

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Котельников Виталий Владимирович

**ПРОФИЛАКТИКА И ТЕРАПИЯ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
У ВИЧ-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ЖЕНЩИН**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Л.С. Целкович

Самара 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|-----------|
| Введение | 4 |
| Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ | 11 |
| 1.1. Патогенетические особенности ВИЧ-инфекции | 11 |
| 1.2. Механизмы вертикальной передачи ВИЧ-инфекции и ее значимость в развитии перинатальной патологии | 19 |
| 1.3. Особенности течения беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин..... | 22 |
| 1.4. Современные подходы к профилактике, диагностике и терапии осложнений гестации и родов у женщин с положительным ВИЧ-статусом..... | 28 |
| Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 37 |
| 2.1. Дизайн и параметры клинического исследования..... | 38 |
| 2.2. Клиническая характеристика женщин выделенных групп..... | 41 |
| 2.3. Социологические методы исследования | 54 |
| 2.4. Клинико-лабораторные и дополнительные методы исследования..... | 55 |
| 2.5. Метод выделения группы ВИЧ-инфицированных женщин с высоким риском осложненного течения беременности, родов и послеродового периода | 56 |
| 2.6. Методы статистического анализа..... | 59 |
| СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ | 60 |
| Глава 3. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКОВ ПРИМЕНЕНИЯ АРВТ | 60 |
| 3.1. Клиническая характеристика течения беременности | 61 |
| 3.2. Особенности родоразрешения ВИЧ-позитивных женщин..... | 68 |
| 3.3. Перинатальные исходы у женщин с положительным ВИЧ-статусом..... | 71 |

| | |
|---|------------|
| Глава 4. ОБОСНОВАНИЕ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН..... | 78 |
| 4.1. Сравнительные результаты иммунологических и клинических показателей женщин сравниваемых групп | 79 |
| 4.2. Комплексная программа профилактики акушерских осложнений у женщин с положительным ВИЧ-статусом | 91 |
| Заключение..... | 98 |
| Выводы..... | 121 |
| Практические рекомендации..... | 123 |
| Перспективы дальнейшей разработки темы | 125 |
| Список литературы | 126 |
| Список сокращений..... | 148 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы.

Несмотря на принимаемые медицинские и социальные меры, направленные на предупреждение распространения ВИЧ-инфекции среди населения стран всего мира, заболевание продолжает прогрессировать [D. Broz, S. Wejnert, H.T. Pham, 2014; K.M. Cook, H.W. Jaffe, J.W. Curran, 2012 и др.].

По данным литературы, в Европе более половины (64%) всех новых случаев ВИЧ-инфекции приходится на Россию [Н.А.Беляков, Н.В. Коновалова, С.В. Огурцова, 2016 и др.]. За I квартал 2018 года в России выявлено 20849 новых ВИЧ-инфицированных, из них 1% – дети в возрасте до 17 лет (214 чел.).

При этом, по данным Росстата, Самарская область на 1 января 2018 года занимала 4 место среди территорий, где наиболее распространена ВИЧ-инфекция, – 1 466,8‰ (46 992 человека). По сути, каждый сотый житель области в 2017 году приобрел ВИЧ-положительный статус (105,0‰ – 3 364 человека). Около 3,3% всех ВИЧ-инфицированных входит в возрастную группу 35 – 39 лет, и каждый 50-й из них болен СПИД [справка Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора].

Среди путей распространения инфекции лидером в настоящее время является половой путь передачи. Так, в 2017 году более половины вновь выявленных ВИЧ-инфицированных заразились естественным половым путём, 1,4% составили дети, рожденные женщинами с ВИЧ-инфекцией [Л.Ф. Скляр, С.Н. Бениова, Л.С. Матюшкина и др., 2016].

Отметим, что предупреждение вертикальной и горизонтальной трансмиссии ВИЧ-инфекции во многом обусловлено охватом женщин антиретровирусной терапией (АРВТ) и ее качеством.

Что касается беременных женщин, то они относятся к наиболее уязвимой категории населения. Несмотря на то, что обследование беременных проводится по имеющимся стандартам трижды за беременность (приказ № 572 МЗРФ от

01.11.2012 г. с изменениями и дополнениями от 17 января 2014 г., 11 июня 2015 г., 12 января 2016 г.), начало АРВТ может быть отсрочено или по каким-либо причинам (чаще социальным) она вообще не проводится, что в свою очередь существенно увеличивает риск вертикальной трансмиссии инфекции от матери к плоду [Kauppinen J., 2015 и др.].

Литературные данные о мерах профилактики у женщин с ВИЧ-инфекцией акушерских осложнений, ассоциированных с беременностью, крайне скудны и противоречивы.

Степень разработанности темы исследования.

По данным литературы, беременность может негативно влиять на течение имеющейся ВИЧ-инфекции, в то же время наличие ВИЧ-положительного статуса также может оказывать влияние на характер течения беременности и частоту акушерских и перинатальных осложнений [Е.Е. Воронин, Л.Ю. Афонина, Е.А. Орлова-Морозова, Ю.К. Плотникова, М.В. Радзиховская, 2017]. Исследователи наиболее часто указывают на такие осложнения беременности, как развитие цервикальной интранатальной неоплазии, симптоматического кандидоза, повышение частоты преждевременных родов. Наиболее грозным осложнением в настоящее время считается перинатальное инфицирование плода, которое без проведения АРВТ регистрируется в 30 – 60% случаев [Виноградова Е.В., 2011 и др.]. В отдельных источниках указано, что от 15 до 45% детей инфицируются в постнатальном периоде при грудном вскармливании [Бартлетт Дж., Редфилд Р., Фам П., Мазус А.И., 2013 и др.]. Отметим, что заражение плода может происходить как во время беременности, так и при родах и в постнатальном периоде.

В настоящее время методов специфической профилактики ВИЧ-инфекции у беременных не разработано. Существуют лишь общие акушерские и терапевтические меры предупреждения вертикальной трансмиссии ВИЧ [Применение антиретровирусных препаратов в комплексе мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери ребенку. Клинические рекомендации, 2015].

В связи с изложенным вопросы, касающиеся сроков проведения и объемов АРВТ у женщин, планирующих гестацию или уже беременных, а также мер профилактики осложнений беременности, родов и послеродового периода у ВИЧ-инфицированных пациенток, требуют дальнейшего исследования и конкретизации в зависимости от индивидуальной клинико-лабораторной ситуации. Это и определяет цель диссертационного исследования.

Цель исследования – оптимизация мер профилактики и терапии акушерских осложнений у женщин с положительным ВИЧ-статусом.

Задачи исследования:

1. Провести анализ медико-социальных характеристик беременных женщин с положительным ВИЧ-статусом, проходивших до наступления беременности антиретровирусную терапию и не получавших лечение.

2. Оценить состояние соматического и гинекологического здоровья женщин выделенных групп.

3. Проанализировать течение беременности, родов и послеродового периода у ВИЧ-инфицированных женщин в зависимости от срока начала проведения или отсутствия АРВТ.

4. Сопоставить лабораторные данные (уровень вирусной нагрузки и число CD4+ Т-хелперов, церулоплазмина в сыворотке крови (мг/ч), общую антиокислительную активность сыворотки крови (у.е)) с характером осложнений беременности, родов и послеродового периода.

5. Разработать алгоритм ведения беременности, родов и послеродового периода с выделением мер профилактики акушерских осложнений у ВИЧ-инфицированных женщин.

Научная новизна работы. На основании проведенных исследований дополнены представления о характере течения беременности, родов, послеродового периода и состоянии новорожденного у женщин с положительным ВИЧ-статусом. Определено значение содержания церулоплазмина в сыворотке крови (мг/л) и общей антиокислительной активности плазмы крови (у.е.) ВИЧ-

инфицированных женщин в плане прогноза акушерских осложнений, вертикальной трансмиссии инфекции от матери плоду и оценки эффективности проводимой антиретровирусной терапии. В результате проведенных исследований разработаны меры профилактики акушерских осложнений у ВИЧ-инфицированных пациенток.

Теоретическая и практическая значимость. На основании проведенных исследований разработан способ прогнозирования акушерского риска у беременных женщин, страдающих ВИЧ-инфекцией (патент № 2621842 С2 от 07.06.2017. Бюл. № 16). Разработан и внедрен алгоритм действий акушера-гинеколога, позволяющий снизить вероятность акушерских осложнений у ВИЧ-инфицированных женщин.

Методология и методы исследования.

Методология исследования предусматривала несколько этапов: составление и утверждение плана научного исследования, соответствующего плану научных тем университета (9.10.2018 г.), сбор и накопление клинического материала и научных фактов применительно к проблеме исследования (2012 – 2017 гг.), их систематизация, оформление результатов научного поиска и их внедрение в медицинскую практику (2016 – 2018 гг.).

Нами использовались следующие методы исследования: проспективное анкетирование, общеклинические, иммунологические, ПЦР и бактериологические методы. У всех женщин собраны медико-социологические данные по специально разработанной анкете.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У ВИЧ-инфицированных женщин, не получающих АРВТ или имеющих резистентность к проводимой терапии, выше риск развития таких акушерских осложнений в период беременности и в родах, как преждевременное прерывание беременности, железодефицитная анемия, недостаточность фетоплацентарного комплекса, проявляющиеся в задержке развития плода, наличии родовых и перинатальных травм.

2. Раннее начало АРВТ и ее коррекция в процессе развития беременности и в родах у ВИЧ-инфицированных беременных женщин достоверно снижает частоту сопутствующих оппортунистических и СПИД-индикаторных заболеваний, индуцирующих акушерские и перинатальные осложнения.

3. Определение церулоплазмينا в сыворотке крови (мг/ч) и общей антиокислительной активности сыворотки крови (у.е), наряду с уровнем вирусной нагрузки и числом CD4+ Т-хелперов, позволяет достоверно прогнозировать развитие акушерских осложнений у беременных женщин с положительным ВИЧ-статусом.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Достоверность полученных в ходе исследования научных результатов определяется применением достаточного объема современных методов исследований с использованием критериев доказательной медицины. Комиссия по проверке первичной документации пришла к выводу, что все материалы диссертационной работы достоверны и получены лично автором, который принимал непосредственное участие в проведении исследования на всех этапах. Текст диссертации также написан лично автором.

Апробация результатов исследования.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конференциях с международным участием «Аспирантские чтения – 2017», «Аспирантские чтения – 2018», Поволжском региональном научном форуме по вопросам охраны здоровья семьи «Мы и наши дети» (2017 г.).

Диссертационная работа апробирована на межкафедральном заседании кафедр акушерства и гинекологии № 1, 2, ИПО ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» 29.11.2018 г.

Внедрение результатов исследования. Материалы исследования и вытекающие из них рекомендации по вопросам профилактики и терапии акушерских осложнений у ВИЧ-инфицированных женщин, а также вертикальной трансмиссии инфекции внедрены в лечебно-диагностическую работу ГБУЗ СО

«Тольяттинская городская клиническая больница № 5», ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница им. Н.А. Семашко», ГБУЗ «МЦ Династия».

Ряд теоретических положений, сформулированных в диссертации, используется в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии № 2 СамГМУ. Более подробно материалы исследований излагаются при проведении семинарских занятий с интернами, клиническими ординаторами, врачами базовых учреждений, аспирантами.

Личный вклад автора заключается в проведении обследования 160 ВИЧ-инфицированных беременных женщин в возрасте 19 – 35 лет. Из них 75, составивших основную группу, до наступления беременности проходили антиретровирусную терапию, а 85 женщинам, включенным в группу сравнения, АРВТ не проводилась.

Связь исследования с проблемным планом ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» по акушерству и гинекологии.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с инициативным планом НИР ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, комплексной темой кафедры акушерства и гинекологии № 2 («Формирование репродуктивного здоровья женщин и их детей с позиций новых подходов к факторам риска вне беременности, периода гестации, внутриутробного состояния плода и новорожденного, а также индекса соматического и гинекологического здоровья семьи в целом и их зависимость от техногенной нагрузки среды обитания», регистрационный номер 0120080999).

Соответствие паспорту специальности. Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки). Результаты диссертации соответствуют области исследования специальности, конкретно пункту 3 (Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных) паспорта специальности.

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ в сборниках трудов всероссийских, областных и региональных научно-практических конференций, из них 4 – в рецензируемых научных изданиях. Получен патент на изобретение «Способ прогнозирования акушерского риска у беременных женщин, страдающих ВИЧ – инфекцией» (№ 2621842 от 07.06.2017 г.).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах исследования, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений.

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста, иллюстрирована 29 таблицами, 10 рисунками. Библиографический указатель содержит 204 источника, из них 112 отечественных и 92 зарубежных.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

1.1. Патогенетические особенности ВИЧ-инфекции

Пандемия ВИЧ-инфекции и СПИДа, начавшаяся во второй половине двадцатого века, в настоящее время является глобальным вызовом всему человечеству. Широкая распространенность и неблагоприятное течение заболевания обуславливают его большое медико-социальное значение [10, 20, 22].

Во многих странах мира, в том числе в Российской Федерации, сформированы эпидемиологические системы контроля за распространением инфекции среди взрослого и детского населения, проводится анализ информированности жителей регионов о путях распространения ВИЧ-инфекции и методах ее предупреждения [9, 11, 21, 92]. Особое внимание уделяется профилактике распространения заболевания в стационарах, особенно акушерского профиля [2, 3, 72, 75]. Важнейшей задачей является разработка отечественных противовирусных препаратов [37].

На государственном уровне проводится оценка степени охвата больных противовирусной терапией и ее фармакоэкономического эффекта [6, 12, 13, 14].

Введение в клиническую практику высокоактивной антиретровирусной терапии позволило в существенной степени модифицировать естественное течение ВИЧ-инфекции [74], увеличить продолжительность жизни больных и ее качество, что, в частности, способствовало снижению общемировой смертности от ВИЧ-инфекции с 2,3 млн человек в 2005 году до 1,6 млн в 2013 году [78, 122, 123]. Однако по-прежнему СПИД является одной из ведущих причин смертности населения во всем мире. По данным ВОЗ, в 2013 году общее число инфицированных ВИЧ в мире составило 35,3 млн человек [173].

Первый документально подтвержденный случай был зарегистрирован в 1981 году в США у мужчины-гомосексуалиста, имевшего клинические проявления редко встречающихся заболеваний – пневмоцистной пневмонии и сарко-

мы Капоши. Вскоре аналогичные случаи тяжелой иммуносупрессии, сопровождавшиеся уменьшением количества циркулирующих Т-лимфоцитов в крови, были отмечены у больных гемофилией и потребителей внутривенных наркотиков [49, 116]. В 1983 году вирус, позднее получивший название ВИЧ-1, был выделен двумя группами ученых из США и Франции. ВИЧ-2, имеющий те же клинические симптомы, что и ВИЧ-1, был обнаружен в 1985 году в Западной Африке. ВИЧ-1 стал основной причиной пандемии СПИДа в мире, ВИЧ-2 является менее вирулентным вирусом, наиболее широко распространенным в Африке (63% инфицированных ВИЧ-2 проживают к югу от Сахары) [132, 152].

ВИЧ относится к семейству ретровирусов, подсемейству лентивирусов, в качестве носителя генетической информации выступает молекула РНК. Зрелая вирусная частица имеет сферическую форму и состоит из суперкапсидной оболочки и нуклеокапсида, внутри которого располагаются 2 молекулы РНК и фермент – обратная транскриптаза. Геном ВИЧ представлен 9 генами, кодирующими 3 структурных и 6 регуляторных белков [104]. Характерной особенностью ВИЧ является его высокая генетическая изменчивость, в 5 раз превышающая изменчивость вируса гриппа. ВИЧ поражает преимущественно клетки иммунной системы, вызывает тяжелое заболевание с инкубационным периодом от 2 недель до 18 лет и полиморфными клиническими проявлениями. В естественных условиях ВИЧ-инфекция неуклонно прогрессирует и приводит к летальному исходу. Источником инфекции является инфицированный ВИЧ человек, независимо от наличия у него клинических проявлений. Пути передачи – половой, парентеральный и вертикальный [17, 154, 164].

Распространенность ВИЧ неодинакова в разных регионах мира и даже в разных районах страны [96, 99]. Количество ВИЧ-инфицированных в 2013 году в Северной Америке составляло 1,3 млн, в Южной Америке – 1,5 млн, в Европе – 1,3 млн, в странах Юго-Восточной Азии – 4,8 млн. В Африке к югу от Сахары наблюдается наиболее высокая распространенность ВИЧ – 25 млн человек (70,8% от всех ВИЧ-инфицированных в мире) [87, 191]. В России в 2017 году число ВИЧ-инфицированных составило 1 114 815 человек [16].

В нашей стране первый случай ВИЧ-инфекции был зарегистрирован в начале 1980-х годов, первый случай смерти от нее – в 1989 году. Эпидемический подъем заболеваемости ВИЧ-инфекцией наблюдается с 1998 года. По данным официальной статистики, количество выявленных случаев ВИЧ-инфекции в России в течение двух десятилетий неуклонно увеличивается [34, 51, 64, 91]. Так, число подтвержденных диагнозов ВИЧ-инфекции возросло с 1086 в 1995 году до 800531 в 2013 году. Максимальные показатели заболеваемости регистрируются у лиц в возрасте 25 – 45 лет, то есть лиц активного репродуктивного возраста [65, 66]. Доминирующие пути передачи ВИЧ-инфекции в России в настоящее время – гетеросексуальный контакт и парентеральный при внутривенном употреблении наркотиков, однако не теряют своего значения и другие пути передачи ВИЧ, включая вертикальный [18, 32, 67, 88].

Трансмиссия ВИЧ-1 от матери к ребенку наблюдается у 30% пациенток, не получающих антиретровирусную терапию, и составляет до 90% всех случаев передачи ВИЧ-1 инфекции детям [54, 86, 114].

Несмотря на то, что антиретровирусная терапия у ВИЧ-инфицированных беременных женщин значительно снижает частоту вертикальной трансмиссии ВИЧ в развитых странах, ВИЧ-инфекция у детей по-прежнему остается серьезной проблемой: каждый год во всем мире рождается около 500000 младенцев, инфицированных ВИЧ-1 [63, 110, 186]. Кроме того, все больше женщин в детородном возрасте заражается ВИЧ-1, что увеличивает риск вертикальной передачи [61, 62].

Весьма важно, что у детей с ВИЧ-1, рожденных от инфицированных матерей, отмечаются более высокая вирусная нагрузка и более быстрый переход к заболеванию СПИДом, чем у инфицированных взрослых, а также наблюдаются различия в клинических проявлениях заболевания [69, 105]. Однако, несмотря на интенсивное изучение данной проблемы, молекулярные механизмы вертикальной трансмиссии ВИЧ-1 у новорожденных/детей остаются не до конца изученными [201].

К настоящему времени выявлено множество вирусных факторов и факторов хозяина, определяющих темпы прогрессирования и исход заболевания у инфицированных лиц [31]. Клеточный тропизм, который определяет вирусный фенотип, и рецепторные взаимодействия, опосредующие проникновение вируса в различные типы клеток, являются основными факторами, влияющими на патогенез ВИЧ-инфекции [97, 101, 102, 103]. Однако проводимые в последние 25 лет исследования не дают целостного представления о механизме, посредством которого эти факторы приводят к значительному снижению количества CD4+ Т-клеток и увеличению X4- и R5-тропных штаммов на стадии СПИДа [141, 158].

ВИЧ-1 является одним из самых известных полиморфных вирусов, идентифицировано множество его родственных вариантов или квазивидов. Полиморфный характер ВИЧ-1 может быть непосредственно связан с особенностями обратной транскриптазы, а также со сложностями формирования его ДНК [168]. Вместе с другими факторами хозяина эволюция генома вируса лежит в основе всех изменений биологических характеристик ВИЧ-1, в том числе цитопатической способности, уклонения от иммунной защиты, использования корцепторов и тропизма [165]. Штаммы ВИЧ-1 могут быть разделены на три основные группы в зависимости от их клеточного тропизма. К ним относятся макрофаготропные (М-тропные), не синцитийиндуцирующий фенотип (NSI), Т-тропные, с синцитийиндуцирующим фенотипом (SI), а также штаммы ВИЧ-1 с двойным тропизмом [121, 193].

М-тропные NSI ВИЧ-1 инфицируют мононуклеарные клетки, моноциты, макрофаги и Т-лимфоциты периферической крови, но не Т-клеточные линии и выявляются на всех этапах прогрессирования инфекции. Т-тропные SI изолированно инфицируют Т-лимфоциты и Т-клеточные линии, но не моноциты или макрофаги, и возникают на поздних стадиях инфекции, что связано с прогрессированием СПИДа. Штаммы с двойным тропизмом ВИЧ-1 поражают как моноциты и макрофаги, так и Т-клеточные линии, что приводит к появлению смешанных вирусных фенотипов NSI/SI [139].

Выявление SI штаммов, как правило, коррелирует с быстрым снижением количества CD4⁺ Т-клеток, а скорость прогрессирования заболевания обычно в 3-5 раз выше, чем при наличии штаммов NSI [168]. В настоящее время остается неясным, преобразует ли вирус штамм NSI в SI, или же вирусная популяция SI возникает самостоятельно. Стоит отметить, что у 50% людей, которые умирают от СПИДа, наиболее часто выявляется штамм ВИЧ-1 SI [203].

Открытие корцепторов, необходимых для проникновения ВИЧ, в значительной степени позволило изучить основу клеточного тропизма и механизмов проникновения ВИЧ в различные клетки. Наиболее важными из них являются два вида рецепторов хемокинов – CCR5 и CXCR4. CCR5 присутствует в большом количестве клеток, которые могут быть инфицированы ВИЧ, в том числе в Т-клетках, моноцитах и макрофагах [127]. М-тропные штаммы ВИЧ проникают в моноциты, макрофаги и Т-лимфоциты путем воздействия на корцептор CCR5, Т-тропные штаммы, инфицируя Т-клеточные линии и Т-лимфоциты, в качестве основного используют корцептор CXCR4 (X4). Штаммы ВИЧ с двойным тропизмом используют оба вида корцепторов. Таким образом, нынешняя классификация клеточного тропизма ВИЧ-1 основана на дифференциальной экспрессии CCR5 и CXCR4 в моноцитах/макрофагах и Т-клетках [130].

Полученные убедительные данные на животных моделях демонстрируют, что при вагинальном пути передачи ВИЧ происходит заражение небольшого количества CD4⁺ Т-лимфоцитов, макрофагов и дендритных клеток, расположенных в собственной пластинке [131, 179]. Считается, что вирус проникает в клетки за счет эндоцитоза, трансцитоза, а также связывания рецепторов лектинов С-типа, расположенных на дендритных клетках и макрофагах. Начальная репликация происходит в регионарных лимфатических узлах и приводит к незначительной амплификации вируса. Миграция инфицированных Т-лимфоцитов или вирионов в системный кровоток приводит к вторичной амплификации вируса в желудочно-кишечном тракте, селезенке и костном мозге с последующим массивным инфицированием восприимчивых клеток [115, 172]. На пике виремии (например, от 10⁶ до 10⁷ копий в мл плазмы) могут мани-

фестировать клинические симптомы первичной ВИЧ-1 инфекции. Уровень виремии, характерный для хронической фазы инфекции, на 1-2 порядка ниже пика виремии. Это в значительной степени обусловлено ВИЧ-1 специфическим ответом CD8+, но играет роль также уменьшение количества клеток-мишеней [124, 153].

Вирусная популяция наиболее однородна сразу после инфицирования, однако после попадания вирусных квазивидов в различные ткани организма образуются мутантные вирусы, которые приобретают устойчивость к нейтрализующим антителам, цитотоксическим Т-клеткам и антиретровирусным препаратам, а впоследствии внедряются в долгоживущие клетки (например, вирусные резервуары) [125]. На ранних сроках после инфицирования у людей наблюдается выраженное истощение CD4+ Т-клеток, расположенных в лимфоидной ткани слизистых оболочек, которое остается даже через несколько лет антиретровирусной терапии. Важно отметить, что количество CD4+ Т-лимфоцитов в периферической крови может достичь нормальных значений в процессе лечения [155].

Отличительной чертой ВИЧ-инфекции является прогрессирующее истощение CD4+ Т-клеток из-за уменьшения их производства и повышенного разрушения. CD4+ Т-клетки разрушаются под воздействием инфекции, а также вследствие активации иммунной системы, пролиферации и старения клеток. На ранних стадиях инфекционного процесса наблюдается транзиторное сокращение циркулирующих CD4+ Т-клеток с последующим восстановлением их числа до почти нормальных значений, которые затем медленно снижаются до 50-100 клеток в мкл. Наиболее существенное влияние на Т-клеточный гомеостаз оказывает массивное истощение активированных CD4+ Т-клеток в желудочно-кишечном тракте [19, 149].

В дополнение к снижению абсолютного числа CD4+ Т-клеток происходят глубокие изменения в Т-клеточных подмножествах, в том числе преимущественная гибель Т-хелперов-17 и МАИТ-лимфоцитов (mucosal associated invariant T-cells), которые имеют решающее значение для защиты организма от бактери-

альных инфекций [8, 59]. Выраженное истощение лимфоидных клеток в желудочно-кишечном тракте, апоптоз энтероцитов и повышенная проницаемость эпителия желудочно-кишечного тракта приводят к увеличению концентрации микробных продуктов, таких как липополисахариды, в плазме крови [204]. Наконец, разрушение ретикулярных фибробластов, отложение коллагена, снижение уровня фактора роста и сохранение Т-лимфоцитов – ИЛ-7 в лимфоидной ткани способствуют дальнейшему истощению CD4+ и CD8 Т-клеток [45, 131].

Патогенез ВИЧ-инфекции также характеризуется значимой активацией адаптивной и врожденной иммунной систем, нарушением коагуляции. Активация иммунной системы запускается прямым влиянием вируса ВИЧ на Toll-подобные рецепторы (TLR7 и TLR 8), экспрессируемые на поверхности дендритных клеток, участвующих в синтезе интерферона- α , а также TLR4, который участвует в синтезе провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, и фактора некроза опухоли- α (TNF α) [150].

Кроме того, большую роль играет уменьшение отношения Т-хелперов-17 к регуляторным Т-клеткам в желудочно-кишечном тракте [100], а также развитие ко-инфекций с вирусами, например с цитомегаловирусом, что вызывает увеличение числа активированных Т-клеток [148, 177].

Остаточный воспалительный процесс и избыточная активация иммунной системы остается у пациентов с ВИЧ даже на фоне адекватного восстановления числа CD4+ Т-клеток под влиянием антиретровирусной терапии. Во многих исследованиях показано, что маркеры резидуального воспаления у пациентов с ВИЧ, получающих антиретровирусную терапию, были статистически значимо связаны с высокими показателями смертности [35, 147, 159], сердечно-сосудистыми заболеваниями [138, 144, 181, 196], онкологическими [162], неврологическими заболеваниями [117] и болезнями печени [39, 118].

Что касается современных схем ВИЧ-терапии, то в настоящее время до наступления беременности заслуживают внимания нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ – такие, как рилпивирин, который применяется обычно в сочетании с тенофовиrom и трицитабином [28, 36, 47]. Перспектив-

ным препаратом в последние годы считается саквинавир, который, в отличие от аномальных нуклеозидов (включая зидовудин, зальцитабин), оказывает непосредственное угнетающее действие на фермент вируса, не подвергаясь предварительно метаболическим превращениям, и усиливает противовирусный эффект ингибиторов обратной транскриптазы [38]. Российские корни имеет такой препарат, как элпивирин [43], представляющий собой новый высокоселективный ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы. Клинические исследования, в которых оценивалось влияние различных режимов дозирования препарата в сочетании с лекарственными средствами, применяемыми для стандартной антиретровирусной терапии, показали, что препарат достаточно эффективен в плане снижения вирусной нагрузки до неопределяемого уровня (< 50 копий/мл) на 24-й неделе у пациентов, ранее не проходивших лечение. Результаты сравнивались с теми, что были получены при использовании терапии на основе препарата эфавиренз (EFV) и стандартной антиретровирусной терапии (2 НИОТ/НТИОТ) [41, 43, 81].

Особое значение приобретают вторичные инфекции, особенно такие, как туберкулез [15, 55, 57, 77], микозы [7, 98, 111], сопутствующая вирусная патология, в частности папилломатозная инфекция [71], которые нередко сопровождают ВИЧ [58]. Вторичные инфекции обуславливают широкое применение antimicrobных средств, создающих дополнительную лекарственную нагрузку на организм пациента на фоне проводимой противовирусной терапии. Они, в частности, оказывают гепатотоксическое действие [30] и вызывают гематологические нарушения [29, 60, 112].

Интенсификация антиретровирусной терапии с добавлением ингибитора интегразы ралтегравира приводит к снижению активации Т-клеток примерно у трети пациентов [53, 125].

Эти данные свидетельствуют о том, что низкий уровень репликации ВИЧ способствует развитию постоянного воспаления. Лечение сопутствующих вирусных инфекций, таких как цитомегаловирус и гепатит С, также снижает активацию Т-клеток [149]. Несмотря на то, что многие исследователи выявили

связь между различными биомаркерами воспаления и развитием неблагоприятных клинических событий, причинно-следственную связь установить достаточно трудно [23, 24]. До настоящего времени исследования, направленные на устранение остаточного воспаления у пациентов с ВИЧ-инфекцией, демонстрировали противоречивые результаты [179]. Показано, что некоторые препараты, например статины, аспирин, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и гидроксихлорохин, потенциально могут быть эффективны для уменьшения ВИЧ-ассоциированного воспалительного процесса [179]. Однако необходимо проведение крупных рандомизированных контролируемых исследований, чтобы установить, является ли подавление воспалительного процесса у пациентов с ВИЧ, получающих антиретровирусную терапию, клинически эффективным [40, 116, 200].

1.2. Механизмы вертикальной передачи ВИЧ-инфекции и ее значимость в развитии перинатальной патологии

Передача ВИЧ-1 от матери к ребенку возможна тремя способами: антенатально (через плаценту), интранатально (контакт кожи и слизистых оболочек плода с материнской кровью и слизистой оболочкой влагалища) и в послеродовом периоде (грудное вскармливание) [128, 133, 135]. Возможность проникновения ВИЧ через неповрежденную плаценту и оболочки плода была подтверждена в большом количестве исследований [157, 160, 161]. Инфицирование плода ВИЧ в родах происходит более чем в 50% случаев из-за контакта с материнской кровью во время родов и прохождения через родовые пути [95, 163]. Трансмиссия ВИЧ в послеродовом периоде в основном происходит при грудном вскармливании, частота инфицирования составляет от 14 до 29% в развивающихся странах [143]. Дети, рожденные от ВИЧ-1-инфицированных матерей, регулярно обследуются и наблюдаются до 3 лет, прежде чем они будут признаны здоровыми (на основании рекомендаций Центра по контролю и профилактике заболеваний) [117].

Показано, что в большинстве случаев внутриутробное инфицирование ВИЧ происходит в третьем триместре беременности. Тем не менее, описаны случаи выделения ВИЧ-1 от абортированных плодов на 8-й неделе гестации [185]. По мнению некоторых авторов, внутриутробное заражение ВИЧ происходит при попадании инфицированной амниотической жидкости на слизистые оболочки плода, однако в недавних исследованиях не было выявлено ВИЧ в амниотической жидкости инфицированных женщин, несмотря на то, что у некоторых пациенток вирусная нагрузка превышала 105 копий/мл [143]. Таким образом, в настоящее время считается, что внутриутробное инфицирование происходит, прежде всего, при проникновении ВИЧ-1 через плаценту [135].

Чаще всего передача ВИЧ от матери к ребенку наблюдается во время родов, при прохождении плода через родовые пути вследствие контакта с инфицированной материнской кровью и слизистой оболочкой половых органов [95]. Во многих исследованиях показано, что риск интранатального заражения ВИЧ-инфекцией составляет от 10 до 20%. Выявлено множество факторов, увеличивающих риск внутриутробной передачи ВИЧ, наиболее важными из которых являются высокая вирусная нагрузка, отсутствие антиретровирусной терапии во время беременности, инвазивное ведение родов, а также наличие сопутствующих инфекций [107, 109]. К другим факторам риска передачи инфекции во время родов относятся преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ) и разрывы шейки матки или влагалища во время родов. В крупном метаанализе исследований было показано, что риск инфицирования увеличивается примерно на 2% за каждый час безводного промежутка [182]. Кроме того, продемонстрировано, что при естественных родах двойни риск инфицирования выше у плода, который провел больше времени в родовых путях матери, несмотря на одинаковые иммунологические и генетические факторы, а также вирусную нагрузку матери [167, 178].

В настоящее время активно изучается роль плодово-материнской микротрансфузии в патогенезе интранатального инфицирования ВИЧ. Измерение концентрации плацентарной щелочной фосфатазы (PLAP) в сыворотке крови из

пупочной вены плода позволило исследователям продемонстрировать трехкратное увеличение риска инфицирования ВИЧ-1 [151]. Был доказан также тот факт, что независимо от вирусной нагрузки плацентарная микротрансфузия при вагинальных родах увеличивает риск интранатальной передачи ВИЧ-1 инфекции [113, 142].

Причины возникновения плодово-материнской микротрансфузии неизвестны, таким образом, необходимо проведение дальнейших исследований, поскольку это может способствовать разработке эффективных мер профилактики вертикальной передачи ВИЧ-1 инфекции в родах [183].

Несмотря на то, что в самом начале эпидемии СПИДа было признано, что ВИЧ-1 передается через грудное молоко, большинство женщин в районах с высокой распространенностью ВИЧ-1 продолжают кормить грудью своих младенцев из-за стигмы, связанной с отказом от кормления грудью, а также высокой стоимости кормления альтернативными методами и отсутствия доступа к чистой питьевой воде [189]. В результате от трети до половины всех младенцев, инфицированных ВИЧ-1, были заражены через грудное молоко [167]. Определить частоту инфицирования младенцев через грудное молоко достаточно сложно, поскольку инфицирование может произойти в период внутриутробного развития и в родах. В рандомизированном клиническом исследовании, проведенном в Кении, сравнивалась частота инфицирования детей до 2 лет, находящихся на грудном и искусственном вскармливании. Исследователями показано, что 16% детей инфицированы ВИЧ-1 через грудное молоко, а в целом инфекция передается при грудном вскармливании в 44% случаев [134, 140].

В 9 исследованиях трансмиссии ВИЧ-1-инфекции при грудном вскармливании получены аналогичные результаты. Было выявлено, что частота инфицирования детей при грудном вскармливании в течение 1 месяца жизни составляет 24 – 42% [120]. Риск передачи ВИЧ после первого месяца остается относительно постоянным и возрастает при увеличении продолжительности грудного вскармливания [33, 120]. В течение этого периода риск заражения ребенка ВИЧ-1 практически такой же, как риск инфицирования при незащищенном по-

ловом контакте среди гетеросексуальных взрослых [128]. К наиболее важным факторам, определяющим риск передачи ВИЧ через грудное молоко, относятся длительность грудного вскармливания и вирусная нагрузка ВИЧ-1 в грудном молоке. Концентрация РНК ВИЧ-1 в грудном молоке примерно в 2-3 раза ниже, чем в плазме крови. Показано, что увеличение РНК ВИЧ в 10 раз в грудном молоке ассоциировано с двукратным повышением риска передачи, а увеличение в 10 раз концентрации ДНК вируса в клетках приводит к трехкратному повышению риска инфицирования ребенка [183, 192].

Кроме того, установлено, что наличие местного воспаления в молочной железе, мастита или другой патологии также может увеличить концентрацию вируса в грудном молоке и риск передачи [199]. Частота субклинического мастита выше на 30% среди ВИЧ-1-инфицированных женщин, кормящих грудью, – в нескольких исследованиях показано, что это ассоциировано с увеличением риска передачи ВИЧ-1 ребенку [198]. Несмотря на то, что основной механизм развития субклинического мастита неизвестен, считается, что основными факторами риска его развития являются недостаточность питания и плохое состояние здоровья матерей (наличие вялотекущих инфекций), а также большие перерывы в грудном вскармливании [146].

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

В проведенных к настоящему времени исследованиях убедительно показано, что частота преждевременных родов у пациенток с ВИЧ-инфекцией статистически значимо выше, чем у здоровых женщин, независимо от назначения антиретровирусной терапии [187, 188]. Связь между использованием антиретровирусной терапии и риском преждевременных родов также изучалась в большом количестве работ, однако однозначных результатов не получено [171, 174]. Некоторыми авторами была продемонстрирована связь между высоким риском преждевременных родов и назначением комбинированной противови-

русной терапии [202]. В швейцарском исследовании по изучению ВИЧ-инфекции у матерей и детей было выявлено, что у женщин, проходивших комбинированную терапию до беременности, риск развития преждевременных родов почти в 2 раза выше, чем у пациенток, которые получали монотерапию зидовудином с третьего триместра беременности (European Collaborative Study; Swiss Mother and Child HIV Cohort Study, 2000).

Необходимо отметить, что при изучении связи между риском преждевременных родов и использованием ингибиторов протеазы также получены противоречивые данные. В крупном когортном исследовании указывается, что назначение ингибитора протеазы до и во время беременности приводит к статистически значимому увеличению частоты преждевременных родов до 36-й недели гестации [195]. В другом когортном исследовании, проведенном в США, показано, что только терапия с использованием ингибиторов протеазы увеличивает риск преждевременных родов в сравнении с другими схемами антиретровирусной терапии [190]. Другими исследователями, напротив, не выявлено значительного увеличения риска преждевременных родов при назначении различных схем антиретровирусной терапии, включая схемы с ингибитором протеазы [120, 176].

В ретроспективном исследовании, проведенном E. Azria и C. Moutafoff (2009), отмечается, что у пациенток с ВИЧ, получавших терапию лопинавиром и ритонавиром (LPV/r) во время беременности, частота преждевременных родов составила 21% по сравнению с 10% среди неинфицированных женщин ($p < 0,01$) [119].

