следствие, отсутствием заинтересованности в рождении ребенка, не инфицированного ВИЧ. Проведенный анализ показал ежегодное 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 ДУ 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 женщин беременность наступила на фоне АРТ 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.

По данным ФКУ «Республиканская клиническая инфекционная больница» МЗ в Российской Федерации охват диспансерным наблюдением ВИЧ-инфицированных женщин при беременности с 2008 по 2018 годы увеличился с 84% в 2008 году до 94% в 2018 году. Авторы указывают, что в 2018 году 90% ВИЧ-инфицированных женщин встали на учет по беременности в ЖК до 24 недель, что сопоставимо с данными нашего исследования. При этом доля беременных, не обратившихся за медицинской помощью в ЖК в 2018 году, в РФ почти в 2 раза выше данного показателя по Санкт-Петербургу: 7% и 4,2% соответственно [55], что обусловлено доступностью медицинской помощи и организацией взаимодействия между ЖК и ЦС в вопросах оказания помощи ВИЧ-инфицированным беременным женщинам в Санкт-Петербурге.

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 ($p < 0,001$). Данная ситуация определяется ежегодным увеличением охвата населения города тестированием на ВИЧ-инфекцию: если в 2014 году было протестировано 761 859 человек (15,1% от населения города), то в 2018 году – 1 618 077 человек, что составило 30,6% от числа всего населения Санкт-Петербурга) [33,34]. Известна прямая корреляция между частотой перинатального инфицирования ВИЧ и диагностикой и лечением ВИЧ-инфекции у женщины до наступления беременности [40,41,42,114,131,146,191]. Установление диагноза ВИЧ-инфекции в первом триместре беременности также является благоприятным и дает возможности для проведения полноценной профилактики перинатальной передачи ВИЧ в регламентированные сроки. Неопределяемый уровень РНК ВИЧ к концу второго – началу третьего триместра беременности обеспечивает низкую вероятность перинатального инфицирования [19,40,41,76,176,140]. Неблагоприятным прогностическим вариантом является инфицирование ВИЧ при беременности, особенно во втором или в третьем триместре. Острая стадия ВИЧ-инфекции характеризуется высокой вирусной нагрузкой ВИЧ и транзиторным уменьшением количества CD4-лимфоцитов, что значительно повышает риск перинатальной передачи [40,41,114,131,173,191].

2014 году лишь каждая шестая ВИЧ-инфицированная женщина вступала в беременность с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ в крови (менее 20–150 копий/мл в зависимости от линейности тест-системы). Данный показатель к 2018 году увеличился в 3 раза и составил 41,9% ($n=194$), $p < 0,001$. Рост доли женщин репродуктивного возраста, получающих АРТ, которые планируют или не исключают беременность, может быть связан с увеличением охватом АРТ согласно международным и национальным рекомендациям: назначение пожизненной антиретровирусной терапии показано всем ВИЧ-инфицированным людям, независимо от их клинического и иммунного статуса, уровня вирусной нагрузки ВИЧ [43,132]. Сократилась доля женщин, не получивших АРВП при беременности с 14,2% ($n=93$) в 2014 году до 8,3% ($n=40$) в 2018, $p < 0,001$).

Частота ко-инфицирования 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% ($p < 0,001$). Уменьшение распространенности хронических вирусных гепатитов связано со снижением доли парентерального пути заражения ВИЧ, как фактора риска инфицирования гепатитами, увеличением доли социально-адаптированных женщин в группе ВИЧ-инфицированных беременных [34,67].

Основной задачей исследования являлось установление влияния уровня РНК ВИЧ и количества CD4-лимфоцитов на частоту акушерской патологии у ВИЧ-инфицированных беременных.

Течение беременности у ВИЧ-инфицированных женщин характеризуется высокой частотой акушерских осложнений, включая гематологическую патологию. Частота анемий у беременных, не инфицированных ВИЧ, составляет от 15% до 50%, в России - в среднем 32% [49]. У ВИЧ-инфицированных беременных анемия встречается в 1,5 раза чаще, чем в популяции [195]. Анемии у ВИЧ-инфицированных женщин связаны с увеличением частоты хронической плацентарной недостаточности, преждевременных родов, слабости родовой деятельности, высокой частотой кровотечений в родах и послеродовом периоде, материнской и младенческой смертности [15,50]. Тромбоцитопении являются одним из факторов риска массивных кровотечений при беременности, в родах и в послеродовом периоде, что является одной из ведущих причин материнской смертности как в России, так и во все мире, а среди ВИЧ-инфицированных беременных - еще и фактором риска перинатальной передачи ВИЧ [31,59].

В проведенном нами исследовании частота анемии в группах ВИЧ-инфицированных беременных с нормальным количеством CD4-лимфоцитов (43,6%) и неопределяемым уровнем РНК ВИЧ (34,6%) была сопоставима с частотой данной патологии у беременных в Санкт-Петербурге (47-51%) и в РФ (32%) [1,49]. Была установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем РНК ВИЧ в крови беременных и частотой анемии: при неопределяемой

вирусной нагрузке анемия была диагностирована у каждой третьей беременной (34,6%, n=38), при ВН >100 000 копий/мл – в два раза чаще (63,9%, n=23, p<0,01). Выявлена обратная корреляционная зависимость между частотой распространения анемии в группах беременных в зависимости от количества CD4-лимфоцитов: от 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). Вероятнее всего это связано с прогрессированием ВИЧ-инфекции. Полученные нами данные согласуются с результатами проведенных ранее исследований. Ученые из Бразилии показали, что высокий уровень РНК ВИЧ и тяжелый иммунодефицит являются факторами риска развития анемии при беременности [139]. В другом исследовании, проведенном Nandlal V. с коллегами на территории ЮАР, авторы также пришли к выводу, что тяжелый иммунодефицит является наиболее значимым фактором развития анемии при беременности, протекающей на фоне ВИЧ-инфекции [187].

Патогенетический механизм развития анемии у ВИЧ-инфицированных беременных нередко сочетает в себе несколько факторов: хроническое воспаление костного мозга, вызванное ВИЧ, наличие оппортунистических инфекций, миелотоксический эффект некоторых антиретровирусных препаратов, входящих в схему АРТ. Последний фактор крайне важен при исходной оценке риска развития анемии у ВИЧ-инфицированных беременных, поскольку в международных и национальных клинических рекомендациях, посвященных профилактике перинатальной передачи ВИЧ, на протяжении многих лет в предпочтительную схему лечения беременных был включен зидовудин - препарат, оказывающий токсическое действие на костный мозг и эритропоэз в частности [41,42,52,114,131,146,191]. Данный препарат применяется с целью быстрого снижения вирусной нагрузки ВИЧ в крови матери, при этом вызывая развитие анемии, особенно у беременных с низким исходным количеством гемоглобина. Анемизация беременных с ВИЧ-инфекцией на фоне применения зидовудина является одной из частых причин замены препарата в схеме лечения на препараты, не обладающие токсическим действием на костный мозг

беременной. Чаще всего этот эффект проявляется в конце второго или в третьем триместре и усугубляется на фоне увеличения объема циркулирующей крови в организме беременной [187]. В нашем исследовании 16,9% ВИЧ-инфицированным беременным потребовалась замена схемы АРТ в связи с прогрессированием анемии.

Развитие анемии на фоне ВИЧ-инфекции также может быть связано с хроническим воспалением в костном мозге, патогенетический механизм которого обусловлен действием провоспалительных цитокинов, под действием которых резко возрастает уровень гепсидина, блокирующим всасывание железа из желудочно-кишечного тракта [26]. Длительное существование воспалительного процесса ведет к формированию железодефицитного гипопролиферативного гемипоза, а также снижает продолжительность жизни эритроцитов [99]. Наличие оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированной беременной усиливает хроническое воспаление, может ускорить формирование анемии или усугубить ее течение [26].

У ВИЧ-инфицированных беременных не исключены и другие факторы риска развития анемии, характерные для пациенток, не инфицированных ВИЧ. В большинстве случаев у беременных диагностируется железодефицитная анемия (до 90% всех случаев), связанная с увеличением потребности в железе или с нарушением обмена железа в организме будущей матери [21]. Осложнять течение анемии могут такие алиментарные факторы как снижение поступления железа с пищей вследствие несбалансированного питания, нарушения всасывания железа в связи с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), рвотой беременных в первом триместре, кровотечениями при предлежании плаценты [49]. Дополнительной причиной прогрессирования анемии может послужить и гиперводемическая гемодилюция [53]. Мерой по снижению частоты анемии у ВИЧ-инфицированных беременных является своевременное назначение АРТ женщинам репродуктивного возраста, планирующим или не исключаящим наступление беременности (не применяющим эффективную контрацепцию). При выборе антиретровирусных препаратов, входящих в схему лечения, следует

отдавать предпочтение препаратам с минимальной токсической активностью, в том числе, на костный мозг.

Тромбоцитопения является вторым после анемии наиболее частым гематологическим осложнением беременности. В популяции она встречается у 5-10% беременных [96]. У ВИЧ-инфицированных пациентов тромбоцитопения является одним из маркеров прогрессирования заболевания [41]. В нашем исследовании тромбоцитопения достоверно чаще выявлялась в группе беременных с количеством CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл, чем в группах без иммунодефицита ($p < 0,01$), 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: 82,1% ($n=69$) были выявлены до беременности и лишь 45 из них (53,6%) получали АРТ. Таким образом, тромбоцитопения у ВИЧ-положительных беременных является маркером прогрессирования заболевания на фоне отсутствия АРТ (48% пациенток с тромбоцитопенией начали лечение только на фоне беременности). Значимое снижение уровня тромбоцитов отмечается при коинфекции ХГС в фазе прогрессирования. Сочетание нескольких хронических инфекций усугубляет замедление роста красного и белого ростков крови [70]. У ВИЧ-инфицированных беременных с тромбоцитопенией, включенных в исследование, 51,1% были коинфицированы ХГС. Снижение количества тромбоцитов может быть обусловлено синдромом гиперспленизма, развившегося на фоне портальной гипертензии из-за длительно текущего патологического процесса в гепатобилиарной системе [5]. Вторичная тромбоцитопения, возникающая на фоне приема антиретровирусных препаратов, обусловлена сниженной выработкой тромбоцитов и ускоренной их деструкцией. Негативное влияние на тромбоцитопоз оказывают антиретровирусные препараты таких групп как нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (зидовудин, ламивудин, фосфазид), которые способны подавлять мегакариоцитарный росток красного костного мозга и снижать выработку тромбоцитов [103, 215]. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования О.А. Adesina, в котором было

выявлено увеличение доли тромбоцитопений у ВИЧ-положительных беременных с уровнем CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл. Авторы связывают это с дисрегуляторным действием ВИЧ на функцию гемопоэтических клеток-предшественников [108]. Мероприятиями, позволяющими снизить частоту тромбоцитопении у ВИЧ-инфицированных пациенток, являются своевременное назначение АРТ, включающее в себя препараты с наименее выраженным токсическим действием на костный мозг, а также - своевременная терапия ХГС на этапе планирования беременности [41,42,52,108,114,131,191].

