

Е.И. Барановская

С.В. Жаворонок

О.А. Теслова

А.Н. Воронецкий

Н.Л. Громько

## **ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ**

Монография

Минск, 2011

УДК 618.2/.3-39+616-097

ББК

Рецензенты:

Заместитель директора по научной работе ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» доктор медицинских наук, профессор Харкевич О.Н.

Барановская, Е.И. ВИЧ-инфекция и беременность / Е.И. Барановская, С.В. Жаворонок, О.А. Теслова, А.Н. Воронецкий, Н.Л. Громько

## ОГЛАВЛЕНИЕ

1. МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ.....  
Медико-социальные особенности беременных с ВИЧ-инфекцией в 1996-2003 гг.  
Медико-социальная характеристика ВИЧ-позитивных беременных в современных условиях
2. ОСОБЕННОСТИ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И БЕРЕМЕННОСТИ.....  
Взаимодействие вируса иммунодефицита с компонентами системы иммунитета  
Иммунореактивность при нормальной и патологической беременности  
Клинико-иммунологическая и вирусологическая характеристика ВИЧ-инфекции при беременности  
Взаимное влияние иммуносупрессивных состояний – ВИЧ-инфекции и беременности  
Неспецифические антитела в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных беременных  
Оппортунистические и сопутствующие инфекции у ВИЧ-инфицированных беременных  
Коинфицирование ВИЧ-позитивных беременных и перинатальная ВИЧ-трансмиссия
3. КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ПЕРЕДАЧА ВИЧ.....  
Осложнения беременности и сопутствующие заболевания при ВИЧ-инфекции  
Связь иммунологических и вирусологических показателей течения ВИЧ-инфекции с осложнениями беременности  
Особенности течения и ведения родов у ВИЧ-инфицированных  
Морфофункциональное состояние плаценты при ВИЧ-инфекции  
Иммунологические показатели и вирусная нагрузка у женщин после родов
4. ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОКИНОВ И РАСТВОРИМЫХ РЕЦЕПТОРОВ АПОПТОЗА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И БЕРЕМЕННОСТИ.....  
Механизмы межклеточных взаимодействий и клеточной гибели при ВИЧ-инфекции  
Цитокины ИЛ-8 и ФНО при ВИЧ-инфекции у беременных

- Растворимые рецепторы апоптоза у ВИЧ-инфицированных беременных
5. АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПЕРЕДАЧИ ВИЧ ОТ МАТЕРИ ПЛОДУ И НОВОРОЖДЕННОМУ.....
- Способы снижения частоты перинатальной передачи ВИЧ
- Антиретровирусные препараты в профилактике перинатальной трансмиссии ВИЧ
- Течение беременности, родов и послеродового периода при применении антиретровирусных средств
- Антиретровирусная профилактика и перинатальная передача ВИЧ
6. СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ВИЧ-ЭКСПОНИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ.....
- Состояние здоровья ВИЧ-экспонированных новорожденных
- Результаты лабораторного тестирования ВИЧ-экспонированных детей
- Состояние здоровья ВИЧ-экспонированных детей первого года жизни
- 7 РАЦИОНАЛЬНОЕ ВЕДЕНИЕ ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ БЕРЕМЕННЫХ
- Способы предупреждения перинатальной трансмиссии ВИЧ
- Роль антиретровирусной профилактики в снижении риска заражения плода ВИЧ от матери
- Снижение риска интранатальной ВИЧ-трансмиссии путем выбора способа родоразрешения
- Ведение ВИЧ-инфицированных беременных

## ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АРП	антиретровирусная профилактика
АРТ	антиретровирусная терапия
ВААРП	высокоактивная антиретровирусная профилактика
ВААРТ	высокоактивная антиретровирусная терапия
ВВК	вульвовагинальный кандидоз
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВН	вирусная нагрузка
ВПГ	вирус простого герпеса
ВПР	врожденный порок развития
ГЛАП	генерализованная лимфаденопатия
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЕК	естественные киллеры
ИАРП	интенсивность антиретровирусной профилактики
ИБ	иммуноблоттинг
ИЛ	интерлейкин
ИМВП	инфекции мочевыводящих путей
ИП	ингибиторы протеазы
ИРИ	иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+)
ИФА	иммуноферментный анализ
ИФН	интерферон
НИОТ	нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ	ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ОРИ	острая респираторная инфекция
ОФК	орофарингеальный кандидоз
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РНК	рибонуклеиновая кислота
СЗРП	синдром задержки роста плода
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
ФНО	фактор некроза опухолей
ЦМВ	цитомегаловирус
ЭБВ	Эпштейн-Барр вирус
АВС	абакавир
AZT	зидовудин
CD	кластеры дифференцировки
CI	доверительный интервал
ddC	зальцитабин
EFV	эфавиренц
Fas/APOs	растворимые рецепторы апоптоза
IDV	индинавир
Ig M, G	иммуноглобулины классов M, G
HIV	вирус иммунодефицита человека
LMV	ламивудин
NFV	нелфинавир

NVP	невирапин
OR	отношение шансов
RTV	ритонавир
RR	относительный риск
SQV	саквинавир

## ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения в мире зарегистрировано 40 миллионов ВИЧ-позитивных людей, половину из которых составляют женщины детородного возраста, более 9 миллионов детей, чьи матери или оба родителя умерли в результате ВИЧ-инфекции (Steinbrook R., 2004). В Республике Беларусь по состоянию на 01.05.2009 Республиканским центром гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья зарегистрировано 9 998 ВИЧ-инфицированных, из числа вновь выявленных случаев за последний год 78% инфицированы ВИЧ при половых контактах. За период 1987-2008 гг. в Беларуси родилось 1363 детей от ВИЧ-позитивных матерей, из них 146 – перинатально инфицированы. В Гомельской области проживает более половины всех ВИЧ-инфицированных Беларуси, родилось 55% ВИЧ-экспонированных детей. По официальным данным на 01.05.2009 в Гомельской области 90 ВИЧ-инфицированных детей.

При отсутствии профилактических мер вероятность перинатальной передачи ВИЧ составляет 30%. Значительное снижение риска передачи ВИЧ от матери плоду и младенцу достигается взаимодополняющими мерами: назначение антиретровирусной профилактики матери и младенцу, применение безопасного способа родоразрешения и использование альтернатив грудному вскармливанию.

Факторами, влияющими на прогноз для матери и ребенка при ВИЧ-инфекции являются социальные характеристики беременной, концентрация РНК вируса в крови матери и ее иммунокомпетентность, состоятельность плацентарного барьера (Shankaran S., 2007; Jourdain G., 2007; Moussa M., 2001; Foster C.J. 2007; Железнякова Г.Ф., 2007).

На современном этапе актуальным является определение критериев риска неблагоприятных исходов для матери и плода при ВИЧ-инфекции, а также разработка прогностических критериев, методов и дифференцированных алгоритмов оказания специализированной помощи ВИЧ-позитивным беременным и их детям для достижения минимально возможной частоты вертикальной передачи ВИЧ и сохранения здоровья женщин после родов.

В настоящей монографии представлены результаты исследования медико-социальных особенностей ВИЧ-инфицированных беременных женщин в современных условиях, клинико-иммунологических характеристик заболевания во время беременности и после родов, взаимного влияния беременности и ВИЧ-инфекции.

Для математико-статистической обработки полученных данных использована описательная статистика, рассчитана медиана (Me), 25-й и 75-й процентиля, доля (P) и доверительный интервал доли. Нормальность

распределения количественных признаков в выборке определена с помощью критерия Шапиро-Уилка. Статистическую значимость различий при нормальном распределении и успешном прохождении тестов на равенство дисперсий Брауна-Левена для числа степеней свободы ( $\nu$ ) определяли с применением дисперсионного анализа Фишера (F), вычисляли коэффициент Стьюдента (t). Для выявления взаимосвязи количественных нормально распределенных признаков вычисляли коэффициент корреляции Пирсона (r).

Сравнение нескольких групп проведено с помощью критерия Крускала-Уолиса (H), сравнение двух групп - с использованием критерия Манна-Уитни (Z). Для выявления корреляций количественных и ассоциаций порядковых, номинальных и бинарных признаков, распределение которых не соответствовало нормальному закону, рассчитаны коэффициенты Спирмена ( $r_s$ ), Кендалла ( $\tau$ ) и гамма ( $\gamma$ ). Для оценки изменений показателей в одной группе использован критерий Вилкоксона (T). Различия частоты встречаемости признаков вычисляли с использованием критерия  $\chi^2$ . Связь бинарного признака с количественными показателями вычисляли методом логистической регрессии, вычислен показатель  $\chi^2$  и p для модели в целом. Отношение шансов (OR), относительный риск (RR) с 95% доверительным интервалом (CI) применяли для оценки риска возникновения изучаемого события при изменении независимого признака. Статистически значимыми считали результаты при уровне  $p \leq 0,05$ . Для анализа выживаемости (S) использован метод Каплана-Майера. Время наблюдения исчислялось в полных месяцах. Вычислены медиана выживаемости и ее 25-й и 75-й квартили. Сравнение двух кривых выживаемости проводили с использованием лорангового критерия ( $\zeta$ ).

Настоящим исследованием определена протективная роль и экономическая эффективность различных схем антиретровирусной профилактики с учетом влияния на состояние здоровья детей и матерей после родов, а также частота передачи ВИЧ от матери ребенку при различных подходах к родоразрешению. Установлена роль интерлейкина-8, фактора некроза опухолей и растворимых рецепторов апоптоза в генезе осложнений беременности и реализации ВИЧ-трансмиссии от матери ребенку. На основании полученных результатов разработана, утверждена Министерством здравоохранения и внедрена в практическое использование инструкция по применению «Ведение ВИЧ-инфицированных беременных», определяющая объем помощи ВИЧ-позитивным беременным на этапах женской консультации, родильного стационара, после родов, а также их детям.

## **1. МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ**

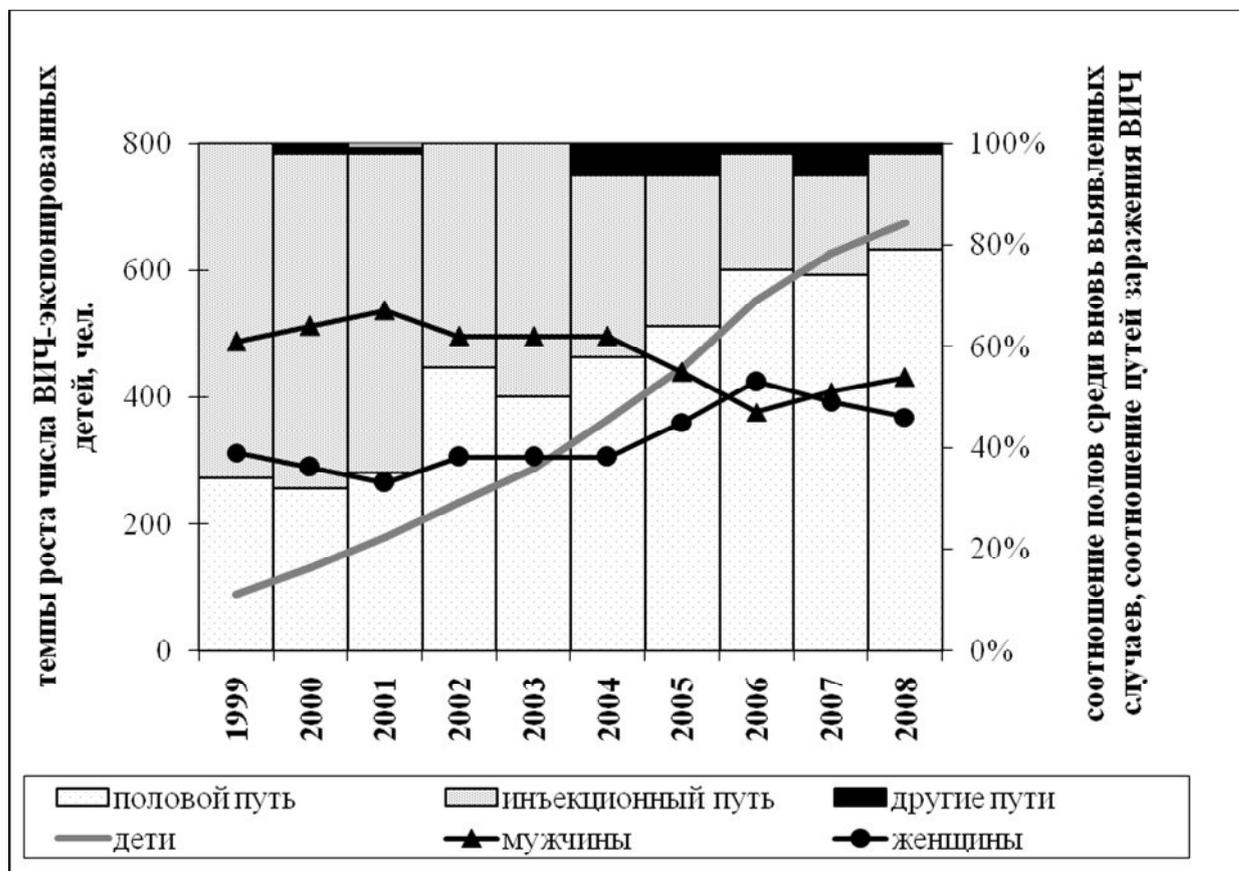
По данным экспертов ВОЗ к 2010 году численность людей, живущих с ВИЧ/СПИД (ЛЖВС) в мире, достигнет 40 миллионов человек, в настоящее время насчитывается более 9 миллионов детей, чьи матери или оба родителя умерли в результате СПИДа (Steinbrook R., 2004). К 2005 году число перинатально инфицированных ВИЧ детей в мире достигла 700 000 (Scarlati G., 2006, Быкова В.М., 2006).