По результатам множественного анализа авторами было установлено: риск преждевременных родов ассоциирован с отягощенным акушерским анамнезом пациентки, а также вирусной нагрузкой более ≥ 50 коп/мл [119]. Полученные данные сопоставимы с результатами других исследований, согласно которым частота преждевременных родов составила от 25,5 до 29,6%, независимо от антиретровирусной схемы лечения [170].

В исследовании с участием более 980 ВИЧ-инфицированных пациенток, у которых роды произошли в период с 2002 по 2008 год, показано, что частота использования схемы LPV/r выросла с 4,8% в 2002 году до 32,5% в 2007/2008 году ($p < 0,001$). Несмотря на значительно более частое назначение данной схемы, авторами не отмечено изменений в частоте преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела, в оценке по шкале Апгар. За все время исследования частота вертикальной трансмиссии ВИЧ оставалась $< 2\%$. Полученные результаты свидетельствуют о том, что риски развития акушерских осложнений у ВИЧ-инфицированных женщин не меняются в зависимости от антиретровирусной схемы лечения [126]. Несмотря на полученные убедительные данные, во многих других исследованиях была обнаружена связь между низким весом при рождении и применением ингибиторов протеаз [175, 190].

В работах, посвященных изучению риска развития тяжелого гестоза и акушерских кровотечений у пациенток с ВИЧ-инфекцией, также получены противоречивые данные. В нескольких исследованиях заявлено о значительном увеличении частоты развития преэклампсии и антенатальной гибели плода у пациенток, получающих антиретровирусную терапию [145]. По данным других авторов, статистически значимых различий в частоте развития преэклампсии у пациенток с ВИЧ-инфекцией по сравнению со здоровыми женщинами не выявлено [113].

К.М. Powis и Т.Ф. McElrath (2013) указывают, что риск развития преэклампсии у пациенток, проходящих антиретровирусную терапию, существенно выше, чем у женщин, не получающих такое лечение. Тем не менее авторы не смогли выявить статистически значимые различия между частотой преэклампсии у пациенток, проходящих антиретровирусное лечение, и у неинфицированных женщин. По мнению авторов, такая вариабельность исходов может быть обусловлена популяционными различиями, а также наличием множества других неучтенных факторов, играющих определенную роль в развитии тяжелого гестоза и преэклампсии [175].

Выявленная в ходе длительного изучения связь между преждевременными родами, низкой массой новорожденных и наличием преэклампсии определяет важность пристального динамического наблюдения за беременными ВИЧ-инфицированными пациентками. Необходимо также учитывать роль дополнительных факторов, которые могут оказывать влияние на течение беременности, таких как курение, употребление наркотиков и алкоголя, анемия, малое количество CD4+ клеток, наличие хронического воспаления и других инфекционных процессов [187, 197].

При назначении антиретровирусной терапии большое значение имеет учет возможного неблагоприятного воздействия препаратов на плод, в частности тератогенного влияния. В большом количестве проведенных к настоящему времени исследований не было обнаружено увеличения частоты врожденных уродств и дефектов развития плодов, рожденных от ВИЧ-инфицированных женщин, получавших терапию. Частота диагностики врожденных дефектов развития, по данным разных авторов, колеблется от 3 до 4% и сопоставима с общепопуляционной [184]. Согласно данным регистра антиретровирусной терапии во время беременности, частота возникновения пороков развития у плода при назначении различных схем терапии ВИЧ-инфицированным пациенткам не превышает таковую среди неинфицированных беременных женщин [194].

В настоящее время только эфавиренц относится к классу D по FDA на основании ретроспективных сообщений об увеличении частоты возникновения расщелины позвоночника и синдрома Денди-Уокера у плодов [156].

Применение невирапина во время беременности ассоциировано с риском развития выраженной, иногда фатальной гепатотоксичности у некоторых женщин [137]. Частота возникновения тяжелых поражений печени колеблется от 0,8 до 6,5% по данным разных авторов [181]. Показано, что риск развития тяжелой невирапин-ассоциированной гепатотоксичности увеличивается при количестве CD4+ клеток более 250 кл/мм^3 , а также у пациенток, начинающих лечение в третьем триместре беременности [180]. Применение схемы ритонавир/саквинавир (SQV/r) также увеличивает риск возникновения тяжелого по-

ражения печени [129]. В исследованиях 45 пациенток, лечившихся по схеме SQV/r/ZDV/3TC в третьем триместре беременности, у 36% наблюдались признаки гепатотоксичности, у 16% они были выражены в значительной степени [136].

Как известно, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) вызывают митохондриальную дисфункцию и деплецию митохондриальной ДНК (мтДНК), которая наблюдается у беременных женщин и детей, внутриутробно подвергшихся воздействию препаратов. В литературе описаны случаи смерти беременных женщин, принимавших диданозин и ставудин от лактат-ацидоза [142], в связи с чем данная схема не рекомендуется для беременных и редко назначается в целом. В крупном французском исследовании была зарегистрирована младенческая смертность и смертность от митохондриальной токсичности вследствие перинатального воздействия зидовудина и ламивудина [150]. Однако в проспективном исследовании когорты матерей, проходивших антиретровирусную терапию с НИОТ и ингибитором ВИЧ-протеазы, статистически значимых различий в соотношении мтДНК лимфоцитов к ядерной ДНК не было обнаружено по сравнению с неинфицированными женщинами из контрольной группы. Кроме того, значительное увеличение мтДНК, а также высокий уровень мтДНК в пуповинной крови были отмечены у всех женщин. Данные этого же исследования демонстрируют повышенный уровень мтДНК в крови детей, подвергшихся внутриутробному воздействию препаратов, по сравнению с детьми из контрольной группы [150].

Таким образом, в настоящее время считается, что митохондриальная токсичность может быть особенностью ВИЧ-инфекции как таковой, вместе с тем она может усилиться в процессе монотерапии зидовудином. Терапия, которая эффективно подавляет репликацию ВИЧ, снижает риск развития митохондриальной дисфункции, и ее применение во время беременности оправдано, даже если терапия включает в себя компоненты, которые являются потенциально токсичными для митохондрий, такие как зидовудин [126].

Возникновение гипербилирубинемии у детей также является потенциально грозным осложнением антиретровирусной терапии. Повышение уровня непрямого билирубина у новорожденных обычно является физиологическим событием и происходит вследствие разрушения фетального гемоглобина, снижения захвата и конъюгации билирубина гепатоцитами и увеличения энтерогепатической реабсорбции [166]. Высокий уровень билирубина может быть связан с энцефалопатией у новорожденных.

Мягкие формы энцефалопатии могут приводить к развитию сенсоневральной тугоухости вследствие повреждения слуховых ядер, тяжелые формы энцефалопатии развиваются при ядерной желтухе [116]. У детей, подвергшихся внутриутробному воздействию антиретровирусной терапии, важно оценивать влияние препаратов на функции печени. Повышение уровня непрямого билирубина наиболее часто наблюдается при назначении беременным женщинам атазанавира, который ингибирует печеночную уридиндифосфат-глюкозилтрансферазу. Сходным действием обладает и индинавир, который также вызывает гипербилирубинемия у новорожденных [137]. Однако, согласно результатам большого количества исследований, оба препарата в минимальной степени проникают через плаценту и не обуславливают значительного повышения билирубина у новорожденных [137].

Изменение массы тела и липидного профиля во время беременности необходимо для обеспечения растущего плода необходимыми нутриентами. Характерной особенностью при беременности является гипертриглицеридемия у женщины, несколько реже наблюдаются изменения в метаболизме фосфолипидов и холестерина [145]. В настоящее время имеется большое количество данных, свидетельствующих о повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний, липодистрофии и дислипидемии у ВИЧ-инфицированных лиц. Показано, что активная репликация вируса, использование антиретровирусной терапии увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний посредством множества механизмов, включая ВИЧ-опосредованную иммунную дисфунк-

цию, стимуляции процессов воспаления и тромбообразования, повреждения сосудов и изменения липидного профиля [196].

В нескольких крупных исследованиях отмечено, что у ВИЧ-инфицированных беременных женщин, получающих лечение ингибиторами протеазы, наблюдается статистически значимое повышение уровня триглицеридов по сравнению с пациентками, применяющими терапию по другим схемам, несмотря на то, что различий в концентрации общего холестерина не выявлено [181].

Важным фактором риска развития нарушений липидного обмена во время беременности является также наличие у пациентки липодистрофии. Клинические проявления ВИЧ-ассоциированной липодистрофии могут значительно варьировать – от липогипертрофии до липоатрофии [80]. Данные одного из исследований свидетельствуют о том, что липодистрофия не является следствием непродолжительной терапии во время беременности. Авторами выявлено, что наиболее важным фактором риска служит наличие липодистрофии в анамнезе у пациентки. Из более чем 260 пациенток, проходивших антиретровирусную терапию во время беременности, у 14% выявлена липодистрофия в анамнезе, что привело к развитию гипертриглицеридемии на протяжении всей беременности [117].

Таким образом, наличие ВИЧ-инфекции, прием антриретровирусных препаратов и беременность сама по себе ассоциированы с повышенным уровнем липидов в плазме крови, что требует пристального наблюдения за ВИЧ-инфицированными пациентками во время беременности [145].

1.4. Современные подходы к профилактике, диагностике и терапии осложнений гестации и родов у женщин с положительным ВИЧ-статусом

До настоящего времени одним из наиболее важных и актуальных вопросов остается выбор метода родоразрешения беременных пациенток с ВИЧ-инфекцией. Начиная с 1999 года The American Congress of Obstetricians and

Gynecologists (ACOG) рекомендует плановое кесарево сечение на 38-й неделе беременности всем ВИЧ-инфицированным женщинам с вирусной нагрузкой в плазме крови > 1000 коп/мл (Committee on Obstetric Practice, 2001). Такие рекомендации были даны на основании результатов проведенного в 1999 году мета-анализа пятнадцати исследований, данных исследований о частоте вертикальной передачи ВИЧ-1 и мнения экспертов [169]. В недавно опубликованных работах продемонстрировано, что риск вертикальной трансмиссии ВИЧ-1 статистически значимо выше у пациенток при вирусной нагрузке 50-999 копий/мл по сравнению с женщинами с вирусной нагрузкой < 50 коп/мл [178].

Основной целью антиретровирусной терапии и профилактики трансмиссии ВИЧ-инфекции во время беременности должно быть полное подавление репликации вируса у всех ВИЧ-инфицированных беременных женщин. В настоящее время вопрос о методах лечения женщин, у которых не достигается полное подавление репликации вируса, но вирусная нагрузка не превышает 1000 коп/мл, остается открытым [93].

Нет однозначного мнения по поводу тактики ведения пациенток с началом родовой деятельности или преждевременным излитием околоплодных вод (ПИОВ) до планового оперативного родоразрешения. Ранее многие акушеры придерживались в таких случаях «правила четырех часов» для профилактики передачи инфекции плоду. Во многих работах указывалось, что выполнение планового кесарева сечения эффективно только до начала родовой деятельности или ПИОВ, однако пациентки в данных исследованиях не получали антиретровирусную терапию [73, 90]. Кроме того, данные исследований, проведенных в Великобритании и Ирландии, демонстрируют, что частота вертикальной трансмиссии ВИЧ существенно выше у пациенток при родах через естественные родовые пути [167]. Таким образом, акушерская тактика ведения таких пациенток должна быть индивидуальной и учитывающей уровень вирусной нагрузки в плазме крови, приверженность женщины антиретровирусной терапии, длительность ПИОВ, течение родовой деятельности и другие клинические факторы [48, 76].

Важно отметить, что у ВИЧ-инфицированных женщин наблюдается повышенный риск развития послеоперационных осложнений по сравнению с неинфицированными пациентками и частота осложнений коррелирует со степенью иммуносупрессии [46]. В нескольких исследованиях, в том числе одном рандомизированном контролируемом исследовании, оценивающим частоту послеродовых осложнений в зависимости от метода родоразрешения, показано, что риск послеродовых осложнений, в первую очередь инфекционных (инфекции мочевыводящих путей, пневмония, раневая инфекция и сепсис), был наиболее высоким у пациенток после экстренного кесарева сечения, а самым низким – после родов через естественные родовые пути [174]. Таким образом, всем пациенткам в послеоперационном периоде рекомендуется назначение профилактического курса антибактериальной терапии [134].

Антиретровирусная профилактика передачи ВИЧ от матери к плоду направлена на снижение вирусной нагрузки в крови и секретах слизистых оболочек матери (World Health Organization, 2009), дородовую и послеродовую профилактику ВИЧ у плода (Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission, 2010). Неоднократно подчеркивалось, что вирусная нагрузка в крови матери является наиболее важным фактором риска передачи ВИЧ-1 плоду [157]. Важно отметить, что показания для начала антиретровирусной терапии у женщин, планирующих беременность, или уже беременных такие же, как у других ВИЧ-инфицированных лиц (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2009).

Согласно рекомендациям антиретровирусную терапию следует начинать у пациенток с анамнезом СПИД-ассоциированных заболеваний или с количеством CD4-лимфоцитов менее 350 клеток/мм^3 , с наличием ВИЧ-1-ассоциированной нефропатии, а также у инфицированных вирусом гепатита В. Некоторые эксперты рекомендуют назначение антиретровирусной терапии лицам с числом CD4-лимфоцитов от 350 до 500 клеток/мм^3 (Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission, 2010). Как правило, после назначения антиретровирусной терапии ее целесообразно про-

должать в течение всей жизни; антиретровирусная терапия, назначенная во время беременности, должна быть продолжена в послеродовом периоде (зидовудин вводят в виде непрерывной внутривенной инфузии во время родов в сочетании с другими пероральными антиретровирусными препаратами) [158].

В настоящее время профилактика передачи ВИЧ от матери к ребенку предусматривает 3 основных мероприятия: назначение будущей матери специфического курса лекарственной профилактики, оперативное родоразрешение и отказ от грудного вскармливания [68]. Выбор конкретной антиретровирусной схемы лечения во время беременности основан на анамнестических данных пациентки. Женщинам, которые получали терапию до беременности, обычно продолжают лечение по той же схеме при условии хорошей переносимости препаратов и эффективного подавления репликации вируса [70]. Для пациенток, которые не получали антиретровирусную терапию до беременности, но которые отвечают критериям для назначения терапии, лечение должно быть начато в кратчайшие сроки, даже в первом триместре беременности. Всем пациенткам до начала лечения должны быть проведены тесты на наличие резистентности к препаратам. Это тестирование особенно важно, если у женщины, получавшей ранее антиретровирусные препараты для профилактики или лечения, обнаруживается вирусемия [128].

К антиретровирусным препаратам, рекомендуемым в настоящее время для использования во время беременности, относятся ламивудин, зидовудин, а также лопинавир с невирапином для пациенток с количеством CD4+ клеток менее 250/мкл (Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission, 2010) [169]. Эти препараты назначаются во время беременности уже много лет и, как правило, хорошо переносятся. ВИЧ-1-инфицированным беременным женщинам, проходящим антиретровирусную терапию, следует рекомендовать комбинацию антиретровирусных схем, по крайней мере, из трех антиретровирусных препаратов. Наиболее предпочтительной является терапия с использованием двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) и ингибитора протеазы. На основании клини-

ческих испытаний, а также большого опыта применения препаратов во время беременности можно заключить, что зидовудин с ламивудином являются оптимальным назначением НИОТ во время беременности (Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission, 2010). Другие схемы НИОТ используются, если у пациентки имеются анамнестические указания на проявления значительной токсичности зидовудина (например, тяжелая анемия) или в случае подтвержденной резистентности. В настоящее время считается, что зидовудин должен быть составной частью любой антиретровирусной терапии во время беременности, вследствие того, что он проникает через плаценту [117].

В качестве альтернативы или варианта для использования в особых условиях рекомендуется тенофовир, назначение которого, однако, ограничено рисками потенциально токсичного влияния на опорно-двигательный аппарат и почки плода. Снижение пористости костей и замедление роста плода было выявлено в экспериментах на обезьянах, что позволило ученым сделать вывод о возможном риске деминерализации костей скелета у детей при длительном приеме тенофовира [4]. Несмотря на то, что исследование проводилось на небольшой выборке и статистические различия были не значимыми, тенофовир в настоящее время не рекомендуется к применению во время беременности [106].

Основным недостатком атазанавира является риск развития гипербилирубинемии (что теоретически может привести к возникновению у ребенка ядерной желтухи) и недостаточная концентрация препарата в плазме крови во втором и третьем триместрах беременности. До настоящего времени применение атазанавира ассоциировалось с предсказуемым повышением уровня билирубина у матерей и пропорциональным подъемом уровня билирубина у новорожденных, однако наличие риска развития желтухи ограничивает применение данного препарата при беременности [89].

Показано, что применение эфавиренца при беременности увеличивает потенциальный риск развития серьезных дефектов центральной нервной системы. Эфавиренц относится к категории безопасности D по FDA при беременности [146].

В экспериментах на обезьянах было установлено статистически значимое более частое возникновение анэнцефалии, анофтальмии и расщепления неба у плодов при лечении эфавиренцем во время беременности, в связи с чем предложены схемы антиретровирусной терапии, содержащие элпивирин [43, 44]. Вместе с тем показано, что врожденные дефекты развития возникают в первом триместре беременности, до закрытия нервной трубки. В настоящее время появляется все больше литературных данных о безопасном и эффективном использовании эфавиренца во втором и третьем триместрах беременности, в том числе в комбинации с эмтрицитабином и тенофовиром [27].

Данные о безопасности применения препарата и фармакокинетические данные слишком ограничены, чтобы рекомендовать использование ралтегравира (ингибитора интегразы) или энфувиртида и маравирока (ингибиторы слияния) во время беременности. Тем не менее для ВИЧ-1-инфицированных беременных женщин, которым по каким-либо причинам невозможно назначить терапию другими антиретровирусными препаратами, применение этих препаратов может рассматриваться после консультации с акушерами и другими специалистами [79].

В случае если ВИЧ-1-инфицированная беременная женщина не имеет показаний для назначения антиретровирусной терапии или отказывается от лечения, необходимо решить вопрос о применении антиретровирусных препаратов для профилактики вертикальной трансмиссии. Антиретровирусная профилактика рекомендуется для всех ВИЧ-1-инфицированных беременных женщин, независимо от вирусной нагрузки в плазме крови [140].

В России в последние годы проводится множество исследований по изучению комбинаций существующих антивирусных препаратов, а также дженериков, позволяющих существенно снизить стоимость лечения [25, 26].

В отличие от антиретровирусной терапии, которую, как правило, рекомендуется начинать как можно раньше, антиретровирусная профилактика чаще всего назначается после первого триместра беременности [120].

До начала антиретровирусной профилактики все ВИЧ-1-инфицированные беременные женщины должны пройти тестирование на наличие резистентности к препаратам. Проведение этих тестов особенно важно, если женщина получала антиретровирусные препараты ранее, в период предыдущей беременности, для профилактики вертикальной трансмиссии [133]. Для профилактики передачи ВИЧ в настоящее время рекомендуется использовать те же препараты, что и для терапии во время беременности, однако могут быть рассмотрены и дополнительные антиретровирусные схемы, например сочетание трех НИОТ (зидовудин, ламивудин и абакавир) [163].

В соответствии с рекомендациями Британской Ассоциации ВИЧ-инфекции и Британской Ассоциации по изучению ВИЧ-инфекции у детей, для лечения ВИЧ-1-инфицированных показано использование только зидовудина с 28 недель гестации для женщин с вирусной нагрузкой менее 10000 копий/мл, которые отказываются от назначения антиретровирусной терапии во время беременности и которым планируется выполнить кесарево сечение [1]. Несмотря на то, что для профилактики в настоящее время рекомендуется использование комбинированной антиретровирусной схемы, по крайней мере, из трех препаратов, результаты нескольких клинических испытаний показывают, что риск передачи инфекции среди женщин с количеством CD4-клеток от 200 до 500 клеток/мм³ статистически значимо не отличается при сравнении разных схем антиретровирусной профилактики [82]. Авторами установлено, что у женщин, получающих тройную профилактику (зидовудин, ламивудин и лопинавир), частота трансмиссии ВИЧ-1 к плоду составила 1,8%; у пациенток, получавших монотерапию (ритонавир или зидовудин с однократным введением дозы невирапина во время начала родов) частота инфицирования плода составила 2,2% [84]. Таким образом, в настоящее время остается до конца невыясненным вопрос о необходимости назначения комбинированных антиретровирусных схем для профилактики вертикальной трансмиссии ВИЧ-1 [83, 163].

Во время родов всем пациенткам, независимо от того, получали ли они антиретровирусные препараты во время беременности, рекомендуется внутри-

венное введение зидовудина. Если женщина проходила комбинированную антиретровирусную терапию во время беременности, лечение продолжается в том же режиме в течение периода родов (зидовудин вводится внутривенно, другие препараты – перорально) (Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission, 2010). Женщинам с неизвестным ВИЧ-статусом проводится экспресс-тест с целью определения антител к ВИЧ-1. В случае положительного результата внутривенное введение зидовудина матери и антиретровирусную профилактику для новорожденного начинают незамедлительно, не дожидаясь результатов подтверждающего теста на ВИЧ-1 [85, 94]. Кроме того, некоторые авторы также считают целесообразным дополнительное назначение одной дозы неврирапина (перорально) матери [120].

В США всем детям, рожденным от ВИЧ-1-инфицированных женщин, назначается зидовудин перорально в течение 6 недель, независимо от того, проводилась ли антиретровирусная профилактика во время беременности и какие схемы использовались [166]. Согласно рекомендациям Британской Ассоциации по изучению ВИЧ-инфекции у детей профилактику ВИЧ-инфекции у новорожденных следует проводить в течение 4 недель для снижения риска развития токсических эффектов препарата [182]. Эффективность других схем профилактики не была оценена в крупных исследованиях. Тем не менее некоторые авторы считают целесообразным назначение дополнительных антиретровирусных препаратов (кроме зидовудина) для профилактики ВИЧ-инфекции у новорожденных. Например, как отмечалось ранее, рекомендуется однократное введение дозы неврирапина матери и ребенку [5].

Большое значение также имеют сроки начала профилактики ВИЧ-инфекции у новорожденных. Считается, что оптимальным является назначение зидовудина в течение первых 12 часов после рождения [151]. Режим дозирования зидовудина варьирует в зависимости от гестационного возраста ребенка (меньше или больше 35 недель гестации). Различия в дозировке препарата обусловлены степенью зрелости печени у недоношенных детей [50]. В США назначение других препаратов для профилактики передачи ВИЧ-1 недоношен-

ным новорожденным не рекомендуется из-за отсутствия данных о фармакокинетике и безопасности применения (Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission, 2010).

Таким образом, распространенность ВИЧ-инфекции и СПИДа является важнейшей медико-социальной проблемой во всех странах мира. Несмотря на выдающиеся достижения в области изучения молекулярно-генетических основ течения ВИЧ-инфекции, внедрение в рутинную клиническую практику высокоактивной антиретровирусной терапии, ВИЧ-инфекция и СПИД по-прежнему остаются глобальным вызовом человечеству. Сохраняются стабильно высокими показатели заболеваемости, инвалидности и смертности вследствие данного заболевания.

Большой проблемой также является высокая распространенность ВИЧ-инфекции среди беременных женщин. Возможность вертикальной трансмиссии инфекционного агента обуславливает необходимость тщательного выбора тактики ведения беременности и родов у этой категории пациенток. От правильности и адекватности этой тактики нередко зависит жизнь и здоровье как матери, так и ребенка. В то же время особенности течения беременности, частота и структура осложнений, связанных как собственно с ВИЧ-инфекцией, так и с проводимой антиретровирусной терапией, остаются недостаточно изученными. Остается невыясненным вопрос о влиянии социальных факторов на особенности течения гестационного процесса и послеродового периода у ВИЧ-инфицированных беременных женщин. Дальнейшие исследования в этом направлении будут способствовать оптимизации тактики ведения пациенток, уменьшению числа осложнений во время беременности и родов, снижению материнской заболеваемости и смертности и улучшению перинатальных исходов.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для выполнения поставленных задач нами на базе родильных домов Самарской городской больницы № 10, Сызранской центральной городской больницы и женской консультации Сызранской центральной городской больницы был выполнен ретропроспективный анализ историй родов пациенток (форма п 096/у) и историй развития их новорожденных (форма форма п 097/у) за период с 2012 по 2016 г. (5 лет). Общая выборка составила 7800 историй родов, из которых 1036 не соответствовали условиям отбора (из них 21,2% пациенток ВИЧ-позитивны и 13,0% ВИЧ-негативны), из остальных 6364 женщин 227 были ВИЧ-позитивны и 6137 ВИЧ-негативны. Путем слепого скринингового отбора были отобраны 160 женщин с ВИЧ-положительным статусом, которые вошли в группу исследования.

В ходе исследования для уточнения необходимой информации нами была проанализирована медицинская документация женской консультации: индивидуальные карты беременных и родильниц (форма 111/у), амбулаторные карты больных (форма 025/у). В процессе анализа медицинской документации были выделены и проспективно обследованы 2 группы ВИЧ-позитивных беременных женщин в возрасте 19 – 35 лет: в первую (основную) вошли 75 женщин, проходивших АРВТ, вторую (группу сравнения) составили 85 женщин, не получавших АРВТ.

Все женщины были обследованы в соответствии с действующим приказом МЗ РФ (№ 572н от 1 ноября 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»).

Обследование на ВИЧ и ведение беременных ВИЧ-позитивных женщин осуществлялось также в соответствии с нормативными документами: «Профилактика ВИЧ-инфекции». Санитарно-эпидемиологические правила

СП 3.1.5.2826-10. Утверждены Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ № 1 11.01.2011 г. с изменениями и дополнениями от 21.06.2016 г. и приказ Министерства здравоохранения РФ от 8.11.2012 г. № 689н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболевании, вызываемом вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)».

Женщины основной группы получали АРВТ в соответствии с протоколами, которые с 2015 г. были объединены в клинические рекомендации «Применение антивирусных препаратов в комплексе мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери ребенку».

После родов состояние здоровья новорожденных оценивалось неонатологом, всех детей обследовали на ВИЧ количественным методом через 48 часов, 1, 3 и 6 мес.

2.1. Дизайн и параметры клинического исследования

Для объективизации полученных результатов исследования и обеспечения сопоставимости выделенных групп все женщины были распределены с соблюдением определенных критериев. Для оценки стадии ВИЧ мы использовали Российскую клиническую классификацию ВИЧ-инфекции (приказ МЗ СР РФ от 17.03.2006 № 166).

Критериями включения в группы явились: активный репродуктивный возраст (19 – 35 лет), ВИЧ-позитивный статус, соответствие клинической стадии заболевания (бессимптомная острая (первичная) или ПГЛ, стадия А – стадия первичных проявлений, варианты течения А, Б, В), 32 и более недели беременности, отсутствие хронических соматических, онкологических, аутоиммунных и гинекологических заболеваний, способных оказать влияние на течение беременности или родов.

Критериями исключения из групп считали: поздний или ранний репродуктивный возраст (до 18 или старше 36 лет), наличие хронической аутоиммунной, онкологической, гинекологической или соматической патологии, способной оказать влияние на течение беременности и родов, манифестная стадия ВИЧ (собственно СПИД), системное использование других лекарственных средств в сочетании с препаратами АРВТ, наличие вредных или тяжелых условий труда до и в период беременности, применение наркотических средств и хронический алкоголизм.

Отметим, что длительность заболевания ВИЧ в нашем исследовании не учитывалась, поскольку основная масса женщин не смогла определить время заражения. В то же время длительность проводимой АРВТ в основной группе составила в среднем до наступления настоящей беременности $4,5 \pm 0,4$ года, период лечения колебался от 1 года до 10 лет.

Все женщины выделенных групп (независимо от наличия или отсутствия АРВТ) получили консультацию с разъяснением необходимости проведения терапии в целях предупреждения вертикальной передачи ВИЧ и поддержания собственного здоровья. Всем пациенткам разъяснили схему химиотерапии, дали информацию о важности соблюдения режима приема препаратов и их возможных побочных эффектах. От всех пациенток было получено «Информированное согласие на проведение химиопрофилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку во время беременности и родов».

Проводилось консультирование беременных по отказу от грудного вскармливания. После родов была проведена оценка состояния здоровья женщин и новорожденных.

Далее нами были собраны сведения о рожденных детях в плане установления ВИЧ-положительного статуса через 1, 3 и 6 месяцев после рождения. Дизайн исследования приведен ниже (рис. 1).



Рис. 1. Этапы и объем исследований ВИЧ-позитивных беременных женщин

Обследование женщин, помимо предусмотренных протоколами исследований, включало сбор медицинской и социальной информации по специально сформированной анкете (приложение 1). Все данные заносились в программу Statistica 10 для последующей обработки.

2.2. Клиническая характеристика женщин выделенных групп

Клиническая характеристика женщин выделенных групп основывалась на данных анализа индивидуальных карт беременных и родильниц (форма 111/у), а также информации, предоставленной Самарским областным центром по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями. Результаты анализа свидетельствовали о том, что большинство женщин в обеих группах находилось в возрасте 25-30 лет, при этом средний возраст в основной группе составил $26,8 \pm 0,3$ года, в группе сравнения – $27,3 \pm 0,4$ года ($p > 0,05$).

Распределение ВИЧ-положительных женщин по возрасту представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение ВИЧ-положительных женщин по возрасту
(% к общему числу пациенток)

| Сравниваемые группы | Число женщин – % | | |
|-------------------------|------------------|----------------|----------------|
| | 19-24 года | 25-30 лет | 31-35 лет |
| Основная группа (n=75) | 9 | 43 | 23 |
| | $12,0 \pm 3,8$ | $57,3 \pm 5,7$ | $30,7 \pm 5,4$ |
| Группа сравнения (n=85) | 9 | 55 | 21 |
| | $10,6 \pm 3,4$ | $64,7 \pm 5,2$ | $24,7 \pm 4,7$ |
| p_{1-2} | $>0,05$ | $>0,05$ | $>0,05$ |

Примечание: p_{1-2} – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

Представленные результаты свидетельствуют о том, что в возрасте до 24 лет в основной и сравниваемой группе было одинаковое число женщин – 9 ($12,0 \pm 3,8\%$) и 9 ($10,6 \pm 3,4\%$) соответственно ($p > 0,05$). Почти треть женщин в каждой группе находилась в возрасте 31 – 35 лет. Таких пациенток в основной группе было 23 ($30,7 \pm 5,4\%$), в группе сравнения – 21 ($24,7 \pm 4,7\%$), ($p > 0,05$). Остальные 43 ($57,3 \pm 5,7\%$) женщины в основной группе и 55 ($64,7 \pm 5,2\%$) в группе сравнения находились в возрасте от 25 до 30 лет ($p > 0,05$).

Данные о семейном положении обследованных женщин приведены в табл. 2.

Таблица 2

Распределение ВИЧ-положительных женщин по семейному положению
(% к общему числу пациенток)

| Сравниваемые группы | Число женщин – % | | |
|-------------------------|-------------------------|------------------|----------------|
| | Зарегистрированный брак | Гражданский брак | Не в браке |
| Основная группа (n=75) | 18 24,0±5,0 | 39 52,0±5,8 | 18 24,0±5,0 |
| Группа сравнения (n=85) | 14 16,5±4,0 | 36 42,3±5,4 | 35 41,1±5,3 |
| p ₁₋₂ ' | >0,05 | >0,05 | <0,05 |

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

Рассматривая семейное положение женщин сравниваемых групп, отметим, что в группе женщин, не получавших терапию, удельный вес незамужних был достоверно выше по сравнению с пациентками, наблюдающимися и получающими АРВТ, – 35 (41,1±5,3%) и 18 (24,0±5,0%), (p < 0,05), причем почти все женщины указали, что завершение отношений с партнером последовало после установления ВИЧ-положительного статуса – таких женщин в основной группе было 10 (13,3±3,9%), в группе сравнения – 32 (37,6±5,2%), (p < 0,01).

Данные о продолжительности совместного проживания представлены в табл. 3.

Таблица 3

Распределение ВИЧ-положительных женщин по длительности проживания с партнером (% к общему числу пациенток)

| Сравниваемые группы | Число женщин – % | | | |
|-------------------------|-------------------------|----------------|----------------|----------------|
| | Нет сведений о партнере | До 1 года | 2-5 лет | Более 6 лет |
| Основная группа (n=75) | 2 2,7±1,9 | 36 48,0±5,8 | 29 38,7±5,7 | 8 10,7±3,6 |
| Группа сравнения (n=85) | 9 10,6±3,4 | 32 37,6±5,2 | 34 40,0±5,3 | 10 11,7±3,5 |
| p ₁₋₂ ' | <0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

Отметим, что не предоставили сведений о партнере только 2 ($2,7\pm 1,9\%$) пациентки из основной группы и каждая десятая – 9 ($10,6\pm 3,4\%$) – из группы сравнения ($p < 0,05$). Женщин, проживающих с партнером более 6 лет, в основной группе было 8 ($10,7\pm 3,6\%$), в группе сравнения – 10 ($11,7\pm 3,5\%$), ($p > 0,05$).

Далее нами было проанализировано распределение ВИЧ-инфицированных женщин по социальному статусу (рис. 2).

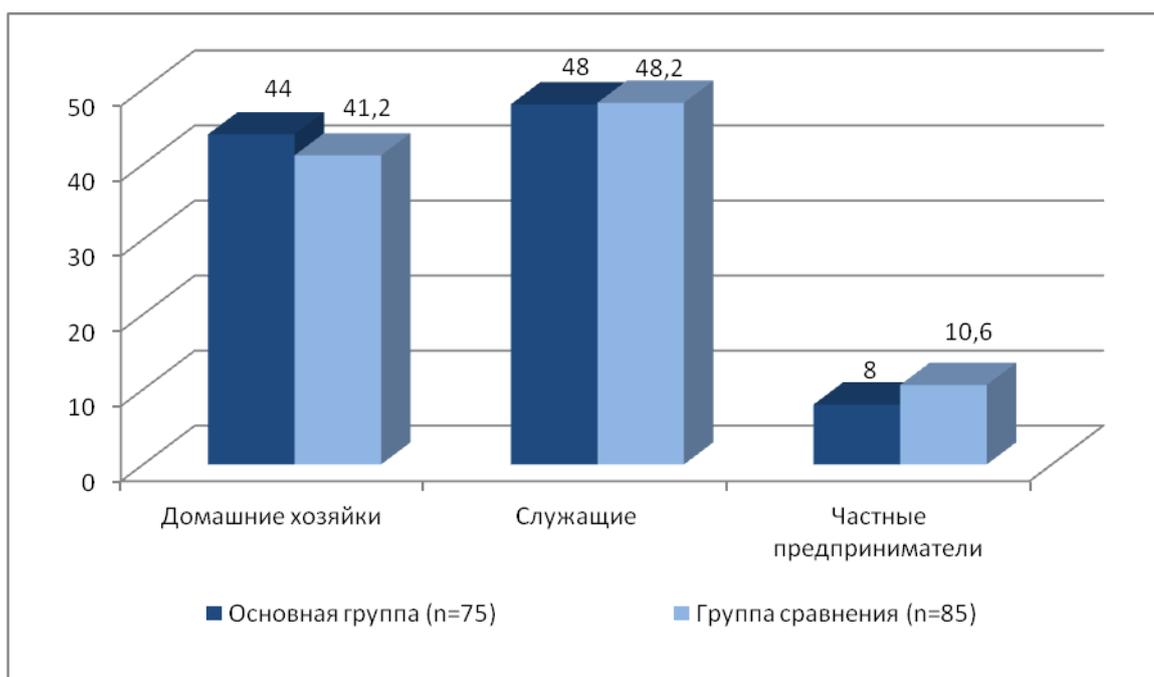


Рис. 2. Распределение ВИЧ-позитивных женщин по социальному положению

Распределение по социальному положению оказалось примерно одинаковым: большинство женщин в группах – домохозяйки ($p > 0,05$), на втором месте по численности были служащие – $44,0\pm 5,8\%$ в основной и $41,2\pm 3,4\%$ в группе сравнения. Остальные пациентки являлись индивидуальными предпринимателями. Таких в основной группе было $8,0\pm 3,2\%$, в группе сравнения – $10,6\pm 3,4\%$, ($p > 0,05$).

Что касается распределения по уровню образования, то высшее образование в основной группе имели 39 ($52,0\pm 5,8\%$) пациенток, в группе сравнения – только 18 ($21,1\pm 4,5\%$), ($p < 0,001$). На среднее специальное образование указали

36 (48,0±5,8%) женщин в основной группе, а в группе сравнения – 67 (78,8±4,5%), ($p < 0,001$).

Отметим, что в обеих группах женщины отмечали достаточно раннее начало половой жизни – в основной группе 15,8±0,6 года и в группе сравнения 16,2±0,4 года ($p > 0,05$), (рис. 3).