Одной из частых причин акушерских осложнений является течение беременности на фоне ХУГИ. В этом случае возникает высокий риск прерывания беременности, многоводия, маловодия, возникновения фетоплацентарной недостаточности, врожденных пороков развития плода [38].

В ходе анализа распространения ХУГИ в группе ВИЧ-инфицированных беременных, включенных в исследование, 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). В исследовании Кустовой М.А. также отмечается прямая связь частоты инфекций урогенитального тракта у ВИЧ-инфицированных пациенток с низкой приверженностью к наблюдению и лечению, социальной дезадаптацией, потреблением алкоголя и психоактивных веществ, половыми контактами с несколькими половыми партнерами [54]. Инфекции, передаваемые половым путем, могут приводить не только к увеличению частоты осложнений беременности и родов, но и к увеличению частоты перинатальной передачи ВИЧ

[31]. ХУГИ могут быть причиной хориоамнионита, а также способствовать увеличению вирусной нагрузки ВИЧ в органах малого таза, тем самым увеличивая риски перинатальной передачи ВИЧ. Среди осложнений беременности и родов, протекающих на фоне ХУГИ, чаще встречаются хроническая плацентарная недостаточность, угроза прерывания беременности на различных сроках, нередко приводящая к выкидышам или преждевременным родам, несвоевременному излитию околоплодных вод, хориоамниониту, мертворождению. Ряд инфекций (сифилис, гонорея, цитомегаловирусная инфекция, хламидии) могут привести к формированию пороков развития новорожденного [101].

В структуре материнской смертности ПЭ устойчиво занимает 3-4 место, являясь непосредственной ее причиной в 6,9-17,4% случаев [71]. Данные о распространенности ПЭ у ВИЧ-инфицированных беременных противоречивы. Например, исследователи из США утверждают, что ее распространенность у ВИЧ-инфицированных беременных выше, чем в общей популяции, при этом частота данной патологии не связана со стадией заболевания, получаемой схемой АРТ и сроком ее начала при беременности [176]. Напротив, Wimalasundera R.C. (2002) показал, что частота ПЭ у ВИЧ-инфицированных женщин не отличалась от таковой у неинфицированных беременных (4,2% против 5,6% соответственно) [232]. Влияние уровня РНК ВИЧ и количества CD4-лимфоцитов на частоту ПЭ ранее не изучалось.

В РФ частота ПЭ составляет 12-22% [24]. Данные о частоте ПЭ в популяции ВИЧ-инфицированных беременных отличаются в различных российских исследованиях. В исследовании, проведенном в перинатальном Центре в Новосибирской области, включающем в себя 203 наблюдений у ВИЧ-инфицированных беременных, частота ПЭ составила 14,8% [60], что сопоставимо с популяционным уровнем. В Санкт-Петербурге в исследовании, проведенном в 2013 году и включающем анализ 1483 медицинских карт ВИЧ-инфицированных беременных, авторы указывают на высокую частоту ПЭ в данной группе пациенток - 27,5% [63]. Данные нашего исследования сопоставимы с

результатами последней работы - частота ПЭ у ВИЧ-инфицированных беременных составила 29,4% и была выше популяционной в 2,5 раза.

Особенности патогенеза ПЭ у ВИЧ-инфицированных беременных в настоящее время недостаточно изучен. Kalk E с соавторами пришли к выводу, что ПЭ и другие гипертензивные расстройства на фоне беременности, могут возникать в результате иммуноопосредованного нарушения плацентации [170]. Также в качестве причины развития ПЭ выделяют снижение скорости миграции трофобласта, сохранение маточными сосудами такой же структуры, как в отсутствие беременности, вследствие чего быстро развивается явление эндотелиоза [37]. В нашем исследовании не получено данных о наличии связи между уровнем РНК ВИЧ и количеством CD4-лимфоцитов и частотой ПЭ.

По оценкам Международного фонда диабета, каждая седьмая беременность в мире осложняется ГСД [164]. В РФ данный показатель равен 4,5-7% [22]. В Санкт-Петербурге в 2018 году ГСД был выявлен у 11,7% беременных. Согласно результатам нашего исследования частота ГСД у ВИЧ-инфицированных беременных сопоставима с популяционным - 9,2% и корреляции с уровнем РНК ВИЧ и количеством CD4-лимфоцитов выявлено не было.

По данным литературы ранее были опубликованы данные об увеличении риска формирования инсулинорезистентности на фоне приема препаратов из групп ингибиторов протеазы и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы у беременных [227]. В систематическом обзоре сделан вывод о недостаточности данных, подтверждающих наличие связи между ВИЧ и ГСД, даны рекомендации о важности проведения долгосрочных когортных исследований по изучению ГСД у ВИЧ-инфицированных женщин [211].

В ходе исследования был проведен анализ частоты хронической внутриутробной гипоксии плода. Данная патология связана с такими заболеваниями матери как анемия, ГСД, инфекционные поражения урогенитального тракта. С учетом увеличения частоты данных патологических состояний в группе ВИЧ-инфицированных беременных с высоким уровнем РНК ВИЧ и наличием иммунодефицита, закономерна и широкая распространенность

гипоксии в данных группах беременных [31]. По данным нашего исследования выявлена прямая корреляция с уровнем вирусемии 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 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)). Беременность, протекающая на фоне хронической гипоксии, чаще сопровождается преждевременными родами, увеличением частоты осложнений течения родов, требующих дополнительных медицинских вмешательств (наложение акушерских щипцов, вакуум-экстрактора, экстренного оперативного родоразрешения), а также рождением детей с массой тела, не соответствующей гестационному возрасту [78]

Согласно международным исследованиям, ВИЧ-инфицированные беременные входят в группу риска по ПР [63,72,104,200]. В Санкт-Петербурге частота ПР в 2014-2018 годах составила у женщин без ВИЧ-инфекции 4,2% [45,104]. У пациенток с ВИЧ-инфекцией частота данной патологии составляла 23-35% [52, 63].

В нашем исследовании отмечается тенденция к снижению доли ПР у ВИЧ-инфицированных пациенток: если в 2014 году доля ПР составила 22,5%, то к 2018 году ее удалось снизить до 17,9%, что связано с ростом желанных беременностей, увеличением доли беременных с перинатальным наблюдением (2014 г. – 14,2% (n=93), 2018г. – 8,3% (n=40), $p < 0,001$), снижением частоты парентерального пути инфицирования ВИЧ среди беременных ($p < 0,01$), активного потребления наркотических веществ при беременности ($p < 0,01$) и коинфекции ХГС (с 41,6% в 2014 году до 33,4% в 2018 году ($p < 0,001$)). Однако, доля ПР у ВИЧ-инфицированных женщин превышает популяционный показатель в 4 раза. Одной из причин может быть непосредственное поражение последа ВИЧ: обширные зоны тромбозов и инфарктов в плаценте, как следствие ВИЧ-

ассоциированной активации коагуляции с повышенным отложением фибриноидов, атрофия терминальных ворсинок, разрушение слоя синцитиотрофобластов в плаценте из-за ВИЧ-индуцированных, опосредованных цитокинами воспалительных реакций [135,136,168,190]. Цитокиновые реакции обусловлены хроническим ВИЧ-индуцированным воспалением в организме матери: при прогрессировании заболевания, сопровождающимся активной репликацией вируса и угнетением иммунитета, активизируется воспалительный ответ в виде повышенной продукции провоспалительных цитокинов, мишенью которых у беременной является фето-плацентарный комплекс. Таким образом, цитокины, основной ролью которых является борьба с инфекционным агентом, сами могут вызвать разрушение плацентарной ткани. Усиленная продукция провоспалительных цитокинов может способствовать преждевременному разрыву плодовых оболочек и стимуляции сократительной деятельности миометрия, что в свою очередь, приводит к преждевременным родам [157,203]. Согласно данной теории, высокий уровень РНК ВИЧ при прогрессировании заболевания на фоне отсутствия или позднем начале антиретровирусной терапии, неуклонное снижение количества CD4-лимфоцитов, стимулирует воспалительный ответ в организме матери, провоцируя преждевременные роды. Данные изменения в нашем исследовании выявлены при определяемом уровне РНК ВИЧ в крови у беременной. Уровень вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных беременных имеет прямую корреляционную зависимость с частотой ПР: у пациенток с уровнем РНК ВИЧ >100 000 копий/мл частота ПР достигла 23%, а у пациенток с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ – 17,9% ($p < 0,001$).

Более высокая частота ПР у ВИЧ-инфицированных женщин по сравнению с популяционным связана не только с уровнем РНК ВИЧ в крови матери, но и с количеством CD4-лимфоцитов, которое является стандартным общепринятым показателем для оценки состояния иммунитета и степени прогрессирования ВИЧ-инфекции [87]. В ходе нашего исследования получены доказательства того, что ВИЧ-инфицированные беременные с иммунодефицитом различной степени тяжести больше подвержены риску ПР, чем ВИЧ-инфицированные беременные

без иммунодефицита. В группе беременных с тяжелым иммунодефицитом преждевременно родила каждая третья женщина (29,6%), а в группе с выраженным – каждая пятая (21,8%), $p < 0,001$ по сравнению с ВИЧ-положительными беременными без иммунодефицита (16,5%).

Однако, даже в группе ВИЧ-инфицированных женщин, длительно получающих АРТ с достижением неопределяемой вирусной нагрузки ВИЧ, частота ПР выше популяционного. Так, по полученным нами данным, частота ПР у ВИЧ-инфицированных женщин, начавших лечение на этапе планирования беременности, составила 17,9%. Это может быть связано с токсическими эффектами некоторых антиретровирусных препаратов. В настоящее время однозначных выводов по влиянию антиретровирусных препаратов на частоту ПР не получено. В ряде исследований было показано увеличение риска ПР у ВИЧ-инфицированных женщин, в схему АРТ которых входили препараты из группы ингибиторов протеазы (ИП) до беременности или в первом триместре [210,229]. Согласно данным других исследований подобного влияния ИП на частоту преждевременных родов не выявлено [126,213]. До 2021 года препараты из группы ИП входили в предпочтительную схему лечения беременных женщин согласно национальным клиническим рекомендациям и широко применялись для профилактики перинатальной передачи ВИЧ [42]. По данным нашего исследования, в группе ВИЧ-инфицированных женщин, родивших в срок, ИП были включены в схему в 88,6% случаев (из них 26,9% начали лечение до беременности), а в группе с ПР – в 82,6% (из них 27% начали лечение до беременности). На основании этого можно сделать вывод, что достоверных данных о влиянии ИП на частоту преждевременных родов у ВИЧ-инфицированных беременных нами не получено. Однако в новых клинических рекомендациях по лечению ВИЧ-инфекции у взрослых беременные женщины отнесены к особой группе пациенток, им рекомендовано назначение препаратов из группы ИИ, которые по сравнению с ИП обладают меньшей токсичностью и не влияют на частоту ПР в данной группе женщин.