Согласно отчету Европейского центра эпидемиологического мониторинга по ВИЧ/СПИДу ВОЗ и ЮНЭЙДС наибольшее число ВИЧ-инфицированных зарегистрировано в странах Восточной Европы, куда относится Беларусь, на конец 2006 года показатель инфицированности на миллион жителей составил 211, в странах Западной Европы – 83, в Центральной Европе – 9. Из зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции женщины составляют 26% в Центре, 35% на Западе и 41% на Востоке Европы. Более трети кумулятивного числа заразившихся – 37% случаев – относится к половому пути приобретения ВИЧ. По абсолютному числу ВИЧ-инфицированных на конец 2006 года среди стран бывшего СССР лидировала Россия – 369 187 случаев, за ней следовала Украина – 91 057 случаев, Узбекистан – 10 057, четвертое место занимала Беларусь – 7 747 зарегистрированных случаев. Беларусь занимала 3-е место после России и Украины по числу лиц, заразившихся ВИЧ половым путем и 2-е – по перинатальному инфицированию (Быкова В.М., 2006; 2008).

При ВИЧ-инфекции социальный фактор играет равную с инфекционным агентом роль. У лиц, пребывающих в заключении, инфицированность превышает среднепопуляционную в 200 раз, а у наркопотребителей – в 500 раз (Рытик П.Г., 2005; Покровский В.В., 2004). Употребление психоактивных веществ (парентеральных наркотиков, алкоголя, табакокурения) широко распространено в среде ВИЧ-позитивных женщин, их привычки не меняются и во время беременности (Shankaran S., 2007).

Регистрация ВИЧ-инфекции в Беларуси началась после 1987 года, и до 1995 года наблюдались отдельные «завозные» случаи ВИЧ-инфекции, в основном у иностранных граждан. В 1996-1998 гг. наблюдалось стремительное распространение ВИЧ в среде наркопотребителей. С 1999 г. по настоящее время ВИЧ распространяется в основном за счет гетеросексуальных половых контактов с бывшими или активными наркоманами, их половыми партнерами и приобретает актуальность вертикальный путь заражения детей от ВИЧ-позитивных матерей. (Мелешко Л.А., 2006; Ключарева А.А., 2007; Быкова В.М., -2006, Лавочкин В.М., 2006).

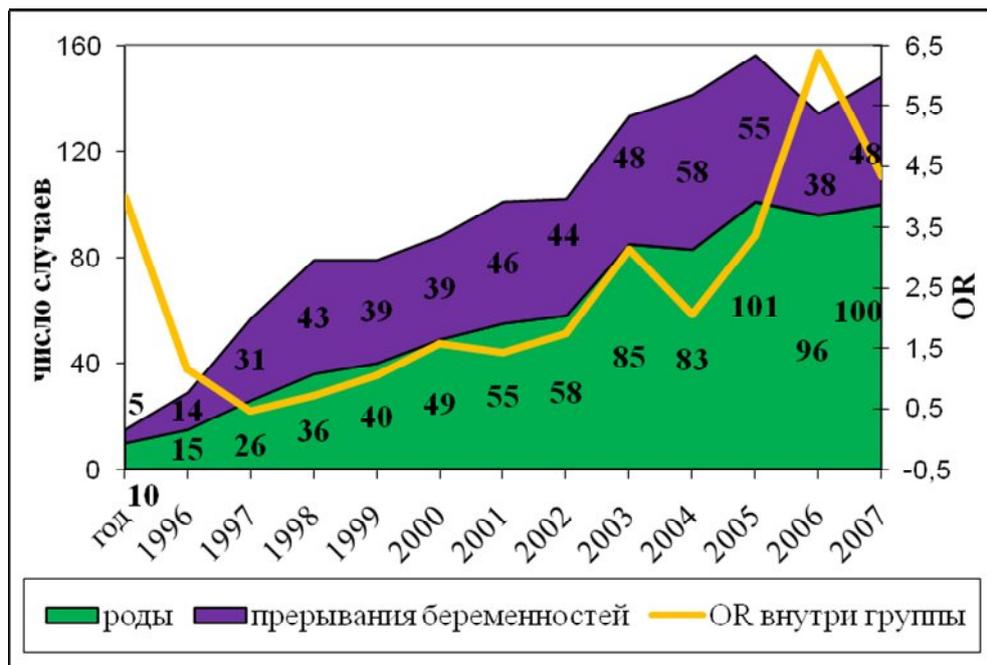
Наибольшее число случаев ВИЧ-инфекции в Беларуси выявлено в Гомельской области, где очагом распространения ВИЧ явился г. Светлогорск. Эпидемический процесс в настоящее время характеризуется доминированием полового пути инфицирования и изменением соотношения мужчин и женщин среди вновь выявленных случаев, увеличением числа детей, рожденных ВИЧ-позитивными матерями (рисунок 1.1).



**Рисунок 1.1 - Динамика распространения ВИЧ-инфекции в Гомельской области**

Тестирование беременных женщин на ВИЧ, регламентированное нормативными документами, показывает, что для Беларуси характерны общемировые тенденции: большинство беременностей у ВИЧ-позитивных не планированы, верификация диагноза у женщин впервые проводится при постановке на учет по беременности (Koenig L.J., 2007).

Всего в Гомельской области на конец июня 2008 года зарегистрировано 1163 беременности у выявленных при тестировании на ВИЧ женщин, из них прервано 482 (41,44%), доношено до срока родов 679 (58,38%), родилось 675 живых детей, в перинатальном периоде погибло 17. Динамика исходов беременностей у ВИЧ-позитивных женщин и отношение шансов внутри групп по годам представлена на рисунке 1.2.



**Рисунок 1.2 - Исходы беременностей у ВИЧ-позитивных в Гомельской области в течение 1996-2008 гг.**

С 2004 года и позже статистически значимо большее число женщин решает сохранить беременность. Всего за период 1987-2008 гг. в Беларуси родилось 1279 ВИЧ-экспонированных детей, их них 133 – перинатально инфицированы. В отсутствие превентивных мероприятий риск перинатальной трансмиссии составляет 25-35%, около 50% всех инфицированных детей приобретают ВИЧ в последние недели гестации и во время родов (Kourtis A.P., 2006). Риск заражения новорожденного от инфицированной ВИЧ матери обусловлен факторами:

- свойства вируса: генотип, штамм, количество, лекарственная резистентность;
- исходное состояние женского организма: клиническая и иммунологическая характеристика заболевания, наличие инфекций, передаваемых половым путем, коинфекций, статус питания;
- социальные характеристики беременной: употребление наркотиков, алкоголя, курение, промискуитет;
- характер вскармливания ребенка в первый год жизни, постнатальная антиретровирусная профилактика;
- способ, срок и особенности родоразрешения, применение акушерских манипуляций, антиретровирусная профилактика во время беременности и в родах.

## Медико-социальные особенности беременных с ВИЧ-инфекцией в 1996-2003 гг.

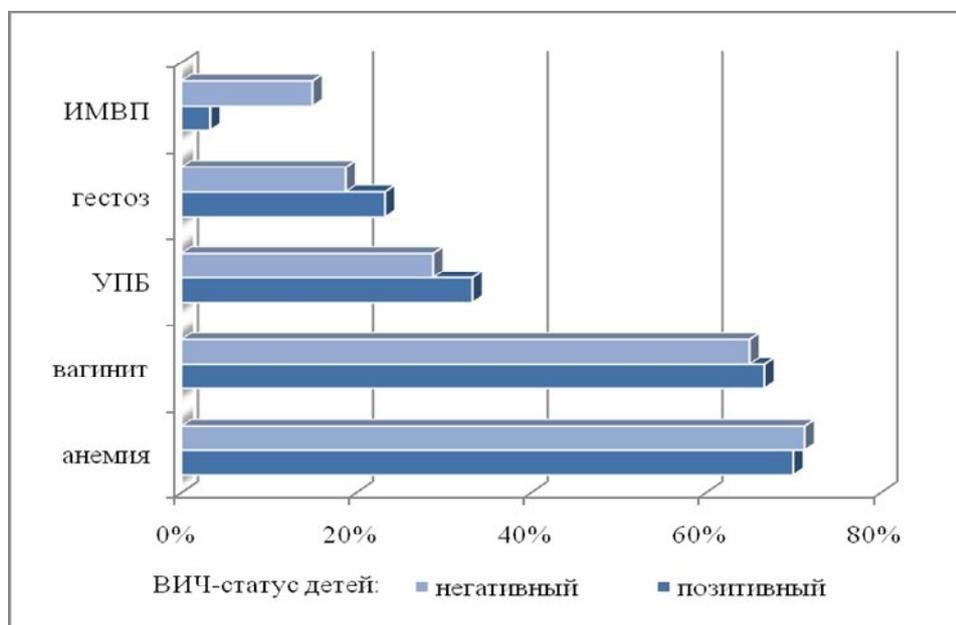
Нами проведен ретроспективный анализ медицинских документов 144 ВИЧ-позитивных женщин и рожденных ими ВИЧ-экспонированных детей, проживающих в г. Светлогорске Гомельской области. При последующем обследовании из этих 144 детей ВИЧ-инфекция подтверждена у 36, а у 108 детей исключена.

ВИЧ-инфекцией заразились при половых контактах 65 женщин ( $45,1 \pm 4,2\%$ ), при внутривенном введении наркотиков – 79 ( $56,9 \pm 4,2\%$ ). Активная наркомания во время беременности, на что указывали свежие следы инъекций, признаки наркотического опьянения, самостоятельное указание на прием наркотиков сохранялась у 28 ( $36,84 \pm 5,53\%$ ) женщин.

На диспансерный учет в связи с беременностью на сроках позже 12 недель взяты 53 ( $48,2 \pm 4,8\%$ ) женщины, не состояли на учете 34 ( $23,6 \pm 3,5\%$ ) беременные. ВИЧ-инфекция впервые установлена при обследовании во время беременности у 73 ( $50,7 \pm 4,2\%$ ) женщин, аттестация в родах при поступлении необследованной пациентки в родильный стационар произведена в 34 ( $44,7 \pm 5,7\%$ ) случаях.

Первобеременной была 21 ( $58,3 \pm 8,2\%$ ) женщина, родившая ВИЧ-инфицированных детей и 47 ( $37,96 \pm 4,67\%$ ) родивших неинфицированных ВИЧ детей, 13 ( $86,7 \pm 8,8\%$ ) и 35 ( $57,38 \pm 6,33\%$ ), соответственно, повторнобеременным женщинам производились в прошлом медицинские аборт. Невынашивание предыдущих беременностей было только у тех женщин, которые не передали ВИЧ детям при настоящей беременности, их число составило 17 ( $27,9 \pm 5,8\%$ ).

Наиболее характерные заболевания и осложнения беременности у ВИЧ-инфицированных женщин показаны на рисунке 1.3



Примечание: УПБ – угрожающее прерывание беременности, ИМВП – инфекции мочевыводящих путей.

### Рисунок 1.3 – Заболевания и осложнения беременности в зависимости от ВИЧ-статуса родившихся детей

В родильном стационаре рожали 142 женщины, на дому было 2 родов, из которых одни роды срочные и одни преждевременные, оба ребенка были ВИЧ-негативными.

Срок родов статистически не связан с перинатальной передачей ВИЧ, недоношенными родились 7 (19,4±6,6%) ВИЧ-инфицированных детей и 10 (9,3±2,8%) неинфицированных, переношенными – 2 (5,6±3,8%) и 5 (4,6±2,0%) соответственно. Согласно анализу медицинских документов не было статистически значимых особенностей течения родов у женщин при перинатальной передаче ВИЧ. Различалась частота послеродовых осложнений у матерей инфицировавших и неинфицировавших ВИЧ детей - 14 (43,8±8,8%) и 19 (19,2±4,0) случаев задержки частей последа в полости матки ( $\chi^2=6,93$ ,  $p=0,009$ ), по 2 случая снижения тонуса матки (6,3±4,3% и 2,0±1,4%).

Кесаревым сечением родоразрешены 23 (16,0±3,1%) женщины, из которых 19 женщин родили детей без ВИЧ. Плановое кесарево сечение или начатое до начала родовой деятельности выполнено 12 женщинам (52,2±10,4%), показания приведены в таблице 3.1.

Таблица 1.1 – Показания для кесарева сечения в зависимости от ВИЧ-статуса детей

Показания		ВИЧ-статус детей				Общее количество (N=23)	
		инфицированный (N=4)		неинфицированный (N=19)			
		n	P±Sp, %	n	P±Sp, %	n	P±Sp, %
экстренные	клинически узкий таз	2	50,0±25,0	2	10,5±7,0	4	17,4±7,9
	преждевременная отслойка плаценты	1	25,0±2,7	2	10,5±7,0	3	13,0±7,0
	всего	3	75,0±21,7	4	21,1±9,4	7	30,4±9,6
плановые	ВИЧ-инфекция	-	-	11	57,9±11,3	11*	47,8±10,4
	переношенная беременность	1	25,0±2,7	-		1	4,4±4,3
	тазовое предлежание плода	-		2	10,5±7,0	2	8,7±5,9
	двойня	-		1	5,3±5,1	1	4,4±4,3

несостоятельность рубца матки	-		1	5,3±5,1	1	4,4±4,3
всего	1	25,0±2,7	15**	79,0±9,4	16	69,6±9,6

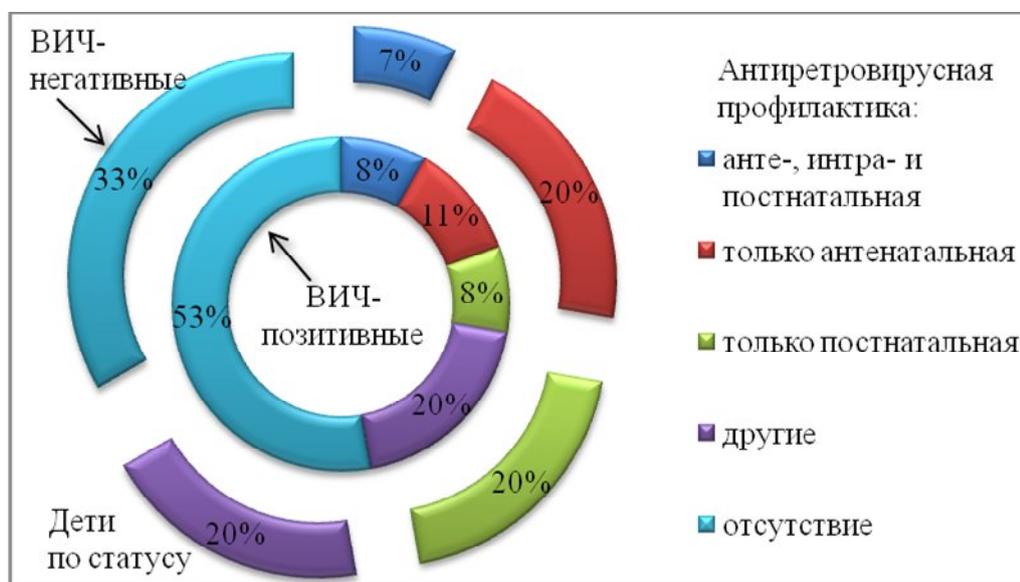
Примечания:

\* – статистически значимо больше других плановых показаний ( $p < 0,0016$ );

\*\* – статистически значимо больше при сравнении с инфицированными ( $p = 0,06$ ).