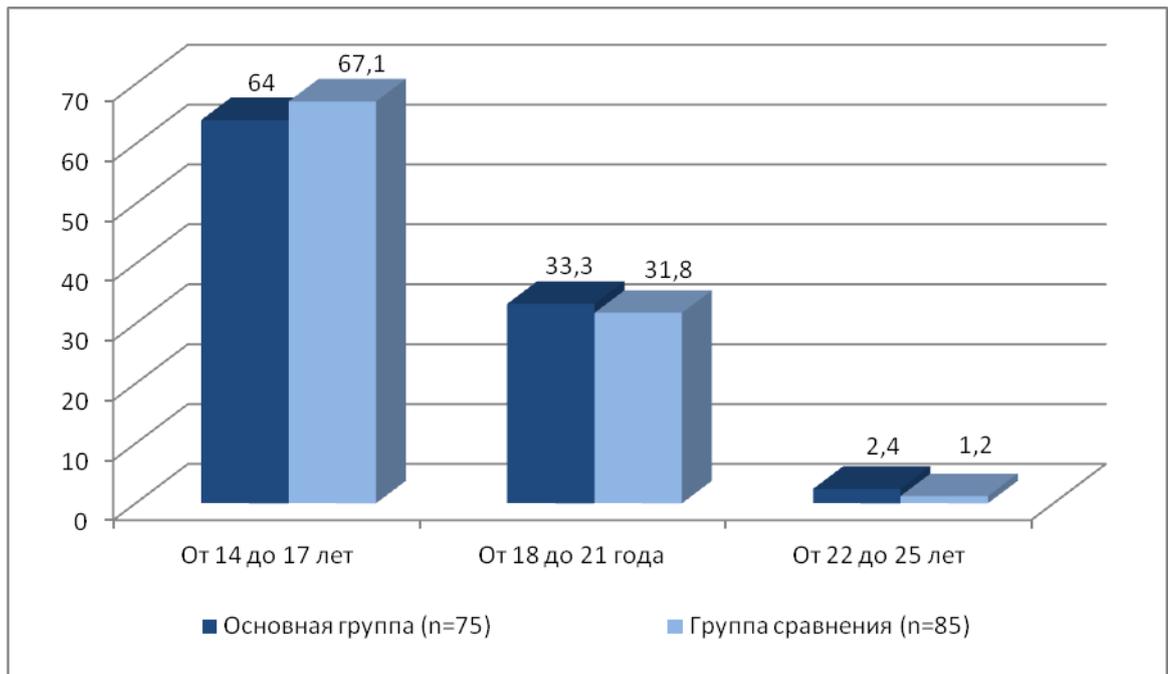


Рис. 3. Возраст начала половой жизни у ВИЧ-позитивных женщин

Данные о менструальной функции у женщин выделенных групп не имели достоверных различий. Как в основной, так и в группе сравнения возраст менархе не выходил за рамки среднероссийских показателей и составил 14,6±0,2 года и 14,3±0,4 года ($p > 0,05$). У всех женщин в обеих группах менструальный цикл характеризовался как нормальный. На нарушения цикла не указывала ни одна женщина из выделенных групп. Сведения об используемых методах контрацепции приведены в табл. 4.

Анализ использования методов контрацепции свидетельствовал о том, что женщины основной группы достоверно чаще использовали барьерную контрацепцию – 58 (77,3±4,9%) пациенток против 6 в группе сравнения (7,1±2,7%), ($p < 0,001$). В группе сравнения 56 (65,8±5,1%) женщин вообще не применяли

никаких методов контрацепции, в основной группе таких пациенток было достоверно меньше – 2 (2,7±1,9%). Что касается комбинированных оральных контрацептивов (КОК) или coitus interruptus, то их использовали в основном женщины с ВИЧ-положительными партнерами.

Таблица 4

Распределение ВИЧ-позитивных женщин по используемым методам контрацепции (% к общему числу пациенток)

| Сравниваемые группы | Число женщин – % | | | |
|-------------------------|------------------|------------------------|--------------------|--------------|
| | Без контрацепции | Барьерная контрацепция | Coitus interruptus | КОК |
| Основная группа (n=75) | 2 2,7±1,9 | 58 77,3±4,9 | 12 16,0±4,3 | 3 4,0±2,3 |
| Группа сравнения (n=85) | 56 65,8±5,1 | 6 7,1±2,7 | 21 24,7±4,7 | 2 2,4±1,7 |
| p ₁₋₂ ' | <0,001 | <0,001 | >0,05 | >0,05 |

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

Сведения о перенесенных гинекологических заболеваниях (по данным анамнеза) представлены в табл. 5.

Результаты анализа показывают, что среднее число гинекологических заболеваний на одну пациентку (по данным анамнеза ВИЧ-инфицированных женщин) составило в основной группе 3,75±0,8, а в группе сравнения – 3,59±0,6 (p > 0,05). Распределение по нозологическим формам тоже было примерно одинаковым. Все женщины сравниваемых групп указали на перенесенный кандидозный вульвовагинит; 68 (90,7±3,4%) пациенток основной группы и 71 (83,5±4,0%) женщина из группы сравнения перенесли воспалительные болезни влагалища и вульвы, в т.ч. хламидиоз, микоплазмоз, трихомоноз. На третьем месте были воспалительные болезни шейки матки, которые отметили 58 (77,3±4,9%) женщин основной группы и 67 (78,8±4,5%) пациенток группы сравнения. На болевые состояния, связанные с женскими органами и менструальным циклом, указывали 34 (45,3±5,8%) беременные из основной группы и

32 (37,6±5,3%) из группы сравнения. Далее следовали сальпингит и оофорит – 29 (38,7±5,7%) и 38 (44,7±5,4%) соответственно. Миому матки и функциональные кисты яичников отметили 5 (6,7±2,9%) и 8 (10,7±3,6%) женщин из основной группы и 3 (3,5±2,0%) и 6 (7,1±2,8%) из группы сравнения. Достоверных различий по перенесенным гинекологическим заболеваниям в группах не установлено ($p > 0,05$).

Таблица 5

Гинекологическая патология у ВИЧ-позитивных женщин
(% к общему числу пациенток)

| Форма заболевания | МКБ | Группы женщин | | | | P ₁₋₂ |
|--|--------|------------------------|----------|-------------------------|----------|------------------|
| | | Основная группа (n=75) | | Группа сравнения (n=85) | | |
| | | Абс. число | % | Абс. число | % | |
| Воспалительные болезни влагалища и вульвы (в т.ч. хламидиоз, микоплазмоз, трихомониаз) | N 76.0 | 68 | 90,7±3,4 | 71 | 83,5±4,0 | >0,05 |
| Гонококковые воспалительные болезни женских тазовых органов | A54.2 | 4 | 5,3±2,6 | 3 | 3,5±2,0 | >0,05 |
| Кандидозный вульвовагинит | N 76.1 | 75 | 100% | 85 | 100% | >0,05 |
| Кисты яичников | N 83.1 | 8 | 10,7±3,6 | 6 | 7,1±2,8 | >0,05 |
| Миома матки бессимптомная | D 25 | 5 | 6,7±2,9 | 3 | 3,5±2,0 | >0,05 |
| Воспалительные болезни шейки матки | N 72 | 58 | 77,3±4,9 | 67 | 78,8±4,5 | >0,05 |
| Сальпингит и оофорит | N 70 | 29 | 38,7±5,7 | 38 | 44,7±5,4 | >0,05 |
| Болевые состояния, связанные с женскими органами и менструальным циклом | N94 | 34 | 45,3±5,8 | 32 | 37,6±5,3 | >0,05 |
| Итого: | | 3,75±0,8 | | 3,59±0,6 | | >0,05 |

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

Что касается перенесенных соматических заболеваний, то информация о них представлена в табл. 6 (согласно данным анамнеза).

Таблица 6

Экстрагенитальная патология у ВИЧ-позитивных женщин
(% к общему числу пациенток)

| Форма заболевания | МКБ | Группы женщин | | | | P ₁₋₂ |
|---|-------------|------------------------|----------|-------------------------|----------|------------------|
| | | Основная группа (n=75) | | Группа сравнения (n=85) | | |
| | | Абс. число | % | Абс. число | % | |
| Анемия железодефицитная | D50 | 21 | 28,0±5,2 | 17 | 20,0±4,3 | >0,05 |
| Ожирение | E66 | 34 | 45,3±3,7 | 38 | 44,7±5,4 | >0,05 |
| Варикозное расширение вен нижних конечностей | I83 | 12 | 16,0±4,3 | 10 | 11,8±3,5 | >0,05 |
| Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей | J00- J06 | 75 | 100% | 85 | 100% | >0,05 |
| Грипп и пневмония | J09- J18 | 9 | 12,0±3,8 | 14 | 16,5±4,0 | >0,05 |
| Гастрит и дуоденит | K29 | 18 | 24,0±5,0 | 16 | 18,8±4,3 | >0,05 |
| Остеохондроз позвоночника у взрослых | M42.1 | 22 | 29,3±5,3 | 19 | 22,4±4,5 | >0,05 |
| Тубулоинтерстициальный нефрит, не уточненный как острый или хронический | N12 | 8 | 10,7±3,6 | 9 | 10,6±3,6 | >0,05 |
| Камни почки и мочеточника без гидронефроза | N20.9 | 2 | 2,7±1,9 | 1 | 1,2±1,2 | >0,05 |
| Желчекаменная болезнь | K80 | 3 | 2,8±1,1 | 1 | 1,2±1,2 | >0,05 |
| Гепатит С | B18.2 | 24 | 32,0±5,4 | 31 | 36,5±5,2 | >0,05 |
| Острый аппендицит | K35 | 18 | 24,0±4,9 | 22 | 25,9±4,8 | >0,05 |
| Итого: | | 3,28±0,7 | | 3,1±0,5 | | >0,05 |

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

Согласно данным опроса все женщины в группах перенесли острые респираторные заболевания, избыточную массу тела имели 34 (45,3±3,7%) паци-

ентки основной группы и 38 ($44,7 \pm 5,4\%$) женщин группы сравнения ($p > 0,05$). Далее следовали указания на остеохондроз поясничного и грудного отдела позвоночника – до беременности этим заболеванием страдали 22 ($29,3 \pm 5,3\%$) женщины основной группы и 19 ($22,4 \pm 4,5\%$) группы сравнения ($p > 0,05$). Достаточно часто беременные выделенных групп указывали на анемию, которая регистрировалась в основной группе у 21 ($28,0 \pm 5,2\%$) женщины, в группе сравнения – у 17 ($20,0 \pm 4,3\%$), ($p > 0,05$). Аппендэктомия перенесли 18 ($24,0 \pm 4,9\%$) женщин основной группы и 22 ($25,9 \pm 4,8\%$) группы сравнения ($p > 0,05$). На хронический гастрит и дуоденит указывали в основной группе 18 ($24,0 \pm 5,0\%$), в группе сравнения – 16 ($18,8 \pm 4,3\%$) пациенток ($p > 0,05$), на варикозное расширение вен нижних конечностей – 12 ($16,0 \pm 4,3\%$) беременных основной группы и 10 ($11,8 \pm 3,5\%$) группы сравнения ($p > 0,05$).

Что касается такого сопутствующего заболевания, как гепатит С, им страдали 24 ($32,0 \pm 5,4\%$) женщины основной группы и 31 ($36,5 \pm 5,2\%$) группы сравнения. Отметим, что лечение по поводу гепатита С получали 12 ($16,0 \pm 4,3\%$) женщин основной группы и только 2 ($2,4 \pm 1,7\%$) женщины группы сравнения ($p < 0,01$). Пациентки, знавшие о своем заболевании и не получавшие терапии, обосновывали это высокой стоимостью лечения и длительностью приема препаратов.

Остальные нозологические формы соматической патологии встречались в анамнезе ВИЧ-позитивных женщин существенно реже. При сопоставлении распространенности тех или иных форм экстрагенитальной патологии в анамнезе у ВИЧ-инфицированных женщин различий в сравниваемых группах не выявлено.

Анализ реализации репродуктивной функции до наступления настоящей беременности свидетельствовал о том, что в сравниваемых группах нарушений репродуктивного здоровья не отмечалось (табл. 7).

Данные анамнеза ВИЧ-положительных женщин об исходе предыдущих беременностей (M±m – число случаев на одну женщину)

| Исходы предыдущих беременностей | МКБ | Группы женщин | | | | P ₁₋₂ |
|---|-----|------------------------|------------------------------|-------------------------|------------------------------|------------------|
| | | Основная группа (n=75) | | Группа сравнения (n=85) | | |
| | | Абс. число | Число случаев на 1 пациентку | Абс. число | Число случаев на 1 пациентку | |
| Число родов | | 61 | 0,82±0,04 | 58 | 0,69±0,03 | <0,01 |
| Роды преждевременные | O60 | 5 | 0,07±0,03 | 3 | 0,04±0,01 | >0,05 |
| Роды срочные самопроизвольные | O80 | 34 | 0,46±0,1 | 14 | 0,17±0,2 | >0,05 |
| Роды срочные посредством кесарева сечения | O82 | 22 | 0,3±0,07 | 41 | 0,49±0,05 | <0,05 |
| Ранний самопроизвольный аборт | O03 | 11 | 0,15±0,03 | 8 | 0,1±0,02 | >0,05 |
| Поздний самопроизвольный аборт | O03 | 2 | 0,03±0,01 | 1 | 0,02±0,01 | >0,05 |
| Медицинский аборт | O04 | 352 | 4,7±0,3 | 409 | 4,82±0,4 | >0,05 |
| Эктопическая беременность | O00 | 2 | 0,03±0,01 | 1 | 0,02±0,01 | >0,05 |
| Всего беременностей | | 489 | 6,52±0,2 | 535 | 6,3±0,3 | >0,05 |

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

Анализ исходов предыдущих беременностей свидетельствовал о том, что при практически одинаковом числе беременностей (6,52±0,2 и 6,3±0,3) в основной группе на одну женщину приходилось достоверно больше родов, чем в группе сравнения, – 0,82±0,04 против 0,69±0,03 (p < 0,01). Имелись различия по такому показателю, как роды посредством кесарева сечения. У женщин, проходивших АРВТ, число предыдущих оперативных родов было достоверно меньше, чем у женщин группы сравнения, – 0,3±0,07 против 0,49±0,05 (p < 0,05) со-

ответственно, что объяснялось низкой вирусной нагрузкой в период подготовки к предыдущим родам.

На наш взгляд, это связано с разницей во времени диагностики ВИЧ, а также (согласно проведенным опросам) с отношением женщины к лечению ВИЧ и к настоящей беременности. Отметим, что, несмотря на проводимое консультирование, при выявлении ВИЧ-положительного статуса при обследовании в период настоящей беременности 22 женщины из группы сравнения сознательно отказались от проведения АРВТ ($25,9 \pm 4,5\%$). Остальные 63 пациентки из группы сравнения – $74,1 \pm 4,5\%$ – не состояли на учете по беременности в женской консультации, соответственно не были обследованы на наличие ВИЧ-инфекции в гестационном периоде, а анамнестические сведения были собраны при поступлении в родильный дом.

Данные о весе новорожденных, послеродовом периоде и лактации у матери после предыдущих родов представлены в табл. 8. Отметим, что ВИЧ-инфицированные женщины, получавшие АРВТ, диагноз которым был выставлен до наступления (или в период) предыдущей беременности, в 100% случаев практиковали искусственное вскармливание.

Таблица 8

Распределение ВИЧ-позитивных женщин по данным послеродового периода
(% к общему числу пациенток)

| Сравниваемые группы | Число женщин – % | | | |
|-------------------------|-----------------------------------|----------------|---|---------------------|
| | Средняя масса новорожденных (M±m) | Лактация | Родовая травма матери (эпизиотомия, разрыв промежности) | ВИЧ+ Статус ребенка |
| Основная группа (n=75) | 3325,0±125,0 | - | 18 24,0±5,0 | - |
| Группа сравнения (n=85) | 2856,4±220,4 | 49 57,6±5,4 | 31 36,4±5,2 | 9 10,6±3,4 |
| p ₁₋₂ ' | <0,05 | <0,001 | >0,05 | <0,05 |

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

У детей женщин, проходивших АРВТ, средний вес был больше, чем у детей пациенток, не проходивших АРВТ, и составил $3325,0 \pm 125,0$ г против $2856,4 \pm 220,4$ г соответственно ($p < 0,05$). Что касается родовой травмы (проведенной эпизиотомии или разрыва промежности), то достоверных различий по этому показателю у женщин в группах не выявлено – в основной группе таких женщин было 18 ($24,0 \pm 5,0\%$), в группе сравнения – 31 ($36,4 \pm 5,2\%$). Отметим, что детей с ВИЧ-положительным статусом от предыдущих родов в основной группе не было совсем, в группе сравнения таких было 9 ($10,6 \pm 3,4\%$).

При сборе анамнеза также учитывались осложнения предыдущих беременностей (табл. 9).

Таблица 9

Осложнения предыдущих беременностей, закончившихся родами, у женщин выделенных групп

($M \pm m$ – число случаев на одну повторнородящую женщину)

| Осложнения предыдущих беременностей | МКБ | Группы женщин | | | | P_{1-2} |
|---|-------|------------------------|------------------------------|-------------------------|------------------------------|-----------|
| | | Основная группа (n=61) | | Группа сравнения (n=58) | | |
| | | Абс. число | Число случаев на 1 пациентку | Абс. число | Число случаев на 1 пациентку | |
| Кровотечения в ранние сроки беременности | O20 | 3 | $4,9 \pm 2,8$ | 1 | $1,7 \pm 1,7$ | $>0,05$ |
| Варикозное расширение вен половых органов во время беременности | O22.1 | 7 | $11,5 \pm 4,1$ | 5 | $8,6 \pm 3,7$ | $>0,05$ |
| Инфекция мочевого пузыря во время беременности | O23.0 | 26 | $42,6 \pm 6,4$ | 21 | $36,2 \pm 6,4$ | $>0,05$ |

| Осложнения Предыдущих беременностей | МКБ | Группы женщин | | | | P ₁₋₂ |
|--|-------|---------------------------|------------------------------------|----------------------------|------------------------------------|------------------|
| | | Основная группа (n=61) | | Группа сравнения (n=58) | | |
| | | Абс. число | Число случаев на 1 пациентку | Абс. число | Число случаев на 1 пациентку | |
| Чрезмерное увеличение массы тела во время беременности | O26.0 | 11 | 18,0±4,9 | 8 | 13,8±4,6 | |
| Отеки беременных | O12.0 | 37 | 60,7±6,3 | 44 | 75,9±5,7 | >0,05 |
| Недостаточное увеличение массы тела во время беременности | O26.1 | 4 | 6,6±3,2 | 2 | 3,4±2,4 | |
| Герпес беременных | O26.4 | 8 | 13,1±4,4 | 19 | 32,8±6,2 | <0,05 |
| Гипотензивный синдром у матери | O26.5 | 11 | 18,0±4,7 | 8 | 13,8±4,6 | |
| Кровотечение в третьем периоде родов | O72.0 | 3 | 4,9±2,8 | 3 | 5,1±2,9 | |
| Задержка частей плаценты или плодных оболочек без кровотечения | O73.1 | 1 | 1,6± | - | ± | |
| Всего осложнений | | 111 | 1,5±0,1 | 111 | 1,3±0,1 | >0,05 |

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

Проведенный анализ осложнений предыдущих беременностей не показал достоверных различий в группах – в основной группе на 1 рожавшую женщину приходилось 1,5±0,1 осложнения, в группе сравнения – 1,3±0,1 (p > 0,05). В то же время имелись различия по отдельным показателям. В группе женщин, не получавших АРВТ, выше был процент пациенток, перенесших герпес в период беременности, – 19 (32,8±6,2%) против 8 (13,1±4,4%) в основной группе (p < 0,05). По остальным осложнениям предыдущих беременностей достоверных различий не выявлено.

Далее нами была рассмотрена экстрагенитальная патология, сопутствующая настоящей беременности ВИЧ-позитивных женщин (табл. 10).

Таблица 10

**Экстрагенитальная патология, сопутствующая настоящей беременности
ВИЧ-позитивных женщин**
(% к общему числу пациенток)

| Форма заболевания | МКБ | Группы женщин | | | | P ₁₋₂ |
|---|-------|------------------------|----------|-------------------------|----------|------------------|
| | | Основная группа (n=75) | | Группа сравнения (n=85) | | |
| | | Абс. число | % | Абс. число | % | |
| Анемия железодефицитная легкой и средней степени тяжести | D50 | 25 | 33,3±5,5 | 49 | 57,6±5,4 | <0,01 |
| Ожирение | E66 | 34 | 45,3±3,7 | 38 | 44,7±5,4 | >0,05 |
| Варикозное расширение вен нижних конечностей | I83 | 12 | 16,0±4,3 | 10 | 11,8±3,5 | >0,05 |
| Остеохондроз позвоночника у взрослых | M42.1 | 22 | 29,3±5,3 | 19 | 22,4±4,5 | >0,05 |
| Тубулоинтерстициальный нефрит, не уточненный как острый или хронический | N12 | 8 | 10,7±3,6 | 9 | 10,6±3,6 | >0,05 |
| Камни почки и мочеточника без гидронефроза | N20.9 | 2 | 2,7±1,9 | 1 | 1,2±1,2 | >0,05 |
| Гепатит С | B18.2 | 24 | 32,0±5,4 | 31 | 36,5±5,2 | >0,05 |
| Итого: | | 3,28±0,7 | | 3,1±0,5 | | >0,05 |

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

Следует отметить, что заболевания носили в основном хронический характер и не осложняли течение беременности. Наиболее часто беременности сопутствовали такие состояния, как ожирение – у 34 (45,3±3,7%) женщин основной группы и 38 (44,7±5,4%) группы сравнения (p > 0,05), остеохондроз поясничного отдела позвоночника – у 22 (29,3±5,3%) и 19 (22,4±4,5%) соответственно (p > 0,05). Около трети женщин являлись носителями гепатита С – в основной группе таких пациенток было 24 (32,0±5,4%), в группе сравнения

31 ($36,5 \pm 5,2\%$), ($p > 0,05$). Однако значимые различия были получены только по такому состоянию, как железодефицитная анемия. Пациенток с такой патологией в группе проходивших АРВТ было достоверно меньше, чем в группе женщин, не получавших терапию, – 25 ($33,3 \pm 5,5\%$) против 49 ($57,6 \pm 5,4\%$), ($p < 0,01$).

Таким образом, группы оценивались по таким параметрам, как возраст, социальное положение, образовательный уровень, особенности течения беременности и родов, анамнестические указания на перенесенную гинекологическую и соматическую патологию, характер течения и исходы предыдущих родов. Отсутствие достоверных различий по указанным параметрам позволило считать выделенные нами группы сопоставимыми.

2.3. Социологические методы исследования

Из социологических методов в нашем исследовании использовались опрос, раздаточное анкетирование и индивидуальная беседа (консультирование).

Анкета-опросник включал в себя следующие вопросы: образование, социальное положение, место работы (наличие производственных вредностей), семейное положение (замужем / в гражданском браке / не в браке), возраст полового партнера, образование партнера, место работы партнера, наличие вредных привычек у женщины и партнера (курение / алкоголь), употребление наркотических веществ в анамнезе женщиной и партнером, возможные пути инфицирования ВИЧ, уточнение – знает ли партнер о наличии заболевания и повлияло ли установление диагноза на сохранение семейного положения женщины (приложение 2). Все анкеты заполнялись беременными анонимно.

Индивидуальная беседа (консультирование) проводилась со всеми женщинами и предусматривала обсуждение возможных рисков вертикальной передачи инфекции ребенку. Предоставлялась информация о необходимости проведения противовирусной терапии, риске осложнений беременности при различных схемах применения АРВТ. В процессе беседы пациенткам объясняли, по-

чему необходимо отказаться от грудного вскармливания, рассказывали о риске передачи ВИЧ с грудным молоком.

Консультирование в период беременности проводилось дважды. У тех женщин, у которых ВИЧ был выявлен впервые при обследовании в период настоящей беременности, консультирование проводил психолог. Вопросы, касающиеся вертикальной передачи ВИЧ и особенностей послеродового периода, разъяснял акушер-гинеколог. Последнее, третье консультирование по вопросам послеродовой контрацепции и ухода за новорожденным проводилось перед выпиской из родильного дома.

Основной целью проводимого консультирования являлось формирование мотивированного, ответственного поведения женщины в ситуациях риска вертикальной передачи ВИЧ.

2.4. Клинико-лабораторные и дополнительные методы исследования

В процессе обследования женщин выделенных групп нами проводились общеклинические (общий анализ крови, мочи, определение групповой и резус-принадлежности, гемостазиограмма), биохимические (определение общего белка, креатинина, мочевины, холестерина, глюкозы, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, билирубина в сыворотке крови) и иммунологические исследования (серологическая диагностика гепатитов, антител к трепонеме), ПЦР-исследования содержимого половых путей на инфекции, передающиеся половым путем, а также бактериологические и бактериоскопические исследования отделяемого.

Все женщины и новорожденные в процессе наблюдения были обследованы на ВИЧ (методом ПЦР определялась вирусная нагрузка – РНК-тест-системы фирмы Roche «Amplicor HIV-1 Monitor Test», версии 1.0 и 1.5, методом проточной цитофлуометрии – число CD-4 лимфоцитов). Для выявления лекарственной резистентности ВИЧ к ВААРТ использовалась система Trugene Siemens.

Для проведения указанных анализов кровь пациенток отбиралась стерильно в моноветы. В качестве антикоагулянта использовалась соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА). Активность церулоплазмينا (ферроксидазы) определяли иммунотурбидиметрическим методом.

Определение антиоксидантной активности плазмы (АОАП) крови проводилось методом хемолюминисценции с исследованием основных компонентов: гемоглобина (Hb), пероксида водорода и люминола (система Hb-H₂O₂-люминол). Величину АОАП крови выражали в у.е. через концентрацию антиоксиданта сравнения, в качестве которого использовали аскорбиновую кислоту.

2.5. Метод выделения группы ВИЧ-инфицированных женщин с высоким риском осложненного течения беременности, родов и послеродового периода

Прогноз осуществляют на основании данных анамнеза, данных клинического обследования и обследования лабораторно-инструментальными методами беременных женщин, при этом дополнительно определяют антиокислительную активность сыворотки крови, активность антиоксидантного фермента церулоплазмينا, учитывают социально-бытовые факторы, привычные интоксикации, наличие или отсутствие гепатитов В и С, осложнённого паритета. Каждому показателю присваивают цифровое значение, определяемое путем умножения шифра – варианта прогностического параметра на коэффициент классификационной функции, рассчитанный на основании многофакторного корреляционного анализа. Затем полученные цифровые значения суммируют по всем прогностическим параметрам, включая константу, выведенную эмпирическим путем, и определяют прогностический коэффициент, по значению которого осуществляют прогноз акушерского риска. При положительном значении прогностического коэффициента ВИЧ-инфицированных беременных женщин относят к группе низкого акушерского риска, а при его отрицательном значении – к группе высокого риска (табл. 11).

**Прогностические факторы риска осложнений гестации
у ВИЧ-инфицированных женщин**

| Код | Прогностический параметр | Коэффициент классификационной функции (k) | Варианты параметра | Шифр (n) |
|------|---|---|--|----------|
| I | Уровень церулоплазмина | -0,000842 | Значение: мг/ч | значение |
| II | Общая антиокислительная активность плазмы крови (АОА) | 0,062432 | Значение: Ki (y.e.) | значение |
| III | Наличие гепатита С | 0,340922 | Нет | 2 |
| | | | Да | 1 |
| IV | Наличие гепатита В | 0,114608 | Нет | 5 |
| | | | Да | 1 |
| V | Срок инфицирования ВИЧ | -0,119224 | Более 5 лет | 1 |
| | | | До 5 лет | 2 |
| | | | До 1 года | 3 |
| VI | Брак | -0,042421 | Не зарегистрирован | 1 |
| | | | Зарегистрирован | 2 |
| VII | Количество беременностей | 0,026181 | Суммарное количество беременностей у женщины | X |
| VIII | Возраст наступления менструаций | -0,007672 | Календарный возраст наступления менархе (годы) | Годы |
| IX | Употребление алкоголя | -0,020059 | Очень редко | 3 |
| | | | Периодически | 2 |
| | | | Часто | 1 |
| X | Наличие очагов хронических инфекций | 0,007532 | Нет | 4 |
| | | | Есть без клинических проявлений | 3 |
| | | | Имеются с вялой клинической симптоматикой | 2 |

| Код | Прогностический параметр | Коэффициент классификационной функции (k) | Варианты параметра | Шифр (n) |
|-------|---|---|--|----------|
| | | | Имеются с выраженной клинической симптоматикой | 1 |
| XI | Условия проживания | 0,021567 | Общежитие | 1 |
| | | | С родителями | 2 |
| | | | Съемная квартира | 3 |
| | | | Собственное жилье | 4 |
| XII | Курение | -0,066109 | Нет | 2 |
| | | | Да | 1 |
| XIII | Вес | -0,000729 | Фактическая масса тела | кг |
| XIV | Вредные условия труда | -0,025939 | Нет | 2 |
| | | | Да | 1 |
| XV | Употребление наркотиков (хотя бы однократное) | -0,047658 | Нет | 2 |
| | | | Да | 1 |
| XVI | Домашние условия | 0,003512 | Неблагополучные | 1 |
| | | | Относительно благополучные | 2 |
| | | | Комфортные | 3 |
| XVII | Доход семьи на 1 человека в месяц | -0,020563 | Более 15 тысяч рублей | 4 |
| | | | 10-15 тысяч рублей | 3 |
| | | | 5-10 тысяч рублей | 2 |
| | | | Менее 5 тысяч рублей | 1 |
| XVIII | Возраст женщины | 0,018222 | 20-30 лет | 2 |
| | | | До 20 и старше 30 лет | 1 |

$$\text{ПК} = \sum k_{(I-XVIII)} \cdot n_{(I-XVIII)} + \text{const},$$

где $\text{const} = -0,649$,

k – коэффициент классификационной функции рассчитываемого параметра,

n – шифр выбранного варианта прогностического параметра.

В дальнейшем оценивается рассчитанный прогностический коэффициент. При $\text{ПК} < 0$ пациентка относится к группе высокого риска реализации осложнений. При $\text{ПК} \geq 0$ пациентка относится к группе низкого риска реализации осложнений.

2.6. Методы статистического анализа

Полученные результаты статистически обрабатывали при помощи стандартного пакета StatSoft Statistica 10.0 (англ. вариант) в среде Windows 7.

Построение графических объектов, таблиц и оформление текста осуществляли с использованием стандартного офисного пакета программ Microsoft Office (Microsoft Word, Microsoft Excel и Microsoft PowerPoint).

Для всех параметрических результатов нами вычислялись значения средней арифметической (M -Mean), среднеквадратического отклонения ($a = \text{Std. Dev.}$) и стандартная ошибка ($t = \text{Std. Error}$). Степень достоверности различий показателей оценивалась при помощи t -критерия Стьюдента. При оценке непараметрических показателей использовали U -критерий Манна – Уитни. Критическим уровнем значимости (p) считали значение 0,05.

СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Глава 3. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СРОКОВ ПРИМЕНЕНИЯ АРВТ

Особенности течения беременности тесно связаны с изменениями иммунной системы, поскольку именно она обеспечивает антиген-специфический ответ материнского организма на антигены плода. Более того, механизмы развития беременности предполагают сенсбилизацию цитотоксических Т-лимфоцитов матери к отцовским антигенам тканевой совместимости. При нормальной беременности меняется соотношение Т-супрессоры / Т-хелперы. Что касается В-клеточного ответа и продукции иммуноглобулинов, то их число также снижается, однако компенсаторным механизмом в период беременности, обеспечивающим антибактериальный и противовирусный иммунитет, является дисиммуноглобулинемия, когда наблюдается уменьшение содержания IgG и повышение уровней IgM и IgA. Кроме того, при беременности инактивируется система цитотоксических NK-клеток. Все перечисленные процессы регулируются половыми гормонами – эстрогенами и прогестероном, а также кортизолом, содержание которых кратно возрастает в процессе развития гестации [Д.Д. Нефедова и соавт., 2013].

Наиболее важные иммунологические изменения происходят на границе взаимодействия хориона и децидуальной оболочки, что выражается в увеличении числа лейкоцитов, включая макрофаги, лимфоциты и Т-лимфоциты. При этом при нормальной беременности большое число пролиферирующих клонов Т-лимфоцитов определяется уже на 9-10 неделе, достигая максимума во втором триместре. К моменту родов степень так называемой клональности возвращается к исходному уровню [Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько, 2005].

Когда речь идет о ВИЧ-положительных женщинах, эти механизмы нарушаются, происходит не только снижение числа Т-хелперов, но и их качественные изменения, которые проявляются, прежде всего, в утрате способности образовывать синтиции и взаимодействовать с интерлейкином-2 и зависимыми от него клеточными популяциями макрофагов, моноцитов, клеток Лангерганса, олигодендроглиальных клеток [Дж. Бартлетт, Дж. Галант, П. Фам, 2012]. Все указанные механизмы, в зависимости от величины вирусной нагрузки, могут являться причиной различных осложнений беременности, наиболее частым из которых является ее прерывание. Они могут также способствовать развитию бактериальной и вирусной инфекции в организме беременной женщины, которая тоже оказывает негативное влияние на течение беременности и развитие плода.

3.1. Характеристика течения беременности

Анализ течения беременности, родов, послеродового периода и состояния новорожденных был проведен нами у 160 женщин с положительным ВИЧ-статусом, из которых 75 знали о своем статусе и проходили АРВТ, а 85 не получали лечения. Отметим, что наши наблюдения и дополнительные обследования проводились, начиная с 32 недели беременности, анамнестические данные анализировались с момента взятия женщины на учет по беременности. Практически все женщины, не проходившие АРВТ, были взяты на учет позже 12 недель беременности, часть из них – 19 (22,4%) – узнала о своем статусе во время настоящей беременности, однако до родоразрешения не получала терапии в силу ряда обстоятельств.

Укажем, что у 24 (32,0±5,4%) женщин, получающих АРВТ, и у 31 (36,5±5,2%) пациентки, не проходившей лечение, имел место гепатит С.

Обследование, кроме стандартных параметров, обозначенных в приказе № 572 МЗ РФ, включало исследование церулоплазмينا.

Характер течения первого триместра беременности различался у женщин сравниваемых групп (табл. 12).

Распределение ВИЧ-положительных женщин по осложнениям первого триместра настоящей беременности (% к общему числу пациенток)

| Форма заболевания | МКБ | Группы женщин | | | | P ₁₋₂ |
|---|-------|------------------------|----------|-------------------------|----------|------------------|
| | | Основная группа (n=75) | | Группа сравнения (n=85) | | |
| | | Абс. число | % | Абс. число | % | |
| Анемия железодефицитная | D50 | 14 | 18,7±4,5 | 29 | 34,1±5,2 | <0,05 |
| Угрожающий аборт | O20.0 | 11 | 14,7±4,1 | 32 | 37,6±5,3 | <0,001 |
| Рвота беременных легкая или умеренная | O21.0 | 49 | 65,3±5,5 | 22 | 25,9±4,8 | <0,001 |
| Варикозное расширение вен половых органов во время беременности | O22.1 | 3 | 4,0±2,8 | 1 | 1,2±1,2 | >0,05 |
| Геморрой во время беременности | O22.4 | 3 | 4,0±2,8 | 1 | 1,2±1,2 | >0,05 |
| Инфекция мочевого пузыря во время беременности | O23.1 | 8 | 10,7±3,6 | 19 | 22,4±4,5 | <0,05 |
| Инфекция почек во время беременности | O23.0 | 4 | 5,3±2,6 | 2 | 2,4±1,7 | <0,05 |
| Недостаточность питания при беременности | O25 | 2 | 2,7±1,9 | 9 | 10,6±3,4 | <0,05 |
| Герпес беременных | O26.4 | 2 | 2,7±1,9 | 17 | 20,0±4,3 | <0,001 |
| Гипотензивный синдром у матери | O26.5 | 28 | 37,3±5,6 | 31 | 36,5±5,2 | >0,05 |
| Кандидоз | B37 | 5 | 6,7±2,9 | 39 | 45,9±5,4 | <0,001 |
| Итого: | | 1,72±0,1 | | 2,38±0,2 | | <0,01 |

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

Анализ течения **первого триместра** беременности свидетельствовал о том, что в обеих группах был достаточно широк спектр осложнений, однако в группе женщин, не проходивших АРВТ, на одну пациентку в среднем приходилось достоверно больше осложнений, чем в группе женщин, получавших АРВТ, – 2,38±0,2 и 1,72±0,1 (p < 0,01) соответственно. Наиболее часто в начале беременности встречались такие осложнения, как кандидоз различных локали-

заций. Причем если в основной группе это был преимущественно кандидозный вульвовагинит, то в группе сравнения – кандидозный стоматит и кандидозный энтерит. Пациенток с такой патологией в основной группе было 5 ($6,7 \pm 2,9\%$), в группе сравнения – 39 ($45,9 \pm 5,4\%$), т.е. почти половина ($p < 0,001$).

Также достаточно часто возникала угроза прерывания беременности – до 12 недель она отмечалась у 11 ($14,7 \pm 4,1\%$) женщин основной группы и у 32 ($37,6 \pm 5,3\%$) женщин группы сравнения ($p < 0,001$). Такие состояния, как рвота беременных, чаще встречались в основной группе, что, вероятно, связано с приемом женщинами большого количества лекарственных средств. Рвота наблюдалась у 49 ($65,3 \pm 5,5\%$) и 22 ($25,9 \pm 4,8\%$) беременных соответственно. Возможно, именно с этими состояниями (кандидозным энтеритом с диареей и рвотой беременных) был связан тот факт, что в основной группе только 2 ($2,7 \pm 1,9\%$) женщины имели низкую массу тела, в то время как в группе сравнения таких беременных было 9 ($10,6 \pm 3,4\%$), ($p < 0,05$). Достаточно часто определялась железодефицитная анемия – в основной группе пациенток с таким диагнозом было 14 ($18,7 \pm 4,5\%$), в группе сравнения – 29 ($34,1 \pm 5,2\%$), ($p < 0,05$).

Обращает на себя внимание высокая частота инфекций различных уровней мочевой системы у женщин, не проходивших АБРТ: инфекции мочевого пузыря с началом беременности отметили 8 ($10,7 \pm 3,6\%$) женщин основной группы и 19 ($22,4 \pm 4,5\%$) беременных группы сравнения ($p < 0,001$), что более чем в 2 раза больше. Герпес преимущественно генитальной локализации также достоверно чаще диагностировался в группе сравнения – у 17 ($20,0 \pm 4,3\%$) женщин, в то время как среди женщин, получавших АБРТ, таких было только 2 ($2,7 \pm 1,9\%$), ($p < 0,001$). Венозные осложнения, к которым мы отнесли варикоз вен нижних конечностей и геморрой, определялись одинаково часто в обеих группах и были единичными: в основной группе эти осложнения отмечены у 3 ($4,0 \pm 2,8\%$) женщин, в группе сравнения – у 1 ($1,2 \pm 1,2\%$), ($p > 0,05$).