В исследовании PROMISE, опубликованном в 2016 году, представлены данные о повышенном риске ПР у ВИЧ-инфицированных беременных, получающих в схеме АРТ тенофовир дизопроксилфумарат (TDF) [151]. В России данный препарат входит в предпочтительную схему лечения [42]. Его получили 90 беременных (14,8%) из группы женщин, родивших преждевременно, и 334 беременные (14%) – из группы, родивших в срок. Поскольку достоверного влияния тенофовира на риск ПР в популяции ВИЧ-инфицированных пациенток не выявлено, можно предположить, что имеет роль сочетание нескольких факторов: комбинация с другими антиретровирусными препаратами, время начала лечения по отношению к зачатию.

При анализе времени начала АРТ по отношению к наступлению беременности в группах ВИЧ-инфицированных беременных, родивших преждевременно и в срок, данные были сопоставимы. До беременности начали лечение 655 женщин (27,4%) в группе срочных родов и 152 женщины (24,9%) с ПР, АРТ начали при беременности 1571 пациенток (65,8%) из группы с родами в срок и 60,9% (n=372) с ПР.

Основываясь на полученных нами данных, выраженные преимущества антиретровирусной профилактики в элиминации риска передачи инфекции от матери ребенку намного перевешивают возможные потенциальные побочные эффекты, в частности риск ПР. Тем не менее, необходимо дальнейшее изучение причин ПР, включая поиск оптимальных препаратов для профилактики перинатальной передачи ВИЧ при беременности, так как данная акушерская патология сама по себе увеличивает частоту вертикального заражения за счет определяемой вирусной нагрузки у ряда пациенток при недоношенном сроке беременности и незрелости желудочно-кишечного тракта новорожденного, рожденного преждевременно. Последний фактор определяет снижение защитной функции желудочно-кишечного тракта в отношении инфицирования новорожденного, имевшего непосредственный контакт с биологическими жидкостями матери, у которой определяется вирусная нагрузка ВИЧ [31].

Таким образом, анализ различных факторов риска ПР у ВИЧ-инфицированных беременных в нашем исследовании показал, что наиболее значимыми являются высокий уровень РНК ВИЧ в крови и низкое количество CD4-лимфоцитов, как факторов прогрессирования ВИЧ-инфекции. Своевременное назначение АРТ всем ВИЧ-инфицированным женщинам, как минимум, на этапе планирования беременности независимо от вирусной нагрузки, количества CD4-лимфоцитов, наличия или отсутствия оппортунистических инфекций, позволит существенно снизить воздействие вируса на фето-плацентарный комплекс и уменьшит частоту ПР.

Как было ранее указано, в ходе многочисленных исследований установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем вирусной нагрузки ВИЧ и частотой перинатальной передачи вируса [29,42,48,65,84,137,149]. Известно, что риск инфицирования плода сохраняется на протяжении всей беременности у ВИЧ-инфицированных женщин, не получающих АРТ, и возрастает по мере увеличения срока гестации и в родах. При начале приема антиретровирусных препаратов в конце второго триместра беременности частота перинатальной передачи составляет 3,9%, в начале третьего триместра – 4,4%, при сроке беременности 33 недели – 9,4% [55,185]. Поэтому крайне важно достичь неопределяемого уровня РНК ВИЧ в крови у беременной не позднее середины второго триместра путем своевременного назначения комбинации антиретровирусных препаратов.

С учетом высокой частоты ПР у ВИЧ-серопозитивных женщин для специалистов, работающих с данной группой пациенток, встает сложная задача – быстро снизить количество вируса в крови у беременных с определяемым уровнем РНК ВИЧ во втором-третьем триместрах и тем самым постараться уменьшить вероятность инфицирования плода/новорожденного.

В 2007 году Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) был одобрен первый препарат из группы ингибиторов интегразы – ралтегравир (RAL). В 2015 году данный препарат был включен в перечень приоритетных схем АРТ при беременности в США, а в 2017

году – в Европе [152]. В Российской Федерации данный препарат при беременности стал использоваться с 2015 года согласно действующим клиническим рекомендациям при наличии высокой вирусной нагрузки (>100 тыс. коп/мл) после 32 недель гестации [36]. В настоящее время препарат входит в состав приоритетных схем для назначения при беременности как в национальных, так и зарубежных протоколах [41,146]. D.H. Watts оценил медианные концентрации данного препарата в крови матери при родах и в пуповинной крови, им было получено соотношение 1:5 соответственно, что позволяло сделать вывод о высокой проницаемости препарата через плацентарный барьер. Высокий уровень плацентарного переноса предполагает, что RAL может обеспечить доконтактную профилактику ВИЧ у плода до и во время родов [228]. Кроме того, в исследовании L.J. Else также продемонстрировано быстрое и эффективное накопление препарата в цервикаловгинальном секрете ВИЧ-инфицированных беременных, что дополнительно способствует снижению риска перинатальной передачи ВИЧ [144].

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. 150 копий/мл – max. – 1454975 копий/мл). Контроль вирусологической эффективности АРТ 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 АРВП 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 ($94410 \pm 138940,7$ копий/мл в группе сравнения) и срокам беременности при начале лечения ($31,6 \pm 2,6$ недель в группе сравнения). Контроль РНК ВИЧ в группе контроля был проведен через $41,3 \pm 2,4$ дня, однако снизить вирусную нагрузку ВИЧ в данной группе беременных удалось лишь в 3 раза ($34784,2 \pm 58613,9$), 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, $p < 0,001$.

Полученные нами данные согласуются с результатами проведенных ранее исследований [90,177,189]. В каждом из них было доказано преимущество назначения расширенной четырехкомпонентной схемы АРТ, включающее ИИ с целью быстрого снижения уровня РНК ВИЧ и, как следствие, риска перинатальной передачи ВИЧ.

Таким образом, в результате нашего исследования подтверждена высокая эффективность применения расширенной схемы АРВП с применением ИИ, начатой в конце второго или в начале третьего триместра с целью снижения частоты перинатальной передачи в группе беременных высокого риска по данному показателю.

Внедрение в клиническую практику высокоэффективной трехкомпонентной АРТ, уменьшение сроков гестации при начале профилактики беременным позволило не только оптимизировать течение ВИЧ-инфекции, но и приблизиться к элиминации перинатальной передачи вируса. На протяжении наблюдения за эпидемией было проведено множество исследований с целью выявления факторов, определяющих частоту передачи ВИЧ от матери к плоду [31,81,142,153,175,183,189]. Основу мероприятий по профилактике перинатального инфицирования ВИЧ составляют рутинное тестирование на ВИЧ-инфекцию всех беременных и их половых партнеров, раннее начало трехкомпонентной АРТ будущим матерям, родоразрешение путем операции

планового кесарева сечения в 38 недель беременности в случае уровня РНК ВИЧ в крови у матери более 1000 коп/мл и отказ от грудного вскармливания.

С целью выявления ведущих факторов риска перинатальной передачи ВИЧ были отобраны 303 карты пар мать-ребенок, из них 27 – с реализацией перинатальной передачи ВИЧ и 276 – без реализации перинатальной передачи ВИЧ. Согласно результатам многофакторного анализа были определены наиболее значимые предикторы перинатальной передачи ВИЧ. Ими явились: определяемый уровень РНК ВИЧ в крови матери как при постановке на диспансерный учет в ЦС, так и перед родами ($p < 0,001$), длительность инфицирования ВИЧ матери более 5 лет ($p < 0,001$), наличие иммунодефицита у беременной ($p < 0,001$), старт АРТ после 27 недель беременности ($p < 0,001$), активное употребление женщиной наркотических веществ при беременности, что снижает приверженность к наблюдению и лечению ($p < 0,05$), увеличение безводного промежутка более 4 часов ($p < 0,05$), наличие хронической внутриутробной гипоксии плода ($p < 0,05$), а также факт грудного вскармливания ($p < 0,001$). Далее нами было выделено 5 факторов, наиболее значимо влияющих на риск инфицирования плода: количество CD4-лимфоцитов перед родами у беременной (менее 470 кл/мкл), срок постановки на учет при беременности в Центре СПИД (позднее 18 недель беременности), длительность ВИЧ-инфекции у матери (менее 5 лет), отсутствие лечения ВИЧ-инфекции женщиной до наступления беременности антиретровирусными препаратами, высокий уровень РНК ВИЧ в плазме крови беременной перед родами (> 10000 копий/мл).

Самым значимым фактором перинатальной передачи ВИЧ является уровень РНК ВИЧ в крови матери при сроке беременности 34-36 недель, что согласуется с данными, полученными другими исследователями в данной области [31,81,153,158,175,185,206]. Прямую корреляцию между уровнем РНК ВИЧ матери и частотой перинатальной передачи ВИЧ выявили в результате исследования, проведенного CDC в 1985 году. Были опубликованы данные о том, что 76% детей с подтвержденным ВИЧ-положительным статусом имели общий фактор инфицирования – ВИЧ-инфицированную или находящуюся в группе

риска инфицирования мать [201]. Впоследствии каждое исследование, направленное на изучение причин перинатального инфицирования, подтверждало этот факт. В статье Garcia P.M., опубликованной в 1999 году и включающей 552 ВИЧ-положительных беременных, получавших монотерапию зидовудином, представлены данные о рисках инфицирования плода при различных уровнях РНК ВИЧ в крови матери перед родами. При вирусной нагрузке менее 1000 копий/мл перинатальной передачи ВИЧ не происходило, при уровне 1000-10 000 копий/мл – перинатальная передача составила 16,6%, при уровне 10 000-50 000 копий – 21,3%, при уровне 50 000- 100 000 копий/мл – 40,6%, а при уровне более 100 000 копий – 63,3% [153]. По мере внедрения в практику трехкомпонентной АРТ, была подтверждена ведущая роль уровня РНК ВИЧ в крови у матери на частоту перинатальной передачи ВИЧ. Было установлено, что риск перинатальной передачи ВИЧ увеличивается от 2 до 3,5 раз при каждом увеличении РНК ВИЧ в крови у матери на 1 логарифм [155].

Количество CD4-лейкоцитов, являющееся фактором риска перинатальной передачи, в нашем исследовании составило менее 470 кл/мкл. Полученные нами данные не совпадают с представленными ранее результатами ряда исследований. Многие авторы сходятся во мнении, что лишь тяжелый (<200 кл/мкл) и выраженный иммунодефицит (200-350 кл/мкл) у ВИЧ-положительной беременной может увеличивать риск инфицирования плода, а также послужить предиктором материнской и младенческой смертности [79,143,171]. По данным нашего исследования иммунодефицит любой степени выраженности может увеличивать риск рождения ребенка с ВИЧ-инфекцией.

Назначение всем ВИЧ-инфицированным женщинам репродуктивного возраста, планирующим или не исключаящим беременность, не использующим эффективного метода контрацепции, позволит существенно снизить риск инфицирования плода. Те женщины, у которых ВИЧ-инфекция выявлена в период беременности, должны быть незамедлительно направлены в Центр СПИД. Раннее обращение в Центр СПИД ВИЧ-инфицированных беременных позволит своевременно начать АРВП, быстро и эффективно снизить уровень РНК ВИЧ, тем

самым уменьшить риск инфицирования плода. В нашем исследовании риск перинатального инфицирования плода значимо увеличивался при первой явке в Центр СПИД и начале АРВП после 18 недель.