Плановое родоразрешение кесаревым сечением предотвратило перинатальное инфицирование ВИЧ в 15 (93,75±6,05%) случаях ( $\chi^2 = 4,49$ ,  $p < 0,001$ ), одна женщина, инфицировавшая ребенка, не получила антиретровирусную профилактику.

Антиретровирусная профилактика (АРП) проводилась зидовудином по схеме, регламентированной приказом №147, во время беременности, в родах и постнатально. Полный курс АРП получили лишь 11 (7,64±2,21%) пар мать-дитя, остальные профилактику не получили по ряду причин: несвоевременная диагностики ВИЧ-инфекции из-за поздней явки беременной в женскую консультацию, аттестация в родах, изменение условий закупки и поставки препарата, отсутствие нормативной базы, регламентирующей АРП, низкий комплаенс АРП и др. При перинатальном инфицировании АРП отсутствовала у более половины пациентов, однокомпонентная профилактика получена в 19% случаев (рисунок 1.4).



**Рисунок 1.4 – Антиретровирусная профилактика и ВИЧ-статус детей**

ВИЧ-экспонированные новорожденные дети с последующим подтвержденным или отвергнутым диагнозом не различались по морфофункциональным характеристикам: вес доношенных детей 3176±418г. и

3077±518 г., оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте составила 7,4±1,1 и 8,4±0,9, 7,4±1,1 и 8,6±0,7, соответственно.

Проведенный ретроспективный анализ выявил следующие особенности и определил задачи проспективного исследования:

1. В начале распространения ВИЧ на территории Гомельской области большинство женщин находились в фазе дебюта заболевания, следовательно, патологическое течение беременности непосредственно не было связано с болезнью. В настоящее время необходимо исследовать структуру и частоту осложнений беременности в зависимости от стадии заболевания, а также взаимное влияние беременности и ВИЧ-инфекции при ее прогрессировании.

2. необходимо установить наиболее значимые факторы перинатальной передачи ВИЧ с целью предотвращения инфицирования плода и ребенка:

– установить оптимальный способ ведения родов для предотвращения антенатального инфицирования ребенка, определить значение и показания для кесарева сечения;

– изучить влияние морфофункциональных особенностей фетоплацентарного комплекса на передачу ВИЧ от матери плоду;

– исследовать состояние иммунитета у ВИЧ-инфицированных беременных;

– оценить эффективность многокомпонентной и высокоактивной антиретровирусной профилактики.

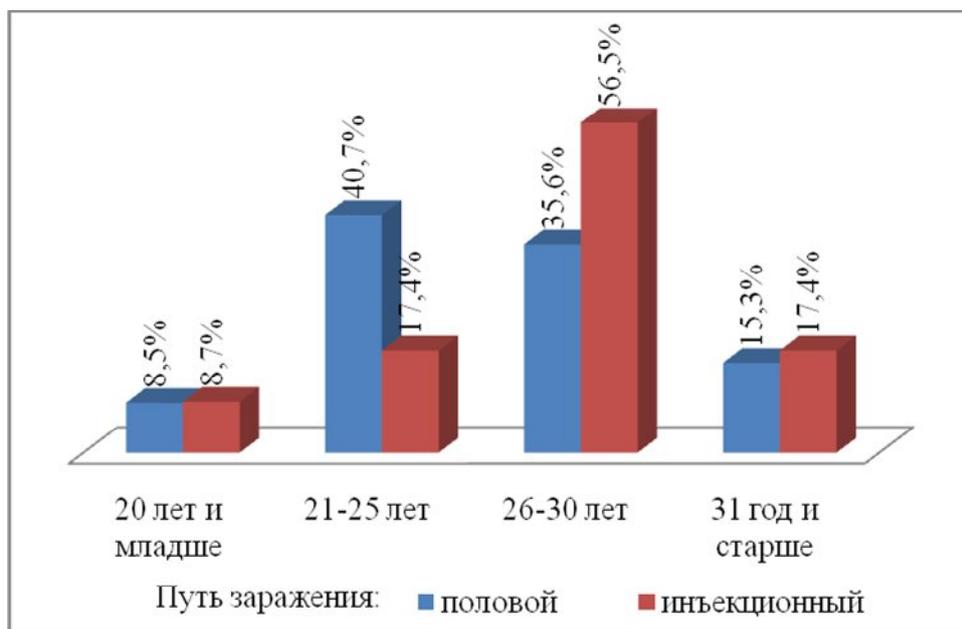
### **Медико-социальная характеристика ВИЧ-положительных беременных в современных условиях**

Проспективное исследование проведено на протяжении 2005-2008 гг. Обследованы 82 ВИЧ-положительные женщины во время беременности и после родов, из которых 59 (72,0±5,0%) женщин заразились ВИЧ половым путем, 23 (28,1±5,0%) - в результате парентерального употребления наркотиков (OR 6,58, 95% CI 3,33-13,01, p<0,001).

ВИЧ-инфекция диагностирована впервые при обследовании во время беременности у 49 (59,8±5,4%) женщин, из них половым путем заразились 44 (89,8±4,3%), что статистически больше (OR 10,56, 95% CI 3,34-33,39, p<0,001) при сравнении с аттестованными до беременности женщинами – 15 из 33 (45,5±8,7%). Средний возраст ВИЧ-положительных беременных составил 26,23±4,32 лет, возраст заразившихся половым путем 25,68±4,41 лет, наркопотребителей – 27,65±3,82 (t=1,89, p=0,06). Несовершеннолетних пациенток не было. Распределение по возрастным категориям демонстрирует рисунок 1.5.

Среди женщин, заразившихся ВИЧ половым путем, 29 (49,2±6,5%) в возрасте до 25 лет; в группе наркопотребителей 17 (73,9±9,2%) женщин

старшего возраста, что отражает изменение преобладающего пути инфицирования с инъекционного на половой.



**Рисунок 1.5 – Распределение ВИЧ-положительных беременных по возрасту в зависимости от пути заражения**

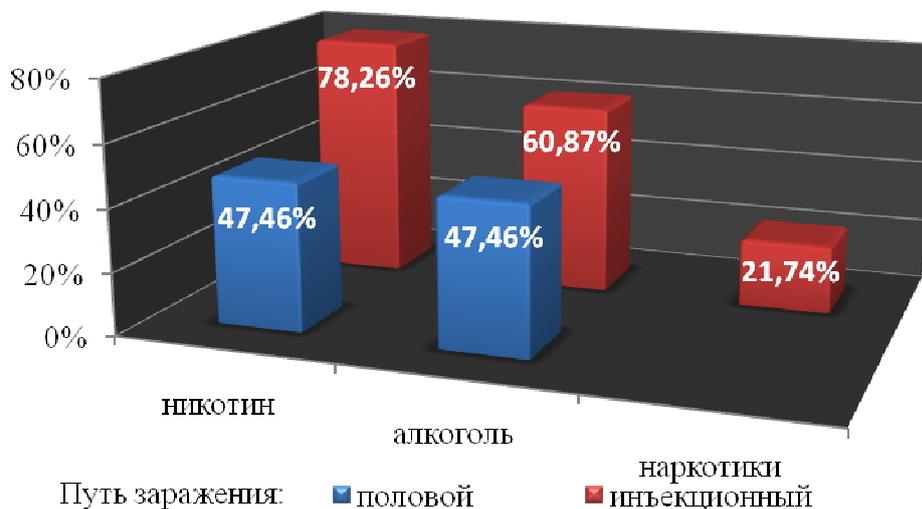
Таблица 1.2 – Семейное положение и ВИЧ-статус мужа/партнера ВИЧ-положительных беременных женщин

Статус		Способ инфицирования	
		половой	инъекционный
Семейный статус	брак зарегистрирован	26 (44,1±6,5%)	7 (30,4±9,6%)
	брак не зарегистрирован	22 (37,3±6,3%)	16 (69,59±9,59%)
	разведены	3 (5,1±2,9%)	0
	не имели постоянного партнера	8 (13,6±4,5%)	0
ВИЧ-статус мужа	ВИЧ «+»	17 (28,8±5,9%)	10 (43,5±10,3%)
	ВИЧ «-»	22 (37,3±6,3%)	9 (39,1±10,2%)
	неизвестен	20 (33,9±6,2%)	4 (17,4±7,9%)

Заняты трудом на производстве 36 (61,0±6,4%) женщин, заразившихся ВИЧ половым путем и 10 (43,5±10,3%) из числа наркопотребителей.

Рисунок 1.6 демонстрирует пристрастие к психоактивным веществам, 5 (21,7%) женщин продолжали употреблять наркотики во время беременности, статистическую значимость имеет частота курения (OR 3,99, 95% CI 1,31-12,15,

$p=0,023$ ). Судимость имели 4 ( $6,8\pm 3,3\%$ ) беременных полового пути заражения и 12 ( $52,2\pm 10,4\%$ ) наркопотребителей (OR 0,07, 95% CI 0,02-0,25,  $p<0,001$ ), причем из них 3 женщины были доставлены в стационар для родоразрешения из мест лишения свободы.



**Рисунок 1.6 – Пристрастия к психоактивным веществам во время беременности у женщин полового и инъекционного путей заражения**

Длительность ВИЧ-инфекции статистически различалась при половом и инъекционном способе инфицирования:  $Me=0$  (0-3),  $Me=7$  (4-10) лет ( $Z_T=5,5$ ,  $p<0,0001$ ). Длительный период болезни связан с возрастанием вирусной нагрузки и снижением иммунокомпетентности, что повышает риск перинатальной передачи ВИЧ.

Первобеременными были 23 ( $28,1\pm 4,3\%$ ) женщины, роды в анамнезе имели 36 ( $43,9\pm 5,9\%$ ), медицинские абортыв производились в 40 ( $48,8\pm 5,5\%$ ) случаях, самопроизвольные абортыв произошли в анамнезе у 12 ( $14,6\pm 3,9\%$ ) женщин. Среди первобеременных преобладали женщины, заразившиеся ВИЧ при половых контактах – 18 ( $78,3\pm 8,6\%$ ).

Предшествующая беременности соматическая патология представлена в таблице 1.3. Получены статистически значимые различия по частоте парентеральных вирусных гепатитов у наркопотребительниц, а также пятикратное превышение частоты тромбозов, что связано с многократным внутривенным введением наркотических веществ. Одна беременная болела гипотиреозом и принимала по 175 мкг L-тироксина после комбинированного лечения рака щитовидной железы  $T_{26}N_{1a}M_0$ , перенесенного в 16-летнем возрасте.

Таблица 1.3 – Соматическая патология ВИЧ-инфицированных беременных,

n (P±Sp, %)

Система	Нозологические формы	Способ инфицирования			
		половой (N=59)		инъекционный (N=23)	
		n	P±Sp, %	n	P±Sp, %
Пищеварительная	общее число	14	23,7±5,7	15*	65,2±9,2
	вирусный гепатит	5	8,5±3,6	14*	60,9±10,2
Сердечно-сосудистая	общее число	13	22,0±5,4	6	26,1±9,2
	варикозная болезнь	7	11,9±4,2	3	13,0±7,0
	тромбофлебит	1	1,7±1,7	2	8,7±5,9
Эндокринная	общее число	11	18,6±5,1	4	17,4±7,9
	бронхит	8	13,6±4,5	2	8,7±5,9
	пневмония	3	5,1±2,9	1	4,4±4,3
	туберкулез	-		1	4,35±4,25
ЛОР-органы	общее число	14	23,7±5,7	5	21,7±8,6
Опорно-двигательная	общее число	3	5,1±2,9	1	4,4±4,3
Нервная	общее число	2	3,4±2,4	-	
Мочевыделительная	общее число	9	15,3±4,7	5	21,7±8,6
Покровная	общее число	7	11,9±4,2	4	17,4±7,9
	герпесвирусные поражения	3	5,1±2,9	3	13,0±7,0

Примечание:

\* – статистически больше по сравнению с группой полового способа заражения

Неспецифические воспалительные бронхо-легочные заболевания диагностированы до беременности у 14 (17,1±4,2%) женщин, однако не были проведены бронхоскопия или бронхоальвеолярный лаваж с последующим микробиологическим исследованием для исключения микобактериальной природы поражений. Диагноз туберкулеза был выставлен по клиническим данным и подтвержден при бактериологическом исследовании плевральной жидкости у одной женщины, которая по иммунным показателям находилась на стадии СПИДа.

Болезни мочевыводящих органов были воспалительного характера: 13 (15,9±4,0%) беременных имели в анамнезе пиелонефрит, циститом болели 2 (2,4±1,7%) женщины. В одном случае имелась сочетанная патология почек: хронический гломерулонефрит и хронический пиелонефрит.

Из заболеваний опорно-двигательной системы наиболее заслуживают внимания: диспластический сколиоз IV степени с выраженными нарушениями функций позвоночника (1 случай), кифосколиотическая грудь (1 случай) и спондилоэпифизарная хондродисплазия с множественными деформациями груди, конечностей, сколиозом позвоночника IV степени и сужением таза III

степени (1 случай). Одна женщина имела инвалидность II степени в связи с посттравматической деформацией правой кисти после дорожно-транспортного происшествия.