Что касается **второго триместра** беременности, то его течение было относительно гладким, однако к середине второго триместра присоединились такие осложнения, как гипотония беременных и гестационный пиелонефрит (табл. 13).

**Осложнения второго триместра настоящей беременности
у ВИЧ-позитивных женщин (% к общему числу пациенток)**

| Форма заболевания | МКБ | Группы женщин | | | | P ₁₋₂ |
|---|-------|------------------------|----------|-------------------------|----------|------------------|
| | | Основная группа (n=75) | | Группа сравнения (n=85) | | |
| | | Абс. число | % | Абс. число | % | |
| Анемия железодефицитная | D50 | 25 | 33,3±5,5 | 68 | 80,0±4,4 | <0,001 |
| Угрожающий аборт | O20.0 | 9 | 12,0±3,8 | 7 | 8,2±3,0 | >0,05 |
| Варикозное расширение вен половых органов во время беременности | O22.1 | 8 | 10,7±3,6 | 7 | 8,2±3,0 | >0,05 |
| Геморрой во время беременности | O22.4 | 5 | 6,7±2,9 | 4 | 4,7±2,3 | >0,05 |
| Инфекция почек во время беременности | O23.0 | 11 | 14,7±4,1 | 16 | 18,8±4,3 | >0,05 |
| Герпес беременных | O26.4 | 4 | 5,3±2,6 | 9 | 10,6±3,4 | >0,05 |
| Гипотензивный синдром у матери | O26.5 | 28 | 37,3±5,6 | 31 | 36,5±5,2 | >0,05 |
| Кандидоз | B37 | 27 | 36,0±3,6 | 52 | 61,1±5,3 | <0,001 |
| Отеки беременных | O12.0 | 14 | 18,7±4,5 | 16 | 18,8±4,2 | >0,05 |
| Итого: | | 1,75±0,1 | | 2,47±0,1 | | <0,001 |

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

Во втором триместре беременности достоверные различия в сравниваемых группах были получены по таким показателям, как железодефицитная анемия, которая была диагностирована у 25 (33,3±5,5%) женщин основной группы и 68 (80,0±4,4%) беременных группы сравнения (p < 0,001), и кандидоз – в основной группе число женщин с такой патологией составило 27 (36,0±3,6%), в группе сравнения – 52 (61,1±5,3%), (p < 0,001).

Отмечался довольно высокий уровень гипотонии беременных – у 28 (37,3±5,6%) женщин основной группы и 31 (36,5±5,2%) группы сравнения (p > 0,05), хотя достоверных различий по этой нозологической форме не выявлено. В обеих группах увеличилось число женщин с инфекцией мочевыводя-

щих путей – в основной группе таких пациенток было 11 ($14,7 \pm 4,1\%$), в группе сравнения – 16 ($18,8 \pm 4,3\%$), ($p > 0,05$).

К концу второго триместра беременности присоединились такие осложнения, как отеки беременных, – они были выявлены у 14 ($18,7 \pm 4,5\%$) пациенток основной группы и у 16 ($18,8 \pm 4,2\%$) женщин группы сравнения ($p > 0,05$).

Укажем, что по сравнению с первым триместром существенно снизился показатель угрозы прерывания беременности в обеих группах. В основной группе зарегистрировано 9 ($12,0 \pm 3,8\%$) случаев, в группе сравнения – 7 ($8,2 \pm 3,0\%$), ($p > 0,05$). Значительно уменьшилось число женщин, страдающих герпесом, – в группе сравнения их было 9 ($10,6 \pm 3,4\%$), в основной группе – 4 ($5,3 \pm 2,6\%$), ($p > 0,05$).

Кандидоз беременных во втором триместре определялся у 27 ($36,0 \pm 3,6\%$) пациенток, проходивших АРВТ, и у 52 ($61,1 \pm 5,3\%$), не получавших лечения ($p < 0,001$). Отметим, что, в отличие от первого триместра, локализация поражения была преимущественно вагинальная. Случаев кандидозного стоматита или энтерита не выявлено.

Что касается последнего, **третьего** триместра беременности, то в этот период на первое место вышли признаки недостаточности фето-плацентарного комплекса (табл. 14).

Рассматривая характер течения последнего триместра беременности у ВИЧ-инфицированных женщин, отметим, что среднее число осложнений гестации возросло и в основной группе пациенток составило $2,9 \pm 0,1$, в группе сравнения – $3,8 \pm 0,2$ ($p < 0,001$).

По окончании второго триместра гестации присоединились осложнения, связанные с функциональными нарушениями состояния плаценты, которые проявлялись в нарушении кровотока (по данным доплерографии), – в основной группе у 35 ($46,7 \pm 3,7\%$) пациенток, в группе сравнения – у 21 ($24,7 \pm 4,7\%$), ($p > 0,05$). Несмотря на показатели доплерометрии, нарушения состояния плода, выражающиеся в развитии синдрома задержки роста плода (СЗРП), а также нарушениях сердечного ритма, диагностировались существенно чаще. Кроме того, имелись нарушения функции плодных оболочек, которые проявлялись олигогидроамнионом или многоводием.

**Осложнения третьего триместра настоящей беременности
у ВИЧ-позитивных женщин (% к общему числу пациенток)**

| Форма заболевания | МКБ | Группы женщин | | | | P ₁₋₂ |
|--|-------|------------------------|----------|-------------------------|----------|------------------|
| | | Основная группа (n=75) | | Группа сравнения (n=85) | | |
| | | Абс. число | % | Абс. число | % | |
| Анемия железодефицитная | D50 | 12 | 18,7±4,5 | 31 | 34,1±5,2 | <0,05 |
| Преждевременные роды | O20.0 | 9 | 12,0±3,8 | 3 | 3,5±2,0 | <0,001 |
| Вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии | O12 | 18 | 24,0±4,7 | 7 | 8,2±3,0 | <0,05 |
| Плацентарные нарушения (нарушения кровотока по УЗИ) | O43 | 35 | 46,7±3,7 | 21 | 24,7±4,7 | >0,05 |
| Предлежание плаценты | O44 | 2 | 2,7±1,9 | 2 | 2,4±1,7 | >0,05 |
| Олигогидроамнион | O41.0 | 12 | 16,0±4,3 | 5 | 5,9±2,6 | <0,05 |
| Инфекции амниотической жидкости и плодных оболочек | O41.1 | 1 | 1,3±1,3 | 7 | 8,2±3,0 | <0,05 |
| Многоводие | O40 | 5 | 6,7±2,9 | 17 | 20,0±4,4 | <0,05 |
| Хроническая внутриутробная гипоксия плода | O36.8 | 38 | 50,7±5,8 | 59 | 69,4±5,0 | <0,05 |
| Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери | O36.5 | 3 | 4,0±2,3 | 22 | 25,9±4,8 | <0,001 |
| Инфекция почек во время беременности | O23.0 | 11 | 14,7±4,1 | 16 | 18,8±4,3 | >0,05 |
| Герпес беременных | O26.4 | 1 | 1,3±1,3 | 2 | 2,4±1,7 | >0,05 |
| Гипотензивный синдром у матери | O26.5 | 28 | 37,3±5,6 | 31 | 36,5±5,2 | >0,05 |
| Кандидоз | B37 | 17 | 22,7±4,9 | 52 | 61,1±5,3 | <0,001 |
| Послеоперационный рубец, требующий предоставления медицинской помощи | O34.2 | 22 | 29,3±5,3 | 41 | 48,2±5,4 | <0,05 |
| Итого: | | 2,9±0,1 | | 3,8±0,2 | | <0,001 |

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

Маловодие чаще выявлялось в основной группе – у 16 ($16,0 \pm 4,3\%$) беременных, в то время как в группе сравнения этот показатель был достоверно ниже – у 5 ($5,9 \pm 2,6\%$), ($p < 0,05$). В то же время многоводие в основной группе встречалось достоверно реже, чем в группе сравнения, – у 5 ($6,7 \pm 2,9\%$) и 17 ($20,0 \pm 4,4\%$) пациенток соответственно ($p < 0,05$). Признаки внутриутробной гипоксии плода в основной группе определялись у 38 ($50,7 \pm 5,8\%$) беременных, а в группе сравнения – у 59 ($69,4 \pm 5,0\%$) пациенток ($p < 0,05$). Также достоверно чаще в группе женщин, не получавших АРВТ, определялись признаки внутриутробной задержки развития плода. В основной группе они отмечены у 3 ($4,0 \pm 2,3\%$) беременных, в группе сравнения – у 22 ($25,9 \pm 4,8\%$), то есть у каждой четвертой женщины ($p < 0,001$).

К концу беременности существенно снизилось число женщин, страдающих герпесом, – в основной группе эта патология зарегистрирована у 1 пациентки ($1,3 \pm 1,3\%$), в группе сравнения – у 2 ($2,4 \pm 1,7\%$). В группе женщин, проходивших АРВТ, достоверно больше случаев гестоза – 18 ($24,0 \pm 4,7\%$) против 7 ($8,2 \pm 3,0\%$) в группе сравнения ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание довольно большое количество преждевременных родов: 9 ($12,0 \pm 3,8\%$) в основной группе против 3 ($3,5 \pm 2,0\%$) в группе сравнения ($p < 0,05$).

Таким образом, рассматривая течение беременности у женщин с ВИЧ-положительным статусом, отметим, что в группе пациенток, не проходивших АРВТ, на первый план выходили такие осложнения и состояния, сопровождающие беременность, как железодефицитная анемия, угроза прерывания беременности, распространенный кандидоз, герпетическая инфекция, хроническая внутриутробная гипоксия плода, синдром задержки развития плода, нарушения функции плодных оболочек – маловодие и многоводие. У женщин, получавших АРВТ в первом триместре беременности, особенно часто регистрировались такие состояния, как рвота беременных, железодефицитная анемия, во втором триместре присоединились отеки беременности. В обеих группах на протяжении всей гестации выявлялась гипотония беременных.

В следующей подглаве нами рассмотрены особенности течения родов у женщин выделенных групп.

3.2. Особенности родоразрешения ВИЧ-позитивных женщин

Анализ течения родов и послеродового периода у ВИЧ-позитивных женщин выявил ряд особенностей. Отметим, что у 22 ($29,3 \pm 5,3\%$) пациенток основной группы и у 41 ($48,2 \pm 5,4\%$) женщины группы сравнения предыдущие роды были оперативными (проводилась операция кесарева сечения). Эти женщины по совокупности показаний, с учетом высокого риска инфицирования плода и возможной несостоятельности послеоперационного рубца, были родоразрешены оперативно в плановом порядке. Кроме того, у 9 ($12,0 \pm 3,8\%$) женщин основной группы и у 3 ($3,5 \pm 2,0\%$) группы сравнения начались преждевременные роды через естественные родовые пути в срок 33-35 недель. Исходы беременности представлены на рис. 4.

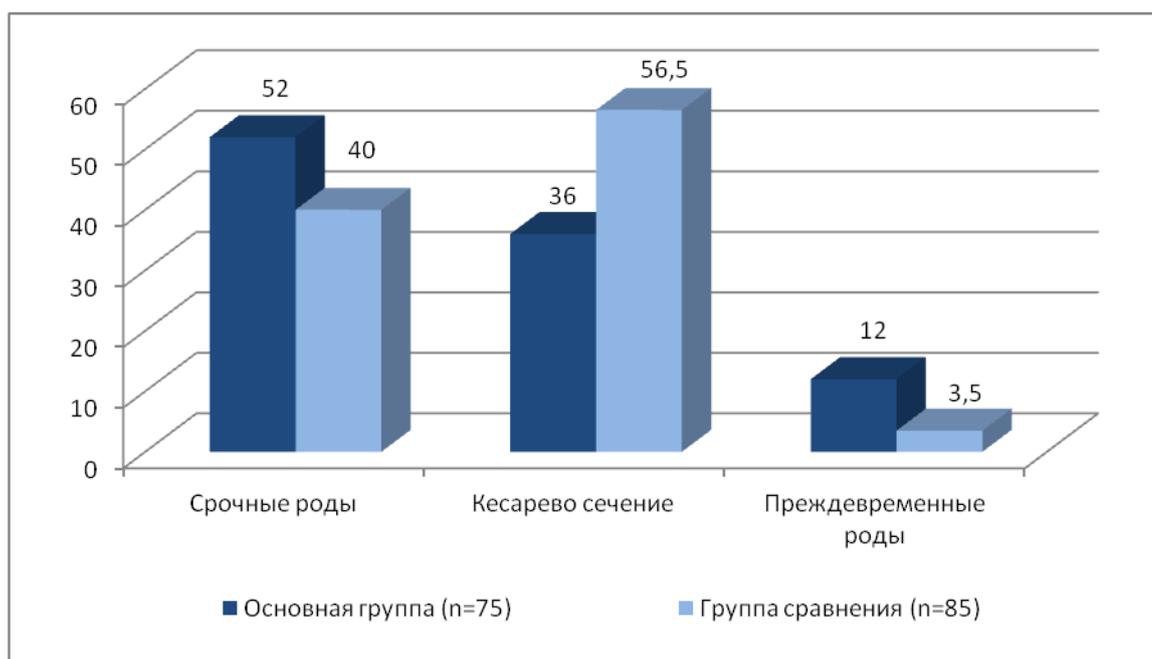


Рис. 4. Исходы настоящей беременности женщин сравниваемых групп

Оперативное родоразрешение было проведено 27 ($36,0 \pm 5,6\%$) женщинам в основной и 48 ($56,5 \pm 5,4\%$) роженицам в группе сравнения ($p < 0,05$). Дополнительные показания к проведению кесарева сечения, кроме оснований для вертикальной передачи ВИЧ, представлены в табл. 15.

Распределение ВИЧ-позитивных женщин по дополнительным показаниям к оперативному родоразрешению (% к общему числу пациенток)

| Форма заболевания | МКБ | Группы женщин | | | | P ₁₋₂ |
|--|-------|------------------------|----------|-------------------------|----------|------------------|
| | | Основная группа (n=75) | | Группа сравнения (n=85) | | |
| | | Абс. число | % | Абс. число | % | |
| Герпетическая инфекция | O26.4 | 1 | 1,3±1,3 | 2 | 2,4±1,7 | >0,05 |
| Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери | O36.5 | 3 | 4,0±2,3 | 10 | 11,8±3,5 | <0,05 |
| Послеоперационный рубец, требующий предоставления медицинской помощи | O34.2 | 22 | 29,3±5,3 | 41 | 48,2±5,4 | <0,05 |
| Предлежание плаценты | O44 | 2 | 2,7±1,9 | 2 | 2,4±1,7 | >0,05 |
| Признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери | O36.3 | 2 | 2,7±1,9 | 9 | 10,6±3,4 | <0,05 |
| Аномалии вульвы и промежности, требующие предоставления медицинской помощи матери | O34.6 | 3 | 4,0±2,3 | 1 | 1,2±1,2 | >0,05 |
| Ягодичное предлежание плода, требующее предоставления медицинской помощи матери | O32.1 | 2 | 2,7±1,9 | 1 | 1,2±1,2 | >0,05 |

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

Из дополнительных показаний к проведению оперативного родоразрешения отметим СЗРП – пациенток с такой патологией в основной группе было 3 (4,0±2,3%), в то время как в группе сравнения – 10 (11,8±3,5%), (p < 0,05). Также достоверные различия получены по такому показанию, как признаки прогрессирующей гипоксии плода в родах, – в основной группе эти признаки отмечены у 2 (2,7±1,9%) рожениц, в группе сравнения – у 9 (10,6±3,4%),

($p < 0,05$). Отметим, что таких традиционных показаний к оперативному родоразрешению, как тяжелые гестозы, отслойка нормально расположенной плаценты или некорректируемые аномалии родовой деятельности, не было ни у одной женщины в сравниваемых группах.

Что касается метода родоразрешения, то настоящая беременность завершилась естественными родами у 39 ($52,0 \pm 5,8\%$) женщин, получавших АРВТ, и у 34 ($40,0 \pm 5,3\%$) пациенток, не проходивших до родов никакой терапии ($p > 0,05$).

В основной группе решение о проведении естественных родов принималось в том случае, когда женщина имела нулевую вирусную нагрузку, физиологическое течение беременности и предыдущих родов, полное соответствие размеров таза и плода, физиологическое начало настоящих родов и благоприятный прогноз в плане родового травматизма. Однако 5 ($6,7 \pm 2,9\%$) женщин, проходивших АРВТ и имевших резистентность к проводимой терапии, также родили естественным путем, поскольку поступили в родильный дом в начале второго периода родов.

В группе беременных, не проходивших АРВТ, все 34 женщины имели противопоказания к проведению оперативного родоразрешения, такие как до родовое излитие околоплодных вод с безводным промежутком более 4 часов (12 пациенток – $35,3 \pm 8,3\%$), окончание первого и начало второго периода родов при поступлении (8 пациенток – $23,5 \pm 7,4\%$), лихорадка в родах (9 пациенток – $26,5 \pm 7,7\%$), диарея (3 пациентки – $8,8 \pm 4,9\%$).

Отметим, что в этой подгруппе женщин имели место осложнения родов, такие как родовые травмы (разрыв шейки матки – у 3 ($8,8 \pm 4,9\%$), гематома влагалища – у 2 ($5,9 \pm 4,1\%$), хориоамнионит – у 5 ($14,7 \pm 6,1\%$) пациенток). Кроме того, 9 ($26,5 \pm 7,7\%$) женщинам проводилась эпизиотомия в целях предупреждения разрыва промежности в родах и родовой травмы плода. У 7 ($20,6 \pm 7,0\%$) рожениц была диагностирована слабость родовой деятельности и проводилось родоусиление введением утеротоников.

Что касается послеродового периода, то осложнения в виде метроэндометрита отмечались у 4 ($4,7 \pm 2,3\%$) женщин, не получавших АБРТ. В основной группе осложнений послеродового периода не выявлено. В следующей подглаве нами были оценены перинатальные исходы.

3.3. Перинатальные исходы у женщин с положительным ВИЧ-статусом

В послеродовом периоде все женщины получили консультации по вопросам профилактики вертикальной передачи ВИЧ посредством перевода ребенка на искусственное вскармливание, были приняты меры по подавлению лактации (назначение карбеголина в первые дни послеродового периода).

Отметим, что 22 ($25,8 \pm 4,8\%$) пациентки группы сравнения, у которых, несмотря на повторное консультирование, отсутствовала приверженность лечению, отказались от подавления лактации и предпочли естественное вскармливание.

Остальные дети обеих групп не прикладывались к груди во время родов и находились на искусственном вскармливании с момента рождения.

Далее нами были проанализированы сведения об особенностях неонатального развития новорожденных (по данным учетной документации, форма № 097/у).

Согласно рекомендациям о проведении вертикальной профилактики ВИЧ новорожденным основной группы назначался раствор зидовудина (ZVD), а новорожденным группы сравнения, после получения информированного согласия матери, назначалась комбинированная АБРТ – невирапин (NVP), зидовудин (ZVD) и ламивудин (ЗТС) по протокольной схеме.

Нами было проанализировано состояние 160 новорожденных, из которых 12 детей родились в срок беременности 34-36 недель (табл. 16).

Масса тела новорожденных от ВИЧ-позитивных женщин
(% к общему числу новорожденных)

| Масса тела новорожденных (в граммах) | Группы женщин | | | | P ₁₋₂ |
|---|---------------------------|----------|----------------------------|----------|------------------|
| | Основная группа (n=75) | | Группа сравнения (n=85) | | |
| | Абс. число | % | Абс. число | % | |
| 2001- 2500 | 9 | 12,0±3,8 | 3 | 3,5±2,0 | >0,05 |
| 2501-2999 | 25 | 33,3±5,5 | 42 | 49,4±5,4 | <0,05 |
| 3000-3500 | 27 | 36,0±5,6 | 36 | 42,3±5,4 | >0,05 |
| 3501-4000 | 12 | 16,0±4,3 | 3 | 3,5±2,0 | <0,05 |
| 4000 и более | 2 | 2,7±1,9 | 1 | 1,2±1,2 | >0,05 |

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

Рассматривая росто-весовые показатели новорожденных детей у ВИЧ-позитивных женщин, отметим, что средняя масса тела у новорожденных основной группы составила 3098,7±25,3 г, в группе сравнения достоверно меньше – 2967,1±31,8 г (p<0,001), несмотря на то, что у женщин, получавших АРВТ, было больше недоношенных новорожденных. У женщин, не проходивших АРВТ, было достоверно больше детей с массой тела до 2999 г – 42 (49,4±5,4%) против 25 (33,3±5,5%) в сравниваемой группе (p < 0,05).

Средний рост доношенных детей в группе женщин, получавших АРВТ, составил 50,6±0,4 см, в группе сравнения – 51,2±0,5 см (p > 0,05).

Оценка доношенных новорожденных по шкале Апгар представлена в табл. 17.

На первой минуте после рождения тяжелая асфиксия, требующая проведения реанимационных мероприятий, в основной группе была зарегистрирована у 1 (1,5±1,5%) новорожденного основной группы и 2 (2,4±1,7%) группы сравнения (p > 0,05). Асфиксия средней степени тяжести наблюдалась у 3 (4,5±2,6%) новорожденных основной группы и у 5 (6,1±2,7%) детей группы сравнения (p > 0,05). Остальные дети родились без признаков асфиксии.

**Оценка новорожденных от ВИЧ-позитивных женщин
по шкале Апгар (% к общему числу новорожденных)**

| Среднее число баллов | Группы женщин | | | | P ₁₋₂ |
|----------------------------|------------------------|----------|-------------------------|----------|------------------|
| | Основная группа (n=66) | | Группа сравнения (n=82) | | |
| | Абс. число | % | Абс. число | % | |
| Через 1 мин при рождении | | | | | |
| 1-3 балла | 1 | 1,5±1,5 | 2 | 2,4±1,7 | >0,05 |
| 4-6 баллов | 3 | 4,5±2,6 | 5 | 6,1±2,7 | >0,05 |
| 7-10 баллов | 62 | 93,9±3,0 | 75 | 91,4±3,1 | >0,05 |
| Через 5 мин после рождения | | | | | |
| 1-3 балла | 1 | 1,5±1,5 | 1 | 1,2±1,2 | >0,05 |
| 4-6 баллов | 1 | 1,5±1,5 | 4 | 4,9±2,4 | >0,05 |
| 7-10 баллов | 64 | 97,0±2,1 | 77 | 93,9±2,7 | >0,05 |

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

Через 5 мин ситуация улучшилась. Асфиксия тяжелой степени сохранилась у 1 новорожденного основной группы (1,5±1,5%) и у 1 (1,2±1,2%) ребенка группы сравнения (p > 0,05), асфиксия средней степени тяжести – у 1 (1,5±1,5%) ребенка основной группы и 4 (4,9±2,4%) из группы сравнения (p > 0,05).

Средний показатель по шкале Апгар при рождении в основной группе составил 7,5±0,1 балла, в группе сравнения – 7,2±0,2 балла. Через 5 минут после родов – 8,2±0,3 и 7,5±0,4 балла соответственно (p > 0,05).

Анализируя состояние здоровья новорожденных в сравниваемых группах, следует отметить, что большинство патологий пришлось на детей, рожденных от матерей, не проходивших АРВТ (табл. 18).

Распределение новорожденных от ВИЧ-позитивных женщин по характеру патологии при рождении (% к общему числу новорожденных)

| Форма патологии | МКБ | Группы женщин | | | | P ₁₋₂ |
|--|-------|------------------------|----------|-------------------------|----------|------------------|
| | | Основная группа (n=75) | | Группа сравнения (n=85) | | |
| | | Абс. число | % | Абс. число | % | |
| Поражения плода и новорожденного, обусловленные хориоамнионитом | P02.7 | 1 | 1,3±1,3 | 11 | 12,9±3,7 | <0,001 |
| Поражения плода и новорожденного, обусловленные морфологическими и функциональными аномалиями плаценты | P02.2 | 34 | 45,3±5,8 | 55 | 64,7±5,2 | <0,05 |
| Неонатальная желтуха, обусловленная полицитемией | P58.3 | 19 | 25,3±5,0 | 27 | 31,8±5,1 | >0,05 |
| Гематома волосистой части головы вследствие родовой травмы | P12.3 | 2 | 2,7±1,9 | 5 | 5,8±2,6 | >0,05 |
| «Маловесный» для гестационного возраста плод | P05.0 | 25 | 33,3±5,5 | 42 | 49,4±5,2 | <0,05 |
| Нет осложнений | | 18 | 24,0±4,9 | 5 | 5,9±2,6 | <0,001 |

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

Среди нарушений здоровья детей при рождении преобладали состояния, обусловленные функциональными нарушениями плаценты – хронической гипоксией плода. Таких детей в основной группе было 34 (45,3±5,8%), в группе сравнения – 55 (64,7±5,2%), (p < 0,05). На втором месте находилась гипотрофия плода, обозначаемая в МКБ-10 как «маловесный для гестационного возраста плод». Новорожденных с малым весом в основной группе было 25 (33,3±5,5%), в группе сравнения достоверно больше – 42 (49,4±5,2%), (p < 0,05). Достаточно часто в обеих группах встречалась неонатальная желтуха – 19 (25,3±5,0%) и

27 ($31,8 \pm 5,1$) соответственно ($p > 0,05$). Что касается родовой травмы, то гематома волосистой части головы определялась у 2 ($2,7 \pm 1,9\%$) новорожденных основной группы и у 5 ($5,8 \pm 2,6\%$) детей группы сравнения ($p > 0,05$). Заслуживали внимания также септические состояния, обусловленные хориоамнионитом. Клинические признаки внутриутробного инфицирования детей определялись у 1 ($1,3 \pm 1,3\%$) ребенка основной группы и у 11 ($12,9 \pm 3,7\%$) новорожденных из группы сравнения ($p < 0,001$).

Выявленная плацентарная дисфункция у ВИЧ-позитивных женщин обусловлена, на наш взгляд, влиянием ВИЧ на лимфоциты и тромбоциты, а также токсическим воздействием проводимой АРВТ на печень, что приводит к активации циркулирующего иммунного комплекса (ЦИК) с последующим поражением эндотелия сосудов плаценты и развитием плацентарной недостаточности. Подобное заключение подтверждается исследованиями W. Ackerman, J.J. Kwiek (2014), В.Г. Канестри, А.В. Кравченко, Н.Ю. Ганкина (2015) и др.

Всем детям через 48 часов после рождения было проведено количественное (РНК в С/мл (копии/мл), методом ПЦР) исследование на ВИЧ. С учетом пассивной передачи антител от матери к ребенку и проводимой матерям АРВТ всем детям было рекомендовано дальнейшее обследование через 1, 3 и 6 месяцев.

Анализируя полученные результаты, мы распределили их следующим образом:

1. РНК не выявлена либо значение ниже предела чувствительности метода (20 копий/мл) – результат не достоверен.
2. От 20 до 106 копий/мл – полученное значение находится в пределах линейного диапазона, результат сомнителен.
3. Больше 106 копий/мл – результат достоверен.

В табл. 19 отражены достоверные результаты показателей крови новорожденных.

**Распределение новорожденных от ВИЧ-позитивных женщин по количественным показателям ВИЧ (больше 106 копий /мл)
(% к общему числу новорожденных)**

| Возраст новорожденных | Группы новорожденных | | | | P ₁₋₂ |
|-----------------------|------------------------|---------|-------------------------|----------|------------------|
| | Основная группа (n=75) | | Группа сравнения (n=85) | | |
| | Абс. число | % | Абс. число | % | |
| 48 часов | 1 | 1,3±1,3 | 7 | 8,3±3,0 | <0,05 |
| 1 мес. | 2 | 2,7±1,9 | 9 | 10,6±3,4 | <0,05 |
| 3 мес. | 5 | 6,7±2,9 | 14 | 16,5±4,0 | <0,05 |
| 6 мес. | 5 | 6,7±2,9 | 14 | 16,5±4,0 | <0,05 |

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

Оценивая полученные результаты по вертикальному инфицированию новорожденных в первые двое суток, отметим, что в основной группе только один ребенок, родившийся недоношенным, оказался инфицированным. Инфицирование его, по-видимому, было внутриутробным, поскольку у матери имелась резистентность к проводимой АРВТ, по данным выписки инфекциониста. Через 1 месяц таких детей в основной группе стало 2 (2,7±1,9%), через 3 и 6 месяцев их число увеличилось до 5 (6,7±2,9%). Отметим, что во всех случаях роды проходили через естественные родовые пути.

Что касается детей из группы сравнения, то у 5 (5,9±2,6%) из них ВИЧ-позитивный статус был выявлен непосредственно после рождения, через 1 месяц таких детей было 7 (8,2±3,0%), через 3 и 6 месяцев – уже 12 (14,1±3,8%). Подчеркнем, что все дети родились через естественные родовые пути и находились на грудном вскармливании, несмотря на консультирование матери о необходимости проведения антиретровирусной терапии и отказа от грудного вскармливания.

Таким образом, проведенный анализ течения беременности, родов, послеродового периода и состояния новорожденных у ВИЧ-позитивных женщин

свидетельствовал о том, что наиболее распространенными состояниями, осложняющими течение беременности, были угроза ее прерывания в ранние сроки, распространенный кандидоз и герпетическая инфекция. По мере прогрессирования гестационного процесса на первый план вышла недостаточность фето-плацентарного комплекса, которая проявлялась в хронической гипоксии и задержке роста плода.

Рассматривая исходы беременности, следует отметить, что у женщин, проходивших АРВТ, было достоверно больше число преждевременных родов. Средняя масса детей у них была достоверно выше, чем у женщин, не получавших АРВТ. Кроме того, у женщин, не получавших лечения, достоверно больше число септических осложнений в послеродовом периоде и число инфицированных детей. Большинство детей было инфицировано в интранатальном периоде и при грудном вскармливании. Все дети были от матерей, не проходивших АРВТ. С учетом полученных результатов нами были проанализированы иммунологические критерии ВИЧ-инфекции для выбора оптимальной тактики профилактики вертикальной передачи ВИЧ, о чем подробно говорится в следующей главе.

Глава 4. ОБОСНОВАНИЕ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН

Мероприятия, направленные на профилактику вертикальной передачи ВИЧ, широко обсуждаются в литературе и являются одним из приоритетных направлений в области противодействия распространению ВИЧ-инфекции (Л.Ю. Афолина, Е.Е. Воронин, Ю.А. Фомин, О.Г. Юрин, Н.В. Козырина, В.В. Покровский, Д.С. Конов, 2009; Е.Е. Воронин, Л.Ю. Афолина, Е.А. Орлова-Морозова, Ю.К. Плотникова, М.В. Радзиховская, 2017; V. Giacomet, A. Viganò, P. Erba, 2014 и др.).

Вместе с тем огромное значение имеет общее состояние здоровья ВИЧ-позитивных женщин и их новорожденных в плане возможных осложнений, сопровождающих течение беременности, родов и послеродового периода. Как было указано в предыдущей главе, у ВИЧ-позитивных женщин на первое место выходят проблемы беременности, связанные с нарушением функции плаценты, которые непосредственно касаются рожденных ими детей. В целях профилактики вертикальной передачи инфекции в настоящее время успешно используются такие меры, как длительное и назначение комбинированной АРВТ матери, оперативное родоразрешение в плановом порядке, предупреждающее контакт плода с физиологическими жидкостями материнского организма, назначение профилактической АРВТ ребенку с момента рождения, искусственное вскармливание.

В то же время все принимаемые противоинфекционные меры отражаются на характере течения беременности и требуют пересмотра в плане сроков и объемов оказываемой помощи в зависимости от индивидуальных особенностей каждой ВИЧ-позитивной женщины. В период беременности огромное значение в формировании хориона и дальнейшем функционировании плаценты играет система перекисного окисления липидов (ПОЛ). Процессы воздействия антиоксидантной недостаточности на формирование нарушений гестации в последние годы рассматриваются многими исследователями (N. Ahmad, 2013; В.В. Ан-

drade, K.H. Hullsiek, D.R. Boulware, 2013 и др.). При этом учитывается патогенное влияние ВИЧ на характер ответа материнского организма. Рассматривая механизм ответа на иммунологические изменения в организме под действием вируса, отметим, что проявлению их патогенного действия препятствует многокомпонентная система антиоксидантной защиты организма, являющаяся одним из механизмов неспецифического гомеостаза. В свою очередь ферментативные (оксидоредуктазные и антиперекисные ферменты) и неферментативные (аскорбиновая кислота, токоферол, витамины А, К, Р, убихинон и др.) звенья данной системы, активируясь в ответ на действие факторов риска, вызывают неадекватное напряжение, а затем и истощение антиоксидантной системы. Очевидно, что определение содержания продуктов ПОЛ и антиоксидантной системы в крови ВИЧ-позитивных беременных позволит, с одной стороны, прогнозировать возможную перинатальную патологию, а с другой – проводить своевременную профилактику антиоксидантами в дополнение к АРВТ.

Исследованиям содержания продуктов ПОЛ у ВИЧ-инфицированных женщин и их изменениям в зависимости от характера течения гестационного процесса посвящена настоящая глава.

4.1. Иммунологические и клинические показатели женщин сравниваемых групп

Для того чтобы определиться с тактикой ведения беременности и мерами профилактики осложнений гестационного периода у ВИЧ-инфицированных женщин, мы распределили всех беременных на подгруппы в зависимости от вирусной нагрузки и числа CD4+ клеток.

Отметим, что у всех беременных в обеих сравниваемых группах клиническая стадия ВИЧ определялась как бессимптомная острая (первичная) или ПГЛ (персистирующая генерализованная лимфаденопатия), стадия А.

Результаты исследования вирусной нагрузки в третьем триместре беременности отражены в табл. 20.

**Распределение ВИЧ-положительных пациенток по количественным показателям
ВИЧ в период беременности (% к общему числу женщин)**

| Число копий | Группы женщин | | | | P ₁₋₂ |
|--------------------------|------------------------|----------|-------------------------|----------|------------------|
| | Основная группа (n=75) | | Группа сравнения (n=85) | | |
| | Абс. число | % | Абс. число | % | |
| 0-50 копий/мл | 34 | 45,3±5,8 | - | - | |
| 51-20 тыс. копий/мл | 18 | 24,0±5,0 | 3 | 3,5±2,0 | <0,001 |
| 21-106 тыс. копий/мл | 14 | 18,7±4,5 | 39 | 45,9±5,4 | <0,001 |
| Больше 106 тыс. копий/мл | 9 | 12,0±3,8 | 43 | 50,6±5,4 | <0,001 |

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

Исследования вирусной нагрузки по показателям ПЦР свидетельствовали о том, что в группе женщин, получавших АРВТ, в 34 (45,3±5,8%) случаях она расценивалась как неопределяемая. В группе сравнения женщин с неопределяемой вирусной нагрузкой не было. Нагрузка до 20 тыс. копий/мл, которая расценивалась нами как низкая, регистрировалась у 18 (24,0±5,0%) женщин основной группы и только у 3 (3,5±2,0%) группы сравнения (p < 0,001). Женщин с вирусной нагрузкой от 21 до 106 тыс. копий/мл среди пациенток, получавших лечение, было 14 (18,7±4,5%), в то время как в группе сравнения – 39 (45,9±5,4%), (p < 0,001). Высокие показатели вирусной нагрузки регистрировались у 9 (12,0±3,8%) беременных основной группы и у 43 (50,6±5,4%) группы сравнения (p < 0,001).

Что касается CD4+ Т-лимфоцитов, то мы оценивали их содержание в процентах, поскольку индивидуальные колебания последовательно полученных количественных показателей (количество клеток в 1 мкл) CD4+ часто давали большую разницу в результатах, что затрудняло статистическую обработку. Показатели содержания CD4+ Т-лимфоцитов, определяемые в период беременности, приведены в табл. 21.

Распределение ВИЧ-позитивных женщин в период беременности по количеству CD4+ Т-лимфоцитов (% к общему числу женщин)

| Показатель CD4+ (в %) | Группы женщин | | | | P ₁₋₂ |
|-----------------------|------------------------|----------|-------------------------|----------|------------------|
| | Основная группа (n=75) | | Группа сравнения (n=85) | | |
| | Абс. число | % | Абс. число | % | |
| 39-30% | 47 | 62,6±5,6 | 4 | 4,7±2,3 | <0,001 |
| 29-20% | 22 | 29,3±5,3 | 59 | 69,4±5,0 | <0,001 |
| 19-14% | 5 | 6,7±2,9 | 15 | 17,6±4,1 | <0,05 |
| Менее 14% | 1 | 1,3±1,3 | 7 | 8,2±3,0 | <0,05 |

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

В группе проходивших АРВТ на момент обследования в период беременности близкое к нормальным показателям содержание CD4+ Т-лимфоцитов (39-30%) регистрировалось у 47 (62,6±5,6%) женщин, в группе сравнения таких пациенток было всего 4 (4,7±2,3%), (p < 0,001). Умеренное снижение уровня CD4+ Т-лимфоцитов (29-20%) наблюдалось у 22 (29,3±5,3%) женщин основной группы и у 59 (69,4±5,0%) женщин группы сравнения (p < 0,001), что в целом соответствовало клинической стадии ВИЧ, которая была диагностирована у женщин в группах. Низкое содержание CD4+ Т-лимфоцитов (19-14%) определялось у 5 (6,7±2,9%) пациенток основной группы и у 15 (17,6±4,1%) женщин группы сравнения (p < 0,05). И, наконец, критически низкие показатели содержания CD4+ Т-лимфоцитов (менее 14%) отмечались только у 1 (1,3±1,3%) пациентки основной группы и у 7 (8,2±3,0%) женщин группы сравнения (p < 0,05). При этом у женщин основной группы с низким содержанием CD4+ Т-лимфоцитов отмечалось развитие резистентности к противовирусным препаратам, что послужило поводом к смене схемы терапии.