Немаловажную роль играет и длительность инфицирования ВИЧ беременной женщиной. Согласно полученным нами данным, «стаж» заболевания менее 5 лет является фактором риска перинатальной передачи ВИЧ, что связано с отсроченным началом АРТ из-за отсутствия адаптации к диагнозу у пациентки, стрессом от выявления у нее ВИЧ-инфекции. Как правило, длительность заболевания до 5 лет не связана со значимым иммунодефицитом, поэтому женщины стараются отложить начало пожизненной АРТ.

Среди акушерских факторов, значимо влияющих на увеличение риска передачи ВИЧ от матери к ребенку, относится увеличение длительности безводного промежутка более 4 часов. В ряде исследований авторы показали, что при уровне РНК ВИЧ перед родами <1000 копий/мл у ВИЧ-инфицированных женщин, получающих АРТ, длительность безводного промежутка более 4 часов не являлась фактором риска перинатальной передачи ВИЧ [25,66]. По данным другого исследования только уровень вирусной нагрузки ВИЧ >10000 копий/мл был независимым фактором риска перинатальной передачи [133].

Таким образом, в ходе исследования нами были выделены наиболее значимые факторы риска перинатальной передачи ВИЧ: уровень CD4-лимфоцитов у матери менее 470 кл/мкл (ОР – 4,51), срок обращения беременной в Центр СПИД и начало АРВП/Т позднее 18 недель гестации (ОР – 8,12), длительность инфицирования менее 5 лет (ОР – 8,85), отсутствие антиретровирусной терапии на этапе планирования беременности (ОР – 46,38) и уровень РНК ВИЧ в плазме беременной на сроке 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.

Применяя данную, впервые предложенную модель оценки риска перинатальной передачи ВИЧ, врач сможет оптимизировать тактику ведения пациентки с учетом имеющихся рисков и снизить вероятность инфицирования плода и новорожденного.

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 ≤ 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 тромбоцитопении, 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 вероятности заражения плода и новорожденного.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРВП – антиретровирусная профилактика

АРТ – антиретровирусная терапия

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВН – вирусная нагрузка

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ДУ - диспансерный учет

ЖК – женская консультация

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айрапетян М.С., Авалян В.А., Татарова Н.А. Железодефицитная анемия как фактор риска преждевременных родов // Эффективная фармакотерапия. - 2019. - Т.15. - № 32. - С. 8–10.
2. Алехина А.Г., Блесманович А.Е. Петров Ю.А. Беременность, роды и состояние плода и новорожденного у матерей с ВИЧ-инфекцией // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 3.
3. Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г. Громько Г.Л. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение: учебное пособие. – СПб. – ООО «Издательство Н-Л». – 2001. – С.32.
4. Афолина Л.Ю., Воронин Е.Е., Фомин Ю.А., Юрин О.Г., Козырина Н.В., Покровский В.В., Коннов Д.С. Клинические рекомендации по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку. М.: ЮНИСЕФ, 2009.
5. Бакулин И. Г., Шарабанов А. С., Моляренко Е. В., Яковлева Е. В. Тромбоцитопении у больных хроническим гепатитом с // ЭиКГ. - 2010. - №5. – С.52-60.
6. Барлетт Д., Галлант Д. Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2009-2010. М.: Р.Валент. - 2010. – 490с.
7. Белоконева Т.С., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Агафонова О.В. Ретроспективный анализ течения беременности и ее исходов у женщин с ВИЧ-инфекцией // Таврический медико-биологический вестник. - 21 (2-2). - 2018. – С. 14-19.
8. Белопольская М.А. Особенности течения беременности, родов и состояние новорожденных у женщин с хроническим вирусным гепатитом С и ВИЧ-инфекцией: автореф. Дис. канд. мед.наук. – Москва,- 2003. – 116с.
9. Белопольская М.А., Аврутин В.Ю., Останкова Ю.В., Дмитриева М.И., Рукояткина Е.А., Дмитриев А.В., Калинина О.В. Распространенность и

- генетические варианты вирусного гепатита В у беременных женщин // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2017. - № 9(4). - С. 55-64.
10. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Тэфнанц Н.А., Каспарова А.Э. Морфофункциональные изменения в плаценте у пациенток с ВИЧ при вирусном поражении детей инфекцией // Вестник Новгородского государственного университета. – 2018. – 6 (112). – С 4-8.
 11. Беляков Н.А., Рассохин В.В. Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции. Часть 1. Основы проблемы. – СПб:Балтийский медицинский образовательный центр. – 2018. – С. 75-78.
 12. Болотских В. М. Преждевременное излитие околоплодных вод при доношенной беременности: прогнозирование, патогенез, тактика ведения беременности и родов // Ж. акуш. и жен.болезн.. - 2013. - №6. – 12-18.
 13. Булеков И.С. Работа с наркопотребителями // Вирус иммунодефицита человека – медико-социальная помощь. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр. – 2011. – С.233-244.
 14. Булеков И.С., Крупицкий Е.М. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности буторфанола при купировании опиоидного абстинентного синдрома у ВИЧ-инфицированных беременных // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. - 2008. - № 1. - С. 36–39.
 15. Вартанов В. Я., Кругова Л. В., Шифман Е. М. Нарушения гемостаза у ВИЧ-инфицированных беременных на фоне химиопрофилактики антиретровирусными препаратами и пути их коррекции // Анестезиология и реаниматология. - 2012. - №6. – С.13-17.
 16. Вартапетова Н.В., Карпушкина А.В. Репродуктивное здоровье ВИЧ-инфицированных женщин. Руководство по оказанию комплексной медицинской помощи женщинам с ВИЧ-инфекцией. – М. – 2006. – 114с.
 17. Вартапетова, Н. В. Выявление социальных факторов риска среди женщин с ВИЧ-инфекцией / Н.В.Вартапетова, А.В.Карпушкина, А.А.Голиусов // Эффективное управление рисками ради жизни: материалы IV конференции

- по вопросам ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии: сборник тезисов. 12–13 мая 2014 года, М., — М., 2014. — С. 204.
18. Вартапетова, Н. В. Приоритетный национальный проект в сфере здравоохранения «Профилактика ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявление и лечение больных ВИЧ» / Н.В.Вартапетова, А.В.Карпушкина // Клинико-организационное руководство по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку. — М.: Институт Здоровья Семьи. - 2009. — С.113.
 19. Вирус иммунодефицита человека – медицина: руководство для врачей / Под ред. Н.А. Белякова, А.Г.Рахмановой. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр.- 2011. – С.656.
 20. ВИЧ-инфекция у взрослых. Клинические рекомендации. Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. Москва, 2019.
 21. Геворкян М.А., Кузнецова Е.М. Анемия беременных: патогенез и принципы терапии // РМЖ. Мать и дитя. – 2011.- 20. – С. 1265.
 22. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение. Клинические рекомендации (протокол). МЗ РФ. 2014 год
 23. Глобальный информационный бюллетень за 2018 год, доступно на сайте <http://aidsinfo.unaids.org/> (дата обращения 03.04.2020).
 24. Глухова Т.Н., Чеснокова Н.П., Рогожина И.Е., Сергеева О.Н. Современные представления о патогенезе гестоза как совокупности типовых патологических процессов и патологических состояний, осложняющих течение беременности // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. – № 2 – С. 12-32.
 25. Горленко А. В., Ворошилина Е. С., Коновалов В. И., Сергеев А. Г., Кива Л. Д. Клинико-иммунологические особенности течения беременности и родов при ВИЧ-инфекции // Уральский медицинский журнал. – 2004. - 4 - 13-5.

26. Горыня Л.А., Мазуров В.И., Мусатов В.Б. Анемия у ВИЧ-инфицированных пациентов. Патогенез и современная терапевтическая тактика // Вестник Санкт-Петербургского университета. - Медицина. - 2014. - №2. – С. 54-65.
27. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году». Доступно на https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=12053 (дата обращения 03.04.2020).
28. Гужвина,Е.Н. Плацентарная недостаточность с позиции концепции о типах адаптации матери и плода к родовому стрессу / Е.Н. Гужвина, О.Б. Мамиев // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2012. – № 3(39). – С. 81–85.
29. Гусев Д.А., Самарина А.В., Ястребова Е.Б., Мозалева О.Л. Современные аспекты профилактики перинатальной передачи ВИЧ в Санкт-Петербурге // Журнал инфектологии. - 2019. - 11(1). - С.58-64.
30. Гутова Л.В. Клинико-иммунологическая характеристика женщин репродуктивного возраста на фоне лечения коинфекции ВИЧ и ХГС: дис. ... канд. мед.наук / Л.В.Гутова. – СПб., 2019. - С.27.
31. Женщина, ребенок и ВИЧ / ред. Н. А. Беляков, А. Г. Рахманова, Н. Ю. Рахманина. — СПб.: Балтийский образовательный центр, 2012. — 600 с.
32. Завалко А.Ф., Котельников В.В. Пути профилактики вертикальной передачи ВИЧ инфекции от матери к плоду (обзор литературы) // ВНМТ. - 2016. - №4. – С. 287-293.
33. Информационный бюллетень Санкт-Петербургского Центра СПИД за 2015 год «ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге». - [Электронный ресурс] www.hiv-spb.ru(дата обращения 03.04.2020).
34. Информационный бюллетень Санкт-Петербургского Центра СПИД за 2018 год «ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге». Доступно по: [https:// www.hiv-spb.ru](https://www.hiv-spb.ru). Ссылка активна на 13.04.2020.

35. Информационный бюллетень Санкт-Петербургского Центра СПИД за 2019 год «ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге». - [Электронный ресурс] www.hiv-spb.ru (дата обращения 03.04.2020).
36. Информационный бюллетень ЮНЭЙНД, 2019 год. Интернет ресурс <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet> (дата обращения 03.04.2020).
37. Иоанниди Е.А. Особенности клинического течения ВИЧ-инфекции у беременных // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. - 2006. - № 1. – С. 6-7.
38. Караулов А.В., Афанасьев М.С., Несвижский Ю.В., Афанасьев С.С., Воропаева Е.А., Борисова О.Ю., Воропаев А.Д., Борисова А.Б. Микробные патогены при урогенитальной инфекции беременных // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии (ЖМЭИ). – 2019. – 6. – С. 13-20.
39. Карпушкина А. В., Вартапетова Н. В., Садовникова В. Н., Протопопова Н. В., Горбунова О. П. Современные методы профилактики перенатальной передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребёнку // Сиб. мед.журн. (Иркутск). 2005. № S7. – С.7-12.
40. Клинические рекомендации по проведению профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку / Под ред. академика Н.Н.Володина. М., 2015.
41. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция у взрослых / Под ред. Воронина Е.Е., Афониной Л.Ю., Розенберга В.Я., Латышевой И.Б., Каминского Г.Д., Буланькова Ю.И., Мельниковой Т.Н., Радзиховской М.В., Фомина Ю.А.. М., 2017.
42. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция: Профилактика перинатальной передачи вируса иммунодефицита человека // Под ред. Воронина Е.Е., Афониной Л.Ю., Латышевой И.Б., Розенберга В.Я., Фомина Ю.А.. М.: МЗ РФ, 2017.
43. Козырина Н.В., Ладная Н.Н., Нарсия Р.С. Пути элиминации вертикальной передачи ВИЧ-инфекции // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2018. - №6. – С.18-25.