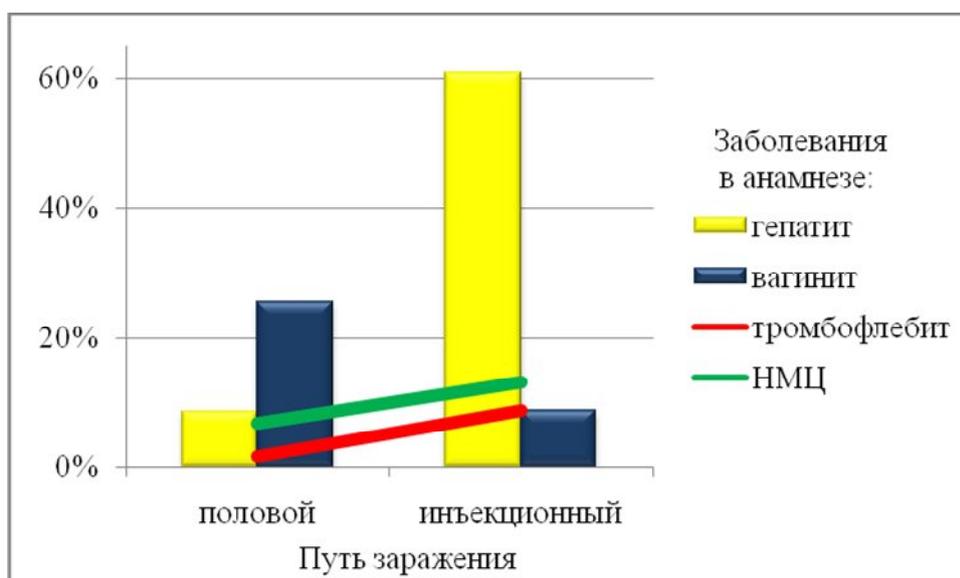
У 2 (2,4±1,7%) женщин установлены заболевания нервной системы – эпилепсия и мигрень, которые не связаны с ВИЧ-инфекцией. Лечение от наркомании до беременности в наркологическом диспансере проходили 8 (34,8±9,9%) женщин, 5 пациенток продолжали принимать наркотики на протяжении настоящей беременности, остальные ссылались на самостоятельное избавление от зависимости.

Поражение кожи герпесвирусной этиологии с клиникой опоясывающего лишая в 2,5 раза чаще диагностировали у женщин-наркоманок. Зарегистрировано по одному случаю чесотки, рожистого воспаления, псориаза и экземы, из них три пациентки из группы с половым способом передачи ВИЧ.

Гинекологические заболевания в анамнезе ВИЧ-инфицированных беременных демонстрирует таблица 1.4

Таблица 1.4– Патология органов половой системы у ВИЧ-инфицированных беременных, n (P±Sp, %)

Нозологическая форма		Способ инфицирования			
		половой (N=59)		инъекционный (N=23)	
		n	P±Sp, %	n	P±Sp, %
Хронический сальпингоофорит		15	25,42±5,67	5	21,74±8,6
Нарушения менструальной функции		4	6,78±3,27	3	13,04±7,02
Псевдоэрозия шейки матки	общее число	25	42,37±6,43	11	47,83±10,42
	без лечения	17	28,81±5,9	4	17,39±7,9
	диатермоэлектро-коагуляция	5	8,47±3,63	6	26,09±9,16
	криодеструкция	1	1,69±1,68	-	
	консервативная терапия	2	3,39±2,36	1	4,35±4,25
Неспецифический рецидивирующий вагинит		15	25,42±5,67	2	8,7±5,88
Персистирующий вульвовагинальный кандидоз		12	20,34±5,24	5	21,74±8,6
Сифилис		2	3,39±2,36	2	8,7±5,88
Папиломатоз		2	3,39±2,36	1	4,35±4,25



Примечание: НМЦ – нарушения менструального цикла

### Рисунок 1.7 – Прегравидарная генитальная и экстрагенитальная патология беременных в зависимости от пути заражения ВИЧ-инфекцией

Для каждого из способов передачи ВИЧ-инфекции характерна соматическая и экстрагенитальная патология, что демонстрирует рисунок 1.7.

Приведенные результаты исследования показывают, что большинство ( $p < 0,001$ ) ВИЧ-инфицированных женщин в настоящее время приобретают ВИЧ половым путем, диагноз в большинстве случаев (59,76%) верифицируется впервые при постановке на диспансерный учет по беременности, что наиболее характерно для пациенток, заразившихся половым путем (OR 10,56,  $p < 0,001$ ). Женщины, заразившиеся при внутривенном применении наркотиков, имеют худшие медико-социальные характеристики, следовательно, выше перинатальный риск и неблагоприятный прогноз для здоровья, т.к. они старше (73,9% старше 25 лет), имеют более длительный срок ВИЧ-инфекции ( $p < 0,0001$ ), беременность наступила у 43,47% от ВИЧ-положительных мужчин, только 43,48% имеют место работы. Женщины-наркоманки больше подвержены курению ( $p = 0,023$ ), приему алкоголя, 21,74% из них продолжают активно принимать наркотики во время беременности. Спектр соматической и гинекологической патологии отражает путь заражения ВИЧ-инфекцией, особенностью полового пути является рецидивирующий вагинит (25,42%), инъекционного – сочетание вирусного гепатита (60,87%,  $p < 0,001$ ), тромбофлебита (8,7%) и нарушений менструальной функции (13,04%), что повышает риск осложнений настоящей беременности для матери, плода и новорожденного.

## 2. ОСОБЕННОСТИ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И БЕРЕМЕННОСТИ

### **Взаимодействие вируса иммунодефицита с компонентами системы иммунитета**

Вирус иммунодефицита человека обладает выраженным тропизмом к иммунокомпетентным клеткам. Внедряется вирус в клетку этапами, которые включают прикрепление вируса к клетке путем связывания белка gp120 с рецепторами оболочки клетки-мишени, внедрение вируса в геном клетки-хозяина, репликацию вируса. Для ВИЧ основной клеточный рецептор CD4-молекулы, но вирус может взаимодействовать с другими рецепторами (корцепторы), например, хемокиновыми, что делает возможным персистенцию вируса в различных типах иммунных клеток и реализует направленный транспорт инфицированных клеток в процессе хемотаксиса [Kemeny M., 1998]. Заражение макрофагов и моноцитов не приводит к их последующему цитолизу и обеспечивает перmissive среду для вируса. Взаимодействие вируса с корцепторами клеток делает возможным инфицирование фолликулярных дендритных клеток, клеток Лангерганса, альвеолярных макрофагов, глиальных клеток ЦНС, хромоаффинных клеток кишечника, что обеспечивает присутствие вируса в разных органах. Изменение экспрессии хемокиновых рецепторов, интенсивности и спектра продукции хемокинов, в том числе через медиаторы межклеточных взаимодействий, может влиять на течение ВИЧ-инфекции – переход от бессимптомной стадии в стадию клинических проявлений. Модуляция вирусом синтеза хемокинов в клетках-мишенях служит мощным инструментом регуляции защитных реакций хозяина.

Условно выделены основные стратегии выживания вирусов в организме хозяина, которые используются вирусом иммунодефицита и герпесвирусами:

1. избегание иммунного ответа с внутриклеточной персистенцией вируса;
2. повреждение механизмов иммунного ответа путем синтеза медиаторов воспаления и изменения их рецепции;
3. использование иммунитета в своих интересах путем подавления эффекторного адаптивного иммунного ответа либо изменения экспрессию генов хозяина.

После заражения человека вирусом иммунодефицита в течение 2-3 недель развивается острый ретровирусный синдром, сопровождающийся резким снижением количества лимфоцитов CD4 и высоким уровнем РНК ВИЧ в крови. В течение следующих 2-3 недель с развитием иммунного ответа и активацией цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) исчезают клинические симптомы, и

уменьшается вiremia. При истощении ЦТЛ возрастает концентрация вируса в крови, от чего зависит прогрессирующее уменьшение количества лимфоцитов CD4, темпы которого возрастают на поздних стадиях заболевания и достигают числа менее 200 мкл<sup>-1</sup> и развитием оппортунистических инфекций, ростом определенных опухолей, истощением и неврологическими осложнениями. При отсутствии антиретровирусной терапии и содержании лимфоцитов CD4 менее 200 мкл<sup>-1</sup> средняя продолжительность жизни пациентов составляет 3,7 лет. Осложнения ВИЧ-инфекции, свидетельствующие о наступлении СПИДа, появляются при содержании лимфоцитов CD4 60-70 мкл<sup>-1</sup>, после чего средняя продолжительность жизни составляет 1,3 года (Дж. Бартлетт, 2007).

По клиническому течению выделяют стадии ВИЧ-инфекции (ВОЗ, 2002):

I стадия включает инфицирование вирусом с последующим в течение 2-3 недель асимптомным течением. Затем острый ретровирусный синдром, продолжающийся 2-3 недели с размножением и диссеминацией вируса, после чего в крови появляются антитела к ВИЧ и наступает сероконверсия. Вирус проникает в лимфатические узлы, активируются В-лимфоциты, что сопровождается генерализованной лимфаденопатией. Асимптомная стадия без антиретровирусной терапии может длиться от 3 до 10-15 лет.

II стадия характеризуется снижением массы тела, но менее 10% от исходной, минимальными кожно-слизистыми симптомами, опоясывающим герпесом, рецидивами инфекции верхних дыхательных путей.

III стадия развивается с потерей массы тела более 10%, продолжающимися более 1 месяца лихорадкой и диареей, оральным кандидозом. У больных появляется лейкоплакия языка, легочный туберкулез, тяжелые бактериальные инфекции.

IV стадия связана с ВИЧ-кахексией и СПИД-индикаторными болезнями.

Клиническое течение ВИЧ-инфекции зависит от состояния иммунной системы, что количественно отражается содержанием в крови лимфоцитов CD4 (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Ожидаемые клинические признаки ВИЧ-инфекции в зависимости от содержания в крови CD4+ лимфоцитов (Дж. Бартлетт, 2007)

Количество CD4+ лимфоцитов	Клинические признаки
>500 мкл <sup>-1</sup>	острый ретровирусный синдром, кандидозный вагинит, ГЛАП, синдром Гийена-Барре, миопатия, асептический менингит

200-500 мкл <sup>-1</sup>	бактериальная пневмония, туберкулез легких, опоясывающий лишай, орофарингеальный кандидоз, криптоспоридиоз, диарея, саркома Капоши, волосатая лейкоплакия полости рта
<200 мкл <sup>-1</sup>	пневмоцистная пневмония, диссеминированный гистоплазмоз, диссеминированный кокцидиоидомикоз, милиарный внелегочный туберкулез, прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия, истощение, периферическая нейропатия, ВИЧ-деменция, кардиомиопатия, вакуолярная миелопатия, прогрессирующая полирадикулопатия, неходжкинские лимфомы
<100 мкл <sup>-1</sup>	герпес, токсоплазмоз, криптококкоз, криптоспоридиоз, микроспоридиоз, кандидозный эзофагит
<50 мкл <sup>-1</sup>	инфекция, вызванная <i>Mycobacterium avium</i> , цитомегаловирусная инфекция, первичная лимфома центральной нервной системы

В зависимости от клинических симптомов и в соответствии с количеством CD4+ лимфоцитов различают СПИД-ассоциированный комплекс при уровне CD4+ лимфоцитов от 200 до 500 мкл<sup>-1</sup> и СПИД при уровне менее 200 мкл<sup>-1</sup> (Давидович Г.М. и соавт., 2002).

Прогрессирование ВИЧ-инфекции связано с репликацией вируса и вирусемией, функциональной дисфункцией и разрушением CD4+лимфоцитов, изменением соотношений субпопуляций лимфоцитов. Характерная для ВИЧ-инфекции дезорганизация клеточного иммунитета с уменьшением числа Т-хелперов 1 типа (Th-1) и одновременным увеличением числа Т-хелперов 2 типа (Th-2), снижением продукции ИЛ-2 и  $\gamma$ -ИФН, нарастанием продукции ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10 способствует перmissивности вируса. Активация В-лимфоцитов с гипергаммаглобулинемией носит неспецифический характер и не оказывает протективный эффект. Активация апоптоза, цитопатические эффекты ФНО- $\alpha$  в отношении лимфоцитов, пораженных ВИЧ, способствует элиминации инфицированных клеток через апоптоз.

Дисбаланс цитокинов может содействовать поражению ВИЧ CD4+ клеток, приводя к прогрессированию иммуносупрессии и последующему развитию оппортунистических инфекций (Clerici M., 1999). Патогенетическое значение цитокинов в развитии ВИЧ-инфекции подтверждено терапевтической

эффективностью лекарственных препаратов интерлейкинов [Жаворонок С.В., 2008; Козлов В.К., 2000; Петров В.И., 2009].

Экспериментально установлено, что корцепторы для ИЛ-8, экспрессируемые CD8<sup>+</sup> лимфоцитами, способствуют их разрушению; уровень экспрессии выше при Эпштейн-Барр вирусной и ВИЧ-инфекции [Hess C., 2004]. Парентеральные вирусные гепатиты сопутствуют ВИЧ-инфекции и негативно влияют на ее течение, возможно, связано с изменением цитокинового статуса. При хроническом вирусном гепатите С содержание ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18 статистически значимо выше, чем у здоровых, и в большей степени выше при наличии аутоантител [Аленов М.Н., 2006]. Действие цитокинов взаимосвязано, например, повышение уровня ФНО вызывает супрессию и дисрегуляцию других цитокинов, нарушает иммунный баланс и запускает апоптоз [Барбакадзе Г.Г., 2005], ИЛ-8 является хемоактивным фактором для нейтрофилов [Носик М.Н., 2002], наряду с ФНО способствует репликации ВИЧ в различных типах клеток [Derrien M., 2005, Калинина Н.М., 1996].

Плацента выполняет иммуномодулирующую функцию при физиологической беременности. В плаценте ВИЧ-позитивных женщин при адекватной вирусной супрессии антиретровирусными препаратами уровень секреции провоспалительных цитокинов снижен по сравнению с ВИЧ-негативными, но парадоксально увеличен при высоком уровне вирусной транскрипции [Moussa M., 2001]. В эксперименте доказано, что экспозиция плаценты зидовудином снижает локальный синтез ФНО, что рассматривается в качестве механизма протекции плода [Pornprasert S., 2006]. Угнетение синтеза ФНО в тканевых культурах приводит к ингибированию ВИЧ [Рытик П.Г., 2004].