Далее нами было проведено исследование вирусной нагрузки и содержания CD4+ Т-лимфоцитов в послеродовом периоде.

Показатели вирусной нагрузки после родов приведены в табл. 22.

Распределение ВИЧ-позитивных женщин по количественным показателям ВИЧ в послеродовом периоде (% к общему числу женщин)

| Число копий | Группы женщин | | | | P ₁₋₂ |
|--------------------------|------------------------|----------|-------------------------|----------|------------------|
| | Основная группа (n=75) | | Группа сравнения (n=85) | | |
| | Абс. число | % | Абс. число | % | |
| 0-50 копий/мл | 26 | 34,7±5,5 | 2 | 2,3±1,7 | <0,001 |
| 51-20 тыс. копий/мл | 35 | 46,7±5,7 | 6 | 7,1±2,8 | <0,001 |
| 21-106 тыс. копий/мл | 8 | 10,7±3,6 | 25 | 29,4±5,0 | <0,001 |
| Больше 106 тыс. копий/мл | 6 | 8,0±3,2 | 52 | 61,1±5,3 | <0,001 |

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

Через месяц после родов было установлено, что в основной группе число женщин с неопределяемой вирусной нагрузкой несколько снизилось и составило 26 (34,7±5,5%), в то время как в группе сравнения после начала проведения АРВТ в послеродовом периоде число женщин с неопределяемой вирусной нагрузкой составило 2 (2,3±1,7%), (p < 0,001). В основной группе женщин с низкой вирусной нагрузкой (до 20 тыс. копий/мл) стало 35 (46,7±5,7%), в группе сравнения – в 2 раза больше по сравнению с результатами, полученными в процессе беременности, их число составило 6 (7,1±2,8%), (p < 0,001). Отметим, что после смены терапии в послеродовом периоде в основной группе существенно снизилось число женщин с умеренной нагрузкой (21-106 тыс. копий/мл) – 8 (10,7±3,6%), в группе сравнения таких женщин стало 25 (29,4±5,0%), (p < 0,001). Что касается пациенток с высокой вирусной нагрузкой, то в основной группе таких женщин осталось 6 (8,0±3,2%), в группе сравнения – 52 (61,1±5,3%), (p < 0,001). Динамика вирусной нагрузки до и после родов у женщин, не проходивших АРВТ до родов, представлена на рис. 5.

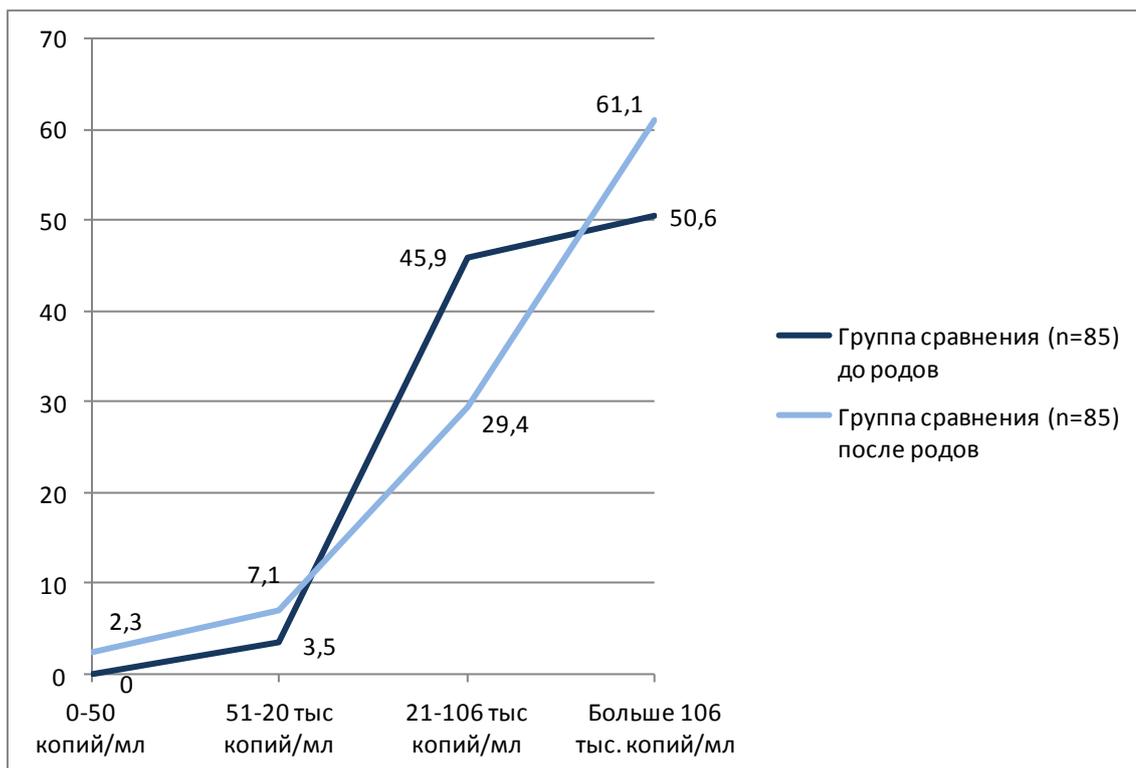


Рис. 5. Изменения вирусной нагрузки в послеродовом периоде у ВИЧ-позитивных женщин, не проходивших АРВТ

Изменения вирусной нагрузки у женщин, проходивших до родов АРВТ, представлены на рис. 6.

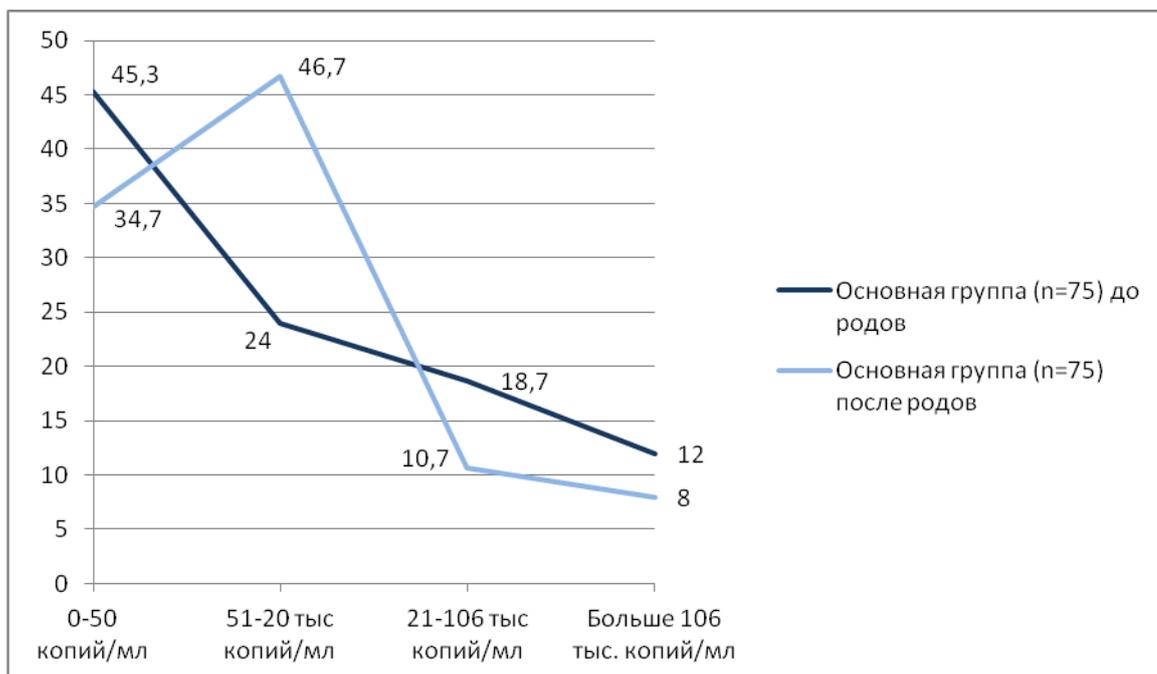


Рис. 6. Изменения вирусной нагрузки в послеродовом периоде у ВИЧ-позитивных женщин, получавших корректируемую АРВТ

Рассматривая динамику вирусной нагрузки, отметим, что роды являются достаточно серьезной нагрузкой на женский организм и почти у 12% женщин основной группы происходил рост вирусной нагрузки от неопределяемого уровня до 20 тыс. копий/мл. В то же время почти на 8% уменьшилось число женщин с умеренной вирусной нагрузкой и на 4% – с нагрузкой больше 106 тыс. копий/мл. На наш взгляд, это связано с коррекцией АРВТ в динамике беременности и изменением схем лечения в послеродовом периоде.

В группе женщин, не проходивших до родов АРВТ, тенденция была такая же – увеличение числа пациенток с высокой вирусной нагрузкой. Однако те женщины, которые в послеродовом периоде после проведенного консультирования начали получать АРВТ, изменили статистику в положительную сторону. Если во время беременности с неопределяемой вирусной нагрузкой вообще не было ни одной женщины, то через месяц после родов таких пациенток стало 2,3%, а доля женщин с низкой вирусной нагрузкой увеличилась практически в 2 раза – до 7,1%. Вместе с тем отмечался такой факт: если в период беременности женщин с высокой нагрузкой (более 106 тыс. копий/мл) было 50,5%, то в послеродовом периоде их число увеличилось почти на 10%.

Заслуживали внимания также изменения в послеродовом периоде числа CD4+ Т-лимфоцитов, содержание которых меняется пропорционально вирусной нагрузке (табл. 23).

Таблица 23

Распределение ВИЧ-позитивных женщин по количеству CD4+ Т-лимфоцитов в послеродовом периоде (% к общему числу женщин)

| Показатель CD4+ (в %) | Группы женщин | | | | P ₁₋₂ |
|-----------------------|------------------------|----------|-------------------------|----------|------------------|
| | Основная группа (n=75) | | Группа сравнения (n=85) | | |
| | Абс. число | % | Абс. число | % | |
| 39-30% | 24 | 32,0±5,4 | 8 | 10,0±3,4 | <0,001 |
| 29-20% | 47 | 62,7±5,6 | 43 | 53,8±5,6 | >0,05 |
| 19-14% | 3 | 4,0±2,3 | 22 | 27,5±5,0 | <0,001 |
| Менее 14% | 1 | 1,3±1,3 | 12 | 15,0±4,0 | <0,001 |

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

В послеродовом периоде число женщин, получавших АРВТ, с незначительным уменьшением количества CD4+ Т-лимфоцитов (39-30%) составило 24 (32,0±5,4%), в группе сравнения таких женщин было достоверно меньше – 8 (10,0±3,4%), ($p < 0,001$). Умеренное снижение уровня CD4+ Т-лимфоцитов (29-20%) наблюдалось у 47 (62,7±5,6%) женщин, проходивших АРВТ, и примерно у такого же числа женщин в группе сравнения – 43 (53,8±5,6%), ($p > 0,05$). Критическое снижение содержания CD4+ Т-лимфоцитов (менее 14%) отмечалось только у 1 (1,3±1,3%) родильницы в основной группе и 12 (15,0±4,0%) пациенток, не приверженных к лечению ($p < 0,001$). У остальных 3 (4,0±2,3%) женщин основной группы и 22 (27,5±5,0%) группы сравнения были установлены низкие показатели содержания CD4+ Т-лимфоцитов (19-14%), ($p < 0,001$).

Изменения содержания CD4+ Т-лимфоцитов до и после родов у женщин, получавших АРВТ, представлены на рис. 7.

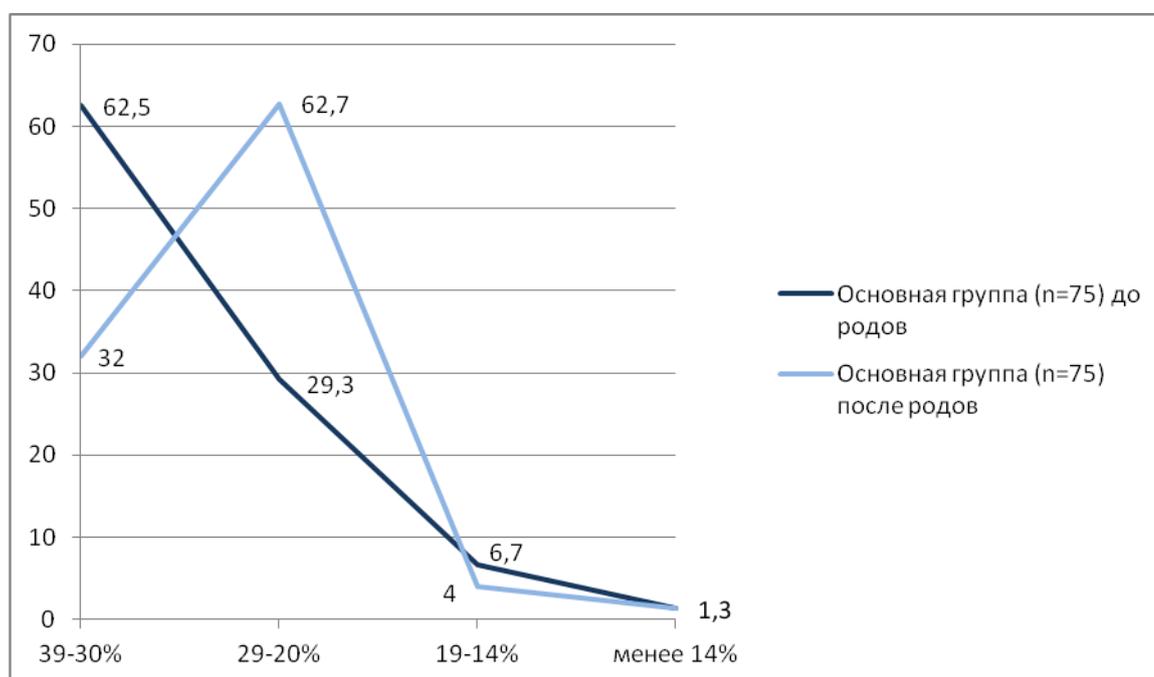


Рис. 7. Изменения содержания CD4+ Т-лимфоцитов в послеродовом периоде у ВИЧ-позитивных женщин, получавших корректируемую АРВТ

Отметим, что число женщин, проходивших АРВТ, с практически нормальным содержанием CD4+ Т-лимфоцитов через месяц послеродового периода снизилось почти в 2 раза. Почти в 3 раза увеличилось число пациенток с умеренно сниженным количеством CD4+ Т-лимфоцитов. Все перечисленное свидетельствует о существенном негативном влиянии родов на иммунную систему женского организма и необходимости его поддержки в послеродовом периоде.

Результаты сравнения содержания CD4+ Т-лимфоцитов у женщин, не проходивших в период беременности АРВТ, и у пациенток, получавших лечение, представлены на рис. 8.

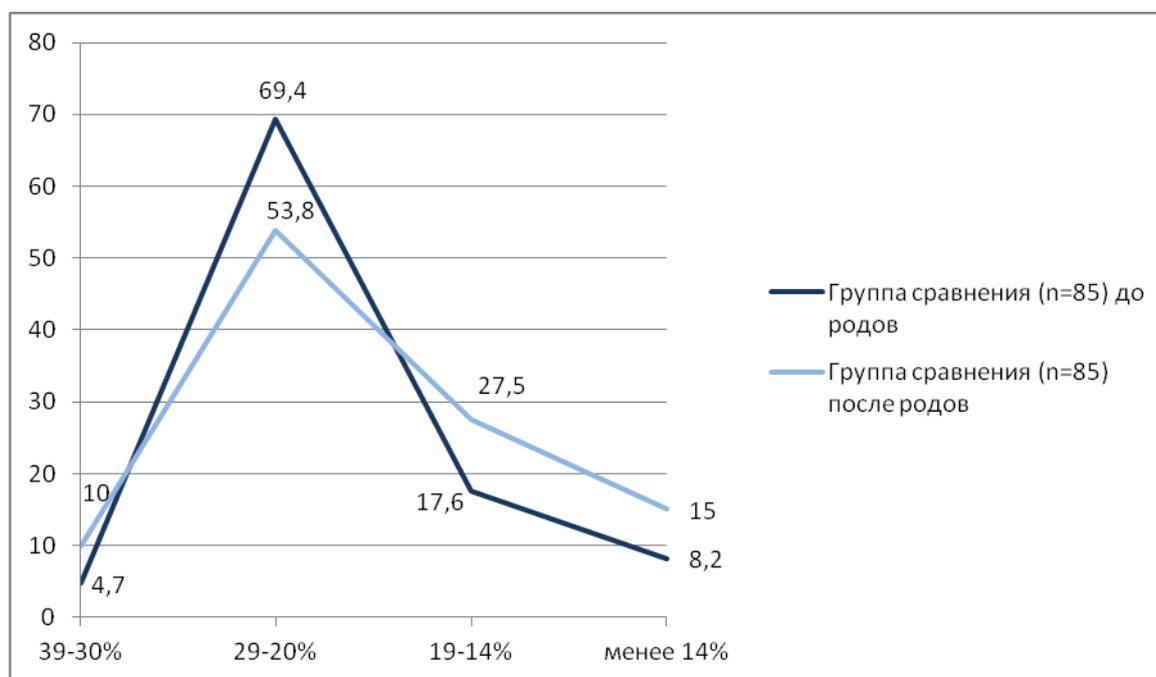


Рис. 8. Изменения уровня CD4+ Т-лимфоцитов в послеродовом периоде у ВИЧ-позитивных женщин, не проходивших АРВТ

Анализ содержания CD4+ Т-лимфоцитов у женщин группы сравнения свидетельствовал о том, что после родов почти на 10% возросло число пациенток с низкими и критическими показателями CD4+ Т-лимфоцитов. В то же время начало АРВТ в послеродовом периоде способствовало восстановлению показателей CD4+ Т-лимфоцитов у каждой 10-й пациентки, что в 2 раза больше, чем было в период беременности.

Таким образом, даже отсроченное начало АРВТ позволяет оптимизировать течение ВИЧ-инфекции.

Для более четкого представления о состоянии ВИЧ-положительного материнского организма, прогноза септических и гемостазиологических нарушений в период беременности и после родов нами были проанализированы изменения антиокислительной активности плазмы крови (АОПК) и активности антиоксидантного фермента церулоплазмينا (ЦП).

Церулоплазмин является одним из белков острой фазы и одновременно естественным оксидативным регулятором, обладающим про- и антиоксидантной активностью (медная оксидаза, К.Ф. 1.16.3.1).

По химической формуле церулоплазмин является гликопротеином и связывает около 95% меди плазмы. Церулоплазмин активно связывает супероксидные радикалы, высвобождающиеся при фагоцитозе. Нормальные показатели церулоплазмينا находятся в пределах 430-790 мг/л.

Показатели среднего содержания церулоплазмينا в группах представлены в табл. 24.

Таблица 24

Распределение ВИЧ-положительных беременных женщин по среднему содержанию церулоплазмينا (% к общему числу женщин)

| Показатель | Группы женщин | | | | P ₁₋₂ |
|-------------------|------------------------|----------|-------------------------|----------|------------------|
| | Основная группа (n=75) | | Группа сравнения (n=85) | | |
| | Абс. число | % | Абс. число | % | |
| <430 мг/л | 4 | 5,3±2,6 | 16 | 18,8±4,3 | <0,05 |
| 430-790 мг/л | 43 | 57,3±5,7 | 29 | 34,1±5,1 | <0,001 |
| 800 мг/л и больше | 28 | 37,3±5,6 | 40 | 47,1±5,4 | >0,05 |

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

Распределение ВИЧ-положительных женщин в группах по содержанию церулоплазмينا в сыворотке крови показало, что у большинства пациенток, получавших АРВТ, – 43 (57,3±5,7%) – оно находилось в нормальных пределах, в

группе сравнения женщин с нормальным уровнем церулоплазмина было 29 (34,1±5,1%), ($p < 0,001$). Снижение уровня церулоплазмина отмечалось у 4 (5,3±2,65%) пациенток основной группы и у 16 (18,8±4,3%) женщин группы сравнения ($p < 0,05$). Высокие уровни церулоплазмина были выявлены у 28 (37,3±5,6%) и у 40 (47,1±5,4%) пациенток соответственно ($p > 0,05$).

Показатели уровня церулоплазмина после родов отражены в табл. 25.

Таблица 25

Распределение ВИЧ-положительных женщин по среднему содержанию церулоплазмина в послеродовом периоде (% к общему числу женщин)

| Показатель | Группы женщин | | | | P ₁₋₂ |
|-------------------|------------------------|----------|-------------------------|----------|------------------|
| | Основная группа (n=75) | | Группа сравнения (n=85) | | |
| | Абс. число | % | Абс. число | % | |
| < 430 мг/л | 2 | 2,7±1,9 | 12 | 14,1±3,8 | <0,05 |
| 430-790 мг/л | 59 | 78,6±4,7 | 22 | 25,9±4,8 | <0,001 |
| 800 мг/л и больше | 14 | 18,7±4,5 | 51 | 60,0±5,3 | <0,001 |

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

В послеродовом периоде у большинства женщин, проходивших АРВТ, – 59 (78,6±4,7%) – уровень церулоплазмина не выходил за пределы нормы, в группе сравнения таких пациенток было достоверно меньше – 22 (25,9±4,8%) ($p < 0,001$). Низкое содержание церулоплазмина было выявлено всего у 2 (2,7±1,9%) женщин в основной группе и у 12 (14,1±3,8%) женщин в группе сравнения ($p < 0,05$). У остальных пациенток – 14 (18,7±4,5%) в основной группе и 51 (60,0±5,3%) в группе сравнения ($p < 0,001$) – регистрировались высокие уровни церулоплазмина. Учитывая тот факт, что церулоплазмин является острофазовым белком, отражающим в том числе состояние иммунной системы, его высокие значения у большинства женщин группы сравнения вполне закономерны и соответствуют изменениям, регистрируемым в отношении вирусной нагрузки и снижения числа CD4⁺ Т-лимфоцитов в послеродовом периоде.

Для оценки состояния гомеостаза нами также оценивалась общая антиокислительная активность плазмы крови (Kin – у.е.). Показатели соотношения антиокислительной активности плазмы крови (АОПК) и ЦП у женщин сравниваемых групп отражены на рис. 9.

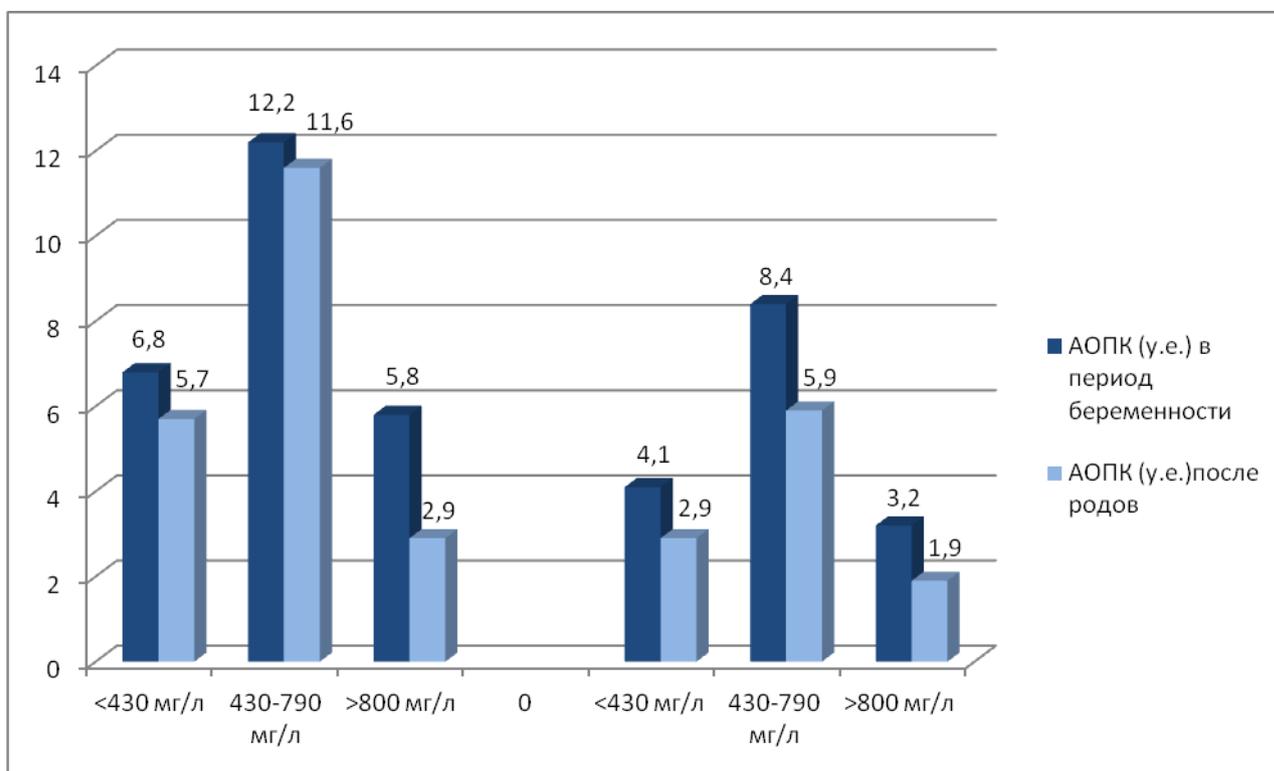


Рис. 9. Изменения общей антиоксидантной активности плазмы у женщин сравниваемых групп во время беременности и в послеродовом периоде:

1-й массив – женщины основной группы (n=75);

2-й массив – женщины группы сравнения (n=85)

Исследования АОПК свидетельствовали о том, что церулоплазмин, являясь белком острой фазы воспаления, в определенной мере отражает состояние АОПК. Отметим, что в послеродовом периоде процессы снижения АОПК более выражены, поскольку у ВИЧ-инфицированных женщин существенно снижена способность организма противостоять оксидативному стрессу.

Оценивая показатели в основной и сравниваемой группе, укажем, что у женщин, проходивших АРВТ, показатели АОПК были однозначно и достоверно выше, чем в группе сравнения.

Причем у женщин, не получавших терапию ВИЧ, изменения АОПК более существенные (табл. 26).

Распределение ВИЧ-позитивных женщин по среднему показателю АОПК
($M \pm m$, у.е.)

| Показатели церулоплазмина | | Группы женщин | | P ₁₋₂ |
|---------------------------|-------------------|------------------------|-------------------------|------------------|
| | | Основная группа (n=75) | Группа сравнения (n=85) | |
| Период беременности | <430 мг/л | 6,8±0,3 | 4,1±0,1 | <0,001 |
| | 430-790 мг/л | 12,2±0,2 | 8,4±0,2 | <0,001 |
| | 800 мг/л и больше | 5,8±0,1 | 3,2±0,1 | <0,001 |
| Послеродовый период | <430 мг/л | 5,7±0,2 | 2,9±0,1 | <0,001 |
| | 430-790 мг/л | 11,6±0,3 | 5,9±0,1 | <0,001 |
| | 800 мг/л и больше | 2,9±0,1 | 1,9±0,1 | <0,001 |

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

Так, в период беременности у женщин, получавших АРВТ и имевших низкий уровень церулоплазмина, среднее значение АОПК составило 6,8±0,3 у.е., в группе сравнения – 4,1±0,1 у.е. (p < 0,001). У женщин с нормальным уровнем церулоплазмина в основной группе этот показатель составил 12,2±0,2 у.е., в группе сравнения – 8,4±0,2 у.е. (p < 0,001). У пациенток с повышенным содержанием церулоплазмина – 5,8±0,1 у.е. и 3,2±0,1 у.е. соответственно (p < 0,001).

Рассматривая соотношение до и после родов, отметим, что если у женщин с нормальным уровнем церулоплазмина, проходивших АРВТ, в послеродовом периоде не было достоверного снижения АОПК (12,2±0,2 у.е., 11,6±0,3 у.е. – p > 0,05), то у пациенток, не получавших терапии, роды оказались достаточно серьезным оксидантным стрессом, что привело к достоверному снижению АОПК – 8,4±0,2 у.е. против 5,9±0,1 у.е. в послеродовом периоде (p < 0,001). Причем если у женщин, получавших АРВТ, это снижение находилось в пределах 15-50% и было особенно выраженным у пациенток с аномаль-

ными показателями церулоплазмينا, то в группе сравнения даже при нормальном уровне церулоплазмينا снижение АОПК после родов составило 30%.

Таким образом, течение ВИЧ-инфекции у беременных женщин сопровождается существенной динамикой показателей общей антиокислительной активности плазмы крови, которая проявляется в изменении уровня белков острой фазы и может служить одним из прогностических критериев развития акушерских осложнений у таких пациенток. Этому посвящена следующая подглава.

4.2. Комплексная программа профилактики акушерских осложнений у женщин с положительным ВИЧ-статусом

Для разработки эффективных мер профилактики акушерских осложнений нами был разработан и внедрен способ прогнозирования акушерского риска у беременных женщин, страдающих ВИЧ-инфекцией, подробное описание которого приведено в главе «Материалы и методы исследования». Ниже нами приведены примеры расчета акушерского риска.

Клинический пример № 1:

Пациентка Н., 35 лет. Обратилась в женскую консультацию с жалобами на задержку менструации в течение двух недель, тошноту, положительный тест на беременность. Беременность – 6, роды – 2, аборт – 3. Из анамнеза: менструации с 14 лет, регулярные, по 5 дней, умеренные, безболезненные. В браке не состоит. Проживает в общежитии. Общие заболевания: ВИЧ-инфекция в течение 6 лет, хронический вирусный гепатит С. Гинекологические заболевания отрицает. Вредные привычки: курение, периодическое употребление инъекционных наркотиков в течение 2 лет. Анализ на церулоплазмин и общую антиокислительную активность плазмы показал снижение показателей. Уровень церулоплазмينا составил 90 мг/л. Уровень общей антиокислительной активности плазмы составил 3 Kin (у.е.). Полученные данные представлены в табл. 27.

Расчет прогностического коэффициента. Клинический пример № 1

| Код | Прогностический параметр | Коэффициент классификационной функции (k) | Варианты параметра | Шифр (n) |
|-------|---|---|--|----------|
| I | Церулоплазмин | -0,000842 | Значение: мг/л | 90 |
| II | Общая антиокислительная активность плазмы крови | 0,062432 | Значение: Kin(у.е.). | 3 |
| III | Наличие гепатита С | 0,340922 | Да | 1 |
| IV | Наличие гепатита В | 0,114608 | Да | 1 |
| V | Срок инфицирования ВИЧ | -0,119224 | Более 5 лет | 1 |
| VI | Брак | -0,042421 | Не зарегистрирован | 1 |
| VII | Количество беременностей | 0,026181 | Суммарное количество беременностей у женщины | 6 |
| VIII | Возраст наступления менструаций | -0,007672 | Календарный возраст наступления менархе (годы) | 14 |
| IX | Употребление алкоголя | -0,020059 | Периодически | 2 |
| X | Наличие очагов хронических инфекций | 0,007532 | Имеются с выраженной клинической симптоматикой | 1 |
| XI | Условия проживания | 0,021567 | Общежитие | 1 |
| XII | Курение | -0,066109 | Да | 1 |
| XIII | Вес | -0,000729 | Фактическая масса тела в килограммах | 65 |
| XIV | Вредные условия труда | -0,025939 | Да | 1 |
| XV | Употребление наркотиков (хотя бы однократное) | -0,047658 | Да | 1 |
| XVI | Домашние условия | 0,003512 | Неблагополучные | 1 |
| XVII | Доход семьи на 1 человека в месяц | -0,020563 | Менее 5 тысяч рублей | 1 |
| XVIII | Возраст женщины | 0,018222 | До 20 и старше 30 лет | 1 |

$$ПК = \sum k_{(I-XVIII)} * n_{(I-XVIII)} + (-0,649)$$

Расчёт прогностического коэффициента: $(-0,000842 * 90) + (0,062432 * 3) + (0,340922 * 1) + (0,114608 * 1) + (-0,119224 * 1) + (-0,042421 * 1) + (0,026181 * 6) + (-0,007672 * 14) + (-0,020059 * 2) + (0,007532 * 1) + (0,021567 * 1) + (-0,066109 * 1) + (-0,000729 * 65) + (-0,025939 * 1) + (-0,047658 * 1) + (0,003512 * 1) + (-0,020563 * 1) + (0,018222 * 1) + (-0,649) = -0,390956$.

Оцениваем рассчитанный прогностический коэффициент: $ПК < 0$. Пациентка Н. относится к группе высокого риска реализации акушерских осложнений.

Клинический пример № 2.

Пациентка С., 21 год. Обратилась в женскую консультацию с жалобами на задержку менструации в течение трех недель, дважды положительный тест на беременность. Беременность – 1, роды – 0, аборт – 0. Из анамнеза: менструации с 12 лет, регулярные, по 4 дня, умеренные, безболезненные. Брак зарегистрирован. Проживает в собственной квартире. Общие заболевания: ВИЧ-инфекция в течение 1 года. Гинекологические заболевания отрицает. Вредные привычки отсутствуют. Уровень церулоплазмينا составил 300 мг/л. Уровень общей антиокислительной активности плазмы составил 10 Kin (у.е.). Полученные данные представлены в табл. 28.

Таблица 28

Расчет прогностического коэффициента. Клинический пример № 2

| Код | Прогностический параметр | Коэффициент классификационной функции (k) | Варианты параметра | Шифр (n) |
|-----|---|---|----------------------|----------|
| I | Церулоплазмин | -0,000842 | Значение: мг/л | 300 |
| II | Общая антиокислительная активность плазмы крови | 0,062432 | Значение: Kin (у.е.) | 10 |
| III | Наличие гепатита С | 0,340922 | Нет | 2 |
| IV | Наличие гепатита В | 0,114608 | Нет | 5 |
| V | Срок инфицирования ВИЧ | -0,119224 | До года | 3 |

| Код | Прогностический параметр | Коэффициент классификационной функции (k) | Варианты параметра | Шифр (n) |
|-------|---|---|--|----------|
| VI | Брак | -0,042421 | Зарегистрирован | 2 |
| VII | Количество беременностей | 0,026181 | Суммарное количество беременностей у женщины | 1 |
| VIII | Возраст наступления менструаций | -0,007672 | Календарный возраст наступления менархе (годы) | 12 |
| IX | Употребление алкоголя | -0,020059 | Очень редко | 3 |
| X | Наличие очагов хронических инфекций | 0,007532 | Нет | 4 |
| XI | Условия проживания | 0,021567 | Собственное жилье | 4 |
| XII | Курение | -0,066109 | Нет | 2 |
| XIII | Вес | -0,000729 | Фактическая масса тела в килограммах | 65 |
| XIV | Вредные условия труда | -0,025939 | Нет | 2 |
| XV | Употребление наркотиков (хотя бы однократное) | -0,047658 | Нет | 2 |
| XVI | Домашние условия | 0,003512 | Комфортные | 3 |
| XVII | Доход семьи на 1 человека в месяц | -0,020563 | Более 15 тысяч рублей | 4 |
| XVIII | Возраст женщины | 0,018222 | 20-30 лет | 2 |

$$ПК = \sum k_{(I-XVIII)} * n_{(I-XVIII)} + (-0,649)$$

Расчёт прогностического коэффициента: $(-0,000842 * 300) + (0,062432 * 1,7) + (0,340922 * 2) + (0,114608 * 5) + (-0,119224 * 3) + (-0,042421 * 2) + (0,026181 * 1) + (-0,007672 * 12) + (-0,020059 * 3) + (0,007532 * 3) + (0,021567 * 4) + (-0,066109 * 2) + (-0,000729 * 65) + (-0,025939 * 2) + (-0,047658 * 2) + (0,003512 * 3) + (-0,020563 * 4) + (0,018222 * 2) + (-0,649) = 0,147495$.

Оцениваем рассчитанный прогностический коэффициент: $ПК > 0$. Пациентка С. относится к группе низкого риска реализации акушерских осложнений.

Распределение женщин по группам риска развития акушерских осложнений приведено нами в табл. 29.

Таблица 29

Распределение ВИЧ-позитивных женщин по группам риска развития акушерских осложнений в родах и послеродовом периоде
(% к общему числу женщин)

| Показатель | Группы женщин | | | | P ₁₋₂ |
|--------------|------------------------|----------|-------------------------|----------|------------------|
| | Основная группа (n=75) | | Группа сравнения (n=85) | | |
| | Абс. число | % | Абс. число | % | |
| Высокий риск | 17 | 22,7±4,9 | 74 | 87,1±3,7 | <0,001 |
| Низкий риск | 58 | 77,3±4,9 | 11 | 12,9±3,7 | <0,001 |

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

Реализация риска акушерских осложнений произошла у 2 (11,8±8,1%) женщин основной группы и у 28 (37,8±5,7%) женщин группы сравнения (p < 0,05). Отметим, что речь идет именно об акушерских осложнениях, не включающих перинатальные исходы и вертикальный путь передачи ВИЧ.

Распределив таким образом женщин сравниваемых групп, мы разработали меры профилактики наиболее часто определяемых акушерских осложнений у пациенток с ВИЧ, а также меры профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции.

Предлагаемый нами алгоритм подготовки ВИЧ-позитивных женщин к родам включает: обязательное консультирование во время взятия на учет по беременности и в срок 37 недель по поводу профилактики вертикальной передачи ВИЧ, в том числе по вопросам искусственного вскармливания; выделение из ВИЧ-позитивного контингента женщин с повышенным риском развития акушерских осложнений; проведение с ранних сроков гестации профилактики плацентарной недостаточности и невынашивания беременности; доклиническую диагностику плацентарной недостаточности и профилактику СДР плода (рис. 10).