44. Кокоева Д.Н., Меджидова М.К., Ломова Н.А., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. Профилактика преждевременных родов у беременных с вагинальным кандидозом // Медицинский совет. - 2019. - №7. - С.52-57.
45. Колобов А. В. Морфогенез плаценты человека и ее морфофункциональное состояние при патологии беременности // Вестник СПбГУ. Серия 11. Медицина. - 2015. - №2. - С 5-18.
46. Колобов А. В., Ниаури Д. А., Мусатова Е. В., Карев В. Е., Хубулава Н. В., Цинзерлинг В. А., Айламазян Э. К. Значение структурных изменений плаценты у ВИЧ-инфицированных женщин // ВИЧ- инфекция и иммуносупрессии. – 2012 .- 4(1) .- С.42–50.
47. Колобов А.В. Основные причины передачи ВИЧ от матери ребенку / А. В. Колобов [и др.] //Оказание помощи женщинам и детям с ВИЧ-инфекцией. Медицинский тематический архив. — СПб.:Балтийский медицинский образовательный центр. - 2013 — С. 80–91.
48. Кольцова О.В., Сафонова П.В., Бессмертная С.А. Передача ВИЧ-инфекции детям, связанная с кормлением грудным молоком. Вероятные социальные и психологические риски заражения // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2015. – Т.7. - № 2. – С.18-26.
49. Короткова Н.А., Прилепская В.Н. Анемия беременных. Принципы современной терапии. МедицинскийСовет. - 2015;(XX). - С.58-63.
50. Костерина А.В. Диагностика и лечение анемического и тромбоцитопенического синдромов у беременных // Практическая медицина. - 2017. - №8 (109). – С. 81-84.
51. Котельников В. В., Завалко А. Ф., Целкович Л. С. Анализ течения послеродового периода у ВИЧ-инфицированных женщин различных социальных групп // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. - 2018. - №4 (34). – С 75-79.
52. Кравченко Е.Н., Яковлева О.А., Куклина Л.В. Акушерские и перинатальные исходы преждевременных родов у ВИЧ-инфицированных женщин // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2019. -11(3). – С.16-22.

53. Кругова Л. В., Варганов В. Я., Хуторская Н. Н., Лаптева И. В., Шифман Е. М. Коррекция анемии у ВИЧ-инфицированных беременных, получающих антиретровирусные препараты // Анестезиология и реаниматология. - 2012. - №6. – С.17-21.
54. Кустова М.А. Папилломавирусная и сопутствующая инфекция гениталий у беременных с ВИЧ-отрицательным и ВИЧ-положительным статусом // Проблемы здоровья и экологии. - 2012. - №2 (32). – С.77-84.
55. Латышева И.Б. Мониторинг и оценка мероприятий по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку на территории Российской Федерации в 2008 – 2018 гг. / И.Б. Латышева, Е.Е. Воронин // Информационный бюллетень. – 2019. – С.34.
56. Латышева И.Б., Воронин Е.Е. ВИЧ-инфекция у женщин в Российской Федерации // Материалы Международной НПК Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. – СПб. – 2016. - С.9-12.
57. Латышева И.Б., Додонов К.Н., Воронин Е.Е. Влияние клиничко-социальных факторов ВИЧ-инфицированных женщин на риск перинатальной передачи ВИЧ // РМЖ. Мать и дитя. - 2014. - №14. – С.1034-1038.
58. Лещенко О.Я., Генич Е.В. Репродуктивные нарушения и их патогенетические механизмы у ВИЧ-инфицированных женщин // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2019.- 11(4). – С.20-29.
59. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Мищенко А.Л. Нарушения гемостаза и массивные послеродовые кровотечения // Акушерство. Гинекология. Репродукция. – 2014. – 8(2). – С.17-26.
60. Маринкин И. О., Поздняков И. М., Лузан О. Д., Стариков Н. В., Тимофеева Ю. С. // Особенности течения беременности и родов у ВИЧ-серопозитивных женщин // JournalofSiberianMedicalSciences. - 2015. - №3. – С. 71.
61. Мозес К. Б., Мозес В. Г., Захаров И. С., Елгина С. И., Рудаева Е. В. Гепатит спри беременности - современные подходы к скринингу, лечению и профилактике осложнений // МиД. - 2019. - №3. – С.4-9.

62. Население России 2016: 24 ежегодный демографический доклад / под ред. С.В. Захарова. – М., 2018. – 448 с.
63. Ниаури Д. А., Яковлев А. А., Пенчук Т. Е., Радькова Ю. В., Кукольникова Ю.А., Мусатова Е. В., Хубулава Н.В. Особенности акушерской клиники и практика родовспоможения ВИЧ-инфицированных женщин в Санкт-Петербурге // Ж. акуш. и жен.болезн.. - 2014. - №5. – С. 64-72.
64. Ниаури Д.А., Колобов А.В., Цинзерлинг В.А., Гзгзян А.М., Джемлиханова Л.Х., Колобова О.Л., Хубулава Н.В. Плацента человека как эпидемический фактор риска вертикальной передачи ВИЧ в условиях коморбидности // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. - 8(4). – С.7-16.
65. Ниаури Д.А., Мусатова Е.В., Колобов А.В., Мартиросян М.М., Карев В.Е., Цинзерлинг В.А. Роль социальных и репродуктивных факторов в перинатальной передаче ВИЧ // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. - Т. 62. - № 3. - С. 50–57.
66. Новикова О.Н., Швец Е.М. Факторы риска и особенности течения беременности, родов и состояния новорожденного у ВИЧ-инфицированных женщин // Мать и дитя в Кузбассе. - 2017. - № 3 (70). - С. 16–20.
67. Пантелеева О. В., Бембеева Н.А., Волкова Т.М., и др. Информационный бюллетень «ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге по состоянию на 01.01.2019г.». Доступно по: URL: <https://www.hiv-spb.ru>. Ссылка активна на 13.04.2020.
68. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Покровская А.В. Вич/СПИД сокращает число россиян и продолжительность их жизни // Демографическое обозрение. - 2017. - №1. – С. 65-82.
69. Покровский В.И. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции / В.И. Покровский, В.В. Покровский, О.Г. Юрин // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2001; 1. – С. 710.
70. Пузырева Л.В., Сафонов А.Д. Изучение тромбоцитопении у ВИЧ-инфицированных // Врач. - 2017. - №4. - С.25-26.

71. Пылаева Н.Ю., Шифман Е.М., Куликов А.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Филиппов О.С., Бабич Т.Ю. Преэклампсия. Эклампсия. Анестезия и интенсивная терапия в родах и послеродовом периоде. Обзор литературы // Вестник интенсивной терапии им. А.И.Салтанова. – 2020. – 1. – С.41-52.
72. Пышкина Т.В., Турищева М.А., Аристанбекова М.С., Новичков Д.А. Преждевременные роды у ВИЧ-инфицированных женщин — пути к решению проблемы // Бюллетень медицинских интернет-конференций. — 2013. — Т. 3. - №2. — С. 69.
73. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.;Статус Презенс. - 2011. – С.679.
74. Рахманова А.Г., Бубочкин А.Б., Виноградова А.Н., Дмитриева М.И., Агамалиева А.Д. Кандидоз у больных с ВИЧ/СПИДом // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. - 7(1). – С.60-68.
75. Рахманова А.Г., Виноградова Е.Н., Воронин Е.Е., Яковлев А.А. ВИЧ-инфекция. СПб., 2004. 696 с.
76. Рахманова А.Г., Виноградова Е.Н., Воронин Е.Е., Яковлев А.А. ВИЧ-инфекция. Клиника и лечение. Приверженность к лечению. Химиопрофилактика передачи ВИЧ от матери к ребенку. Диагностика и лечение ВИЧ-инфекции у детей. Медицинское, социальное и психологическое консультирование: руководство для медицинской и психологической служб. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: ВВМ.- 2006. – С.158.
77. Рекомендации EACS 10.1, 2020. Доступно на сайте: https://www.msmed.ru/education/art_woman/.
78. Ремнева О.В., Фадеева Н.И., Фильчакова О.Н., Буркова Т.В., Кореновский Ю.В. Интранатальная гипоксия плода: возможности диагностики, резервы снижения частоты церебральных расстройств у доношенных новорожденных // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2015. - №5. – С.61-66.
79. Репина М.А., Павелец Д.А. ВИЧ-инфекция и материнская смертность // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2019. - 11(4). – С.30-39.
80. Рымашевский А.Н., Опруженков А.В., Опруженкова Н.К., Терехина Л.А., Ковалева Э.А. Влияние вирусной нагрузки и схемы химиопрофилактики на

- течение ВИЧ-ассоциированной беременности // Вестник РУДН. Серия: Медицина. - 2010. - №6. – С. 85-91.
81. Садовникова В. Н., Вартапетова Н. В., Карпушкина А. В., Протопопова Н. В. Организационные аспекты профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку // Сиб. мед. журн. (Иркутск). 2008. №3. – С.68-72.
82. Самарина А. В. [и др.] Эффективность химиопрофилактики и исследование фармакорезистентности ВИЧ у инфицированных беременных женщин // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2012. — Т. 4, № 3. — С. 28–34.
83. Самарина А.В., Акатова Н.Ю., Уайтмэн М.К., Киссин Д.М. Факторы, определяющие выбор метода контрацепции у ВИЧ-инфицированных женщин // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2012. Т. 4, № 1. С. 57–68.
84. Самарина А.В., Беляков Н.А. Реализация подходов по снижению перинатальной передачи ВИЧ // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014. – Т.6. – N 2. – С.7-24.
85. Самарина А.В., Лисицина З.Н., Мартиросян М.М., Дементьева Н.Е., Крутицкая Л.И., Рахманова А.Г., Беляков Н.А. Сравнение показателей вирусной нагрузки в плазме крови и цервикальном содержимом ВИЧ-инфицированных женщин при использовании различных методов планирования семьи // Ж. акуш. и жен.болезн.. - 2013. - №4. – С.48-54.
86. Сафонова П.В., Рассохин В.В., Диклементе Р.Д., Браун Д.Л., Сейлс Д., Роуз И.С., Рыбников В.Ю., Виноградова Т.Н., Беляков Н.А. Опыт употребления психоактивных веществ в прошлом и рискованное поведение в настоящем у ВИЧ-инфицированных женщин // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2014. Т. 6, № 4. С. 24–34.
87. Сизова Н.В., Пантелеева О.В. Особенности клинического течения и иммунологических проявлений ВИЧ-инфекции как показателя для начала антиретровирусной терапии на разных этапах эпидемии у больных в Санкт-Петербурге // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014. - 6(2). – С.58-65.
88. Содержание РНК ВИЧ в цервикальном секрете у ВИЧ-инфицированных женщин / А. В. Самарина, Н. Е. Дементьева, З. Н. Лисицина

- [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2013. — Т. 5, № 3. — С. 24–34.
89. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 30 октября 2020. Доступно на <http://ivspeedcentr.ru/about/statistika/>.
90. Стафеева Н.В., Радзиховская М.В. Результаты проведенного анализа эффективности назначения ралтегравира четвертым препаратом в схеме ППМР беременным женщинам, имеющим определяемый уровень вирусной нагрузки на 28-32 неделях беременности // Вестник СМУС74. - 2019. - №3 (26). – С.43-46.
91. Степанова Р. Н. Проблемы родоразрешения женщин после предшествующего кесарева сечения // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2018. - №3. – С.19-28.
92. Стрижаков А.Н., Белоцерковцева Л.Д., Буданов П.В. Системный подход к выбору клинического решения при вульво-вагинальных инфекциях // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2014. - 13(1). – С.60-66.
93. Сухих Г. Т. Репродуктивное здоровье и ВИЧ-инфекция / Г. Т. Сухих, И. И. Баранов. — М.; Тверь: ООО Изд-во «Триада». - 2009. — 208с.
94. Трофимова Т.Н., Беляков Н.А., Рассохин В.В. Радиология и ВИЧ-инфекция // СПб.:Балтийский медицинский образовательный центр. - 2017.— С.38.
95. Тютюнник В. Л., Кан Н. Е., Михайлова О. И. Патогенетические аспекты герпетической инфекции и ее влияние на течение беременности // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. - 2016. - №2 (12). – С.39-43.
96. Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Чупрынин В.Д., Михайлова О.И., Виноградова М.А. Опыт ведения беременных с рефрактерной тромбоцитопенией // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. - 2017. - №2 (16). - С.49-54.

97. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом. Бюллетень <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2020/01/Byulleten-44-VICH-infektsiya-2019-g..pdf>.
98. Хайретдинов Р. К., Давыдкин И. Л., Куртов И. В., Селихова М. А., Зорина Е. В., Вехова Е. В., Лисеева Н. В., Куваев В. С., Царева Е. В. Тромбоцитопения при ВИЧ-инфекции // Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2010. №3. – С.129-132.
99. Хасанова Г.Р., Мустафин И.Г. Анемия хронического заболевания у больных с ВИЧ-инфекцией: клинико-лабораторная характеристика // Казанский медицинский журнал.- 2014. – 95 (5) . – С. 769-775.
100. Хоффман К. Лечение ВИЧ-инфекции 2011 / Хоффман К., Рокштро Ю.К.. — М.: Р. Валент, 2012. — 736 с.
101. Цинзерлинг В.А. Внутриутробные инфекции: современный взгляд на проблему // Журнал инфектологии.— 2014.— Т. 6, № 4.— С. 5–10.
102. Шахвердян Ю.Г., Жукова Л.И. Опоясывающий герпес у ВИЧ-инфицированных беременных женщин // Кубанский научный медицинский вестник. - 2016. - №6. – С.145-150.
103. Шифман Е.М., Ройтман Е.В., Кругова Л.В., Вартанов В.Я., Хуторская Н.Н. Гематологические изменения у ВИЧ-инфицированных беременных на фоне химиопрофилактики антиретровирусными препаратами // Акушерство и гинекология.- 2012.- 4/2. – С.39-46.
104. Штейман А. А., Охапкин М. Б., Ершова Ю. В. Прогнозирование риска преждевременных родов у ВИЧ-инфицированных // Казанский медицинский журнал. – 2015. - Т 96. - №2. - С.182-186.
105. Юрин О.Г., Ладная Н.Н., Коннов Б.А. Оценка эффективности и безопасности химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ – инфекции с использованием схем монотерапии и высокоактивной антиретровирусной терапии //Эпидемиология и инфекционные болезни. 2010. – 3. -. С. 46–51.

106. Ющук Н.Д., Масляков В.В., Аристанбекова М.С. Проблемы профилактики перинатальной передачи ВИЧ // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 8. № 1. С. 47–51.
107. Ястребова Е.Б., Виноградова Т.Н., Рахманова А.Г. Подходы к решению проблемы передачи ВИЧ от матери к ребенку и сохранения здоровья семьи с учетом медико-социальных характеристик // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. - № 2. - С. 21.
108. Adesina O.A., Fasola F., Adekanbi O., et al. Burden of cytopaenias among HIV positive pregnant women at the university college hospital, Ibadan // Ann Ib Postgrad Med. – 2018. - 16(2). – P.99-108.
109. Alimonti J.B., Ball T.B., Fowke K.R. Mechanisms of CD4+ T lymphocyte cell death in human immunodeficiency virus infection and AIDS. (англ.) // Journal of General Virology (англ.) русск. : journal. — Microbiology Society (англ.)русск., 2003. — Vol. 84, no. 7. — P. 1649—1661.
110. Antenatal vitamin A supplementation increases birth weight and decreases anemia, but does not prevent HIV transmission or decrease mortality in infants born to HIV-infected women in Malawi / N. Kumwenda, P. G. Miotti, T. E. Taha [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2002. — Vol. 35. — P. 618–624.
111. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 Through 31 January 2015. Wilmington, DE: 2015.
112. Bamford A., Lyall H. Paediatric HIV grows up: recent advances in perinatally acquired HIV. ArchDisChild. 2014.
113. Bhattar, S., Bhalla, P., Rawat, D., Tripathi, R., Kaur, R., & Sardana, K. (2014). Correlation of CD4 T Cell Count and Plasma Viral Load with Reproductive Tract Infections/Sexually Transmitted Infections in HIV Infected Females // Journal of clinical and diagnostic research: JCDR. - 8(10). – P.12–14.
114. BHIVA guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2019 second interim update), доступно на сайте <https://www.bhiva.org/guidelines>.

115. Blanche S. Mini review: Prevention of mother-child transmission of HIV: 25 years of continuous progress toward the eradication of pediatric AIDS? // *Virulence*. – 2020. - 11(1). – P.14-22.
116. Borkowsky W, Krasinski K. *Pediatrics*. Perinatal human immunodeficiency virus infection: ruminations on mechanisms of transmission and methods of intervention // *Pediatrics*. – 1992. - 90(1 Pt 2). P.133-136.
117. Broder S. Twenty-five years of translational medicine in antiretroviral therapy: promises to keep // *SciTranslMed*. – 2010. – 2(39). – p.33.
118. Brogly S., Read J.S., Shapiro D., Stek A., Tuomala R. Participation of HIV-infected pregnant women in research in the United States // *AIDS Res Hum Retroviruses*. - 2007. - 23(1). - P51–53.
119. Bunders M.J., vanderLoos C.M., Klarenbeek P.L., et al. MemoryCD4(+)CCR5(+) T cells are abundantly present in the gut of newborn infants to facilitate mother-to-child transmission of HIV-1 // *Blood*. – 2012. – 120. – P.4383–4390.
120. Burns D.N., Landesman S.H., Muenz L.R., et al. Cigarette smoking, premature rupture of membranes and vertical transmission of HIV-1 among women with low CD4+ levels // *J Acquir Immune Defic Syndr*. - 1994. – 7. – P.718-726.
121. Camacho-Gonzalez A. F., Kingbo M.-H., Boylan A., Eckard A. R., Chahroudi A., Chakraborty R. Missed opportunities for prevention of mother-to-child transmission in the United States // *AIDS*. – 2015. - 29(12). – P.1511–1515.
122. Cantero-Pérez J., Grau-Expósito J., Serra-Peinado C., et al. Resident memory T cells are a cellular reservoir for HIV in the cervical mucosa // *Nat Commun*. – 2019. - 10(1)P. –P.4739.
123. Carter A. J. [et al.]. Women-specific HIV/AIDS services: identifying and defining the components of holistic service delivery for women living with HIV/AIDS // *J. Int. AIDS Soc*. — 2013. — Vol. 16 (1).—P. 17433.
124. Castetbon K., Ladner J., Leroy V., Chauliac M., Karita E., De Clercq A., Van de Perre P., Dabis F. Pregnancy, Study Group HIV. Low birth weight in infants born to African HIV-infected women: relationship with maternal body weight during pregnancy // *J. Trop Pediatrics*. – 1999. – 45. – P.152–157.

125. Centers for Disease Control and Prevention. Elimination of Mother-to-Child HIV Transmission (EMCT) in the United States. Secondary Elimination of Mother-to-Child HIV Transmission (EMCT) in the United States. 2017 <https://www.cdc.gov/hiv/group/gender/pregnantwomen/emct.html>.
126. Chagomerana M.B., Miller W.C., Pence B.W., Hosseinipour M.C., Hoffman I.F., Flick R.J., Tweya H., Mumba S., Chimbwandira F., Powers K.A. PMTCT Option B+ Does Not Increase Preterm Birth Risk and May Prevent Extreme Prematurity: A Retrospective Cohort Study in Malawi // *J Acquir Immune Defic Syndr.* – 2017. - 74(4). – P.367-374.
127. Chen J. Y., Ribaldo H. J., Souda S., et al. Highly active antiretroviral therapy and adverse birth outcomes among HIV-infected women in Botswana // *Journal of Infectious Diseases.* – 2012. - 206(11). – P.1695–1705.
128. Chen K.T., Segú M., Lumey L.H., et al. Genital herpes simplex virus infection and perinatal transmission of human immunodeficiency virus // *Obstet Gynecol.* – 2005. - ;106(6). – P.1341-1348.
129. Chun, H.M., Carpenter R.J., Macalino, G.E., Crum-Cianflone, N.F. The Role of Sexually Transmitted Infections in HIV-1 Progression: A Comprehensive Review of the Literature // *Journal of sexually transmitted diseases.* - 2013. – e. 176459.
130. Cohen M.S. Preventing sexual transmission of HIV // *ClinInfectDis.* – 2007. - 45(Suppl 4). – P.287–292.
131. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV-infection. Recommendation for the public health approach.WHO, 2nd edition, 2016. 480p. who.int/hiv.
132. Cooper E.R., Charurat M., Mofenson L., Hanson I. C., Pitt J., Diaz C., Hayani K., Handelsman E., Smeriglio V., Hoff R., Blattner W. Combination Antiretroviral Strategies for the Treatment of Pregnant HIV-1–Infected Women and Prevention of Perinatal HIV-1 Transmission (АНГЛ.) // *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* — 2002. — April (vol. 29, no. 5). — P. 484—494.
133. Cotter A.M., Brookfield K.F., Duthely L.M., Gonzalez Quintero V.H., Potter J.E., O'Sullivan M.J. Duration of membrane rupture and risk of perinatal transmission

- of HIV-1 in the era of combination antiretroviral therapy // *Am J Obstet Gynecol.* – 2012. - 207(6):482. – P.481-485.
134. Dabis F., Msellati P., Meda N., et al. 6-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Cote d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicentre trial. DITRAME Study Group. Diminution de la Transmission Mere-Enfant. - *Lancet.* – 1999. - 353(9155). – P.786–792.
135. D'costa G.F., Khadke K., Patil Y.V. Pathology of placenta in HIV infection. *Indian // JPatholMicrobiol.* – 2007. - 50(3). – P.515-519.
136. de Larrañaga G.F., Bocassi A.R., Puga L.M., Alonso B.S., Benetucci J.A. Endothelial markers and HIV infection in the era of highly active antiretroviral treatment // *Thromb Res.* - 2003. - 110(2-3). – P.93-98.
137. DelBianco G., Bell CS, Benjamins L.J., Pérez N., Rodriguez G., Murphy J.R., Heresi G.P. Persistently high perinatal transmission of HIV: assessment of risk factors // *PediatrInfectDisJ.* – 2014. - 33(6). – P.151-157.
138. Delicio A.M., Lajos G.J., Amaral E., Cavichioli F., Polydoro M., Milanez H. Adverse effects in children exposed to maternal HIV and antiretroviral therapy during pregnancy in Brazil: a cohort study // *Reprod Health.* – 2018. - 15(1). - P.76.
139. Delicio A.M., Lajos GJ, Amaral E, Lopes F, Cavichioli F, Myiوشي I, Milanez H. Adverse effects of antiretroviral therapy in pregnant women infected with HIV in Brazil from 2000 to 2015: a cohort study // *BMC Infect Dis.* – 2018. - 18(1). – P.485.
140. Department of Health and Human Services/Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in PregnantHIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States, 2016. URL:<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> (June 18, 2019).
141. Donnelly M., Davies J.K. Contemporary Management of Human Immunodeficiency Virus in Pregnancy // *ObstetGynecolClinNorthAm.* – 2014. - 41(4). – P.547-571.