Программируемая гибель клеток необходима для нормального существования многоклеточного организма, является естественным механизмом элиминации клеток, выполнивших свою биологическую программу. Одним из рецепторов, инициирующих программируемую клеточную гибель, является Fas (CD95) протеин. Молекула CD95 экспрессируется на мембране клеток различных типов при их активации и участвует в передаче апоптотического сигнала [Kemeny M., 1998]. Помимо мембранной формы (mFas/mCD95) описаны растворимые формы Fas-белка (sFas/sCD95, или Fas/APOs). Растворимые формы рецепторов образуются в результате протеолитического расщепления мембраносвязанных рецепторов либо альтернативного сплайсинга их мРНК [Парахонский А.П., 2007]. Растворимые продукты трансляции альтернативных форм мРНК Fas белка моделируют апоптотический сигнал в зависимости от степени олигомеризации. Мономерные растворимые формы CD95 протеина ингибируют апоптоз, тогда

как олигомерная форма проявляет цитотоксические свойства [Прусакова О.В., 2005].

Описано три модели гибели инфицированных вирусом клеток путем апоптоза:

1. Т-киллеры синтезируют белок перфорин, повреждающий мембрану клетки-мишени и активирующий каспаз-зависимый апоптоз;
2. запуск апоптоза начинается с активации рецепторов гибели клеток Fas (CD95+), при этом клетка погибает в течение 4-6 часов;
3. третий путь опосредуется ФНО, протекает медленнее и завершается в течение 18-24 часов [Титов Л.П., 2007].

При активации клеток в наибольшей степени CD95 экспрессируются на нейтрофилах, гепатоцитах, Т-лимфоцитах CD4+, что характеризует их высокую чувствительность к Fas-индуцированному апоптозу [Потапнев М.П., 2002, Дмитриева Е.В., 2003]. При острых инфекционных заболеваниях наиболее подвержены апоптозу лимфоциты [Parrino J., 2007]. Репликация ВИЧ сопровождается подавлением программы апоптоза инфицированных клеток, что создает условия для персистенции вируса [Макарова М.В., 2009].

В индукции активационного апоптоза ведущая роль принадлежит сигналам, подаваемым в клетку через мембранные рецепторы Fas (CD95) и рецепторы для ФНО, причем ФНО-зависимый апоптоз развивается медленнее, чем Fas-зависимый. Экспрессия Fas-рецептора сильнее выражена на CD8+ клетках, а на CD4+ – экспрессия рецептора фактора некроза опухоли и Fas-лиганда [Григорьева Т.Ю., 2002]. Апоптоз, опосредованный через Fas-систему рассматривается как основной механизм повреждения клеток печени при инфицировании вирусами парентеральных гепатитов, причем как посредством прямого цитопатического воздействия, так и опосредованно – через активацию цитотоксических клеток [Цыркунов В.М., 2007]. Сотниковой Н.Ю. (2006) установлена патогенетическая роль растворимых форм рецепторов Fas/APOs в формировании фето-плацентарной недостаточности и синдрома задержки развития плода у женщин без иммунодефицита. Исследованием Treitinger с соавт. (2004) обнаружена тесная взаимосвязь между уровнем ФНО, ИЛ-8, активностью апоптоза, числом CD4+ лимфоцитов и вирусной нагрузкой у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших антиретровирусные препараты, что свидетельствует об общих патогенетических механизмах цитокинового и клеточного звеньев иммунитета при ВИЧ-инфекции.

Изучение механизмов межклеточных взаимодействий поможет более глубокому пониманию патогенеза осложнений ВИЧ-ассоциированной беременности.

**Иммунореактивность при нормальной и патологической беременности**

Благоприятное течение беременности, родов, послеродового и неонатального периодов зависит от состояния клеточного иммунитета, соотношения Т-хелперов 1 и 2 типа, функции иммунокомпетентных клеток (Черных Е.Р., 2004; J.Y.H. Kwak-Kim et al. 2003; Leea Keski-Nisula, 2003; W.D. Billington, 2003; Silvia Daher, 2004; Douglas D. Taylor, 2004).

На ранних сроках физиологической беременности происходит разнонаправленное изменение количественного соотношения субпопуляций лимфоцитов и продукции цитокинов в периферической крови и децидуальной оболочке, что отражает особенности системного и локального иммунного ответа при наступлении беременности. На системном уровне повышается продукция ИЛ-2, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ -8, ФНО- $\alpha$ , концентрация ИФН- $\gamma$  ниже чувствительности тест-системы, в супернатантах культур клеток децидуальной оболочки резко снижается концентрация ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ -8, ФНО- $\alpha$ , но концентрация ИЛ-2 не изменяется (Сотникова Н.Ю., 2004). Из сыворотки крови здоровых беременных женщин методом хроматографии изолирован ингибирующий фактор CD3-z, который в культуре Т-клеток усиливает апоптоз, угнетает экспрессию ИЛ-2 (Douglas D. Taylor, 2004). Изменение количественных соотношений субпопуляций лимфоцитов с наступлением и в течение беременности может быть сопряжено с изменениями межклеточных взаимодействий. В I триместре беременности по сравнению с небеременными женщинами концентрация ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ -6 в сыворотке крови повышена в 2-3 раза, имеет тенденцию к повышению концентрация ИЛ-4 и к снижению – ИЛ-10. Во II и III триместрах концентрация этих цитокинов в сыворотке крови достоверно не изменяется (Чистякова Г.Н., 2004). Lynsey L. Power et al. (2002) сообщают о снижении концентрации ИЛ-10 в плазме крови беременных в сроке 16-18 недель по сравнению с поздними сроками и с не беременными женщинами, в пуповинной крови новорожденных концентрация ИЛ-10 сравнима со взрослыми. По данным Gilbert G.G. Donders (2003) изменяется содержание цитокинов в вагинальном секрете здоровых беременных: во втором триместре снижена концентрация ИЛ-6 и ИЛ-8, в ранние сроки беременности снижена концентрация фактора, ингибирующего лейкемию, в течение всей беременности угнетено содержание антагонистов рецепторов ИЛ-1 $\beta$ , но уровень ФНО не отличается от пациенток вне беременности.

Имплантация бластоцисты, инвазивный рост, пролиферация и дифференцировка трофобласта регулируются иммунной системой матери, претерпевающей изменения под действием гормонов и белков плодного яйца (Милованов А.П., 2004). В синцитиотрофобласте, эндотелии сосудов присутствует  $\alpha$ 2 -макроглобулин ( $\alpha$ 2-МГ) – универсальный эндогенный ингибитор протеиназ, который не подавляет, а модифицирует протеолитическую активность ферментов (Веремеенко К.Н., 1988). Альфа-2-

МГ- основной цитокин-связывающий белок плазмы крови. Установлена способность  $\alpha 2$ -МГ связывать, транспортировать, элиминировать ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ -2, трансформирующий фактор роста (TGF- $\beta 1$  и - $\beta 2$ ), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF), дефензины, а короткоживущая F-форма  $\alpha 2$ -МГ является «мусорщиком» для цитокинов (Дорофейков В.В., 1999). Один из регуляторных цитокинов во взаимоотношениях мать-плод - фактор, ингибирующий лейкемию (ФИЛ) из семейства цитокинов ИЛ-6. ФИЛ-рецепторы несет эмбрион и децидуальная ткань, продукция ФИЛ взаимосвязана с активностью протеиназ и дифференцированием трофобласта, имплантацией плодного яйца (Амбарцумян Э.М., 2004).

В трофобласте обнаружен широкий спектр хемокинов, провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10, TGF- $\beta$ ) цитокинов, что может быть связано с модулированием клеточного иммунного ответа при беременности, направленного на угнетение активности лимфоцитов в присутствии антигенов плода (M.J.V.F. Flaminio, 2005). Плацентарные макрофаги (клетки Кащенко-Гофбауэра), которые обеспечивают иммунологическую защиту плода от микроорганизмов и иммунной системы матери, могут быть инициаторами цитокинового каскада, приводящего к прерыванию беременности (Айламазян Э.К., 2004). Макрофаги в системе плацента-плод непосредственно вступают в контакт с чужеродным агентом и выделяя провоспалительные цитокины ФНО- $\alpha$ , ИЛ -1, ИЛ-6, стимулируют функцию эффекторных клеток. В супернатантах гистокультуры плацентарной ткани, взятой на сроках 8-10 недель гестации и при доношенной беременности, выявлено высокое содержание фактора ингибирующего лейкемию ( $2498 \pm 1519$  pg/ml и  $2458 \pm 1490$  pg/ml, соответственно), мРНК SDF-1 (stromal cell-derived factor-1,  $0,35 \pm 0,12$  и  $0,35 \pm 0,24$ , соответственно) и низкие концентрации ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10, ИФН- $\gamma$  (около предела чувствительности метода). В гистокультурах доношенных плацент по сравнению с ранними сроками беременности была выше концентрация ИЛ-6 ( $27366 \pm 11338$  pg/ml и  $12978 \pm 8967$  pg/ml, соответственно), определялся ИЛ-16 ( $39 \pm 14$  pg/ml). Изменения концентрации ИЛ-6, ФИЛ, ИЛ-16 в зависимости от срока гестации коррелировали со снижением количества  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина ( $\beta$ -hCG), мРНК  $\beta$ -hCG, мРНК insulin-like4 (A. Faye, 2005). Экспрессия клетками трофобласта интегринов  $\alpha 1$  и  $\alpha 2$  стимулирует продукцию ИЛ-1 и ИЛ-6 самими клетками трофобласта, но экспрессия ИЛ-6 в значительной степени стимулируется эпидермальным фактором роста (EGF) и основным фактором роста фибробластов (bFGF) (Chandana Das, 2002).

Одним из патогенетических механизмов физиологических и преждевременных родов, спонтанного выкидыша является иммунологическая

реакция отторжения плода, реализующаяся посредством действия сигнальных молекул. Установлены особенности фенотипа нейтрофилов матери при нормальных родах. Исследование апоптоза нейтрофилов, экспрессии CD11b, CD34, TLR4 (toll-like receptor 4) при нормальных родах через естественные родовые пути, elective кесаревом сечении и кесаревом сечении по медицинским показаниям, возникшим во время беременности и в родах, показало, что при физиологических родах ослаблена экспрессия CD34, замедлен апоптоз нейтрофилов и реакция иммунной системы подобна легкому течению синдрома воспалительного ответа (Eleanor J. Molloy, 2004). Подготовка организма к родам, определяемая по состоянию шейки матки, происходит с участием ИЛ-8 и связана с индукцией хемотаксиса, активацией и дегрануляцией нейтрофильных гранулоцитов с последующим освобождением протеиназ, включая коллагеназу. Экстравазация нейтрофильных гранулоцитов, как при острой воспалительной реакции, связана с изменением адгезии сосудистого эндотелия (Matthias Winkler, 2003). У беременных с истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН) и нормальным тонусом матки в сроке гестации 16-27 недель по сравнению со здоровыми беременными в амниотической жидкости, полученной путем амниоцентеза, установлен повышенный уровень ИЛ-6 (5459,1 pg/ml и 50,4 pg/ml, соответственно,  $P < 0,001$ ) и не измененный уровень релаксина (45,6 pg/ml и 67,5 pg/ml). Ретроспективно выявили тесную обратную связь между уровнем ИЛ-6 и длительностью латентного периода до наступления родов у пациенток с ИЦН (Keun-Young Lee, 2004).

С изменением в организме женщины баланса между цитокинами, продуцируемыми Т-хелперами 1 и 2 типа патогенетически связана привычная потеря беременности на ранних сроках, что подтверждает сравнительное исследование экспрессии внутриклеточных Th-1- и Th-2-цитокинов периферической крови. У женщин с тремя и более подряд выкидышами на ранних сроках беременности продукция ИФН- $\gamma$  периферическими стимулированными лимфоцитами была 355,8 pg/ml против 98,0 pg/ml у здоровых женщин ( $P = 0,01$ ), продукция ФНО- $\alpha$  имела тенденцию к повышению (2410,2 pg/ml и 1980,2 pg/ml, соответственно,  $P = 0,07$ ). Значительных различий в концентрации ИЛ-6 и TGF- $\gamma$  при привычной потере беременности и у здоровых женщин не установлено (Silvia Daher, 2004). Изучение содержания в крови ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-13 у женщин вне беременности, с угрожающим абортom, замершей и нормальной беременностью показало, что по уровню ИЛ-10 в первом триместре можно составить прогноз для течения беременности (R. Paradisi, 2003). За 1-3 дня до наступления преждевременных родов в сыворотке периферической крови в 4-10 раз повышается концентрация ИЛ-6, за 4-14 дней до родов возрастает концентрация фактора роста тромбоцитов (PDGF) при

незначительном снижении концентрации ИЛ-2 (Балаева Г.Б., 2004). J.Y.H. Kwak-Kim et al. (2003) методом проточной цитометрии обследовали две группы женщин: первая - с тремя и более спонтанными выкидышами неясной этиологии в анамнезе, вторая - с множественными неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), контролем были здоровые многорожавшие женщины. У всех пациенток с прервавшимися беременностями по сравнению со здоровыми женщинами установлено доминирование цитокинов Th-1-лимфоцитов: повышено отношение ИФН- $\gamma$ /ИЛ-4 ( $P < 0,01$ ), ФНО- $\alpha$ /ИЛ-4 ( $P < 0,05$ ), ФНО- $\alpha$ /ИЛ-10 ( $P < 0,05$ ) в клетках CD3+/CD8- при привычной потере беременности; повышение ФНО- $\alpha$ /ИЛ-4 ( $P < 0,05$ ), ФНО- $\alpha$ /ИЛ-10 ( $P < 0,005$ ) при неудавшихся ЭКО. При привычном невынашивании беременности установлена высокая частота полиморфизма генов, кодирующих антагонист рецептора ИЛ-1-R $\alpha$ , что указывает на генетическую детерминированность биологического действия цитокинов (А.В. Шабалдин, 2005).