АЛГОРИТМ ПОДГОТОВКИ ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ БЕРЕМЕННЫХ К РОДАМ

До 16 недель

1. Консультирование по АРВТ
2. Полное клиническое обследование согласно отраслевым приказам
3. Профилактика невынашивания: профилактические дозы дидрогестерона, микронизированного прогестерона до полного формирования плаценты, препараты железа, курсы актовегина в сочетании с гексопреналином, препараты магния
4. Общеукрепляющие мероприятия: оптимальный режим труда и отдыха, полноценный сон, белковая диета, витаминотерапия, дыхательная гимнастика

20 – 24 недели беременности

1. Коррекция АРВТ, определение вирусной нагрузки, числа CD4+ лимфоцитов
2. Допплерометрический контроль фето-плацентарного комплекса
3. Профилактика недостаточности фето-плацентарного комплекса в условиях дневного стационара
4. Контроль гематологических и биохимических показателей

32 – 36 недель

1. Коррекция АРВТ, определение вирусной нагрузки, числа CD4+ лимфоцитов
2. Профилактический курс лечения ФПН в условиях отделения патологии беременных с контролем биохимических и гематологических показателей
3. Ультразвуковая оценка фето-плацентарного комплекса, выбор тактики родоразрешения
4. Повторное консультирование по вопросам проведения АРВТ интранатально и после родов. Консультирование по искусственному вскармливанию ребенка

Женщины высокого риска по развитию акушерской патологии в родах – оперативное родоразрешение путем проведения операции кесарево сечение в плановом порядке

Женщины низкого риска по развитию акушерской патологии, с неопределяемой вирусной нагрузкой и нормальным содержанием CD4+ лимфоцитов, с повторными родами – роды через естественные родовые пути

1. Искусственное вскармливание и проведение АРВТ новорожденному в раннем послеродовом периоде
2. Коррекция АРВТ, витаминотерапия, профилактика гепатоза (гепатопротекторы)

Рис. 10. Тактика подготовки ВИЧ-позитивных беременных к родоразрешению

Беременность ВИЧ-позитивных женщин целесообразно вести совместно врачом женской консультации и инфекционистом. С учетом высокого риска невынашивания беременности при использовании АРВТ и серьезных иммунологических нарушений, приводящих к неполноценному формированию хориона, необходима профилактика невынашивания беременности с начала формирования хориона с последующей профилактикой нарушения маточно-плацентарного кровотока в более поздние сроки.

На протяжении всего гестационного процесса с интервалом 1 раз в месяц необходимо проведение исследования вирусной нагрузки и уровня CD4+ лимфоцитов для коррекции АРВТ. С 32 недель гестации, с учетом высокого риска невынашивания, возможно проведение профилактики СДР-плода.

Консультирование по поводу профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции и формирования высокой приверженности АРВТ должно проводиться в начале беременности и перед родами.

В послеродовом периоде, кроме проведения АРВТ новорожденному и коррекции терапии женщине, необходимы меры по профилактике развития гепатоза. Особенно это касается женщин с инфекцией, сочетанной с гепатитом С.

Таким образом, ВИЧ-инфицированные женщины заслуживают особого внимания не только в плане профилактики вертикальной передачи инфекции, но и в плане угрозы развития недостаточности плацентарного комплекса, преждевременных родов и септических осложнений в послеродовом периоде. В связи с изложенным ранжирование беременных с ВИЧ по группам повышенного акушерского риска позволяет своевременно провести профилактику предполагаемых осложнений и определиться с тактикой ведения родов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность ВИЧ-инфекции и СПИДа является важнейшей медико-социальной проблемой во всех странах мира (В.В. Беляева, М.М. Адигамов, 2016; J. Mirpurí, L. Jain, 2010 и др.). Несмотря на выдающиеся достижения в области изучения молекулярно-генетических основ ВИЧ-инфекции и внедрение в рутинную клиническую практику АВРТ, до настоящего времени сохраняются стабильно высокими показатели ВИЧ-ассоциированной заболеваемости, инвалидности и смертности (В.Г. Канестри, 2014; J.A. Slyker, J. Patterson, G. Ambler, 2014 и др.).

ВИЧ-инфекция широко распространена среди женщин репродуктивного возраста (Е.Е. Воронин, Л.Ю. Афолина, Е.А. Орлова-Морозова, Ю.К. Плотникова, М.В. Радзиховская, 2017; Н.М. Naif, 2013 и др.). Возможность вертикальной трансмиссии ВИЧ-инфекции обуславливает необходимость тщательного выбора тактики ведения беременности и родов у этой категории пациенток, от правильности и адекватности которой нередко зависит жизнь и здоровье как матери, так и ребенка (Н.В. Козырина, Н.Н. Ладная, Е.В. Соколова, О.И. Тушина, Р.С. Нарсия, С.И. Пронина, В.В. Покровский, 2015; J. Neubert, M. Pfeffer, A. Borkhardt, 2013 и др.). В то же время особенности течения беременности, частота и структура осложнений, связанных как собственно с ВИЧ-инфекцией, так и с проводимой АРВТ, остаются недостаточно изученными.

В связи с изложенным нами были проанализированы исходы беременности и родов у ВИЧ-инфицированных беременных женщин, получавших помощь на базе родильных домов Самарской городской больницы № 10, Сызранской центральной городской больницы и женской консультации Сызранской центральной городской больницы. За период с 2012 по 2016 г. (5 лет) было проанализировано 7800 историй родов, из которых 1036 не соответствовали условиям отбора (из них 21,2% пациенток ВИЧ-позитивны и 13,0% ВИЧ-негативны). Из остальных 6364 женщин 227 ВИЧ-позитивны и 6137 ВИЧ-негативны. Путем

слепого скринингового отбора в группу исследования были отобраны 160 женщин с ВИЧ-положительным статусом.

В ходе исследования для уточнения необходимой информации нами была проанализирована медицинская документация женской консультации: индивидуальные карты беременных и родильниц (форма 111/у), амбулаторные карты больных (форма 025/у). В процессе анализа медицинской документации были выделены и проспективно обследованы 2 группы ВИЧ-положительных беременных женщин в возрасте 19 – 35 лет: в первую (основную) вошли 75 женщин, проходивших АРВТ, вторую (группу сравнения) составили 85 женщин, не получавших АРВТ.

Все женщины были обследованы в соответствии с действующим приказом МЗ РФ (№ 572н от 1 ноября 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»).

Обследование на ВИЧ и ведение беременных ВИЧ-положительных женщин осуществлялось также в соответствии с нормативными документами: «Профилактика ВИЧ-инфекции» – санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.5.2826-10, утвержденные постановлением Главного государственного санитарного врача РФ № 1 11.01.2011 г. с изменениями и дополнениями от 21.06.2016 г., и приказ Министерства здравоохранения РФ от 8.11.2012 г. № 689н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболевании, вызываемом вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)».

Женщины основной группы получали АРВТ в соответствии с протоколами, которые с 2015 г. были объединены в клинические рекомендации «Применение антивирусных препаратов в комплексе мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери ребенку».

После родов состояние здоровья новорожденных оценивалось неонатологом, всех детей обследовали на ВИЧ количественным методом через 48 часов, 1, 3 и 6 мес.

Для объективизации полученных результатов исследования и обеспечения сопоставимости выделенных групп все женщины были распределены с соблюдением определенных критериев. Для оценки стадии ВИЧ мы использовали Российскую клиническую классификацию ВИЧ-инфекции (приказ МЗ СР РФ от 17.03.2006 № 166).

Критериями включения в группы явились: активный репродуктивный возраст (19 – 35 лет), ВИЧ-позитивный статус, соответствие клинической стадии заболевания (бессимптомная острая (первичная) или ПГЛ, стадия А – стадия первичных проявлений, варианты течения А, Б, В), 32 и более недели беременности, отсутствие хронических соматических, онкологических, аутоиммунных и гинекологических заболеваний, способных оказать влияние на течение беременности или родов.

Критериями исключения из групп считали: поздний или ранний репродуктивный возраст (до 18 или старше 36 лет), наличие хронической аутоиммунной, онкологической, гинекологической или соматической патологии, способной оказать влияние на течение беременности и родов, манифестная стадия ВИЧ (собственно СПИД), системное использование других лекарственных средств в сочетании с препаратами АРВТ, наличие вредных или тяжелых условий труда до и в период беременности, применение наркотических средств и хронический алкоголизм.

Длительность заболевания ВИЧ в нашем исследовании не учитывалась, поскольку основная масса женщин не смогла определить время заражения. В то же время продолжительность АРВТ в основной группе составила до наступления настоящей беременности в среднем $4,5 \pm 0,4$ года, период лечения – от 1 года до 10 лет.

Все женщины выделенных групп (независимо от наличия или отсутствия АРВТ) получили консультацию с разъяснением необходимости проведения терапии в целях предупреждения вертикальной передачи ВИЧ и поддержания собственного здоровья. Всем пациенткам разъяснили схему химиотерапии, дали информацию о важности соблюдения режима приема препаратов и их воз-

можных побочных эффектах. От всех пациенток было получено «Информированное согласие на проведение химиопрофилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку во время беременности и родов».

Проводилось консультирование беременных по отказу от грудного вскармливания. После родов оценивалось состояние здоровья женщин и новорожденных.

Сведения о родившихся детях в плане установления ВИЧ-положительного статуса были получены через 1, 3 и 6 месяцев после рождения.

Клиническая характеристика женщин выделенных групп основывалась на данных анализа индивидуальных карт беременных и родильниц (форма 111/у), а также информации, предоставленной Самарским областным центром по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями. Результаты анализа свидетельствовали о том, что большинство женщин в обеих группах находилось в возрасте 25-30 лет, при этом средний возраст в основной группе составил $26,8 \pm 0,3$ года, в группе сравнения – $27,3 \pm 0,4$ года ($p > 0,05$).

В возрасте до 24 лет в основной и сравниваемой группе было одинаковое число женщин – 9 ($12,0 \pm 3,8\%$) и 9 ($10,6 \pm 3,4\%$) соответственно ($p > 0,05$). Почти треть женщин находилась в возрасте 31-35 лет. Таких пациенток в основной группе было 23 ($30,7 \pm 5,4\%$), в группе сравнения – 21 ($24,7 \pm 4,7\%$), ($p > 0,05$). Остальные 43 ($57,3 \pm 5,7\%$) женщины в основной группе и 55 ($64,7 \pm 5,2\%$) в группы сравнения находились в возрасте от 25 до 30 лет ($p > 0,05$).

Рассматривая семейное положение женщин сравниваемых групп, отметим, что в группе женщин, не проходивших терапию, удельный вес незамужних достоверно больше по сравнению с пациентками, наблюдающимися и получающими АРВТ, – 35 ($41,1 \pm 5,3\%$) и 18 ($24,0 \pm 5,0\%$), ($p < 0,05$), причем многие женщины указали, что завершение отношений с партнером последовало после установления ВИЧ-положительного статуса – таких женщин в основной группе было 10 ($13,3 \pm 3,9\%$), в группе сравнения – 32 ($37,6 \pm 5,2\%$), ($p < 0,01$).

Не предоставили сведений о партнере только 2 ($2,7 \pm 1,9\%$) женщины из основной группы и 9 ($10,6 \pm 3,4\%$) из группы сравнения ($p < 0,05$).

Распределение по социальному положению оказалось примерно одинаковым: большинство женщин в группах – домохозяйки ($p > 0,05$), на втором месте по численности были служащие – $44,0 \pm 5,8\%$ в основной и $41,2 \pm 3,4\%$ в группе сравнения. Остальные пациентки являлись индивидуальными предпринимателями.

Что касается уровня образования, то высшее образование в основной группе имели 39 ($52,0 \pm 5,8\%$) пациенток, в группе сравнения – только 18 ($21,1 \pm 4,5\%$), ($p < 0,001$). На среднее специальное образование указали 36 ($48,0 \pm 5,8\%$) женщин в основной группе, а в группе сравнения – 67 ($78,8 \pm 4,5\%$), ($p < 0,001$).

В обеих группах женщины отмечали достаточно раннее начало половой жизни – в основной группе $15,8 \pm 0,6$ года и в группе сравнения $16,2 \pm 0,4$ года ($p > 0,05$).

Сведения о менструальной функции у женщин выделенных групп не имели достоверных различий. Как в основной, так и в группе сравнения возраст менархе не выходил за рамки среднероссийских показателей и составил $14,6 \pm 0,2$ года и $14,3 \pm 0,4$ года ($p > 0,05$). У всех женщин в группах менструальный цикл характеризовался как нормальный. На нарушения цикла не указывала ни одна женщина.

Анализ использования методов контрацепции свидетельствовал о том, что женщины основной группы достоверно чаще использовали барьерную контрацепцию – 58 ($77,3 \pm 4,9\%$) пациенток против 6 в группе сравнения ($7,1 \pm 2,7\%$), ($p < 0,001$). В группе сравнения 56 ($65,8 \pm 5,1\%$) женщин вообще не применяли никаких методов контрацепции, в основной группе таких пациенток было достоверно меньше – 2 ($2,7 \pm 1,9\%$). Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) или coitus interruptus использовали в основном женщины с ВИЧ-инфицированными партнерами.

Среднее число гинекологических заболеваний на одну пациентку (по данным анамнеза ВИЧ-инфицированных женщин) составило в основной группе $3,75 \pm 0,8$, а в группе сравнения – $3,59 \pm 0,6$ ($p > 0,05$). Распределение по нозологическим формам тоже было примерно одинаковым. Все женщины сравниваемых групп указали на перенесенный кандидозный вульвовагинит; 68 ($90,7 \pm 3,4\%$) пациенток основной группы и 71 ($83,5 \pm 4,0\%$) женщина из группы сравнения перенесли воспалительные болезни влагалища и вульвы, в т.ч. хламидиоз, микоплазмоз, трихомониаз. На третьем месте были воспалительные болезни шейки матки, которые отметили 58 ($77,3 \pm 4,9\%$) женщин основной группы и 67 ($78,8 \pm 4,5\%$) пациенток группы сравнения. На болевые состояния, связанные с женскими органами и менструальным циклом, указывали 34 ($45,3 \pm 5,8\%$) беременные из основной группы и 32 ($37,6 \pm 5,3\%$) из группы сравнения. Далее следовали сальпингит и оофорит – 29 ($38,7 \pm 5,7\%$) и 38 ($44,7 \pm 5,4\%$) соответственно. Миому матки и функциональные кисты яичников отметили 5 ($6,7 \pm 2,9\%$) и 8 ($10,7 \pm 3,6\%$) женщин из основной группы и 3 ($3,5 \pm 2,0\%$) и 6 ($7,1 \pm 2,8\%$) из группы сравнения. Достоверных различий по перенесенным гинекологическим заболеваниям в группах не установлено ($p > 0,05$).

Все женщины в группах перенесли острые респираторные заболевания, избыточную массу тела имели 34 ($45,3 \pm 3,7\%$) пациентки основной группы и 38 ($44,7 \pm 5,4\%$) женщин группы сравнения ($p > 0,05$). Остеохондроз поясничного и грудного отдела позвоночника до беременности отмечали 22 ($29,3 \pm 5,3\%$) женщины основной группы и 19 ($22,4 \pm 4,5\%$) группы сравнения ($p > 0,05$). Анемия регистрировалась в основной группе у 21 ($28,0 \pm 5,2\%$) пациентки, в группе сравнения – у 17 ($20,0 \pm 4,3\%$), ($p > 0,05$). Аппендэктомия перенесли 18 ($24,0 \pm 4,9\%$) и 22 ($25,9 \pm 4,8\%$) женщины соответственно ($p > 0,05$). На хронический гастрит и дуоденит указывали в основной группе 18 ($24,0 \pm 5,0\%$), в группе сравнения – 16 ($18,8 \pm 4,3\%$) пациенток ($p > 0,05$), на варикозное расширение вен нижних конечностей – 12 ($16,0 \pm 4,3\%$) беременных основной группы и 10 ($11,8 \pm 3,5\%$) группы сравнения ($p > 0,05$).

Гепатитом С страдали 24 (32,0±5,4%) женщины основной группы и 31 (36,5±5,2%) группы сравнения, но лечение по поводу гепатита С получали только 12 (16,0±4,3%) и 2 (2,4±1,7%) соответственно ($p < 0,01$). Пациентки, знавшие о своем заболевании и не получавшие терапии, обосновывали это высокой стоимостью лечения и длительностью приема препаратов.

Остальные нозологические формы соматической патологии встречались в анамнезе ВИЧ-положительных женщин существенно реже. При сопоставлении распространенности тех или иных форм экстрагенитальной патологии в анамнезе у ВИЧ-инфицированных женщин различий в сравниваемых группах не выявлено.

Анализ реализации репродуктивной функции до наступления настоящей беременности свидетельствовал о том, что в сравниваемых группах нарушений репродуктивного здоровья не отмечалось.

При практически одинаковом числе беременностей (6,52±0,2 и 6,3±0,3) в основной группе на одну женщину приходилось достоверно больше родов, чем в группе сравнения, – 0,82±0,04 против 0,69±0,03 ($p < 0,01$). Имелись различия по такому показателю, как роды посредством кесарева сечения. У женщин, проходивших АРВТ, число предыдущих оперативных родов было достоверно меньше, чем у женщин группы сравнения, – 0,3±0,07 против 0,49±0,05 ($p < 0,05$), что объяснялось низкой вирусной нагрузкой в период подготовки к предыдущим родам.

На наш взгляд, это связано с разницей во времени диагностики ВИЧ, а также с отношением женщины к лечению ВИЧ и к настоящей беременности. Несмотря на проводимое консультирование, при выявлении ВИЧ-положительного статуса при обследовании в период настоящей беременности 22 женщины из группы сравнения сознательно отказались от проведения АРВТ (25,9±4,5%). Остальные 63 пациентки из группы сравнения – 74,1±4,5% – не состояли на учете по беременности в женской консультации, соответственно не были обследованы на наличие ВИЧ-инфекции в гестационном периоде, а анамнестические сведения были собраны при поступлении в родильный дом.

ВИЧ-инфицированные женщины, получавшие АРВТ, диагноз которым был выставлен до наступления (или в период) предыдущей беременности, в 100% случаев практиковали искусственное вскармливание.

У детей женщин, проходивших АРВТ, средний вес был больше, чем у детей пациенток, не проходивших АРВТ, и составил $3325,0 \pm 125,0$ г против $2856,4 \pm 220,4$ г соответственно ($p < 0,05$). Что касается родовой травмы (проведенной эпизиотомии или разрыва промежности), то достоверных различий по этому показателю у женщин в группах не выявлено. Отметим, что детей с ВИЧ-положительным статусом от предыдущих родов в основной группе не было совсем, в группе сравнения таких было 9 ($10,6 \pm 3,4\%$).

Проведенный анализ осложнений предыдущих беременностей не показал достоверных различий в группах – в основной группе на 1 рожавшую женщину приходилось $1,5 \pm 0,1$ осложнения, в группе сравнения – $1,3 \pm 0,1$ ($p > 0,05$). В то же время имелись различия по отдельным показателям. В группе женщин, не получавших АРВТ, выше был процент пациенток, перенесших герпес в период беременности, – 19 ($32,8 \pm 6,2\%$) против 8 ($13,1 \pm 4,4\%$) в основной группе ($p < 0,05$). По остальным осложнениям предыдущих беременностей достоверных различий не выявлено.

Далее была рассмотрена экстрагенитальная патология, сопутствующая настоящей беременности ВИЧ-позитивных женщин.

Заболевания носили в основном хронический характер и не осложняли течение беременности. Наиболее часто беременности сопутствовали такие состояния, как ожирение – у 34 ($45,3 \pm 3,7\%$) женщин основной группы и 38 ($44,7 \pm 5,4\%$) группы сравнения ($p > 0,05$), остеохондроз поясничного отдела позвоночника – у 22 ($29,3 \pm 5,3\%$) и 19 ($22,4 \pm 4,5\%$) соответственно ($p > 0,05$). Около трети женщин являлись носителями гепатита С – в основной группе таких пациенток было 24 ($32,0 \pm 5,4\%$), в группе сравнения 31 ($36,5 \pm 5,2\%$), ($p > 0,05$). Однако значимые различия были получены только по такому состоянию, как железодефицитная анемия. Пациенток с такой патологией в группе

проходивших АРВТ было достоверно меньше, чем в группе женщин, не получавших терапию, – 25 (33,3±5,5%) против 49 (57,6±5,4%), ($p < 0,01$).

Таким образом, группы оценивались по таким параметрам, как возраст, социальное положение, образовательный уровень, особенности течения беременности и родов, анамнестические указания на перенесенную гинекологическую и соматическую патологию, характер течения и исходы предыдущих родов. Отсутствие достоверных различий по указанным параметрам позволило считать выделенные группы сопоставимыми.

Проведен анализ течения беременности, родов, послеродового периода и состояния новорожденных у 160 женщин с положительным ВИЧ-статусом, из которых 75 знали о своем статусе и проходили АРВТ, а 85 не получали лечения. Наблюдения и дополнительные обследования проводились, начиная с 32 недели беременности. Практически все женщины, не проходившие АРВТ, были взяты на учет позже 12 недель беременности, 22,4% из них узнали о своем статусе во время настоящей беременности, однако до родоразрешения не получали терапии в силу ряда обстоятельств.

Обследование, кроме стандартных параметров, обозначенных в приказе № 572 МЗ РФ, включало исследование церулоплазмина.

Характер течения первого триместра беременности различался у женщин сравниваемых групп.

Анализ течения **первого триместра** беременности свидетельствовал о том, что в обеих группах был достаточно широк спектр осложнений, однако в группе женщин, не проходивших АРВТ, на одну пациентку в среднем приходилось достоверно больше осложнений, чем в группе женщин, получавших АРВТ, – 2,38±0,2 и 1,72±0,1 ($p < 0,01$) соответственно. Наиболее часто в начале беременности встречались такие осложнения, как кандидоз различных локализаций. Причем если в основной группе это был преимущественно кандидозный вульвовагинит, то в группе сравнения кандидозный стоматит и кандидозный энтерит. Пациенток с такой патологией в основной группе было 5 (6,7±2,9%), в группе сравнения – 39 (45,9±5,4%), почти половина ($p < 0,001$).

Достаточно часто возникала угроза прерывания беременности – до 12 недель она отмечалась у 11 (14,7±4,1%) женщин основной группы и у 32 (37,6±5,3%) женщин группы сравнения ($p < 0,001$). Такие состояния, как рвота беременных, чаще встречались в основной группе, что, вероятно, связано с приемом женщинами большого количества лекарственных средств. Рвота наблюдалась у 49 (65,3±5,5%) и 22 (25,9±4,8%) беременных соответственно. Довольно часто определялась железодефицитная анемия – в основной группе пациенток с таким диагнозом было 14 (18,7±4,5%), в группе сравнения – 29 (34,1±5,2%), ($p < 0,05$).

Обращает на себя внимание высокая частота инфекций различных уровней мочевой системы у женщин, не проходивших АБРТ: инфекции мочевого пузыря с началом беременности отметили 8 (10,7±3,6%) женщин основной группы и 19 (22,4±4,5%) беременных группы сравнения ($p < 0,001$), что более чем в 2 раза больше. Герпес преимущественно генитальной локализации также достоверно чаще диагностировался в группе сравнения – у 17 (20,0±4,3%) женщин, в то время как среди женщин, получавших АБРТ, таких было только 2 (2,7±1,9%), ($p < 0,001$). Венозные осложнения, к которым отнесли варикоз вен нижних конечностей и геморрой, определялись одинаково часто в обеих группах и были единичными: в основной группе эти осложнения отмечены у 3 (4,0±2,8%) женщин, в группе сравнения – у 1 (1,2±1,2%), ($p > 0,05$).

Течение **второго триместра** беременности было относительно гладким, однако в середине его присоединились такие осложнения, как гипотония беременных и гестационный пиелонефрит.

Во втором триместре беременности достоверные различия в группах получены по таким показателям, как железодефицитная анемия, которая была диагностирована у 25 (33,3±5,5%) женщин основной группы и 68 (80,0±4,4%) беременных группы сравнения ($p < 0,001$), и кандидоз – в основной группе число женщин с такой патологией составило 27 (36,0±3,6%), в группе сравнения – 52 (61,1±5,3%), ($p < 0,001$).

Отмечался довольно высокий уровень гипотонии беременных – у 28 ($37,3 \pm 5,6\%$) женщин основной группы и 31 ($36,5 \pm 5,2\%$) группы сравнения ($p > 0,05$), хотя достоверных различий по этой нозологической форме не выявлено. В обеих группах увеличилось число женщин с инфекцией мочевыводящих путей. К концу второго триместра присоединились такие осложнения, как отеки беременных, – они были выявлены у 14 ($18,7 \pm 4,5\%$) пациенток основной группы и у 16 ($18,8 \pm 4,2\%$) женщин группы сравнения ($p > 0,05$).

По сравнению с первым триместром существенно снизился показатель угрозы прерывания беременности в обеих группах. В основной группе зарегистрировано 9 ($12,0 \pm 3,8\%$) случаев, в группе сравнения – 7 ($8,2 \pm 3,0\%$), ($p > 0,05$). Значительно уменьшилось число женщин, страдающих герпесом, – в группе сравнения их было 9 ($10,6 \pm 3,4\%$), в основной группе – 4 ($5,3 \pm 2,6\%$), ($p > 0,05$).

Кандидоз беременных во втором триместре определялся у 27 ($36,0 \pm 3,6\%$) пациенток, проходивших АРВТ, и у 52 ($61,1 \pm 5,3\%$), не получавших лечения ($p < 0,001$). Отметим, что, в отличие от первого триместра, локализация поражения была преимущественно вагинальная. Случаев кандидозного стоматита или энтерита не выявлено.

В **третьем** триместре беременности на первое место вышли признаки недостаточности фето-плацентарного комплекса. Среднее число осложнений гестации возросло и в основной группе пациенток составило $2,9 \pm 0,1$, в группе сравнения – $3,8 \pm 0,2$ ($p < 0,001$). Присоединились осложнения, связанные с функциональными нарушениями состояния плаценты, которые проявлялись в нарушении кровотока (по данным доплерографии), – в основной группе у 35 ($46,7 \pm 3,7\%$) пациенток, в группе сравнения – у 21 ($24,7 \pm 4,7\%$), ($p > 0,05$). Нарушения состояния плода, выражающиеся в развитии синдрома задержки роста плода, а также нарушениях сердечного ритма, диагностировались существенно чаще. Кроме того, имелись нарушения функции плодных оболочек, которые проявлялись олигогидроамнионом или многоводием.

Маловодие чаще выявлялось в основной группе – у 16 ($16,0 \pm 4,3\%$) беременных, в то время как в группе сравнения этот показатель был достоверно ни-

же – у 5 ($5,9 \pm 2,6\%$), ($p < 0,05$). В то же время многоводие в основной группе встречалось достоверно реже, чем в группе сравнения, – у 5 ($6,7 \pm 2,9\%$) и 17 ($20,0 \pm 4,4\%$) пациенток соответственно ($p < 0,05$). Признаки внутриутробной гипоксии плода в основной группе определялись у 38 ($50,7 \pm 5,8\%$) беременных, а в группе сравнения – у 59 ($69,4 \pm 5,0\%$) пациенток ($p < 0,05$). Также достоверно чаще в группе женщин, не получавших АРВТ, определялись признаки внутриутробной задержки развития плода. В основной группе они отмечены у 3 ($4,0 \pm 2,3\%$) беременных, в группе сравнения – у 22 ($25,9 \pm 4,8\%$), то есть у каждой четвертой женщины ($p < 0,001$).

К концу беременности существенно снизилось число женщин, страдающих герпесом, – в основной группе эта патология зарегистрирована у 1 пациентки ($1,3 \pm 1,3\%$), в группе сравнения – у 2 ($2,4 \pm 1,7\%$). В группе женщин, проходивших АРВТ, достоверно больше случаев гестоза – 18 ($24,0 \pm 4,7\%$) против 7 ($8,2 \pm 3,0\%$) в группе сравнения ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание довольно большое количество преждевременных родов: 9 ($12,0 \pm 3,8\%$) в основной группе против 3 ($3,5 \pm 2,0\%$) в группе сравнения ($p < 0,05$).

Таким образом, в группе пациенток, не проходивших АРВТ, на первый план выходили такие осложнения и состояния, сопровождающие беременность, как железодефицитная анемия, угроза прерывания беременности, распространенный кандидоз, герпетическая инфекция, хроническая внутриутробная гипоксия плода, синдром задержки развития плода, нарушения функции плодных оболочек – маловодие и многоводие. У женщин, получавших АРВТ в первом триместре беременности, особенно часто регистрировались такие состояния, как рвота беременных, железодефицитная анемия, во втором триместре присоединились отеки беременности. В обеих группах на протяжении всей гестации выявлялась гипотония беременных.

Анализ течения родов и послеродового периода у ВИЧ-позитивных женщин выявил ряд особенностей. У 22 ($29,3 \pm 5,3\%$) пациенток основной группы и у 41 ($48,2 \pm 5,4\%$) женщины группы сравнения предыдущие роды были оперативными (проводилась операция кесарева сечения). Эти женщины по совокуп-

ности показаний, с учетом высокого риска инфицирования плода и возможной несостоятельности послеоперационного рубца, были родоразрешены оперативно в плановом порядке. Кроме того, у 9 ($12,0 \pm 3,8\%$) женщин основной группы и у 3 ($3,5 \pm 2,0\%$) группы сравнения начались преждевременные роды через естественные родовые пути в срок 33-35 недель.

Оперативное родоразрешение было проведено 27 ($36,0 \pm 5,6\%$) женщинам в основной и 48 ($56,5 \pm 5,4\%$) родильницам группы сравнения ($p < 0,05$).

Достоверные различия получены по такому показанию, как признаки прогрессирующей гипоксии плода в родах, – в основной группе эти признаки отмечены у 2 ($2,7 \pm 1,9\%$) рожениц, в группе сравнения – у 9 ($10,6 \pm 3,4\%$), ($p < 0,05$). Отметим, что таких традиционных показаний к оперативному родоразрешению, как тяжелые гестозы, отслойка нормально расположенной плаценты или некорректируемые аномалии родовой деятельности, не было ни у одной женщины в сравниваемых группах.

Настоящая беременность завершилась естественными родами у 39 ($52,0 \pm 5,8\%$) женщин, получавших АРВТ, и у 34 ($40,0 \pm 5,3\%$) пациенток, не проходивших до родов никакой терапии ($p > 0,05$).

В основной группе решение о проведении естественных родов принималось в том случае, когда женщина имела нулевую вирусную нагрузку, физиологическое течение беременности и предыдущих родов, полное соответствие размеров таза и плода, физиологическое начало настоящих родов и благоприятный прогноз в плане родового травматизма. Однако 5 ($6,7 \pm 2,9\%$) женщин, проходивших АРВТ и имевших резистентность к проводимой терапии, также родили естественным путем, поскольку поступили в родильный дом в начале второго периода родов.

В группе беременных, не проходивших АРВТ, все 34 женщины имели противопоказания к проведению оперативного родоразрешения, такие как дородовое излитие околоплодных вод с безводным промежутком более 4 часов (12 пациенток – $35,3 \pm 8,3\%$), окончание первого и начало второго периода родов

при поступлении (8 пациенток – $23,5 \pm 7,4\%$), лихорадка в родах (9 пациенток – $26,5 \pm 7,7\%$), диарея (3 пациентки – $8,8 \pm 4,9\%$).

В этой подгруппе женщин имели место осложнения родов, такие как родовые травмы (разрыв шейки матки – у 3 ($8,8 \pm 4,9\%$), гематома влагалища – у 2 ($5,9 \pm 4,1\%$), хориоамнионит – у 5 ($14,7 \pm 6,1\%$) пациенток). Кроме того, 9 ($26,5 \pm 7,7\%$) женщинам проводилась эпизиотомия в целях предупреждения разрыва промежности в родах и родовой травмы плода. У 7 ($20,6 \pm 7,0\%$) рожениц была диагностирована слабость родовой деятельности и проводилось родоусиление введением утеротоников.

В послеродовый период осложнения в виде метроэндометрита отмечались у 4 ($4,7 \pm 2,3\%$) женщин, не получавших АВРТ. В основной группе осложнений послеродового периода не выявлено.

Все женщины получили консультации по вопросам профилактики вертикальной передачи ВИЧ посредством перевода ребенка на искусственное вскармливание, были приняты меры по подавлению лактации (назначение карбегалина в первые дни послеродового периода). 22 ($25,8 \pm 4,8\%$) пациентки группы сравнения, у которых, несмотря на повторное консультирование, отсутствовала приверженность лечению, отказались от подавления лактации и предпочли естественное вскармливание. Остальные дети обеих групп не прикладывались к груди во время родов и находились на искусственном вскармливании с момента рождения.

Согласно рекомендациям о проведении вертикальной профилактики ВИЧ новорожденным основной группы назначался раствор зидовудина (ZVD), а новорожденным группы сравнения, после получения информированного согласия матери, назначалась комбинированная АРВТ – невирапин (NVP), зидовудин (ZVD) и ламивудин (ЗТС) по протокольной схеме.

Проанализировано состояние 160 новорожденных, из которых 12 детей родились в срок беременности 34-36 недель.

Средняя масса тела у новорожденных основной группы составила $3098,7 \pm 25,3$ г, в группе сравнения достоверно меньше – $2967,1 \pm 31,8$ г

($p < 0,001$), несмотря на то, что у женщин, получавших АРВТ, больше недоношенных новорожденных. У женщин, не проходивших АРВТ, было достоверно больше детей с массой тела до 2999 г – 42 (49,4±5,4%) против 25 (33,3±5,5%) в сравниваемой группе ($p < 0,05$).

Средний рост доношенных детей в группе женщин, получавших АРВТ, составил 50,6±0,4 см, в группе сравнения – 51,2±0,5 см ($p > 0,05$).

На первой минуте после рождения тяжелая асфиксия, требующая проведения реанимационных мероприятий, в основной группе была зарегистрирована у 1 (1,5±1,5%) новорожденного основной группы и 2 (2,4±1,7%) группы сравнения ($p > 0,05$). Асфиксия средней степени тяжести наблюдалась у 3 (4,5±2,6%) новорожденных основной группы и у 5 (6,1±2,7%) детей группы сравнения ($p > 0,05$). Остальные дети родились без признаков асфиксии.

Через 5 мин ситуация улучшилась. Асфиксия тяжелой степени сохранилась у 1 новорожденного основной группы (1,5±1,5%) и у 1 (1,2±1,2%) ребенка группы сравнения ($p > 0,05$), асфиксия средней степени тяжести – у 1 (1,5±1,5%) ребенка основной группы и 4 (4,9±2,4%) из группы сравнения ($p > 0,05$).

Средний показатель по шкале Апгар при рождении в основной группе составил 7,5±0,1 балла, в группе сравнения – 7,2±0,2 балла. Через 5 минут после родов – 8,2±0,3 и 7,5±0,4 балла соответственно ($p > 0,05$).

Среди нарушений здоровья детей при рождении преобладали состояния, обусловленные функциональными нарушениями плаценты – хронической гипоксией плода. Таких детей в основной группе было 34 (45,3±5,8%), в группе сравнения – 55 (64,7±5,2%), ($p < 0,05$). На втором месте находилась гипотрофия плода, обозначаемая в МКБ-10 как «маловесный для гестационного возраста плод». Новорожденных с малым весом в основной группе было 25 (33,3±5,5%), в группе сравнения достоверно больше – 42 (49,4±5,2%), ($p < 0,05$). Достаточно часто в обеих группах встречалась неонатальная желтуха – 19 (25,3±5,0%) и 27 (31,8±5,1) соответственно ($p > 0,05$). Что касается родовой травмы, то гематома волосистой части головы определялась у 2 (2,7±1,9%) новорожденных ос-

новой группы и у 5 (5,8±2,6%) детей группы сравнения ($p > 0,05$). Клинические признаки внутриутробного инфицирования детей определялись у 1 (1,3±1,3%) ребенка основной группы и у 11 (12,9±3,7%) новорожденных из группы сравнения ($p < 0,001$).

Выявленная плацентарная дисфункция у ВИЧ-положительных женщин обусловлена, на наш взгляд, влиянием ВИЧ на лимфоциты и тромбоциты, а также токсическим воздействием проводимой АРВТ на печень, что приводит к активации циркулирующего иммунного комплекса (ЦИК) с последующим поражением эндотелия сосудов плаценты и развитием плацентарной недостаточности.

Всем детям через 48 часов после рождения было проведено количественное (РНК в С/мл (копии/мл), методом ПЦР) исследование на ВИЧ. С учетом пассивной передачи антител от матери к ребенку и проводимой матерям АРВТ всем детям рекомендовано дальнейшее обследование через 1, 3 и 6 месяцев.

Полученные результаты мы распределили следующим образом:

1. РНК не выявлена либо значение ниже предела чувствительности метода (20 копий/мл) – результат не достоверен.
2. От 20 до 106 копий/мл – полученное значение находится в пределах линейного диапазона, результат сомнителен.
3. Больше 106 копий/мл – результат достоверен.

В основной группе только один ребенок, родившийся недоношенным, оказался инфицированным. Инфицирование его, по-видимому, было внутриутробным, поскольку у матери имелась резистентность к проводимой АРВТ. Через 1 месяц таких детей в основной группе стало 2 (2,7±1,9%), через 3 и 6 месяцев их число увеличилось до 5 (6,7±2,9%). Во всех случаях роды проходили через естественные родовые пути.

У 5 (5,9±2,6%) детей из группы сравнения ВИЧ-положительный статус был выявлен непосредственно после рождения, через 1 месяц таких детей стало 7 (8,2±3,0%), через 3 и 6 месяцев – уже 12 (14,1±3,8%). Все дети родились через естественные родовые пути и находились на грудном вскармливании, несмотря на консультирование матери.