142. Drake A.L., Wagner A., Richardson B., John-Stewart G. Incident HIV during pregnancy and postpartum and risk of mother-to-child HIV transmission: a systematic review and meta-analysis // *PLoS Med.* – 2014. - 11(2):e1001608.
143. Elenka N., Djossou F.É.L, Nacher M. Association between maternal human immunodeficiency virus infection and preterm birth: A matched case-control study from a pregnancy outcome registry // *Medicine (Baltimore).* – 2021. - 100(4):e22670.
144. Else L.J. Taylor S. Back D.J, et al. Pharmacokinetics of antiretroviral drugs in anatomical sanctuary sites: The male and female genital tract // *AntivirTher.* – 2011. - 16(8). – P.1149–1167.
145. European AIDS Clinical Society (EACS). European Guidelines for Treatment of HIV-Positive Adults in Europe, Edition 7.1. Доступно на: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>.
146. European AIDS Clinical Society (EACS). European Guidelines for Treatment of HIV-Positive Adults in Europe, Edition 10.0. Доступно на :<http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>
147. European Collaborative Study; Swiss Mother and Child HIV Cohort Study. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy // *AIDS.* - 2000. - 14(18). – P.2913-2920.
148. European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial // *Lancet.* – 1999. - 353. – P.1035-1039.
149. Ewing A.C., Ellington S.R., Wiener J.B., Chasela C.S., Tegha G., Nelson J.A.E, Jamieson D.J, van der Horst C., Kourtis A.P.; BAN Study Team. Predictors of Perinatal HIV Transmission Among Women Without Prior Antiretroviral Therapy in a Resource-Limited Setting: The Breastfeeding, Antiretrovirals and Nutrition Study // *Pediatr Infect Dis J.* – 2019. - 38(5). – P.508-512.
150. Ezechi O. C. , Gab-Okafor C. V. , Oladele D. A. , et al. Pregnancy, obstetric and neonatal outcomes in HIV positive Nigerian women // *African journal of reproductive health.* – 2013. - 17(3). – P.160–168.

151. Fowler M.G., Qin M., Fiscus S.A., et al. . Benefits and Risks of Antiretroviral Therapy for Perinatal HIV Prevention // *N Engl J Med.* – 2016. – 375. – P.1726–1737.
152. Gantner P., Sylla B., Morand-Joubert L., et al. "Real life" use of raltegravir during pregnancy in France: The Coferal-IMEA048 cohort study // *PLoSOne.* 2019. - 14(4):e0216010.
153. Garcia P.M., Kalish L.A., Pitt J., Minkoff H., Quinn T.C., Burchett S.K., Kornegay J., Jackson B., Moye J., Hanson C., Zorrilla C., Lew J.F. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group // *N Engl J Med.* – 1999. - 341(6). – P.394-402.
154. Genital HIV-1 RNA predicts risk of heterosexual HIV-1 transmission / J. Baeten, E. Kahle, J. Lingappa [et al.] // *Science Translational Medicine.* — 2011. — Vol. 3, N 77. — P. 77–78.
155. Gianesin K., Petrara R., Freguja R., Zanchetta M., Giaquinto C., De Rossi A.. Host factors and early treatments to restrict paediatric HIV infection and early disease progression // *J Virus Erad.* – 2015. - 1(3). – P.140-147.
156. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization, 2018(http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. opens in new tab).
157. Gomez-Lopez N., Romero R., Xu Y., Miller D., Arenas-Hernandez M., Garcia-Flores V., Panaitescu B., Galaz J., Hsu C.D., Para R., Berry S.M. Fetal T Cell Activation in the Amniotic Cavity during Preterm Labor: A Potential Mechanism for a Subset of Idiopathic Preterm Birth // *J Immunol.* – 2019. - 203(7). P.1793-1807.
158. Goodenough C.J., Patel K., Van Dyke R.B.; Pediatric HIV/AIDS Cohort Study (PHACS). Is There a Higher Risk of Mother-to-child Transmission of HIV Among Pregnant Women With Perinatal HIV Infection? // *Pediatr Infect Dis J.* – 2018. - 37(12). – P.1267-1270.

159. Greensberg B.L. Vitamin A deficiency and maternal-infant transmission of HIV in two metropolitan areas in the United States // *AID*. - 1997. - 11(3). - P.325-332.
160. Hanna N., Bonifacio L., Weinberger B., et al. Evidence for interleukin-10-mediated inhibition of cyclo-oxygenase-2 expression and prostaglandin production in preterm human placenta // *Am J Reprod Immunol*. – 2006. – 55. – P.19–27.
161. Henrion R., Sereni D. HIV virus infection and the perinatal period // *RevMedInterne*. – 1987. - 8(5). - P.463-465.
162. Hodgson I., Plummer M. L., Konopka S. N., et al. A systematic review of individual and contextual factors affecting ART initiation, adherence, and retention for HIV-infected pregnant and postpartum women // *PLoS ONE*. – 2014. - 9(11): e111421.
163. Holmes C.B., Losina E., Walensky R.P., Yazdanpanah Y., Freedberg K.A. Review of human immunodeficiency virus type 1-related opportunistic infections in sub-Saharan Africa (англ.) // *Clin. Infect. Dis. :journal*. — 2003. — Vol. 36, no. 5. — P. 656-662.
164. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 8th ed. Brussels, Belgium: IDF, 2017. Доступно на https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF_DA_8e-EN-final.pdf.
165. Joag V.R., et al. Identification of preferential CD4+ T-cell targets for HIV infection in the cervix // *Mucosal Immunol*. – 2016. – 9(1).– P.1-12.
166. John G.C., Kreiss J. Mother-to-Child Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 // *Epidemiologic Reviews*. – 1996. – 18(2). - P.149–157.
167. John G.C., Nduati R.W., Mbori-Ngacha D.A., et al. Correlates of mother-to-child Human Immunodeficiency Virus Type I (HIV-1) transmission: association with maternal plasma HIV-1 RNA load, genital HIV-1 DNA shedding, and breast infections. // *J. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 183. — P. 206-212.

168. Johnson E.L., Chakraborty R. HIV-1 at the placenta: immune correlates of protection and infection // *Curr Opin Infect Dis.* – 2016. - 29(3). – P.248-255.
169. Johnson E.L., Chakraborty R. Placental Hofbauer cells limit HIV-1 replication and potentially offset mother to child transmission (MTCT) by induction of immunoregulatory cytokines // *Retrovirology.* – 2012. – 9. – P.101.
170. Kalk E., Schubert P., Bettinger J.A., Cotton M.F., Esser M., Slogrove A., Wright C.A. Placental pathology in HIV infection at term: a comparison with HIV-uninfected women // *Trop Med Int Health.* – 2017. - 22(5). – P.604-613.
171. Kuhn L., Kasonde P., Sinkala M., et al. Does severity of HIV disease in HIV-infected mothers affect mortality and morbidity among their uninfected infants? // *Clin Infect Dis.* – 2005. - 41(11). – P.1654-1661.
172. Kuhn L., Steketee R.W., Weedon J., Elaine J, et al. Distinct Risk Factors for Intrauterine and Intrapartum Human Immunodeficiency Virus Transmission and Consequences for Disease Progression in Infected Children // *The Journal of Infectious Diseases.* – 1999. – 179. – P.52-58.
173. Landesman S. H., Kalish L. A., Burus D. N. [et al.] Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child for the Women and Infants Transmission Study // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol.334, suppl. 25. — P. 1617–1623.
174. Latent TB infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization, 2018 (<https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>. opens in new tab).
175. Little K.M., Taylor A.W., Borkowf C.B., et al. Perinatal Antiretroviral Exposure and Prevented Mother-to-child HIV Infections in the Era of Antiretroviral Prophylaxis in the United States, 1994-2010 // *Pediatr Infect Dis J.* - 2017. - 36(1). – P.66-71.
176. Machado E.S., Krauss M.R., Megazzini K., et al. Hypertension, preeclampsia and eclampsia among HIV-infected pregnant women from Latin America and Caribbean countries // *J Infect.* – 2014. - 68(6). – P.572-580.

177. Maliakkal A., Walmsley S., Tseng A. Critical Review: Review of the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Raltegravir in Pregnancy // *J Acquir Immune Defic Syndr.* – 2016. - 72(2). – P.153-161.
178. Mandelbrot L., Mayaux M. J., Bongain A. Obstetric factors and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohorts // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 175, suppl. 3. — P. 661–667.
179. Markowitz M., Nguyen B.Y., Gotuzzo E., et al .Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir a part of combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study // *J Acquir Immune Defic Syndr.* – 2007. – 46. – P.125–133
180. Massad L. S., Springer G., Jacobson L., et al. Pregnancy rates and predictors of conception, miscarriage and abortion in US women with HIV // *AIDS.* – 2004. - 18(2). – P.281–286.
181. Mathad J.S., Gupta A. Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management, and research gaps // *Clin Infect Dis.* - 2012. – 55. – P.1532-1549.
182. Mehta S. The AIDS pandemic: a catalyst for women's rights // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2006. - 94(3). – P.317-324.
183. Mofenson L.M. Can perinatal HIV infection be eliminated in the United States? // *JAMA.* – 1999. - 282(6). – P.577-579.
184. Mofenson L.M. Prevention in neglected subpopulations: prevention of mother-to-child transmission of HIV infection // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. - . – 50(3). – P.130-48.
185. Mofenson L.M., Lambert J.S., Stiehm E.R., Bethel J., Meyer W.A., Whitehouse J., Moye J., Reichelderfer P., Harris D.R., Fowler M.G. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. // *N Engl J Med.* – 1999. – 341. – P.385–393.
186. Mrus J.M., Goldie S.J., Weinstein M.C. Tsevat J. Th e cost-effectiveness of elective Cesarean delivery for HIV-infected women with detectable HIV RNA during pregnancy. // *AIDS.* — 2000. — Vol. 14(16). — P. 2543-2552.