Цитокины участвуют в циклических изменениях эндометрия и его децидуальной трансформации, что подтверждено экспрессией цитокинов в нормальном эндометрии в зависимости от фазы менструального цикла и при патологии эндометрия. В эндометрии женщин с привычным выкидышем неустановленной этиологии методом иммуноцитохимии установлено снижение экспрессии ИЛ-11 в эпителиальных клетках при не изменённой в строме по сравнению со здоровыми фертильными женщинами. Экспрессия рецептора этого цитокина ИЛ-11R $\alpha$  достоверно не отличалась в эпителии и строме эндометрия у здоровых женщин и при невынашивании беременности (S. Linjawí, 2004). У здоровых женщин и при привычных спонтанных абортах методом иммуноцитохимии установлен пик экспрессии ИЛ-13 и ИЛ-15 в эндометрии накануне и сразу после окончания менструации, в поздней пролиферативной и ранней секреторной фазе менструального цикла. В середине цикла превалировала экспрессия ИЛ-13, а в средней секреторной фазе доминировал ИЛ-15. В эндометрии женщин с привычным невынашиванием по сравнению со здоровыми фертильными женщинами экспрессия ИЛ-13 и ИЛ-15 повышена, но в большей степени - ИЛ-13 (Nasser Chegini, 2002). Антимикробную активность против бактерий, грибов, вирусов имеют дефензины- $\beta$ , вырабатываемые гранулами нейтрофильных лейкоцитов. В нормальном эндометрии установлена экспрессия дефензинов HBD3 и 4, в культурах клеток эндометриального эпителия экспрессия HBD3 мРНК зависит от цитокинов ИЛ-1  $\beta$  +ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  (Anne E. King, 2003).

Для понимания роли локальных иммунных факторов беременности определяли содержание лимфоцитов CD45, CD14, CD3, CD4, CD8, CD16, CD56, CD95 и концентрацию ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  в биоптатах эндометрия в

период «окна имплантации» у женщин с синдромом привычной потери беременности. Установлено повышение содержания естественных киллеров CD56 ( $55,0 \pm 5,1\%$ ) у 44% пациенток, одновременное повышение содержания лимфоцитов CD56 ( $57,6 \pm 8,7\%$ ) и CD95 ( $50,0 \pm 5,1\%$ ) - у 38%, концентрация провоспалительных цитокинов в эндометрии повышена у 95% обследованных (Кирющенко П.А., Сухих Г.Т. 2004). У женщин при неустановленной причине спонтанного аборта на ранних сроках методами проточной цитометрии и иммуногистохимии получены данные о повышении содержания рецептора-1 фактора некроза опухоли (TNFR1) в децидуальной оболочке по сравнению с нормой ( $16,42 \pm 7,1\%$  и  $12,47 \pm 5,3\%$ , соответственно;  $P < 0,05$ ). Концентрация сывороточного растворимого TNFR1, исследованная методом ИФА, при спонтанном аборте выше, чем в норме и составила  $554,56 \pm 126,7$  pg/ml и  $175,3 \pm 52,4$  pg/ml,  $P < 0,001$  (X.W. Yu, 2005).

У пациенток с сохраненной и прервавшейся беременностью при документированной вирусно-бактериальной генитальной инфекции в I триместре концентрация ИЛ-8, ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови и цервикальной слизи коррелировала и зависела от клинического варианта невынашивания беременности (Макаров О.В., 2004). Колонизация влагалища анаэробными Грам-отрицательными палочками и *Gardnerella vaginalis* в сроке беременности 18-22 недели ассоциируется с повышением концентрации ИЛ-1 $\beta$  в вагинальном секрете, уменьшением отношения ИЛ-1ra/ИЛ-1 $\beta$  и с преждевременными родами (M. R. Genc, 2004, 2005; W.W. Andrews, 2004).

При развитии хориоамнионита повышается уровень провоспалительных цитокинов в амниотической жидкости, сыворотке крови матери, плаценте, что индуцирует повышение концентрации простагландинов, развитие родовой деятельности (Matthias Winkler 2003). Преждевременные роды в сроке до 28-30 недель гестации и весом новорожденного до 1000 г в 80% случаев вызваны хориоамнионитом, подтвержденным гистологически. К маркерам хориоамнионита относят С-реактивный белок, ферритин, цитокины, множество хемокинов, дефензины, продукты бактерий. Маркером бессимптомной внутриматочной инфекции во время беременности и в родах является повышенная концентрация ИЛ-6 в амниотической жидкости, вагинальном и цервикальном секрете. В родах при внутриматочной инфекции повышено содержание провоспалительных цитокинов: в амниотической жидкости - ИЛ-1, ИЛ-6; в вагинальном и цервикальном секрете – ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ; в сыворотке крови – ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  (Goldenberg R.L., 2005). В амниотической жидкости и цервикальной слизи повышается концентрация ИЛ-18 при микробной колонизации полости амниона и воспалении амниотических оболочек (B. Jacobsson, 2003). В амниотической жидкости, полученной путем амниоцентеза, в сроке гестации 15-19 недель выделены ДНК *Mycoplasma*

hominis у 11 из 179 (6,1%) беременных, ДНК *Ureaplasma urealyticum* – у 22 из 172 (12,8%). При исследовании концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-1Ra, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  в инфицированной амниотической жидкости установлено повышение концентрации ИЛ-4 в присутствии ДНК *M. hominis* ( $P < 0,01$ ). Анализ последующего течения беременности показал тесную связь между инфицированием амниотической жидкости и преждевременным разрывом амниотических оболочек при недоношенной беременности (S.C. Perni, 2004).

Нейтрофильные гранулоциты, скапливаясь в местах воспаления, создают иммунную защиту путем синтеза цитокинов, дефензинов. В ответ на индукцию бактериальным эндотоксином *in vitro* синтез ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-1ra, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8, ИЛ-4, ИФН- $\gamma$  нейтрофильными гранулоцитами имеет дозозависимый характер (Швыдченко И.Н., 2005). Высокая концентрация дефензина в крови матери может служить маркером хориоамнионита (Ian A. Grable, 2003), а в вагинальном секрете при сроке гестации до 32 недель – предиктором преждевременных родов (Rukmini B. Balu, 2003).

Внутриматочная инфекция с иммунным ответом матери, включая хориоамнионит, и реакция плода на воспаление в виде клинических симптомов и повышения уровня ИЛ-6 в плазме плода тесно связана с развитием церебрального паралича (Bo Jacobsson, 2004). Установлена связь между содержанием провоспалительных цитокинов в амниотической жидкости, пуповинной крови и развитием заболеваний у недоношенных новорожденных при подтвержденном гистологически хориоамнионите. Повышенная концентрация ИЛ-6 в сыворотке пуповинной крови и высокая концентрация ИЛ-6 и ИЛ-8 в амниотической жидкости является независимым значимым предиктором перивентрикулярной лейкомаляции (Bo Hyun Yoon, 2003). Обследование 309 новорожденных в сроке гестации 24-32 недели показало, что повышенная концентрация ИЛ-6 в пуповинной крови имеет тесную связь с развитием у ребенка синдрома системного воспалительного ответа, перивентрикулярной лейкомаляции, некротического энтероколита (A.R. Goepfert, 2004). Из спектра цитокинов и рецепторов пуповинной крови недоношенных новорожденных с заболеваниями легких выявлен повышенный уровень ИЛ-6, ИЛ-8 и растворимого ФНО-рецептора-1 ( $P < 0,05$ ) при отсутствии в крови ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ИФН- $\gamma$ . Наибольшая концентрация ИЛ-6 в пуповинной крови была у детей, матери которых имели хориоамнионит ( $P < 0,05$ ) и у новорожденных, получавших пролонгированную оксигенотерапию ( $P < 0,05$ ) (Hiromi An (2004).

Концентрация цитокинов в пуповинной крови изменяется при воспалении плаценты и пупочного канатика в зависимости от степени выраженности и распространенности инфильтрации полиморфноядерными лейкоцитами оболочек и сосудов пуповины. При хориоамнионите с выраженными

клиническими и гистологическими признаками в пуповинной крови достоверно повышена концентрация С-реактивного белка, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-1Ra, растворимых рецепторов ФНО p55, p75. Развитие заболеваний новорожденного в раннем неонатальном периоде коррелирует с высокой концентрацией в пуповинной крови ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1Ra, p55, p75 (Henrik Dollner, 2002).

Цитокины влияют на пролиферацию клеток, апоптоз, ангиогенез в плаценте. Имеются данные об участии цитокинов в развитии патологии беременности, патогенетически связанной с дисфункцией эндотелия сосудов ворсин плаценты. В эксперименте *in vitro* исследовали медиаторы пролиферации, апоптоза и активации культуры клеток эндотелия пупочной вены из эксплантов плацент, взятых при нормальных родах. Установлено, что культивирование клеток эндотелия пупочной вены с эксплантами сосудов ворсин синцитиотрофобласта угнетало пролиферацию и усиливало активацию клеток эндотелия. Активация сосудистого эндотелия установлена по повышению экспрессии молекул адгезии E-селектин, молекул межклеточной адгезии (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) и ИЛ-6. Культивирование клеток в присутствии антител против ФНО- $\alpha$  или ИЛ-1ra показало, что активация сосудистого эндотелия вызвана ИЛ-1 (С. Rusterholz, 2005). При плацентарной недостаточности, диагностированной с помощью доплерометрии, в сосудах микроциркуляторного русла плаценты повышено количество эпителиальных клеток с экспрессией молекул из семейства супрессоров цитокинового сигнала (suppressors of cytokine signaling, SOCS2 и SOCS3) и провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 (Xin Wang, 2003).

Анализ данных научной литературы показывает, что характер межклеточных взаимодействий в иммунной системе определяет течение и исход беременности. Цитокины, медиаторы межклеточных взаимодействий, обнаружены в децидуальной оболочке, плацентарной ткани, амниотической жидкости, пуповинной крови. Установлена связь изменений концентрации цитокинов в сыворотке периферической крови с наступлением родов, невынашивании беременности, внутриматочной инфекции и патологии плода, обусловленной инфекцией матери. Наиболее изучено значение ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , возрастание концентрации которых в крови матери и пуповинной крови является маркером хориоамнионита и осложнений у плода, когда источником инфекции является мать. Изменение уровня ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  в децидуальной ткани при наступлении беременности может быть связано с формированием местного иммунологического барьера. Об участии ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  в механизме прерывания беременности свидетельствуют данные об изменении концентрации этих медиаторов в сыворотке крови, эндометрии перед родами, при самопроизвольном выкидыше и привычной

потере плода. Сосудистый эндотелий активируется с участием ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1, что может иметь регуляторное значение при формировании плацентарной системы и адаптации организма матери к растущим потребностям плода.

### **Клинико-иммунологическая и вирусологическая характеристика ВИЧ-инфекции при беременности**

На территории Беларуси распространенность ВИЧ-инфекции связано с циркуляцией ВИЧ-1 субтипа А с первичным источником в Светлогорске (Еремин В.Ф., 2005). ВИЧ-1 по отношению к ВИЧ-2 имеет большую вирулентность, фенотип вируса зависит от прогрессирования заболевания и приема антиретровирусных препаратов (Hudson С.Р., 2002). Экспериментально при изучении субтипов А, В и С вируса иммунодефицита 1 типа установлено, что в 1/5 случаев имеется множественная квазиспецифичность геномов, что однако не сказалось на частоте перинатальной передачи вируса (Renjifo В., 2003). Рекомбинантные интерсубтипы LTR вирусов А и С в 3-6 раз чаще передаются от матери ребенку по сравнению с D-типом (Blackard J. Т., 2001). Перинатальное инфицирование детей субтипом Е ВИЧ-1 приводит к более ранней манифестации заболевания, особенно, если профилактика проводилась зидовудином (Sutthent R., 2002).

Исследованиями доказано значение количества вируса в реализации риска перинатальной трансмиссии ВИЧ – концентрации РНК вируса в крови менее 50 коп./мл риск инфицирования плода составляет не больше 1%, риск перинатальной трансмиссии ВИЧ возрастает на 40% при увеличении величины вирусной нагрузки на 1/4 (Jourdain G., 2007; Sperling R.S., 1996). Наиболее значимой является величина вирусной нагрузки перед родами, что зависит от приема антиретровирусных препаратов: при отсутствии антиретровирусной профилактики и менее 1000 коп./мл РНК ВИЧ не было зафиксировано случаев трансмиссии вируса от матери ребенку, но перинатально инфицирование наступило в 16,6% случаев при 1000-10000 коп./мл РНК ВИЧ, в 21,3% – при 10001-50000 коп./мл, в 30,9% – при 50001-100000 и в 40,6% - при 100000 коп./мл и более РНК ВИЧ (Garcia P.M., 1999; Mofenson L.M., 1999). Высокий риск антенатального заражения плода также связан с сероконверсией во время беременности и симптомным течением заболевания, что обусловлено значительной концентрацией вируса в крови беременной (Moses S.E., 2008).

Притом, что количество вируса в крови является определяющим фактором передачи ВИЧ от матери ребенку, в ряде случаев даже при высоких показателях вирусной нагрузки во время беременности и непосредственно перед родами трансмиссия вируса не происходит, что предполагает влияние совокупности многих других причин.

Прогрессирование болезни и степень риска передачи ВИЧ ребенку связано с иммунокомпетентностью матери. Иммунодефицит, обусловленный ВИЧ-инфекцией, при наступившей беременности усугубляется гестационной иммуносупрессией. При беременности у ВИЧ-инфицированных женщин число иммунокомпетентных клеток снижается по сравнению с небеременными ВИЧ-инфицированными (Терехина Л.А., 2007). Содержание CD4+ лимфоцитов у ВИЧ-положительных пациенток во II и III триметрах беременности ниже, чем у здоровых, а количество CD8+ лимфоцитов – выше (Горленко А.В., 2005). Число CD4+ лимфоцитов матери является прогностическим критерием перинатального инфицирования ребенка ВИЧ (Foster C. J., 2007). Риск перинатальной трансмиссии ВИЧ возрастает при относительном содержании CD4+ лимфоцитов менее 29% и CD8+ лимфоцитов более 50%. (Landesman S.H., 1996). Эффект воздействия иммуносупрессии проявляется в неспособности контролировать численность свободных вирусов в крови: с уменьшением числа иммунокомпетентных клеток вирусная нагрузка прогрессивно возрастает, что приводит к инфицированию и разрушению новых клеток (Rodriguez B., 2006).