Таким образом, проведенный анализ течения беременности, родов, послеродового периода и состояния новорожденных у ВИЧ-позитивных женщин свидетельствовал о том, что наиболее распространенными состояниями, осложняющими течение беременности, были угроза ее прерывания в ранние сроки, распространенный кандидоз и герпетическая инфекция. По мере прогрессирования гестационного процесса на первый план вышла недостаточность фето-плацентарного комплекса, которая проявлялась в хронической гипоксии и задержке роста плода.

У женщин, проходивших АРВТ, было достоверно больше число преждевременных родов и выше средняя масса детей по сравнению с женщинами из другой группы. Кроме того, у пациенток, не получавших лечения, достоверно больше число септических осложнений в послеродовом периоде и число инфицированных детей. Большинство детей было инфицировано в интранатальном периоде и при грудном вскармливании.

Чтобы определиться с тактикой ведения беременности и мерами профилактики осложнений гестационного периода у ВИЧ-инфицированных женщин, мы распределили всех беременных на подгруппы в зависимости от вирусной нагрузки и числа CD4+ клеток.

Отметим, что у всех беременных в обеих сравниваемых группах клиническая стадия ВИЧ определялась как бессимптомная острая (первичная) или ПГЛ (персистирующая генерализованная лимфаденопатия), стадия А.

Исследования вирусной нагрузки по показателям ПЦР свидетельствовали о том, что в группе женщин, получавших АРВТ, в 34 (45,3±5,8%) случаях она расценивалась как неопределяемая. В группе сравнения женщин с неопределяемой вирусной нагрузкой не было. Нагрузка до 20 тыс. копий/мл, которая расценивалась как низкая, регистрировалась у 18 (24,0±5,0%) женщин основной группы и только у 3 (3,5±2,0%) группы сравнения ($p < 0,001$). Женщин с вирусной нагрузкой от 21 до 106 тыс. копий/мл среди пациенток, получавших лечение, было 14 (18,7±4,5%), в то время как в группе сравнения – 39 (45,9±5,4%), ($p < 0,001$). Высокие показатели вирусной нагрузки регистрировались у

9 ($12,0 \pm 3,8\%$) беременных основной группы и у 43 ($50,6 \pm 5,4\%$) группы сравнения ($p < 0,001$).

В группе проходивших АРВТ на момент обследования в период беременности близкое к нормальным показателям содержание CD4+ Т-лимфоцитов (39-30%) регистрировалось у 47 ($62,6 \pm 5,6\%$) женщин, в группе сравнения таких пациенток было всего 4 ($4,7 \pm 2,3\%$), ($p < 0,001$). Умеренное снижение уровня CD4+ Т-лимфоцитов (29-20%) наблюдалось у 22 ($29,3 \pm 5,3\%$) женщин основной группы и у 59 ($69,4 \pm 5,0\%$) женщин группы сравнения ($p < 0,001$), что в целом соответствовало клинической стадии ВИЧ, которая была диагностирована у женщин в группах. Низкое содержание CD4+ Т-лимфоцитов (19-14%) определялось у 5 ($6,7 \pm 2,9\%$) пациенток основной группы и у 15 ($17,6 \pm 4,1\%$) женщин группы сравнения ($p < 0,05$). Критически низкие показатели содержания CD4+ Т-лимфоцитов (менее 14%) отмечались только у 1 ($1,3 \pm 1,3\%$) пациентки основной группы и у 7 ($8,2 \pm 3,0\%$) женщин группы сравнения ($p < 0,05$). При этом у женщин основной группы с низким содержанием CD4+ Т-лимфоцитов отмечалось развитие резистентности к противовирусным препаратам, что послужило поводом к смене схемы терапии.

Далее было проведено исследование вирусной нагрузки и содержания CD4+ Т-лимфоцитов в послеродовом периоде.

Через месяц после родов в основной группе число женщин с неопределяемой вирусной нагрузкой несколько снизилось и составило 26 ($34,7 \pm 5,5\%$), в то время как в группе сравнения после начала проведения АРВТ в послеродовом периоде число женщин с неопределяемой вирусной нагрузкой составило 2 ($2,3 \pm 1,7\%$), ($p < 0,001$). В основной группе женщин с низкой вирусной нагрузкой (до 20 тыс. копий/мл) стало 35 ($46,7 \pm 5,7\%$), в группе сравнения – в 2 раза больше по сравнению с результатами, полученными в процессе беременности, их число составило 6 ($7,1 \pm 2,8\%$), ($p < 0,001$). Отметим, что после смены терапии в послеродовом периоде в основной группе существенно снизилось число женщин с умеренной нагрузкой (21-106 тыс. копий/мл) – 8 ($10,7 \pm 3,6\%$), в группе сравнения таких женщин стало 25 ($29,4 \pm 5,0\%$), ($p < 0,001$). Пациенток с вы-

сокой вирусной нагрузкой в основной группе осталось 6 ($8,0 \pm 3,2\%$), в группе сравнения – 52 ($61,1 \pm 5,3\%$), ($p < 0,001$).

Роды являются достаточно серьезной нагрузкой на женский организм, почти у 12% женщин основной группы происходил рост вирусной нагрузки от неопределяемого уровня до 20 тыс. копий/мл. В то же время почти на 8% уменьшилось число женщин с умеренной вирусной нагрузкой и на 4% – с нагрузкой больше 106 тыс. копий/мл. На наш взгляд, это связано с коррекцией АРВТ в динамике беременности и изменением схем лечения в послеродовом периоде.

В группе женщин, не проходивших до родов АРВТ, тенденция была такая же – увеличение числа пациенток с высокой вирусной нагрузкой. Однако те женщины, которые в послеродовом периоде после проведенного консультирования начали получать АРВТ, изменили статистику в положительную сторону. Если во время беременности с неопределяемой вирусной нагрузкой вообще не было ни одной женщины, то через месяц после родов таких пациенток стало 2,3%, а доля женщин с низкой вирусной нагрузкой увеличилась практически в 2 раза – до 7,1%. Вместе с тем отмечался такой факт: если в период беременности женщин с высокой нагрузкой (более 106 тыс. копий/мл) было 50,5%, то в послеродовом периоде их число увеличилось почти на 10%.

Заслуживали внимания также изменения в послеродовом периоде числа CD4+ Т-лимфоцитов, содержание которых меняется пропорционально вирусной нагрузке. В послеродовом периоде число женщин, получавших АРВТ, с незначительным уменьшением количества CD4+ Т-лимфоцитов (39-30%) составило 24 ($32,0 \pm 5,4\%$), в группе сравнения таких женщин было достоверно меньше – 8 ($10,0 \pm 3,4\%$), ($p < 0,001$). Умеренное снижение уровня CD4+ Т-лимфоцитов (29-20%) наблюдалось у 47 ($62,7 \pm 5,6\%$) женщин, проходивших АРВТ, и примерно у такого же числа женщин в группе сравнения – 43 ($53,8 \pm 5,6\%$), ($p > 0,05$). Критическое снижение содержания CD4+ Т-лимфоцитов (менее 14%) отмечалось только у 1 ($1,3 \pm 1,3\%$) роженицы в основной группе и 12 ($15,0 \pm 4,0\%$) пациенток, не приверженных к лечению

($p < 0,001$). У остальных 3 ($4,0 \pm 2,3\%$) женщин основной группы и 22 ($27,5 \pm 5,0\%$) группы сравнения были установлены низкие показатели содержания CD4+ Т-лимфоцитов ($19-14\%$), ($p < 0,001$).

Отметим, что число женщин, проходивших АРВТ, с практически нормальным содержанием CD4+ Т-лимфоцитов через месяц послеродового периода снизилось почти в 2 раза. Почти в 3 раза увеличилось число пациенток с умеренно сниженным количеством CD4+ Т-лимфоцитов. Все перечисленное свидетельствует о существенном негативном влиянии родов на иммунную систему женского организма и необходимости его поддержки в послеродовом периоде.

Анализ содержания CD4+ Т-лимфоцитов у женщин группы сравнения свидетельствовал о том, что после родов почти на 10% возросло число пациенток с низкими и критическими показателями CD4+ Т-лимфоцитов. В то же время начало АРВТ в послеродовом периоде способствовало восстановлению показателей CD4+ Т-лимфоцитов у каждой 10-й пациентки, что в 2 раза больше, чем было в период беременности. Таким образом, даже отсроченное начало АРВТ позволяет оптимизировать течение ВИЧ-инфекции.

Для более четкого представления о состоянии ВИЧ-позитивного материнского организма, прогноза септических и гемостазиологических нарушений в период беременности и после родов были проанализированы изменения антиокислительной активности плазмы крови и активности антиоксидантного фермента церулоплазмينا.

Распределение ВИЧ-позитивных женщин по содержанию церулоплазмينا в сыворотке крови показало, что у большинства пациенток, получавших АРВТ, – 43 ($57,3 \pm 5,7\%$) – оно находилось в нормальных пределах, в группе сравнения женщин с нормальным уровнем церулоплазмينا было 29 ($34,1 \pm 5,1\%$), ($p < 0,001$). Снижение уровня церулоплазмينا отмечалось у 4 ($5,3 \pm 2,65\%$) пациенток основной группы и у 16 ($18,8 \pm 4,3\%$) женщин группы сравнения ($p < 0,05$). Высокие уровни церулоплазмينا были выявлены у 28 ($37,3 \pm 5,6\%$) и у 40 ($47,1 \pm 5,4\%$) пациенток соответственно ($p > 0,05$).

В послеродовом периоде у большинства женщин, проходивших АРВТ, – 59 (78,6±4,7%) – уровень церулоплазмينا не выходил за пределы нормы, в группе сравнения таких пациенток было достоверно меньше – 22 (25,9±4,8%) ($p < 0,001$). Низкое содержание церулоплазмينا было выявлено всего у 2 (2,7±1,9%) женщин в основной группе и у 12 (14,1±3,8%) женщин в группе сравнения ($p < 0,05$). У остальных пациенток – 14 (18,7±4,5%) в основной группе и 51 (60,0±5,3%) в группе сравнения ($p < 0,001$) – регистрировались высокие уровни церулоплазмينا. Учитывая тот факт, что церулоплазмин является острофазовым белком, отражающим в том числе состояние иммунной системы, его высокие значения у большинства женщин группы сравнения вполне закономерны и соответствуют изменениям, регистрируемым в отношении вирусной нагрузки и снижения числа CD4+ Т-лимфоцитов в послеродовом периоде.

Церулоплазмин, являясь белком острой фазы воспаления, в определенной мере отражает состояние АОПК. В послеродовом периоде процессы снижения АОПК более выражены, поскольку у ВИЧ-инфицированных женщин существенно снижена способность организма противостоять оксидативному стрессу.

У женщин, проходивших АРВТ, показатели АОПК были достоверно выше, чем в группе сравнения. Причем у женщин, не получавших терапию ВИЧ, изменения АОПК более существенные.

В период беременности у женщин, получавших АРВТ и имевших низкий уровень церулоплазмينا, среднее значение АОПК составило 6,8±0,3 у.е., в группе сравнения – 4,1±0,1 у.е. ($p < 0,001$). У женщин с нормальным уровнем церулоплазмينا в основной группе этот показатель составил 12,2±0,2 у.е., в группе сравнения – 8,4±0,2 у.е. ($p < 0,001$). У пациенток с повышенным содержанием церулоплазмينا – 5,8±0,1 у.е. и 3,2±0,1 у.е. соответственно ($p < 0,001$).

Если у женщин с нормальным уровнем церулоплазмينا, проходивших АРВТ, в послеродовом периоде не наблюдалось достоверного снижения АОПК, то у пациенток, не получавших терапии, роды оказались достаточно серьезным оксидантным стрессом, что привело к достоверному снижению АОПК – 8,4±0,2 у.е. против 5,9±0,1 у.е. в послеродовом периоде ($p < 0,001$). Причем ес-

ли у женщин, получавших АРВТ, это снижение находилось в пределах 15-50% и было особенно выраженным у пациенток с аномальными показателями церулоплазмينا, то в группе сравнения даже при нормальном уровне церулоплазмينا снижение АОПК после родов составило 30%.

Таким образом, течение ВИЧ-инфекции у беременных женщин сопровождается существенной динамикой показателей общей антиокислительной активности плазмы крови, которая проявляется в изменении уровня белков острой фазы и может служить одним из прогностических критериев развития акушерских осложнений у таких пациенток.

Реализация риска акушерских осложнений (не включающих перинатальные исходы и вертикальный путь передачи ВИЧ) произошла у 2 (11,8±8,1%) женщин основной группы и у 28 (37,8±5,7%) женщин группы сравнения ($p < 0,05$). Для разработки эффективных мер профилактики акушерских осложнений нами был разработан и внедрен способ прогнозирования акушерского риска у беременных, страдающих ВИЧ-инфекцией.

Разработаны меры профилактики наиболее часто определяемых акушерских осложнений у пациенток с ВИЧ, а также меры профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции. Предлагаемый нами алгоритм подготовки ВИЧ-позитивных женщин к родам включает: обязательное консультирование во время взятия на учет по беременности и в срок 37 недель по поводу профилактики вертикальной передачи ВИЧ, в том числе по вопросам искусственного вскармливания; выделение из ВИЧ-позитивного контингента женщин с повышенным риском развития акушерских осложнений; проведение с ранних сроков гестации профилактики плацентарной недостаточности и невынашивания беременности; доклиническую диагностику плацентарной недостаточности и профилактику СДР плода.

Беременность ВИЧ-позитивных женщин целесообразно вести совместно врачом женской консультации и инфекционистом. С учетом высокого риска невынашивания беременности при использовании АРВТ и серьезных иммунологических нарушений, приводящих к неполноценному формированию хорио-

на, необходима профилактика невынашивания беременности с начала формирования хориона с последующей профилактикой нарушения маточно-плацентарного кровотока в более поздние сроки.

На протяжении всего гестационного процесса 1 раз в месяц необходимо проведение исследования вирусной нагрузки и уровня CD4+ лимфоцитов для коррекции АРВТ. С 32 недель гестации, с учетом высокого риска невынашивания, возможно проведение профилактики СДР-плода.

Консультирование по поводу профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции и формирования высокой приверженности АРВТ должно проводиться в начале беременности и перед родами.

В послеродовом периоде, кроме проведения АРВТ новорожденному и коррекции терапии женщине, необходимы меры по профилактике развития гепатоза. Особенно это касается женщин с инфекцией, сочетанной с гепатитом С.

Таким образом, ВИЧ-инфицированные женщины заслуживают особого внимания не только в плане профилактики вертикальной передачи инфекции, но и в плане угрозы развития недостаточности плацентарного комплекса, преждевременных родов и септических осложнений в послеродовом периоде. В связи с изложенным ранжирование беременных с ВИЧ по группам повышенного акушерского риска позволяет своевременно провести профилактику предполагаемых осложнений и определиться с тактикой ведения родов.

ВЫВОДЫ

1. В группе женщин, проходивших АРВТ, высшее образование имели 39 (52,0±5,8%) пациенток, в группе сравнения – лишь 18 (21,1±4,5%), ($p < 0,001$). При одинаково раннем начале половой жизни в основной группе барьерную контрацепцию использовали 58 (77,3±4,9%) женщин, в то время как в сравниваемой группе – 6 (7,1±2,7%), ($p < 0,001$). При этом 56 (65,8±5,1%) женщин, не получавших АРВТ, вообще не использовали никакой контрацепции.

2. Среднее число перенесенных гинекологических заболеваний на одну пациентку составило в основной группе 3,75±0,8, а в группе сравнения – 3,59±0,6 ($p > 0,05$). Распределение по нозологическим формам не имело достоверных различий, отмечались преимущественно воспалительные заболевания органов репродуктивной системы специфической и неспецифической этиологии. Что касается соматического здоровья, то достоверные различия были получены только по показателю железодефицитная анемия – женщин с такой патологией в группе проходивших АРВТ было достоверно меньше, чем в группе женщин, не получавших терапию, – 25 (33,3±5,5%) против 49 (57,6±5,4%), ($p < 0,01$). Носителей гепатита С в основной группе было 24 (32,0±5,4%), в группе сравнения – 31 (36,5±5,2%), ($p > 0,05$).

3. У женщин, проходивших АРВТ в первом триместре беременности, особенно часто регистрировались такие состояния, как рвота беременных – у 49 (65,3±5,5%), железодефицитная анемия – у 14 (18,7±4,5%), во втором и третьем триместрах присоединились отеки беременности, отмечавшиеся у 18,7±4,5% пациенток. Преждевременные роды произошли у 12,0±4,5% женщин этой группы. В обеих группах на протяжении всей гестации выявлялась гипотония беременных – у 28 (37,3±5,6%) и 31 (36,5±5,2%) женщины соответственно ($p > 0,05$). В группе пациенток, не получавших АРВТ, на первый план выходили такие нарушения, как железодефицитная анемия – у 31 (34,1±5,2%), угроза прерывания беременности – у 32 (37,6±5,3%), распространенный кандидоз – у 52 (61,1±5,3%), герпетическая инфекция – у 17 (20,0±4,3%). В последнем триместре присоединялась хроническая внутриутробная гипоксия плода –

у 59 (69,4±5,0%) женщин, синдром задержки развития плода – у 22 (25,9±4,8%), нарушения функции плодных оболочек, такие как маловодие и многоводие, – у 7 (8,2±3,0%) и 17 (20,0±4,4%) соответственно.

4. Настоящая беременность завершилась естественными родами у 39 (52,0±5,8%) женщин, получавших АРВТ, и у 34 (40,0±5,3%) пациенток, не получавших до родов специфической терапии ($p > 0,05$). У женщин, не получавших АРВТ, преобладали родовые травмы: разрыв шейки матки у 3 (8,8±4,9%) пациенток, гематома влагалища – у 2 (5,9±4,1%), хорионамнионит – у 5 (14,7±6,1%), слабость родовой деятельности – у 7 (20,6±7,0%). У 4 (4,7±2,3%) женщин послеродовый период осложнился метроэндометритом, что связано с нарастанием иммунодефицита в этом периоде.

5. В послеродовом периоде у 12% женщин основной группы регистрировался рост вирусной нагрузки с неопределяемого уровня до 20 тыс. копий/мл, на 8% уменьшилось число женщин с умеренной вирусной нагрузкой и на 4% – с нагрузкой больше 106 тыс. копий/мл. В группе сравнения регистрировалось увеличение числа пациенток с высокой вирусной нагрузкой на 10%. Клинические признаки внутриутробного инфицирования определялись у 1 (1,3±1,3%) ребенка из основной группы и у 11 (12,9±3,7%) новорожденных из группы сравнения ($p < 0,001$). Вертикальное инфицирование регистрировалось в основной группе у 5 (6,7±2,9%), в группе сравнения – у 12 (14,1±3,8%) новорожденных ($p < 0,05$).

6. У женщин с нормальным уровнем церулоплазмينا, получавших АРВТ, в послеродовом периоде не отмечалось достоверного снижения АОПК (12,2±0,2 у.е и 11,6±0,3 у.е. до родов, $p > 0,05$), в то время как у пациенток, не получавших терапии, роды оказались достаточно серьезным оксидантным стрессом, который привел к достоверному снижению АОПК – с 8,4±0,2 у.е. до 5,9±0,1 у.е. в послеродовом периоде ($p < 0,001$). Причем если у женщин, получавших АРВТ, это снижение находилось в пределах 15 – 50% и особенно было выражено у пациенток с аномальными показателями церулоплазмينا, то в группе сравнения даже при нормальных показателях церулоплазмينا снижение АОПК после родов составило 30%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Беременность ВИЧ-позитивных женщин целесообразно вести совместно врачом женской консультации и инфекционистом. С учетом высокого риска невынашивания беременности при использовании АРВТ и серьезных иммунологических нарушений, приводящих к неполноценному формированию хориона, необходима профилактика невынашивания беременности с начала формирования хориона и профилактика нарушения маточно-плацентарного кровотока в более поздние сроки.

2. Для профилактики невынашивания женщинам, проходящим АРВТ, в начале беременности целесообразно назначать профилактические дозы дидрогестерона, микронизированного прогестерона до полного формирования плаценты, препараты железа, актовегин в сочетании с гексопреналином, препараты магния. Общеукрепляющие мероприятия: оптимальный режим труда и отдыха, полноценный сон, белковая диета, витаминотерапия, дыхательная гимнастика.

3. На протяжении всего гестационного процесса 1 раз в месяц необходимо проведение исследования вирусной нагрузки и CD4+ лимфоцитов для коррекции АРВТ.

4. С 32 недель гестации с учетом высокого риска невынашивания возможно проведение профилактики СДР-плода.

5. Консультирование по поводу профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции и формирования высокой приверженности АРВТ должно проводиться в начале беременности и перед родами.

6. В послеродовом периоде, кроме проведения АРВТ новорожденному и коррекции терапии женщине, необходимо принимать меры по профилактике развития гепатоза. Особенно это касается женщин с инфекцией, сочетанной с гепатитом С.

7. Выбор родоразрешения проводить с учетом комплекса рисков возможных акушерских осложнений, основанных в том числе на показателях вирусной нагрузки и уровня церулоплазмينا в сыворотке крови.

8. В послеродовом периоде, помимо коррекции АРВТ, необходима профилактика септических осложнений, предусматривающая использование антибактериальных препаратов.

9. Алгоритм ведения беременных с ВИЧ-инфекцией, основанный на их ранжировании по риску акушерских осложнений и вертикальной передачи ВИЧ, индивидуальных лечебно-профилактических мероприятиях и рекомендациях клинического протокола, должен быть направлен на снижение частоты гестационных и перинатальных осложнений, прогрессирования ВИЧ-инфекции после родов.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проведенное исследование оставляет ряд нерешенных вопросов, касающихся патогенеза и профилактики акушерских осложнений у ВИЧ-позитивных женщин. Требуют дальнейшего изучения вопросы, касающиеся характера и сроков применяемой АРВТ, а также осложнений, вызванных использованием антивирусных препаратов. Возможны дальнейшие исследования для определения влияния применяемых схем терапии на иммунный статус женщины в период беременности, а также на течение беременности, родов и развитие новорожденных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. «90–90–90» Амбициозная цель в области лечения, направленная на прекращение эпидемии СПИДа. Объединенная программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС). – 2014. – <http://www.unaids.org>.
2. Адамян, Л.В. Адаптированная система эпидемиологического контроля в акушерском стационаре многопрофильной больницы / Л.В. Адамян, В.Н. Кузьмин, О.В. Коньшева, К.Н. Арсланян, Э.И. Харченко, О.Н. Логинова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2016. – № 4. – С. 16-22.
3. Алексеева, И.Г. Сравнительная характеристика полиантибиотикорезистентности и устойчивости к дезинфектантам 5 возбудителей внутрибольничных инфекций / И.Г. Алексеева, А.С. Благоданова, О.В. Ковалишена // Ремедиум Приволжье. – 2010. – Е. (1/2). – С. 48-50.
4. Афонина, Л.Ю. Применение антиретровирусных препаратов в комплексе мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери ребенку (Клинический протокол) / Л.Ю. Афонина, Е.В. Воронин, Ю.А. Фомин, Н.В. Козырина, О.Г. Юрин, В.В. Покровский // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2013. – № 1 (приложение). – 16 с.
5. Афонина, Л.Ю. Клинические рекомендации по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери ребёнку (рабочий документ) / Л.Ю. Афонина, Е.Е. Воронин, Ю.А. Фомин, О.Г. Юрин, Н.В. Козырина, В.В. Покровский, Д.С. Конов. – М., 2009. – 52 с.
6. Бабикина, К.Б. Закупки АРВ-препаратов в 2015 году: теория относительности. Результаты мониторинга закупок АРВ-препаратов в РФ / К.Б. Бабикина, Г.С. Вергус, С.Е. Головин, Г.В. Джакония, Ю.А. Драгунова, Н.В. Егорова, А.В. Михайлов, А.С. Скворцов, Т.А. Хан, Н.Н. Хилько // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8. – № 2. – С. 84-95.
7. Барина, А.Н. Микозы у ВИЧ-инфицированных больных / А.Н. Барина, С.Л. Плавинский, Е.Е. Зайцева // Проблемы медицинской микологии. – 2012. – Т. 14 (2). – С. 34-38.
8. Бартлетт, Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Дж. Бартлетт, Дж. Галант, П. Фам // М.: Р. Валент, 2012. – 528 с.

9. Беляева, В.В. Информированность жителей Центрального административного округа г. Москвы по вопросам ВИЧ-инфекции / В.В. Беляева, М.М. Адигамов, Е.В. Соколова, И.С. Водинская // Терапевтический архив. – 2014. – № 11. – С. 16-19.
10. Беляева, В.В. Профилактика заражения вирусом иммунодефицита человека: информированность, восприятие индивидуального риска заражения, изменение поведения / В.В. Беляева, М.М. Адигамов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2016. – № 6. – С. 36-39.
11. Беляева, В.В. Оценка информированности жителей Москвы по вопросам ВИЧ-инфекции по результатам опросов, проведенных в 2014 г. / В.В. Беляева, М.М. Адигамов, Е.В. Соколова, М.О. Орлова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2015. – № 1. – С. 37-41.
12. Беляева, В.В. Результаты изучения охвата консультированием при обследовании на ВИЧ и причин его недостаточности в 32 регионах Российской Федерации / В.В. Беляева, З.К. Суворова, В.В. Покровский // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2015. – № 4. – С. 13-17.
13. Беляков, Н.А. Экономические и клинические вопросы ВИЧ-инфекции: медицинский тематический архив / Н.А. Беляков, Н.Г. Захарова, Н.В. Сизова // СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2014. – 210 с.
14. Беляков, Н.А. Фармакоэкономический анализ высокоактивной антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции. Цена фармакорезистентности / Н.А. Беляков, Н.В. Сизова, С.Э. Торопов, Н.Г. Захарова, В.В. Рассохин, Е.В. Степанова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2010. – Т. 2. – № 4. – С. 7-17.
15. Викторова, И.Б. Случай генерализованного туберкулеза у ВИЧ-инфицированной женщины во время беременности / И.Б. Викторова, И.Т. Беляева, В.Н. Зимина // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2017. – № 3. – С. 50-57.
16. ВИЧ-инфекция у взрослых. Клинические рекомендации КР79. – М., 2017. – https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/vich-infektsiya-u-vzroslykh_14332/
17. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 40. – М.: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом, 2015. – 52 с.
18. Воронин, Е.Е. Демографические и клинические характеристики ВИЧ-инфицированных женщин в рутинной клинической практике в Российской Фе-

- дерации: результаты многоцентрового перекрестного неинтервенционного исследования / Е.Е. Воронин, Л.Ю. Афонина, Е.А. Орлова-Морозова, Ю.К. Плотникова, М.В. Радзиховская // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2017. – № 2. – С. 42-49.
19. Ганкина, Н.Ю. Выбор нуклеозидных ингибиторов в схемах антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией, получающих лечение хронического гепатита С / Н.Ю. Ганкина, А.В. Кравченко, У.А. Куимова, В.Г. Канестри // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 3. – С. 42-46.
 20. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по ВИЧ на 2016–2021 гг. (проект). Женева: ВОЗ, 2015. – 21 с. – <http://www.who.int/hiv/proposed-hiv-strategy2016-2021/ru/>
 21. Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции в России на период до 2020 года и дальнейшую перспективу. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 20 октября 2016 г., № 2203-р. – 18 с.
 22. До- и послетестовое консультирование как профилактика передачи ВИЧ. Методические рекомендации МР 3.1.5.0076/1-13. – http://www.msdl70.ru/assets/files/Infektion/Methodicheskie-rekomendacii-MP-3.1.5.0076_1-13.pdf
 23. Долгова, Е.А. Применение полимеразной цепной реакции для ранней диагностики туберкулеза у больных инфекционного стационара на поздних стадиях ВИЧ-инфекции / Е.А. Долгова, М.В. Альварес-Фигероа, В.И. Шахгильдян, Д.М. Флигель, Г.А. Шипулин // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – № 6. – С. 11-17.
 24. Домонова, Э.А. Лабораторная диагностика церебрального токсоплазмоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией / Э.А. Домонова, О.Ю. Сильвейстрова, О.Ю. Шипулина // Молекулярная диагностика – 2014: сб. трудов VIII Всероссийской научно-практ. конф. с междунар. участием. – М.: Издательство МБА, 2014. – Т. 1. – С. 77-78.
 25. Жуков, В.В. Опыт применения дженерического НИОТ с фиксированной комбинацией ZDV И ЗТС для лечения больных с ВИЧ-инфекцией на территории Свердловской области – сравнение с оригинальным препаратом / В.В. Жуков, А.С. Подымова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014. – Т. 6. – № 2. – С. 101-105.

26. Журавлева, М.В. Эпоха дженериков: за и против / М.В. Журавлева, А.Б. Прокофьев, Т.М. Черных, Н.Б. Лазарева, Н.Г. Бердникова, С.Ю. Сереброва // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2016. – № 1. – С. 52-58.
27. Канестри, В.Г. Безопасность и переносимость современных схем антиретровирусной терапии у взрослых больных ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.Г. Канестри. – М., 2014.
28. Канестри, В.Г. Новый нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ рилпивирин: обзор международных клинических исследований / В.Г. Канестри // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2012. – № 3. – С. 54-61.
29. Канестри, В.Г. Гематологические нарушения у больных с ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию / В.Г. Канестри, А.В. Кравченко // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5. – № 3. – С. 63-70.
30. Канестри, В.Г. Гепатотоксичность антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией / В.Г. Канестри, А.В. Кравченко, Н.Ю. Ганкина // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – № 1. – С. 31-36.
31. Канестри, В.Г. Клиническое значение определения аллеля UGT1A1*28 у больных ВИЧ-инфекцией / В.Г. Канестри, К.О. Миронов, А.В. Кравченко, А.В. Покровская, О.П. Дрибноходова, Е.А. Дунаева, Г.М. Цыганова, М.А. Харбутли, М.Д. Голиусова, В.В. Коннов, Н.В. Козырина, У.А. Куимова, А.А. Попова, В.И. Шахгильдян, О.С. Ефремова, Д.С. Коннов // Материалы IV конференции по вопросам ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии. – 2014. – С. 5.
32. Киреев, Д.Е. Генетические характеристики ВИЧ и эффективность его передачи половым путем / Д.Е. Киреев, А.В. Покровская // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – № 1. – С. 56-60.
33. Козырина, Н.В. Передача ВИЧ от матери ребенку при грудном вскармливании / Н.В. Козырина, Н.Н. Ладная, Е.В. Соколова, О.И. Тушина, Р.С. Нарсия, С.И. Пронина, В.В. Покровский // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – № 1. – С. 10-14.

34. Колбин, А.С. Анализ формирования ограничительных списков в России на примере ЖНВЛП. Роль фармакоэкономики / А.С. Колбин, А.В. Прасолов, Е.А. Максимкина, Ю.Е. Балыкина, З.М. Голант, Ю.С. Полушин, А.А. Курылев, И.А. Виллом // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8. – № 2. – С. 71-76.
35. Комарова, И.В. Сердечно-сосудистый риск у ВИЧ-инфицированных пациентов: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.В. Комарова. – М., 2014. – 24 с.
36. Коннов, В.В. Фиксированная комбинация доз абакавира/ламивудина как нуклеозидная основа схем антиретровирусной терапии первого ряда / В.В. Коннов, Н.В. Козырина, В.Г. Канестри, Р.С. Нарсия, О.Г. Юрин // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – № 1. – С. 61-66.
37. Костромин, П.А. Импортозамещение лекарственных препаратов в России по объему, номенклатуре и качеству / П.А. Костромин // Теория и практика общественного развития. – 2015. – № 1. – С. 73-77.
38. Кравченко, А.В. Схемы антиретровирусной терапии, содержащие ингибитор протеазы ВИЧ саквинавир / А.В. Кравченко // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – № 3. – С. 50-54.
39. Кравченко, А.В. Особенности антиретровирусной терапии у больных при сочетании ВИЧ-инфекции и хронического вирусного гепатита / А.В. Кравченко, Н.Ю. Ганкина, В.Г. Канестри // Фарматека. – 2008. – Т. 19. – № 173. – С. 10-18.
40. Кравченко, А.В. Резистентность ВИЧ к лекарственным препаратам: долутегравир – ингибитор интегразы ВИЧ второй генерации / А.В. Кравченко, В.Г. Канестри // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – № 6. – С. 30-33.
41. Кравченко, А.В. Эффективность и безопасность схем АРТ, включающих препарат этравирин, у больных ВИЧ-инфекцией / А.В. Кравченко, В.Г. Канестри, Н.Ю. Ганкина // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – № 2. – С. 58-64.
42. Кравченко, А.В. Усиленные ритонавиром ингибиторы протеазы ВИЧ в составе схем первой линии АРВТ / А.В. Кравченко, В.Г. Канестри, Н.Ю. Ганкина, О.А. Козырев, Л.Э. Ибрагимова, И.Е. Хромова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 3. – С. 22-27.
43. Кравченко, А.В. Эффективность и безопасность препарата элпивирин в составе схемы антиретровирусной терапии в течение 24–48 недель в сравнении со схе-

- мой, содержащей эфавиренз / А.В. Кравченко, Е.А. Орлова-Морозова, Т.Е. Шимонова, О.А. Козырев, Ф.И. Нагимова, Н.Г. Захарова, Э.С. Иванова, Д.Б. Сонин, О.Э. Чернова, О.С. Тонких, А.А. Яковлев, Н.В. Курина, В.В. Покровский, В.В. Бычко, Н.В. Востокова, О.В. Зозуля // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2016. – № 5. – С. 73-80.
44. Кравченко, А.В. Эффективность и безопасность нового отечественного нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ (VM-1500, элпивирин) в составе схемы антиретровирусной терапии / А.В. Кравченко, Е.А. Орлова-Морозова, Т.Е. Шимонова, О.А. Козырев, Ф.И. Нагимова, В.В. Бычко, Н.В. Востокова, О.В. Зозуля // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. – 2015. – № 5. – С. 58-64.
45. Кулабухова, Е.И. Генетические маркеры прогрессирования ВИЧ-инфекции и развития вторичных заболеваний / Е.И. Кулабухова, А.В. Кравченко, В.Н. Зимина, А.В. Покровская // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2016. – № 3. – С. 41-48.
46. Кулаков, В.И. ВИЧ: профилактика передачи от матери к ребенку / В.И. Кулаков, И.И. Баранов. – М.: ВЕДИ, 2003. – С. 86-93.
47. Куликов, А.Ю. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного средства эвиплера (рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин) для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов на территории Российской Федерации. Фармакоэкономика / А.Ю. Куликов, В.В. Бабий // *Теория и практика*. – 2015. – Т. 3. – № 1. – С. 35-43.
48. Ладная, Н.Н. Вертикальная передача ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 1987–2006 гг. / Н.Н. Ладная, Н.В. Козырина, В.В. Покровский, Е.В. Соколова, Е.А. Складная, О.А. Козырев // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2008. – № 3. – С. 24-28.
49. Ладная, Н.Н. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2015 году / Н.Н. Ладная, В.В. Покровский, Л.А. Дементьева, Т.И. Симашев, Е.С. Липина, О.Г. Юрин // *Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции: матер. междунар. научно-практ. конф.* – СПб.: Человек и его здоровье, 2016. – С. 4-9. – <http://congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/vich/16/tezis.pdf>

50. Ладная, Н.Н. ВИЧ-инфекция у женщин и детей в Российской Федерации / Н.Н. Ладная, Е.В. Соколова, О.И. Тушина, Н.В. Козырина, В.В. Покровский // Дети и ВИЧ. Проблемы и перспективы: матер. конф. – СПб., 2014. – С. 3-10. – [http:// www.congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/ vich/14/vich%20tezis.pdf](http://www.congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/vich/14/vich%20tezis.pdf)
51. Лебедев, А.В. Характеристика генетических вариантов ВИЧ-1, выделенных на территории Иркутской области в 2012 году / А.В. Лебедев, Е.В. Казеннова, В.Ю. Лага, И.А. Лаповок, Н.В. Глущенко, М.Р. Бобкова, Ю.К. Плотникова, О.А. Пономарева, Д.А. Нешумаев // Человек и лекарство: тезисы докладов XXII Российск. нац. конгресса. – М., 2015. – С. 227.
52. Леонова, О.Н. Применение фосфазида у больных с продвинутой ВИЧ-инфекцией / О.Н. Леонова, А.Г. Рахманова, М.Д. Голиусова, Н.Л. Смирнова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5. – № 3. – С. 83-88.
53. Мазус, А.И. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых / А.И. Мазус, Г.Д. Каминский, В.Н. Зимина, Т.П. Бессараб, А.Ю. Пронин, Е.В. Цыганова, А.Ю. Ольшанский, Е.Л. Голохвастова, С.П. Царенко, Т.Е. Шимонова, Т.Р. Петросян, Т.Р. Халилулин, Е.А. Орлова-Морозова, Е.М. Серебряков, Д.Р. Набиуллина, Т.В. Иванова. – М., 2014. – 75 с.
54. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией. Клинический протокол // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2015. – № 6 (приложение).
55. Нефедова, Д.Д. Иммунологические аспекты беременности (обзор литературы) / Д.Д. Нефедова, В.А. Линде, М.А. Левкович // Медицинский вестник юга России. – 2013. – № 4. – С. 16-21.
56. Орлова-Морозова, Е.А. Результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования эффективности лопинавира/ритонавира в сочетании с ламивудином в течение 48 недель у ВИЧ-1-инфицированных пациентов в рутинной клинической практике в Российской Федерации (исследование SIMPLE) / Е.А. Орлова-Морозова, Ю.К. Плотникова, А.В. Покровская, М.В. Радзиховская, Н.В. Сизова, Ф.И. Нагимова, С.П. Михайлов, С.М. Wegzyn, P.D. Dorr, А.В. Потапов, А.И. Круглова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2018. – № 2. – С. 56-64.