187. Nandlal V., Moodley D., Grobler A., Bagratee J., Maharaj N.R., Richardson P. Anaemia in pregnancy is associated with advanced HIV disease // *PLoS One*. – 2014. - 9(9). - e106103.
188. Newell M.L. Current issues in the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 infection // *Trans R Soc Trop Med Hyg*. - 2006. - 100(1). – P.1-5.
189. Nóbrega I., Travassos A.G., Haguihara T., Amorim F., Brites C. Short communication: Use of raltegravir in late-presenting HIV-infected pregnant women // *AIDS Res Hum Retroviruses*. – 2013. - 29(11). – P.1451-1454.
190. Obimbo M.M., Zhou Y., McMaster M.T., Cohen C.R., Qureshi Z., Ong'ech J., Ogeng'o J.A., Fisher S.J. Placental Structure in Preterm Birth Among HIV-Positive Versus HIV-Negative Women in Kenya // *J. Acquir Immune Defic Syndr*. – 2019. - 80(1). – P.94-102.
191. Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant Women with HIV Infection and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>.
192. Pape J.W., Johnson W. Jr. Perinatal transmission of the human immunodeficiency virus // *Bull Pan Am Health Organ*. – 1989. - 23(1-2). – P.50-61.
193. Papp E., Mohammadi H., Loutfy M.R., et al. HIV protease inhibitor use during pregnancy is associated with decreased progesterone levels, suggesting a potential mechanism contributing to fetal growth restriction // *J Infect Dis*. - 2015. - 211(1). – P. 10–18.
194. Petra Study Team Efficacy of three short-course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa, and Uganda (Petra study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2002. - 359(9313). – P.1178–1186.
195. Phillips U.K., Rosenberg M. G., Dobroszycki J., Katz M., Sansary J., Golatt M. A., Wiznia A. A., Abadi J. Pregnancy in women with perinatally acquired HIV-

- infection: out comes and challenges. *AIDS Care: Psychological and Socio-medical Aspects of AIDS/HIV*. – 2011. - 23(9). – P.1076–1082.
196. Prelabor Rupture of Membranes: ACOG Practice Bulletin, Number 217 // *Obstet Gynecol*. – 2020. - 135(3). -P.80-97.
197. Public Health Agency of Canada. HIV/AIDS Sepiup dates, July 2010; Ottawa: Surveillance and Risk Assessment Division, Centre for Communicable Diseases and Infection Control, Public Health Agency of Canada; 2010.
198. Radlett M. Children at risk: the sorrow of paediatric AIDS / *AIDS Watch*. -1989. - 8. – P.2-3.
199. Recommendations for assisting in the prevention of perinatal transmission of human T-lymphotropic virus type III / lymphadenopathy associated virus and acquired immunodeficiency syndrome. Centers for Disease Control (CDC).PMID:2999576.
200. Reitter A., Stücker A., Linde R., Königs C., Knecht G., Herrmann E., Schlöber R., Louwen F., Haberl A. Pregnancy complications in HIV-positive women: 11- year data from the Frankfurt HIV Cohort // *HIV Med*. – 2014. - 15(9). - P:525-536.
201. Renet S., Closon A., Brochet M.S., et al.. Increase in transaminase levels following the use of raltegravir in a woman with a high HIV viral load at 35 weeks of pregnancy // *J ObstetGynaecol Can*. – 2013. – 35. – P.68–72.
202. Richard O., Judith E.A.,HelenOgefere O., Evelyn Omokaro U. and Chinedu C. Haemorheologic and fibrinolytic activity in Nigerian HIV infected patients // *Health Sci*. – 2008. - 8(4). – P. 217–219.
203. Romero R., Dey S.K., Fisher S.J. Preterm labor: one syndrome, many causes // *Science*. – 2014. – 15. - 345(6198). – P.760-765.
204. Ross A., Van der Paal L., Lubega R., Mayanja B. N., Shafer L. A., Whitworth J. HIV-1 disease progression and fertility: the incidence of recognized pregnancy and pregnancy outcome in Uganda // *AIDS*. – 2004. - 18(5). – P.799–804.
205. Sardana K. Genitalulcer disease and human immunodeficiency virus: a focus *International Journal of Dermatology* / K.Sardana, V.N.Seohgal // *International Journal of Dermatology* — 2005. — Vol. 44, N 5. — P. 391–405.

206. Scarlatti G. Mother-to-child transmission of HIV-1: advances and controversies of the twentieth centuries // *AIDS Rev.* – 2004. - 6(2). – P.67-78.
207. Selvaraj S., Paintsil E. Virologic and host risk factors for mother-to-child transmission of HIV // *CurrHIVRes.* – 2013. - 11(2). – P. 93-101.
208. Sheikh A.U., Polliotti B.M., Miller R.K. Human immunodeficiency virus infection: in situ polymerase chain reaction localization in human placentas after in utero and in vitro infection // *Am J Obstet Gynecol.* – 2000. – 182. – P.207–213.
209. Shetty A.K., Maldonado Y. Antiretroviral drugs to prevent mother-to-child transmission of HIV during breast feeding // *CurrHIVRes.* – 2013. - 11(2). – P.102-125.
210. Short C.E., Douglas M., Smith J.H., Taylor G.P. Preterm delivery risk in women initiating antiretroviral therapy to prevent HIV mother-to-child transmission // *HIV Med.* – 2014. - 15(4). – P.233-238.
211. Soepnel L.M., Norris S.A., Schrier V.J., et al. The association between HIV, antiretroviral therapy, and gestational diabetes mellitus // *AIDS.* - 2017. - 31. – P. 113–125.
212. Steigbigel R.T., Cooper D.A., Kumar P.N., et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection // *N Engl J Med.* – 2008. – 359. – P.339–354.
213. Stoner MCD, Cole S.R., Price J., Winston J. Timing of Initiation of Antiretroviral Therapy and Risk of Preterm Birth in Studies of HIV-infected Pregnant Women: The Role of Selection Bias // *Epidemiology.* – 2018. - 29(2). – P.224-229.
214. Stringer J.S.A., Rouse D.J., Goldenberg R.L. Prophylactic cesarean delivery for the prevention of 12 perinatal human immunodeficiency virus transmission: the case for restraint. // *JAMA.* — 1999. — Vol. 281. — P. 1946-1949.
215. Swindells, S., Zheng, J. & Gendelman, H. E. (2006) HIV-associated dementia: new insights into disease pathogenesis and therapeutic interventions // *AIDS Patient Care and STDs.* – 13. - P.153–163.

216. Swinkels M., Rijkers M., Voorberg J., Vidarsson G., Leebeek FWG, Jansen AJG. Emerging Concepts in Immune Thrombocytopenia // *Front Immunol.* – 2018. – 30(9). – P.880.
217. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion no: 635. Prenatal and perinatal human immunodeficiency virus testing: expanded recommendations // *Obstetrics and gynecology.* – 2015. - 125(6). – P.1544–1547.
218. The Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. The Antiretroviral Pregnancy Registry International interimreport for 1 January 1989 through 31 Jan 2019 http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf.2019.
219. The European Mode of Delivery Collaboration. Elective cesarean section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomized clinical trial. // *Lancet.* — 1999. — Vol. 353. — P. 1035-1039.
220. Thomas P.A., et al. Maternal predictors of perinatal human immunodeficiency virus transmission. The New York City. Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group // *Pediatr.Infect. Dis. J.* – 1994. - 13(6). – P.489-495.
221. Townsend C.L., Cortina-Borja M, Peckham C.S., deRuiterA, Lyall H, Tookey P.A. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006 // *AIDS.* - 2008. - 22(8). – P.973-981.
222. Townsend C.L., Tookey P.A., Newell M.L., Cortina-Borja M. Antiretroviral therapy in pregnancy: balancing the risk of preterm delivery with prevention of mother-to-childHIVtransmission // *AntivirTher.* – 2010 - 15(5). – P.775–783.
223. UNAIDS. Annex 1: HIV and AIDS estimates and data, 2009 and 2001.Global Report: UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2010; Geneva: UNAIDS; 2010.
224. UNAIDS. UNAIDS data 2019. Available at: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-UNAIDS-data_en.pdf

225. Uthman O.A., Nachega J.B., Anderson J., et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis // *Lancet HIV*. – 2017. – 4. – P.21–30.
226. Verhofstede C., Demecheleer E., De Cabooter N., Gaillard P., Mwanyumba F., Claeys P., Chohan V., Mandaliya K., Temmerman M., Plum J. Diversity of the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) env sequence after vertical transmission in mother-child pairs infected with HIV-1 subtype A // *J Virol*. – 2003. - 77(5). – P.3050-3057.
227. Watts D.H., Balasubramanian R., Maupin R.T. Jr, et al. Maternal toxicity and pregnancy complications in human immunodeficiency virus-infected women receiving antiretroviral therapy: PACTG 316 // *Am J Obstet Gynecol*. – 2004. - 190. – P. 506–516.
228. Watts D.H., Stek A., Best B.M., et al. Pharmacokinetics of raltegravir during pregnancy // *J Acquir Immune Defic Syndr* . – 2014. - 67 (4). – P. 375-381.
229. Watts D.H., Williams P.L., Kacanek D., et al. Combination antiretroviral use and preterm birth // *J Infect Dis*. – 2013. - 207(4). – P.612-621.
230. Whiteman M., Kissin D., Samarina A. et al. Determination of contraceptive choice among women with HIV // *AIDS*. - 2009. - Vol. 23(1). - P. 47–54
231. WHO. Micronutrient deficiencies: Vitamin A. World Health Organization 2013.
232. Wimalasundera R.C., Larbalestier N, Smith JH, de Ruiter A, McG Thom SA, Hughes AD, Poulter N, Regan L, Taylor GP. Pre-eclampsia, antiretroviral therapy, and immune reconstitution // *Lancet*. – 2002. – 360(9340). – P.1152-1154.
233. Wu E., El-Bassel N., Witte S.S., Gilbert L., Chang M. Intimate partner violence and HIV risk among urban minority women in primary health care settings // *AIDS Behav*. – 2003. - 7(3). – P.291–301.
234. Yeganeh N., Kerin T., Ank B., D Watts H., Camarca M., Mofenson L., et al. Human Immunodeficiency Virus Antiretroviral Resistance and Transmission in Mother-Infant Pairs Enrolled in a Large Perinatal Study // *Clinical Infectious Diseases*. – 2018. - Vol.66(11). – P.1770–1777.

235. Zidovudine for the prevention of HIV transmission from mother to infant. Centers for Disease Control and Prevention (CDC).MMWR Morb Mortal Wkly Rep. - 1994. - 43(16). – P.285-287.
236. Ziegler J.B. Breast feeding and HIV // Lancet. – 199. - 342(8885). – P.1437-1438.
237. Zijenah L. S., Moulton L. H., Iliff P., Nathoo K., Munjoma M. W., Mutasa K., Malaba L., Zvandasara P., Ward B. J., Humphrey J. ZVITAMBO Study Group. Timing of mother-to-child transmission of HIV-1 and infant mortality in the first 6 months of life in Harare, Zimbabwe // AIDS. – 2004. – 18. – P.273–280.