От иммунокомпетентности организма ВИЧ-инфицированной зависят способность сопротивляться возбудителям оппортунистических заболеваний и прогноз для жизни. У пациентов в бессимптомной стадии заболевания снижается число CD4+ лимфоцитов, повышается относительное содержание CD3+ и CD8+, но система иммунитета остается сбалансированной. При переходе в стадию вторичных заболеваний регистрируется снижение общего числа лейкоцитов, абсолютного числа лимфоцитов, хотя относительное содержание CD3+ и CD8+ клеток остается повышенным, система иммунитета переходит из состояния неустойчивой компенсации в стадию декомпенсации. В стадии преСПИДа/СПИДа прогрессивно уменьшается общее число лейкоцитов и абсолютное содержание лимфоцитов, CD4+, CD3+ лимфоцитов. Количество CD8+ лимфоцитов несколько снижается и приближается к значениям здоровых лиц, но остается относительно повышенным (Кравченко А.В., 1999).

Для определения особенностей манифестации ВИЧ-инфекции при беременности нами проанализировано состояние здоровья 82 ВИЧ-положительных беременных и 65 ВИЧ-положительных небеременных женщин, состоящих на специализированном учете в Гомельской областной клинической инфекционной больнице. Клиническая характеристика стадии заболевания дана согласно классификации ВОЗ (2002 г.). Категории болезни согласно классификации CDC (1993 г.) присвоены 47 иммунологически обследованным беременным и всем небеременным ВИЧ-положительным женщинам. Содержание вируса в крови определена у 37 беременных во II триместре и у 47 небеременных женщин при первичном обследовании.

Симптомы ВИЧ-инфекции отсутствовали у беременных в 40,2% случаев, что значительно больше по сравнению с небеременными – 23,1% ( $p=0,028$ ). Большинство этих пациенток указывали на половой путь заражения ВИЧ – 39 (81,3±5,6%) по сравнению с симптомными – 66 (66,7±4,7%), различия статистически значимы ( $\chi^2=8,98$ ,  $p=0,0027$ ). Указанные закономерности отражают особенности эпидемического процесса ВИЧ-инфекции на современном этапе: вовлечение в распространение инфекции женщин, не употребляющих наркотические вещества и заразившихся от половых партнеров – бывших или активных наркоманов.

Генерализованная лимфаденопатия наблюдалась достоверно чаще у небеременных как в моноварианте ( $p=0,008$ ) так и в сочетании с другими симптомами – 41 (63,08±5,99%) против 36 (43,9±5,5%) из числа беременных ( $\chi^2=5,34$ ,  $p=0,021$ ). Вульвовагинальный кандидоз клинически манифестировал у 17 (20,7±4,5%) беременных женщин и 5 (7,7±3,3%) пациенток вне беременности ( $\chi^2=4,84$ ,  $p=0,028$ ). Потеря массы тела наблюдалась в 3,8 раз чаще у небеременных женщин – 6 случаев (9,2±3,6%) против 2 (2,4±1,7%) у беременных ( $\chi^2=3,25$ ,  $p=0,07$ ).

Пациентки не отличались по длительности заболевания от момента аттестации, однако выявлены статистически значимые различия при сравнении клинических стадий в общей совокупности ( $H=11,92$ ,  $p=0,0026$ ). Продолжительность болезни составила при I клинической стадии  $Me=1$  (0-3) год, при II –  $Me=3$  (0-6) года, при III –  $Me=6,5$  (3-8) лет ( $Z_{T 1-2}=2,67$ ,  $p=0,023$ ;  $Z_{T 1-3}=2,62$ ,  $p=0,026$ ).

Распределение ВИЧ-инфицированных женщин по клиническим стадиям заболевания и симптоматика приведены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Клинические признаки ВИЧ-инфекции у беременных и небеременных женщин (ВОЗ, 2002 г.), n, P±Sp, %

Стадия	Симптомы	Группы				
		беременные (N=82)		небеременные (N=65)		
		n	P±Sp, %	n	P±Sp, %	
I	всего случаев	40	48,8±5,5	31	47,7±6,2	
	отсутствуют	33	40,2±5,4	15*	23,1±5,2 ( $p=0,028$ )	
	ГЛАП	7	8,5±3,1	16*	24,6±5,2 ( $p=0,008$ )	
II	всего случаев	36	43,9±5,5	32	49,2±6,2	
	ГЛАП	24	29,3±5,0	23	35,4±5,9	
	грибковые поражения кожи и слизистых	всего	34	41,5±5,4	26	40,0±6,1
		ОФК	27	32,9±5,2	22	33,9±5,9
		ВВК	15	18,3±4,3	5	7,7±3,3
	опоясывающий лишай	3	3,7±2,1	4	6,2±3,0	
субфебрилитет	3	3,7±2,1	2	3,1±2,1		

	бактериально-вирусные заболевания	12	14,6±3,9	9	13,9±5,0	
	потеря массы тела <10% от исходной	-	-	48*	6,2±3,0 (p=0,044)	
III	всего случаев	6	7,3±2,9	2	3,1±2,1	
	ГЛАП	5	6,1±2,6	2	3,1±2,1	
	грибковые поражения кожи и слизистых	всего	6	7,3±2,9	2	3,1±2,1
		ОФК	5	6,1±2,6	2	3,1±2,1
		ВВК	2	2,4±1,7	-	-
	распространенные бактериально-вирусные заболевания	6	7,3±2,9	2	3,1±2,1	
	потеря массы тела >10% от исходной	2	2,4±1,7	2	3,1±2,1	

Примечания:

\* – статистически значимо больше по сравнению с небеременными

Клиническая манифестация заболевания сопряжена с увеличением его длительности, развитием грибковых, бактериальных и вирусных поражений кожи и слизистых ( $p < 0,0001$ ), с сочетанием орофарингеального и вульвовагинального кандидоза ( $p < 0,0001$ ). Грибково-вирусно-бактериальные болезни при продолжительности ВИЧ-инфекции до 3 лет включительно диагностированы у 10 из 39 женщин (25,7±7,0%), при длительности инфекции 4-6 лет у 5 из 17 (29,4±11,5%), при 7-9 годах у 7 из 14 (50,0±13,4%), при 10 годах и более у 3 из 6 (50,0±20,4%). Соответственно указанной продолжительности ВИЧ-инфекции сочетание вульвовагинального и орофарингеального кандидоза диагностировали у 5 (12,8±5,4%), 2 (11,8±7,8%), 1 (7,1±6,9%) и 3 (50,0±20,4%) пациенток.

Клиническую категорию С при тяжелой иммуносупрессией имели две беременные, у двух небеременных пациенток из категории С была иммуносупрессия средней степени тяжести. Обе беременные указали на инъекционный путь приобретения ВИЧ, аттестованы на ВИЧ в 1998 г. – одна при обследовании по контакту, вторая – в местах лишения свободы. Эти две беременные были коинфицированы вирусом гепатита С, также одна пациентка болела туберкулезом легких, вторая – рецидивирующими тяжелыми бактериальными и вирусными инфекциями.

Небеременные женщины с категорией С указали на половой путь заражения ВИЧ, обе были аттестованы при обследовании по контакту – в 1998 и 2001 гг. Одна из пациенток была коинфицирована вирусом гепатита С, у обеих клиническая манифестация проявлялась генерализованной лимфаденопатией и орофарингеальным кандидозом. Обе женщины находились на диспансерном учете у фтизиатра по поводу очагового туберкулеза легких.

При сравнении иммунологических показателей обследованных женщин выявлены статистически значимые различия содержания CD4+ лимфоцитов:  $457,1 \pm 203,9$  кл./мкл у беременных,  $554,5 \pm 218,1$  у небеременных ( $t=2,4$ ,  $p=0,018$ ). Статистически значимых различий содержания субпопуляций лимфоцитов CD3+ ( $1165,8 \pm 689,4$  и  $1171,2 \pm 414,2$  кл./мкл), CD8+ ( $975,8 \pm 503,7$  и  $1116,5 \pm 400,8$  кл./мкл) и ИРИ ( $0,54 \pm 0,27$  и  $0,54 \pm 0,22$ ) выявлено не было.

При оценке соответствия клинических и иммунологических категорий в объединенной совокупности установлено, что при асимптомной стадии заболевания уровень CD4+ лимфоцитов составил  $585,7 \pm 220,1$  против  $465,1 \pm 201,0$  кл./мкл при наличии клинической манифестации ( $t=2,97$ ,  $p=0,004$ ). Развитие грибковых заболеваний сопряжено с утерей иммунокомпетентности: количество CD4+ лимфоцитов составило  $447,0 \pm 184,7$  кл./мкл, ИРИ  $0,5 \pm 0,26$  против  $585,2 \pm 227,3$  ( $t=3,54$ ,  $p=0,0006$ ) и  $0,6 \pm 0,21$  ( $t=2,18$ ,  $p=0,032$ ) соответственно при отсутствии грибковых заболеваний у обследованных женщин. Иммуносупрессия также клинически проявилась развитием орофарингеального кандидоза, при котором содержание CD4+ лимфоцитов составило  $429,2 \pm 173,7$  кл./мкл, ИРИ  $0,47 \pm 0,24$ , что статистически отличалось от соответствующих показателей при отсутствии данного поражения: CD4+  $577,0 \pm 225,3$  кл./мкл ( $t=3,78$ ,  $p=0,0003$ ), ИРИ  $0,6 \pm 0,23$  ( $t=2,65$ ,  $p=0,0093$ ). Обсемененность ротоглотки кандидами не различалась статистически при сравнении беременных и небеременных женщин:  $Me=100$  (0-1000) и  $Me=0$  (0-100), однако у беременных уровень обсемененности связан с ИРИ ( $r_s=-0,36$ ,  $p=0,025$ ), у небеременных – с числом CD4+ лимфоцитов ( $r_s=-0,26$ ,  $p=0,047$ ).

Величина вирусной нагрузки у беременных составила  $Me=78\ 137$  (22 022-143 142) коп./мл, у небеременных  $Me=28\ 935$  (11 258-96 815) коп./мл ( $Z_T=2,02$ ,  $p=0,043$ ). Минимально определяемая концентрация РНК ВИЧ в крови 500 коп./мл выявлена всего у двух пациенток, одна из которых беременная с длительностью болезни 1 год, у небеременной срок от аттестации на ВИЧ составил 3 года. Обе женщины заразились ВИЧ при половых контактах, имели иммуносупрессию легкой степени – 736 кл./мкл и 698 кл./мкл CD4+ лимфоцитов, заболевание соответствовало категории В1 по классификации CDC из-за наличия ОФК с уровнем обсемененности  $10^2$  КОЕ/мл, у небеременной наблюдалась ГЛАП.

Зарегистрированная нами максимальная вирусная нагрузка 800 000 коп./мл была у двух беременных с длительностью ВИЧ-инфекции от момента аттестации 9 и 10 лет. Обе женщины инфицированы вирусом гепатита С, заразились ВИЧ половым путем от активных наркоманов, которые на момент включения пациенток в исследование были умершими. У одной из этих беременных женщин ВИЧ-инфекция соответствовала II стадии и клинически проявлялась генерализованной лимфаденопатией и орофарингеальным кандидозом с

уровнем обсемененности  $10^2$  КОЕ/мл. У второй беременной заболевание соответствовало стадии преСПИДа, что проявлялось генерализованной лимфаденопатией, рецидивирующим кандидозом кожи и слизистых оболочек с уровнем обсемененности ротоглотки кандидами  $10^8$  КОЕ/мл, рецидивирующими абсцессами кожного покрова, инфекциями верхних дыхательных путей и придаточных пазух носа, длительным субфебрилитетом более 1 месяца.

Максимальная концентрация РНК ВИЧ в крови из числа небеременных пациенток составила 350 000 коп./мл у женщины с длительностью ВИЧ-инфекции от момента аттестации 6 лет, инфицированной инъекционным способом и употреблявшей наркотики с 1995 г. до 2003 г. Эта пациентка инфицирована вирусом гепатита С, уровень CD4+ лимфоцитов у неё составил 416 кл./мкл, клинически заболевание проявлялось генерализованной лимфаденопатией и онихомикозом, что соответствует категории В2 классификации CDC (1993 г.).

Распределение пациенток в зависимости от концентрации РНК ВИЧ в крови представлено в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Доля ВИЧ-позитивных беременных и небеременных женщин с различной концентрацией РНК ВИЧ в крови

Виремия, коп./мл	Беременные (N=37)		Небеременные (N=47)	
	n	P±Sp, %	n	P±Sp, %
менее 10 000	5	13,5±5,6	11	23,4±6,2
10 000-50 000	13	35,1±7,9	17	48,9±7,3
50 000-100 000	6	16,2±6,1	9	19,2±5,7
выше 100 000	13	35,1±7,9	10	21,3±6,0

У беременных выявлена обратная корреляция уровня виремии с числом CD4+ лимфоцитов ( $r_s=-0,17$ ,  $p=0,039$ ), ИРИ ( $r_s=-2,49$ ,  $p=0,009$ ), и прямая корреляция с частотой ОФК ( $r_s=0,41$ ,  $p=0,021$ ). При концентрации РНК ВИЧ в крови более 10 000 коп./мл орофарингеальный кандидоз чаще наблюдался у беременных (65,5±8,8%) по сравнению с небеременными женщинами (35,5±8,6%), OR 3,45 (95% CI 1,19-9,99,  $p=0,039$ ).

Таким образом, анализ состояния здоровья у ВИЧ-инфицированных женщин в зависимости от сопутствующей беременности показал, что беременность наступает преимущественно у женщин с асимптомным течением ВИЧ-инфекции, когда заболевание регистрируют при постановке на диспансерный учет по беременным и тестировании на ВИЧ. Показатели состояния иммунитета у ВИЧ-инфицированных претерпевают изменения с

наступлением беременности, что влечет возрастание риска перинатальной передачи ВИЧ от матери плоду и ребенку.