57. Пантелеев, А.М. Бактериовыделение и лекарственная устойчивость МБТ при туберкулезе у ВИЧ-инфицированных людей в Санкт-Петербурге / А.М. Пантелеев // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2011. – № 2. – С. 57-62.
58. Пасечник, О.А. Распространенность вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией в Омской области / О.А Пасечник, В.Л. Стасенко, Е.В. Матущенко, Н.Д. Пиценко // Инфекционные болезни. – 2015. – Т. 13. – № 1. – С. 263.
59. Перегудова, А.Б. Церебральный токсоплазмоз в структуре поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией / А.Б. Перегудова, Т.Н. Ермак, В.И. Шахгильдян, О.Ю. Шипулина, Д.Б. Гончаров // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2013. – № 1. – С. 26-30.
60. Плотникова, Ю.К. Анализ распространенности мутаций лекарственной устойчивости в гене *pol* ВИЧ-1 среди ВИЧ-инфицированных в Иркутской области / Ю.К. Плотникова, О.А. Пономарева, А.О. Ревизор, Е.А. Круглова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2016. – № 3. – С. 17-22.
61. Подымова, А.С. Развитие низкопорогового доступа к обследованию на ВИЧ-инфекцию в Свердловской области / А.С. Подымова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2016. – № 3. – С. 23-26.
62. Подымова, А.С. Медико-социальная характеристика лиц, контактных с ВИЧ-инфицированными пациентами / А.С. Подымова, С.С. Смирнова, А.Г. Гусев, Д.А. Кадыров, Л.А. Посохова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2017. – № 3. – С. 65-70.
63. Покровская, А.В. Каскадная модель в оценке эффективности организации медицинской помощи ВИЧ-позитивным лицам / А.В. Покровская, Н.Н. Ладная, О.Г. Юрин, Л.А. Дементьева, В.В. Покровский // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2015. – № 1. – С. 15-18.
64. Покровский, В.В. Манифестация СПИДа в России / В.В. Покровский // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – № 1. – С. 42-47.
65. Покровский, В.В. Стратегия выжидания / В.В. Покровский // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2015. – № 1. – С. 4-9.
66. Покровский, В.В. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 39 / В.В. Покровский, Н.Н. Ладная, Е.В. Соколова, Е.В. Буравцова, О.Г. Юрин. – М.: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом, 2014. – 52 с.

67. Покровский, В.В. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 40 / В.В. Покровский, Н.Н. Ладная, О.И. Тушина, Е.В. Буравцова. – М.: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом, 2015. – 57 с.
68. Покровский, В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство / В.В. Покровский и др. – М.: ГЭОТАР-Меди, 2013. – 608 с.
69. Покровский, В.В. Вертикальная передача ВИЧ-инфекции в Российской Федерации / В.В. Покровский, Е.В. Соколова, О.Г. Юрин // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2008. – № 3. – С. 24-28.
70. Покровский, В.В. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией. Клинический протокол / В.В. Покровский, О.Г. Юрин, А.В. Кравченко, В.В. Беляева, Т.Н. Ермак, В.Г. Канестри, В.И. Шахгильдян, Н.В. Козырина, В.В. Буравцова, Р.С. Нарсия, О.Н. Хохлова, А.В. Покровская, О.С. Ефремова, В.В. Коннов, У.А. Куимова, А.А. Попова, Е.Е. Воронин, Л.Ю. Афонина, И.А. Васильева, В.Н. Зимица // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2017. – № 6 (приложение). – 205 с.
71. Попова, А.А. Онкогинекологическая патология папилломавирусной этиологии у ВИЧ-инфицированных женщин / А.А. Попова, А.Г. Степанова, А.В. Покровская // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2015. – № 1. – С. 53-55.
72. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 11 января 2011 г. № 1 «Об утверждении СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции». – <https://rg.ru/2011/04/15/sp-sp-id-dok.html>
73. Применение антиретровирусных препаратов в комплексе мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери ребенку. Национальные клинические рекомендации. Национальное научное общество инфекционистов. – 2014. – http://www.hivrussia.ru/files/proj_arvt_berem.pdf.
74. Протокол заседания Правительственной комиссии по вопросам охраны здоровья граждан от 30 октября 2015 г. № 4. – <http://government.ru>
75. Профилактика ВИЧ-инфекции. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.5.2826-10. – <http://o-spide.ru/officially/detail.php?ID=1851>.

76. Профилактика передачи ВИЧ от матери к ребёнку. Оптимизация клинической тактики и эффективные методы ликвидации новых случаев ВИЧ-инфекции у детей. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2012 г.). – http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_12764.
77. Пьянзова, Т.В. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции / Т.В. Пьянзова, О.Н. Конончук, М.В. Примкулова // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – Т. 91. – № 9. – С. 58-59.
78. Рассохин, В.В. Вопросы экономики в эпидемиологии, профилактике, диагностике и клинике ВИЧ-инфекции / В.В. Рассохин, А.С. Бобрешова, С.В. Огурцова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8. – № 2. – С. 67-70.
79. Рахманова, А.Г. ВИЧ/СПИД и дети / А.Г. Рахманова. – СПб: АБТ, 2007. – С. 135-142.
80. Саламов, Г.Г. Динамика изменения биохимических показателей крови на фоне противовирусной терапии / Г.Г. Саламов, А.В. Кравченко // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5. – № 3. – С. 71-76.
81. Салминская, О.И. Опыт применения Инвиразы в составе трехкомпонентной терапии как препарата выбора при перинатальной профилактике передачи ВИЧ-инфекции в Ульяновской области / О.И. Салминская // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85. – № 11. – С. 16-20.
82. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. – ВОЗ, 2013. – <http://www.who.int/ru/>
83. Сизова, Н.В. Первые результаты применения комбинированного препарата рилпивирир/тенофовир/эмтрицитабин у российских пациентов с ВИЧ-инфекцией в реальной клинической практике / Н.В. Сизова, Л.Ю. Волова, И.В. Малюженко, Г.Н. Исаева, А.Ю. Ковелено, С.В. Минаева, С.В. Топольская, Е.Е. Воронин, Л.В. Охонская // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2015. – № 6. – С. 66-72.
84. Сизова, Н.В. Комбинированные антиретровирусные препараты, содержащие ламивудин и зидовудин, для лечения ВИЧ-инфекции / Н.В. Сизова, Т.С. Корнеева, В.В. Браткова, А.Л. Сотникова, В.В. Рассохин // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2017. – № 1. – С. 58-65.

85. Симовьян, Э.Н. ВИЧ-инфекция у детей / Э.Н. Симовьян, В.Б. Денисенко, Е.В. Бекетова, Н.М. Колодяжная. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2010. – С. 196-206.
86. Скворцова, В.И. Доклад о мерах предупреждения распространения ВИЧ-инфекции на заседании Правительственной комиссии по вопросам охраны здоровья граждан. Москва, 23 октября 2015 г. – <http://www.rosminzdrav.ru>
87. Соколова, Е.В. Ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации / Е.В. Соколова, В.В. Покровский, Н.Н. Ладная // Терапевтический архив. – 2013. – № 11. – С. 10-15.
88. Соколова, Е.В. Информированность женщин и акушеров-гинекологов о профилактике вертикальной передачи ВИЧ-инфекции / Е.В. Соколова, В.В. Покровский // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2003. – № 4. – С. 41-44.
89. Соколова, Е.В. Эффективность профилактических мероприятий в пресечении вертикального пути передачи ВИЧ-инфекции / Е.В. Соколова, В.В. Покровский // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2003. – № 5. – С. 29-31.
90. Соколова, Е.В. Профилактика вертикальной передачи ВИЧ-инфекции в России / Е.В. Соколова, В.В. Покровский, Н.В. Деткова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2004. – № 1. – С. 20-24.
91. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2014 г.». – <http://www.hivrussia.ru/doc/docs.shtml>
92. Статистические отчеты ФГАУЗ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» в г. Альметьевске за 2000–2013 гг.
93. Сухих, Г.Т. Иммунные механизмы в физиологии и патологии беременности / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько // Иммунология. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 103-108.
94. Торопов, С.Э. Фармакоэкономический анализ первой линии антиретровирусной терапии / С.Э. Торопов, А.В. Рудакова, Н.Г. Захарова, Н.В. Сизова, С.И. Дворак, З.В. Губа, В.В. Рассохин, Н.А. Беляков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – Т. 7. – № 1. – С. 29-39.
95. Тютенова, Ж.А. Особенности родовспоможения у беременных с ВИЧ-инфекцией / Ж.А. Тютенова // Молодой ученый. – 2010. – № 5. – Т. 2. – С. 221-223.

96. Усманова, Р.И. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции на территории Альметьевского района Республики Татарстан в 2000–2013 гг. / Р.И. Усманова, Е.А. Фролова, Р.И. Усманов // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2015. – № 2. – С. 10-15.
97. Цыганова, Г.М. Опыт использования набора реагентов «АмплиСенс® Геноскрин HLA В*5701-FL» в практической лаборатории / Г.М. Цыганова, Е.В. Буравцова, В.В. Покровский // Молекулярная диагностика – 2014: сб. трудов VIII Всерос. научно-практ. конф. – М., 2014. – № 1. – С. 41.
98. Чарушина, И.П. Факторы риска вероятного развития инвазивного кандидоза у ВИЧ-инфицированных / И.П. Чарушина, И.В. Фельдблюм, А.О. Чарушин, Н.Н. Воробьева, Ю.А. Жебелева // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2017. – № 1. – С. 40-45.
99. Чернявская, О.А. Клиническая характеристика больных ВИЧ-инфекцией в Волгоградской области / О.А. Чернявская, О.А. Козырев, И.В. Малюженко, Е.А. Иоанниди // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2017. – № 5. – С. 4-10.
100. Шахгильдян, В.И. Герпесвирусные инфекции / В.И. Шахгильдян // ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство. – Под ред. В.В. Покровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – С. 202-236.
101. Шахгильдян, В.И. Значение молекулярно-биологических методов в диагностике вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией / В.И. Шахгильдян, О.Ю. Шипулина, Э.А. Домонова, А.П. Сафонова, М.С. Ядрихинская, Т.Е. Васильева // Молекулярная диагностика – 2014: сб. трудов VIII Всерос. научно-практ. конф. с междунар. участием. – М.: Издательство МБА, 2014. – № 1. – С. 80-81.
102. Шахгильдян, В.И. Структура вторичных заболеваний и современные подходы к их лабораторной диагностике у больных ВИЧ-инфекцией / В.И. Шахгильдян, М.С. Ядрихинская, А.П. Сафонова, Э.А. Домонова, О.Ю. Шипулина, М.В. Альварес-Фигероа, Е.А. Долгова, О.А. Тишкевич // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2015. – № 1. – С. 24-30.
103. Шахгильдян, В.И. Значение молекулярно-биологических методов в диагностике вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией / В.И. Шахгильдян,

- А.П. Сафонова, М.С. Ядрихинская, Т.Е. Васильева, А.Б. Перегудова, Л.Е. Павлова, М.Н. Маринченко, О.А. Тишкевич, О.Ю. Шипулина, М.В. Альварес Фигероа, Е.А. Долгова, Т.Н. Ермак, А.В. Кравченко, Г.А. Шипулин, В.В. Покровский // Сб. науч. трудов к 50-летию Центрального научно-исслед. института эпидемиологии Роспотребнадзора. – М., 2013. – С. 320-329.
104. Шипулин, Г.А. Распространенность первичной резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам у ВИЧ-инфицированных пациентов в Москве и Московской области / Г.А. Шипулин, В.В. Покровский, Н.Н. Ладная // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2007. – № 6. – С. 39-42.
105. Шульдяков, А.А. Гематологические особенности детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных женщин, получавших трехэтапную профилактику вертикальной трансмиссии вируса иммунодефицита человека / А.А. Шульдяков, И.А. Зайцева, С.Е. Докучаева, М.А. Турищева // Матер. III ежегодного Всерос. конгресса по инфекционным болезням. – М., 2011. – С. 369.
106. Шульдяков, А.А. Профилактика вертикальной передачи ВИЧ-инфекции / А.А. Шульдяков, К.Х. Рамазанова, А.В. Софьина // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2015. – № 4. – С. 65-69.
107. Щербинская, А.М. Репродуктивное здоровье ВИЧ-положительных женщин и девушек / А.М. Щербинская. – Киев: День печати, 2008. – 147 с.
108. Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией. Методические указания МУ 3.1.3342-16. – М., 2016. – <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71263114/#ixzz4qkeI23WZ>
109. Юрин, О.Г. Развитие клинической классификации ВИЧ-инфекции / О.Г. Юрин // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2015. – № 1. – С. 67-74.
110. Юрин, О.Г. Оценка эффективности и безопасности химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции с использованием схем монотерапии и высокоактивной антиретровирусной терапии / О.Г. Юрин, Н.Н. Ладная, Б.А. Коннов // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2010. – № 3. – С. 46-51.
111. Яковлев, С.В. Обоснование антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами / С.В. Яковлев // Клиническая фармакология и терапия. – 2011. – Т. 20. – № 2. – С. 24-34.

112. Яковлев, С.В. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике / С.В. Яковлев, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальский, Т.В. Спичак // Российские практические рекомендации. – М.: Престо, 2014. – 121 с.
113. Ackerman, W. Role of the placenta in adverse perinatal outcomes among HIV-1 seropositive women / W. Ackerman, J.J. Kwiek // J Nippon Med Sch. – 2013. – Т. 80. – N 2. – P. 90-94.
114. Ahmad, N. Molecular mechanisms of HIV-1 mother-to-child transmission and infection in neonatal target cells / N. Ahmad // Life Sci. – 2011. – May 23. – Т. 88 (21-22). – P. 980-986.
115. Alter, G. HIV-1 adaptation to NK-cell-mediated immune pressure / G. Alter, D. Heckerman, A. Schneidewind // Nature. – 2011. – Т. 476. – P. 96–100.
116. Andany, N. HIV protease inhibitors in pregnancy: pharmacology and clinical use / N. Andany, M.R. Loutfy // Drugs. – 2013. – Mar. – Т. 73. – N 3. – P. 229-247.
117. Anderson, J. Women and HIV: motherhood and more / J. Anderson // Curr Opin Infect Dis. – 2012. – Feb, Т. 25. – N 1. – P. 58-65.
118. Andrade, B.B. Biomarkers of inflammation and coagulation are associated with mortality and hepatitis flares in persons coinfecting with HIV and hepatitis viruses / B.B. Andrade, K.H. Hullsiek, D.R. Boulware // J. Infect. Dis. – 2013. – Т. 207. – P. 1379–1388.
119. Azria, E. Pregnancy outcomes in women with HIV type-1 receiving a lopinavir/ritonavir-containing regimen / E. Azria, C. Moutafoff, T. Schmitz // Antivir Ther. – 2009. – Т. 14. – N 3. – P. 423-432.
120. Barral, M.F. Risk factors of HIV-1 vertical transmission (VT) and the influence of antiretroviral therapy (ART) in pregnancy outcome / M.F. Barral, G.P. de Oliveira, R.C. Lobato // Rev Inst Med Trop Sao Paulo. – 2014, Mar-Apr. – Т. 56. – N 2. – P. 133-138.
121. Beyrer, C. The changing epidemiology of HIV in 2013/ C. Beyrer, Q. Abdool Karim// Curr Opin HIV AIDS. – 2013 – Jul – Т.8 – N4 – P.306-310.
122. Beyrer, C. The increase in global HIV epidemics in MSM// C. Beyrer, P. Sullivan, J. Sanchez// AIDS. – 2013 – Nov 13 – Т.27 – N17 – P.2665-2678.

123. Blair, J.M. Behavioral and clinical characteristics of persons receiving medical care for HIV infection – Medical Monitoring Project, United States, 2009 / J.M. Blair, J.L. Fagan, E. L. Frazier // *MMWR Surveill Summ.* – 2014. – Jun 20. – T. 63. – N 5. – P. 1-22.
124. Broz, D. HIV infection and risk, prevention, and testing behaviors among injecting drug users – National HIV Behavioral Surveillance System, 20 U.S. cities, 2009 / D. Broz, C. Wejnert, H.T. Pham // *MMWR Surveill Summ.* – 2014. – Jul 4. – T. 63. – N 6. – P. 1-51.
125. Buzon, M.J. HIV-1 replication and immune dynamics are affected by raltegravir intensification of HAART-suppressed subjects / M.J. Buzon, M. Massanella, J.M. Llibre // *Nat Med.* – 2010. – N 16. – P. 460–465.
126. Calvert, C. HIV and the risk of direct obstetric complications: a systematic review and meta-analysis / C. Calvert, C. Ronsmans // *PLoS One.* – 2013. – Oct. 4. – T. 8. – N 10. – P. 74848.
127. Chatterjee, A. Chemokines and chemokine receptors in susceptibility to HIV-1 infection and progression to AIDS / A. Chatterjee, A. Rathore, S. Vidyan // *Dis Markers.* – 2012. – N 32. – P. 143-151.
128. Chi, B.H. Antiretroviral drug regimens to prevent mother-to-child transmission of HIV: a review of scientific, program, and policy advances for sub-Saharan Africa / B. H. Chi, J.S. Stringer, D. Moodley // *Curr HIV/AIDS Rep.* – 2013. – Jun. – T. 10. – N 2. – P. 124-133.
129. Conradie, F. Safety and exposure of once-daily ritonavir-boosted atazanavir in IV-infected pregnant women / F. Conradie, C. Zorrilla, D. Josipovic // *HIV Med.* – 2011. – Oct. – T. 12. – N 9. – P. 570-579.
130. Cooper, A. HIV-1 causes CD4 cell death through DNA-dependent protein kinase during viral integration / A. Cooper, M. Garcia, C. Petrovas, T. Yamamoto, R.A. Koup, G.J. Nabel // *Nature.* – 2013. – T. 498. – P. 376–379.
131. Cosgrove, C. Early and nonreversible decrease of CD161⁺⁺ /MAIT cells in HIV infection / C. Cosgrove, J.E. Ussher, A. Rauch // *Blood.* – 2013. – T. 121. – P. 951–961.
132. De Cock K.M. The evolving epidemiology of HIV/AIDS / K.M. De Cock, H.W. Jaffe, J.W. Curran // *AIDS.* – 2012. – Jun 19. – T. 26. – N 10. – P. 1205-1213.

133. Delotte, J. Obstetric management does not influence vertical transmission of HCV infection: results of the ALHICE group study / J. Delotte, E.M. Barjoan, A. Berrébi, J. Matern // *Fetal Neonatal Med.* – 2014. – May. – T. 27. – N 7. – P. 664-670.
134. Donnelly, M. Contemporary Management of Human Immunodeficiency Virus in Pregnancy / M. Donnelly, J.K. Davies // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2014. – Dec. – T. 41. – N 4. – P. 547-571.
135. Drake, A.L. Incident HIV during pregnancy and postpartum and risk of mother-to-child HIV transmission: a systematic review and meta-analysis / A.L. Drake, A. Wagner, B. Richardson // *PLoS Med.* – 2014. – Feb 25. – T. 11. – N 2. – P. 1001608.
136. Eley, T. Atazanavir pharmacokinetics, efficacy and safety in pregnancy: a systematic review / T. Eley, R. Bertz, H. Hardy // *Antivir Ther.* – 2013. – T. 18. – N 3. – P. 361-375.
137. Eley, T. Clinical and pharmacogenetic factors affecting neonatal bilirubinemia following atazanavir treatment of mothers during pregnancy / T. Eley, S.P. Huang, F. Conradie // *AIDS Res Hum Retroviruses.* – 2013. – Oct. – T. 29. – N 10. – P. 1287-1292.
138. Escárcega, R.O. Cardiovascular disease in patients with chronic human immunodeficiency virus infection / R.O. Escárcega, J.J. Franco, B.C. Mani // *Int J Cardiol.* – 2014. – Jul 15. – T. 175. – N 1. – P. 1-7.
139. Faria, N.R. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations / A. Rambaut, M.A. Suchard // *Science.* – 2014. – Oct. 3. – T. 346. – N 6205. – P. 56-61.
140. Giacomet, V. Unexpected vertical transmission of HIV infection / V. Giacomet, A. Viganò, P. Erba // *Eur J Pediatr.* – 2014. – Jan. – T. 173. – N 1. – P. 121-123.
141. Girard, M.P. Human immunodeficiency virus (HIV) immunopathogenesis and vaccine development: a review / M.P. Girard, S. Osmanov, O.M. Assossou // *Vaccine.* – 2011. – Aug 26. – T. 29. – N 37. – P. 6191-6218.
142. Gourlay, A. Barriers and facilitating factors to the uptake of antiretroviral drugs for prevention of mother-to-child transmission of HIV in sub-Saharan Africa: a systematic review / A. Gourlay, I. Birdthistle, G. Mburu // *J. Int. AIDS Soc.* – 2013. – Jul 19. – T. 16. – N 1. – P. 18588.

143. Govender, T. Eliminating mother to child transmission of HIV-1 and keeping mothers alive: recent progress / T. Govender, H. Coovadia // *J. Infect.* – 2014. – Jan. – T. 68. – N 1. – P. 57-62.
144. Hemkens, L.G. HIV infection and cardiovascular disease / L.G. Hemkens, H.C. Bucher // *Eur Heart J.* – 2014. – Jun 1. – T. 35. – N 21. – P. 1373-1381.
145. Herrera, E. Lipid metabolism during pregnancy and its implications for fetal growth / E. Herrera, H. Ortega-Senovilla // *Curr Pharm Biotechnol.* – 2014. – T. 15. – N 1. – P. 24-31.
146. Hicar, M.D. Immunotherapies to prevent mother-to-child transmission of HIV / M.D. Hicar // *Curr HIV Res.* – 2013. – Mar. – T. 11. – N 2. – P. 137-143.
147. Hsu, H. Quantifying the risks and benefits of efavirenz use in HIV-infected women of childbearing age in the USA / H. Hsu, C. Rydzak, K. Cotich // *HIV Medicine.* – 2010. – T. 6. – N 17. – P. 20561082.
148. Hsue, P.Y. Carotid intima-media thickness progression in HIV-infected adults occurs preferentially at the carotid bifurcation and is predicted by inflammation / P.Y. Hsue, R. Scherzer, P.W. Hunt // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2012. – N 1. – P. 33-38.
149. Hunt, P.W. Valganciclovir reduces T cell activation in HIV-infected individuals with incomplete CD4+ T cell recovery on antiretroviral therapy / P.W. Hunt, J.N. Martin, E. Sinclair // *J. Infect. Dis.* – 2011. – N 203. – P. 1474–1483.
150. Kampira, E. Peripheral blood mitochondrial DNA/nuclear DNA (mtDNA/nDNA) ratio as a marker of mitochondrial toxicities of stavudine containing antiretroviral therapy in HIV-infected Malawian patients / E. Kampira, K. Dzobo, J. Kumwenda // *OMICS.* – 2014. – Jul. – T. 18. – N 7. – P. 438-445.
151. Kellerman, S.E. Beyond prevention of mother-to-child transmission: keeping HIV-exposed and HIV-positive children healthy and alive / S.E. Kellerman, S. Ahmed, T. Feeley-Summerl T // *AIDS.* – 2013. – Nov 27. – N 2. – P. 225-233.
152. Lazenby, G.B. Opportunistic infections in women with HIV AIDS / G.B. Lazenby // *Clin Obstet Gynecol.* – 2012. – Dec. – T. 55. – N 4. – P. 927-937.
153. Lee, S.A. Low proportions of CD28- CD8+ T cells expressing CD57 can be reversed by early ART initiation and predict mortality in treated HIV infection / S.A. Lee, E. Sinclair, V. Jain // *J Infect Dis.* – 2014. – Aug 1. – T. 210. – N 3. – P. 374-382.

154. Legardy-Williams, J.K. Prevention of mother-to-child transmission of HIV-1: the role of cesarean delivery / J.K. Legardy-Williams, D.J. Jamieson, J.S. Read // *Clin Perinatol.* – 2010. – Dec. – T. 37. – N 4. – P. 777-785.
155. Lichtfuss, G.F. Biomarkers of immune dysfunction following combination antiretroviral therapy for HIV infection / G.F. Lichtfuss, J. Hoy, R. Rajasuriar, M. Kramski, S.M. Crowe, S.R. Lewin // *Biomarkers Med.* – 2011. – N 5. – P. 171–186.
156. Linde, R. Tenofovir therapy during pregnancy does not affect renal function in HIV-exposed children [Abstract 925] / R. Linde, C. Knigs, E. Rusicke, A. Haberl, A. Reitter, W. Kreuz // *17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI).* February 16-19. – 2010. – San Francisco.
157. Liu, K.C. Intrapartum management for prevention of mother-to-child transmission of HIV in resource-limited settings: a review of the literature / K.C. Liu, C.J. Chibwesa // *Afr J. Reprod. Health.* – 2013. – Dec.; 17(4 Spec N). – P. 107-117.
158. Maartens, G. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention / G. Maartens, C. Celum, S.R. Lewin // *Lancet.* – 2014. – Jul 19. – T. 384. – N 9939. – P. 258-271.
159. Marks, M.A. Markers of microbial translocation and risk of AIDS-related lymphoma / M.A. Marks, C.S. Rabkin, E.A. Engels // *AIDS.* – 2013. – N 27. – P. 469–474.
160. Mirpuri, J. Issues of prematurity and HIV infection / J. Mirpuri, L. Jain // *Clin Perinatol.* – 2010. – Dec. – T. 37. – N 4. – P. 887-905.
161. Mofenson, L.M. Prevention in neglected subpopulations: prevention of mother-to-child transmission of HIV infection / L.M. Mofenson // *Clin Infect Dis.* – 2010. – May 15. – T. 50. – N 3. – P. 130-148.
162. Moir, S. Pathogenic mechanisms of HIV disease / S. Moir, T.W. Chun, A.S. Fauci // *Annu Rev Pathol.* – 2011. – N 6. – P. 223-248.
163. Money, D. Guidelines for the care of pregnant women living with HIV and interventions to reduce perinatal transmission: executive summary / D. Money, K. Tulloch, I. Boucoiran // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2014. – Aug. – T. 36. – N 8. – P. 721-751.
164. Moss, J.A. HIV/AIDS Review / J.A. Moss // *Radiol Technol.* – 2013. – Jan-Feb. – T. 84. – N 3. – P. 247-267.
165. Naif, H.M. Pathogenesis of HIV Infection / H.M. Naif // *Infect Dis Rep.* – 2013. – Jun. – N 6. – P. 5.

166. Neubert, J. Risk adapted transmission prophylaxis to prevent vertical HIV-1 transmission: effectiveness and safety of an abbreviated regimen of postnatal oral zidovudine / J. Neubert, M. Pfeffer, A. Borkhardt // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2013. – Jan 24. – N 13. – P. 22.
167. Nutman, S. Issues of prematurity and HIV infection / S. Nutman, D. McKee, K. Khoshnood // *AIDS Behav.* – 2013 Feb. – T. 17. – N 2. – P. 445-460.
168. Nyamweya, S. Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis / S. Nyamweya, A. Hegedus, A. Jaye // *Rev Med Virol.* – 2013. – Jul. – T. 23. – N 4. – P. 221-240.
169. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States // May 24. – 2010. – P. 1-117.
170. Patel, D. Early outcome of second line antiretroviral therapy in treatment-experienced human immunodeficiency virus positive patients / D. Patel, M. Desai, A.N. Shah // *Perspect Clin Res.* – 2013. – Oct. – T. 4. – N 4. – P. 215-220.
171. Patel, K. Prenatal protease inhibitor use and risk of preterm birth among HIV-infected women initiating antiretroviral drugs during pregnancy / K. Patel, D.E. Shapiro, S.B. Brogly // *J Infect Dis.* – 2010. – Apr 1. – T. 201. – N 7. – P. 1035-1044.
172. Peeters, M. The origin and molecular epidemiology of HIV / M. Peeters, M. Jung, A. Ayoub // *Expert Rev Anti Infect Ther.* – 2013. – Sep. – T. 11. – N 9. – P. 885-896.
173. Pöder, A. HIV in Europe / A. Pöder, M. Haldre // *Clin. Dermatol.* – 2014. – Mar-Apr. – T. 32. – N 2. – P. 282-285.
174. Powis, K.M. Increased risk of preterm delivery among HIV-infected women randomized to protease versus nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HAART during pregnancy / K.M. Powis, D. Kitch, A. Ogwu // *J. Infect. Dis.* – 2011. – Aug 15. – T. 204. – N 4. – P. 506-514.
175. Powis, K.M. High viral load and elevated angiogenic markers associated with increased risk of preeclampsia among women initiating highly active antiretroviral therapy in pregnancy in the Mma Bana study, Botswana / K.M. Powis,

- T.F. McElrath, M.D. Hughes // *J. Acquir Immune Defic Syndr.* – 2013. – Apr 15. – T. 62. – N 5. – P. 517-524.
176. Powis, K.M. Effects of in utero antiretroviral exposure on longitudinal growth of HIV-exposed uninfected infants in Botswana / K.M. Powis, L. Smeaton, A. Ogwu // *J. Acquir Immune Defic Syndr.* – 2011. – T. 56. – N 2. – P. 131–830.
177. Prendergast, A. HIV-1 infection is characterized by profound depletion of CD161+ Th17 cells and gradual decline in regulatory T cells / A. Prendergast, J. G. Prado, Y.H. Kang // *AIDS.* – 2010. – N 24. – P. 491–502.
178. Purohit, V. Mother-to-child transmission (MTCT) of HIV and drugs of abuse in post-highly active antiretroviral therapy (HAART) era / V. Purohit, R.S. Rapaka, D.J. Shurtleff // *Neuroimmune Pharmacol.* – 2010 – Dec. – T. 5. – N 4. – P. 507-515.
179. Rajasuriar, R. Persistent immune activation in chronic HIV infection: do any interventions work? / R. Rajasuriar, G. Khoury, A. Kamarulzaman, M.A. French, P.U. Cameron, S.R. Lewin // *AIDS.* – 2013. – N 27. – P. 1199-1208.
180. Reitter, A. Pregnancy complications in HIV-positive women: 11-year data from the Frankfurt HIV Cohort / A. Reitter, A.U. Stücker, R. Linde // *HIV Med.* – 2014. – Oct. – T. 15. – N 9. – P. 525-536.
181. Reyskens, K.M. HIV protease inhibitors and onset of cardiovascular diseases: a central role for oxidative stress and dysregulation of the ubiquitin-proteasome system / K.M. Reyskens, M.F. Essop // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2014. – Feb. – T. 1842. – N 2. – P. 256-268.
182. Rongkavilit, C. Advances in prevention of mother-to-child HIV transmission: the international perspectives / C. Rongkavilit, B.I. Asmar // *Indian J. Pediatr.* – 2011. – Feb. – T. 78. – N 2. – P. 192-204.
183. Selvaraj, S. Virologic and host risk factors for mother-to-child transmission of HIV / S. Selvaraj, E. Paintsil // *Curr HIV Res.* – 2013. – Mar. – T. 11. – N 2. – P. 93-101.
184. Senise, J.F. Current treatment strategies, complications and considerations for the use of HIV antiretroviral therapy during pregnancy / J.F. Senise, A. Castelo, M. Martínez // *AIDS Rev.* – 2011. – Oct-Dec. – T. 13. – N 4. – P. 198-213.
185. Shetty, A.K. Antiretroviral drugs to prevent mother-to-child transmission of HIV during breastfeeding / A.K. Shetty, Y. Maldonado // *Curr HIV Res.* – 2013. – Mar. – T. 11. – N 2. – P. 102-25.

186. Shetty, A.K. Epidemiology of HIV infection in women and children: a global perspective / A.K. Shetty // *Curr HIV Res.* – 2013. – Mar. – T. 11. – N 2. – P. 81-92.
187. Short, C.E. Preterm delivery risk in women initiating antiretroviral therapy to prevent HIV mother-to-child transmission / C.E. Short, M. Douglas, J.H. Smith // *HIV Med.* – 2014. – Apr. – T. 15. – N 4. – P. 233-238.
188. Short, C.E. Antiretroviral therapy and preterm birth in HIV-infected women / C.E. Short, G.P. Taylor // *Expert Rev Anti Infect Ther.* – 2014. – Mar. – T. 12. – N 3. – P. 293-306.
189. Shroff, M.R. Breast milk micronutrients and mother-to-child transmission of HIV-1 / M.R. Shroff, E. Villamor // *Adv Exp Med Biol.* – 2012. – N 743. – P. 205-213.
190. Slyker, J.A. Correlates and outcomes of preterm birth, low birth weight, and small for gestational age in HIV-exposed uninfected infants / J.A. Slyker, J. Patterson, G. Ambler // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2014. – Jan 8. – N 14. – P.7
191. Sohn, A.H. The changing epidemiology of the global paediatric HIV epidemic: keeping track of perinatally HIV-infected adolescents / A.H. Sohn, R.J. Hazra // *J. Int AIDS Soc.* – 2013. – Jun 18. – N 16. – P. 18555.
192. Sturt, A.S. Antiretroviral use during pregnancy for treatment or prophylaxis / A.S. Sturt, J.S. Read // *Expert Opin Pharmacother.* – 2011. – Aug. – T. 12. – N 12. – P. 1875-1885.
193. Sullivan, P.S. The global north: HIV epidemiology in high-income countries / P.S. Sullivan, J.S. Jones, S.D. Baral // *Curr Opin HIV AIDS.* – 2014. – Mar. – T. 9. – N 2. – P. 199-205.
194. The Kesho Bora Study G. Eighteen-month follow-up of HIV-1- infected mothers and their children enrolled in the Kesho Bora Study observational cohorts // *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* – 2010. – T. 54. – N 5. – P. 533-541.
195. Townsend, C.L. Antiretroviral therapy in pregnancy: balancing the risk of preterm delivery with prevention of mother-to-child HIV transmission / C.L. Townsend, P.A. Tookey, M.L. Newell, M. Cortina-Borja // *Antivir Ther.* – 2010. – T. 15. – N 5. – P. 775-783.
196. Triant, V.A. Cardiovascular disease and HIV infection / V.A. Triant // *Curr HIV/AIDS Rep.* – 2013. – Sep. – T. 10. – N 3. – P. 199-206.

197. Tricco, A.C. Safety and effectiveness of antiretroviral therapies for HIV-infected women and their infants and children: protocol for a systematic review and network meta-analysis / A.C. Tricco, J. Antony, V.A. Angeliki // *Syst Rev.* – 2014. – May 25. – N 3. – P. 51.
198. Van de Perre, P. HIV-1 reservoirs in breast milk and challenges to elimination of breast-feeding transmission of HIV-1 / P. Van de Perre, P.A. Rubbo, J. Viljoen // *Sci Transl Med.* – 2012. – Jul 18. – T. 4. – N 143. – P. 143.
199. Van Dyke, R.B. Mother-to-child transmission of HIV-1 in the era prior to the availability of combination antiretroviral therapy: the role of drugs of abuse / R.B. Van Dyke // *Life Sci.* – 2011. – May 23. – T. 88. – N 21-22. – P. 922-925.
200. Waters, L. Late HIV presentation: epidemiology, clinical implications and management / L. Waters, C.A. Sabin // *Expert Rev Anti Infect Ther.* – 2011. – Oct. – T. 9. – N 10. – P. 877-889.
201. Wettstein, C. Missed opportunities to prevent mother-to-child-transmission: systematic review and meta-analysis / C. Wettstein, C. Mugglin, M. Egger // *AIDS.* – 2012. – Nov 28. – T. 26. – N 18. – P. 2361-2373.
202. Yu, L. Pregnancy outcomes and risk factors for low birth weight and preterm delivery among HIV-infected pregnant women in Guangxi, China / L. Yu, W.Y. Li, R.Y. Chen // *Chin Med J. (Engl).* – 2012. – Feb. – T. 125. – N 3. – P. 403-409.
203. Zablotska, I. Ending the pandemic: reducing new HIV infections to zero / I. Zablotska // *J. Int AIDS Soc.* – 2013. – Dec 1. – N 16. – P. 18933.
204. Zeng, M. Lymphoid tissue damage in HIV-1 infection depletes naive T cells and limits T cell reconstitution after antiretroviral therapy / M. Zeng, P.J. Southern, C.S. Reilly // *PLoS Pathog.* – 2012. – N 8. – P. 1002437.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|------------|--|
| АОАП | – антиоксидантная активность плазмы |
| АОПК | – антиоксидантная активность плазмы крови |
| АРВТ | – антиретровирусная терапия |
| ВИЧ | – вирус иммунодефицита человека |
| ДНК | – дезоксирибонуклеиновая кислота |
| МКБ-Х | – международная классификация болезней десятого созыва |
| мтДНК | – митохондриальная дисфункция ДНК |
| НИОТ/НниОТ | – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы / ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы |
| ПГЛ | – первичная генерализованная лимфаденопатия |
| ПИОВ | – преждевременное излитие околоплодных вод |
| ПОЛ | – перекисное окисление липидов |
| ПЦР | – полимеразная цепная реакция |
| РНК | – рибонуклеиновая кислота |
| СПИД | – синдром иммунодефицита человека |
| УЗИ | – ультразвуковое исследование |
| ЦП | – церулоплазмин |
| ACOG | – The American Congress of Obstetricians and Gynecologists |
| CD4 | – мономерный трансмембранный гликопротеин надсемейства Ig |
| EFV | – эфавиренз |
| LPV/r | – лопинавир и ритонавир |
| NSI | – не синтицийиндуцирующий фенотип |
| PLAP | – плацентарная щелочная фосфатаза |
| SI | – синтицийиндуцирующие |
| SQV/r | – ритонавир/саквинавир |
| ZDV | – зидовудин |