### **Взаимное влияние иммуносупрессивных состояний – ВИЧ-инфекции и беременности**

ВИЧ-инфекция характеризуется неэффективным иммунным ответом, сопровождаемым потерей CD4+ клеток, иммунной дисфункцией. При физиологической беременности для обеспечения нормального развития эмбриона и плода в организме женщины происходит функциональная перестройка клеточного и гуморального звена иммунитета: меняются субпопуляции Т-лимфоцитов, естественных киллеров (ЕК), снижается количество активированных клеток (Шмагель, К.В., 2003). При сочетании иммуносупрессивных состояний – ВИЧ-инфекции и беременности иммунные реакции не суммируются, а претерпевают качественные изменения. С целью исследования особенностей клеточного и гуморального иммунитета у ВИЧ-инфицированных беременных женщин и связанных с ними осложнений гестации нами проведено проспективное обследование 147 пациенток репродуктивного возраста. В исследование женщины включены при условии их письменного информированного согласия, которые объединены в 3 группы (таблица 2.4). В первую группу вошли 72 беременные женщины, критерием включения в эту группу явился установленный ВИЧ-положительный статус у беременной. Вторую группу составили 44 беременные без ВИЧ-инфекции. Критерий включения во 2 группу: беременность при отрицательном результате тестирования на ВИЧ. Критерии исключения из 2-й группы: наличие у беременных хронических инфекционных заболеваний, являющихся клиническим признаком вторичного иммунодефицита. В третью группу объединена 31 ВИЧ-инфицированная женщина вне беременности. Критерии включения в 3 группу: ВИЧ-положительный статус при отсутствии беременности в репродуктивном возрасте. Критерии исключения из группы: тяжелые состояния, требующие интенсивной терапии.

Таблица 2.4 - Группы обследованных пациенток

Критерии включения	Группы			Критерии исключения
	1	2	3	
ВИЧ-статус	+	-	+	Тяжелое общее состояние
Беременность	+	+	-	Хронические инфекции у ВИЧ-негативных

Исследования иммунного статуса проводили в биохимической лаборатории НИИ радиобиологии НАН Беларуси. Материалом для исследования была гепаринизированная венозная кровь. Популяционный и субпопуляционный составы лимфоцитов определяли с помощью проточной лазерной цитофлюориметрии с использованием моноклональных антител с двойной и тройной меткой ("Beckman Coulter", США). Для этого была использована CDC-панель: CD4-FITC/CD8-PE/CD3-PC5, CD3-FITC/CD95-PE, IgG1-FITC/IgG1-PE, CD25-FITC/CD4-PE/CD3-ECD, CD3-FITC/HLA-DR-PE, CD3-FITC/CD16+56-PE. Анализ проводили на проточном цитофлюориметре "Cytomics FC500" ("Beckman Coulter", США) с помощью программного обеспечения "СХР 2.2" ("Beckman Coulter", США). Абсолютное содержание субпопуляций лимфоцитов, несущих соответствующие маркеры, в 1 мкл крови, рассчитывали относительно абсолютного числа лимфоцитов, принимаемых за 100 %. Для дополнительной характеристики Т-клеточного звена иммунной системы вычисляли иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+). Количественное содержание иммуноглобулинов класса G (IgG), класса A (IgA), класса M (IgM) в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

Диагностику уровня вирусемии у беременных проводили на базе отдела профилактики ВИЧ/СПИД Гомельского областного центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья.

Средний возраст в группах был сопоставим и составил  $26,2 \pm 4,7$ ;  $24,9 \pm 3,5$ ;  $31,5 \pm 4,1$  лет соответственно. Диагноз ВИЧ-инфекция впервые был выставлен во время беременности у 41,6% (95% CI 30,1-53,8) женщин. Группы ВИЧ-инфицированных женщин статистически значимо не отличались по стадиям заболевания и степени иммуносупрессии.

Результаты иммунофенотипирования отражены в таблице 2.5.

Таблица 2.5 – Показатели клеточного иммунитета в исследуемых группах

Популяции/ субпопуляции клеток	Беременные ВИЧ «+» (n=64)	Беременные ВИЧ «-» (n=37)	Не беремен- ные, ВИЧ «+» (n=31)	Статистические различия
1	2	3	4	5
Лейкоциты, кл\мкл Ме (25-75%)	6550 (5750-8000)	8000 (6800-9000)	4400 (3800-6400)	H=33,01, p<0,001; Z <sub>1,2</sub> =2,81, p=0,005; Z <sub>1,3</sub> =3,93, p<0,001; Z <sub>2,3</sub> =5,51, p<0,001;
Лимфоциты, % Ме (25-75%)	26 (21-30)	24 (18-28)	35 (26-43)	H=25,2, p<0,001; Z <sub>1,3</sub> =4,28, p<0,001; Z <sub>2,3</sub> =4,54, p<0,001;

Лимфоциты, кл\мкл, Me (25-75%)	1667 (1174-2228)	1680 (1470-2304)	1596 (1275-2331)	Нет отличий
CD3+лимфоциты,% Me (25-75%)	80 (75-83)	77 (71-80)	75 (66-78)	H=11,09, p=0,004; Z <sub>1,2</sub> =2,26, p=0,023; Z <sub>1,3</sub> =3,0, p=0,002;
CD3+лимфоциты, кл\мкл Me (25-75%)	1241 (910-1754)	1325 (1085-1606)	1239 (918-1550)	Нет отличий
Т-хелперы CD4+,% Me (25-75%)	29 (22-38)	45 (39-52)	22 (13-27)	H=65,17, p<0,001; Z <sub>1,2</sub> =6,36, p<0,001; Z <sub>1,3</sub> =3,75, p<0,001; Z <sub>2,3</sub> =6,92, p<0,001;
Т-хелперы CD4+, кл\мкл Me (25-75%)	462 (284-689)	773 (679-1050)	312 (190-532)	H=45,80, p<0,001; Z <sub>1,2</sub> =5,09, p<0,001; Z <sub>1,3</sub> =2,92, p=0,003; Z <sub>2,3</sub> =6,20, p<0,001;
Т-цитотоксические CD8+,% Me (25-75%)	45 (39-53)	28 (22-32)	49 (42-55)	H=64,95, p<0,001; Z <sub>1,2</sub> =7,38, p<0,001; Z <sub>2,3</sub> =6,53, p<0,001;
Т-цитотоксические CD8+, кл\мкл Me (25-75%)	744 (558-1039)	462 (387-635)	815 (535-1156)	H=22,40, p<0,001; Z <sub>1,2</sub> =4,19, p<0,001; Z <sub>2,3</sub> =4,12, p<0,001;
ИРИ Me (25-75%)	0,68 (0,39-0,90)	1,62 (1,40-2,11)	0,42 (0,22-0,60)	H=74,02, p<0,001; Z <sub>1,2</sub> =7,56, p<0,001; Z <sub>1,3</sub> =3,06, p=0,002; Z <sub>2,3</sub> =6,90, p<0,001;
Цитотоксические не-Т- клетки CD3-CD8+,% Me (25-75%)	0,80 (0,40-1,70)	1,85 (0,95-2,90)	1,30 (0,80-2,00)	H=11,48, p=0,003; Z <sub>1,2</sub> =3,24, p=0,001; Z <sub>1,3</sub> =1,71, p=0,08;
Кортикальные лимфоциты CD4+CD8+, % Me (25-75%)	0,40 (0,20-0,60)	0,60 (0,45-0,85)	0,30 (0,20-0,50)	H=20,0, p<0,001; Z <sub>1,2</sub> =3,46, p=0,005; Z <sub>1,3</sub> =1,73, p=0,08; Z <sub>2,3</sub> =4,09, p<0,001;
Естественные киллеры, CD3- CD(16+56)+,% Me (25-75%)	4,95 (3,30-8,10)	8,20 (5,30-11,00)	8,15 (5,00-10,30)	H=16,20, p<0,001; Z <sub>1,2</sub> =3,66, p<0,001; Z <sub>1,3</sub> =2,77, p=0,005;
CD3+CD(16+56)+, % Me (25-75%)	5,9 (4,0-8,2)	4,1 (2,8-7,1)	7,4 (5,2-10,9)	H=8,19, p=0,016; Z <sub>1,3</sub> =2,20, p=0,027; Z <sub>2,3</sub> =2,71, p=0,006;
CD3+DR+, % Me (25-75%)	2,55 (1,40-4,85)	0,90 (0,50-1,20)	3,30 (2,50-4,90)	H=38,36, p<0,001; Z <sub>1,2</sub> =5,04, p<0,001; Z <sub>1,3</sub> =1,97, p=0,048; Z <sub>2,3</sub> =5,68, p<0,001;
Активированные Т- лимфоциты CD3+CD25+, % Me (25-75%)	1,00 (0,65-1,45)	2,00 (1,45-3,25)	0,40 (0,20-0,75)	H=31,97, p<0,001; Z <sub>1,2</sub> =3,44, p<0,001; Z <sub>1,3</sub> =3,62, p<0,001; Z <sub>2,3</sub> =4,99, p<0,001;
Активированные Т- хелперы CD4+CD25+, % Me (25-75%)	1,05 (0,70-1,55)	2,30 (1,65-3,75)	0,35 (0,20-0,75)	H=34,20, p<0,001; Z <sub>1,2</sub> =3,60, p<0,001; Z <sub>1,3</sub> =3,92, p<0,001; Z <sub>2,3</sub> =5,01, p<0,001;

Клетки с маркерами апоптоза CD95+, % Me (25-75%)	56 (38-63)	38 (23-54)	48 (38-58)	H=11,23, p=0,003; Z <sub>1,2</sub> =3,22, p=0,001; Z <sub>2,3</sub> =1,76, p=0,07;
T- лимфоциты с маркерами апоптоза CD3+CD95+, % Me (25-75%)	41 (25-51)	26 (16-32)	34 (27-42)	H=10,63, p=0,005; Z <sub>1,2</sub> =2,87, p=0,004; Z <sub>2,3</sub> =2,81, p=0,005;

На общее содержание лейкоцитов, T-лимфоцитов в крови беременность и ВИЧ-инфекция оказывают взаимное влияние. ВИЧ-инфекция снижает общее количество лейкоцитов в крови, о чем свидетельствуют различия в содержании клеток при ВИЧ-инфекции и без нее ( $Z_{1,2}=2,81$   $p=0,005$ ;  $Z_{2,3}=5,51$   $p<0,001$ ). ВИЧ-инфицированные женщины имеют более высокое относительное содержание T-лимфоцитов ( $Z_{1,2}=2,26$   $p=0,023$ ), чем беременные без инфекции. Это связано с большим содержанием клеток цитотоксической субпопуляции (CD8+) ( $Z_{1,2}=7,38$   $p<0,001$ ) и меньшим содержанием T-хелперов (CD4+) в периферической крови ( $Z_{1,2}=6,36$   $p<0,001$ ).

Гестационная иммуносупрессия уменьшается к концу беременности при ее физиологическом течении, на что указывают изменения количества клеток к концу III триместра в группе беременных без ВИЧ-инфекции. В динамике гестации у беременных без ВИЧ-инфекции увеличивается содержание лейкоцитов к III триместру ( $T=15$ ;  $Z=3,22$ ;  $p=0,001$ ), происходит статистически значимый сдвиг в сторону увеличения общего содержания T-лимфоцитов и субпопуляции T-хелперов ( $T=1$ ,  $Z=3,88$ ;  $p=0,0001$  для CD3+ клеток;  $T=5,5$ ;  $Z=3,6$ ;  $p=0,0003$  для CD4+клеток) в отличие от ВИЧ-инфицированных беременных, где данные изменения не выявлены. Таким образом, на содержание T-хелперов влияет как беременность, так и ВИЧ-инфекция, а на цитотоксические лимфоциты только ВИЧ-инфекция.

При изучении связи выявленных изменений основных субпопуляций лимфоцитов с течением беременности получены следующие результаты:

1. Снижение T-хелперов связано с возникновением инфекций мочевыводительных путей ( $\chi^2=5,05$ ,  $p=0,024$  для I триместра;  $\chi^2=3,07$ ,  $p=0,070$  для II триместра;  $\chi^2=4,09$ ,  $p=0,043$ ; OR=0,03, 95% CI 0,001-1,1 для III триместра); с диагностикой неспецифического вагинита в III триместре ( $\chi^2=4,77$ ,  $p=0,028$ ; OR=0,02, 95% CI 0,0006-1,1); с появлением острых вирусных инфекций в III триместре ( $\chi^2=3,37$ ,  $p=0,060$ ; OR=0,03, 95% CI 0,0006-1,8); с выявлением маркеров вируса простого герпеса в сыворотке крови ( $\chi^2=4,86$ ,  $p=0,027$ ; OR=0,001, 95% CI 0,000001-1,3).

2. Увеличение содержания цитотоксических T-лимфоцитов в крови ВИЧ-инфицированных беременных ассоциировано с возникновением острых вирусных инфекций в III триместре ( $\chi^2=4,98$ ,  $p=0,025$ ; OR=15,7, 95% CI 1,20-

204,0); с появлением неспецифического вагинита ( $\chi^2=8,9$ ,  $p=0,002$ ; OR=235 95% CI 2,36-23534).

Наименьшее содержание цитотоксических не-T-лимфоцитов (CD3-CD8+) выявлено в группе ВИЧ-инфицированных беременных ( $Z_{1,2}=3,24$ ,  $p=0,001$ ;  $Z_{1,3}=1,71$ ,  $p=0,08$ ). При снижении их числа определяется тенденция к возрастанию случаев невынашивания беременности ( $\chi^2=3,12$ ,  $p=0,07$ ), неспецифического вагинита ( $\chi^2=2,58$ ,  $p=0,10$ ), а также выявлению маркеров цитомегаловирусной инфекции в сыворотке крови ( $\chi^2=6,15$ ,  $p=0,013$ ).

На содержание ЕК оказывает совместное влияние беременность и ВИЧ-инфекция, что подтверждается наименьшим содержанием данного типа клеток в 1 группе ( $Z_{1,2}=3,66$ ,  $p<0,001$ ;  $Z_{1,3}=2,77$ ,  $p=0,005$ ). В группе ВИЧ-негативных беременных данные изменения носят приспособительный характер. Однако в 1 группе снижение ЕК, обусловленное ВИЧ-инфекцией, усугубляется наступившей беременностью. В связи с этим у ВИЧ-инфицированных беременных при низком содержании ЕК чаще возникают послеродовые осложнения ( $\chi^2=4,08$ ,  $p=0,043$ ), при высоком содержании выявлена связь с невынашиванием беременности ( $\chi^2=4,95$ ,  $p=0,026$ ; OR=81, 95% CI 1,0-66,52).

Беременность снижает количество T-клеток с киллерной активностью ( $Z_{1,3}=2,20$ ,  $p=0,027$ ) в группе ВИЧ-инфицированных беременных. Эти клетки осуществляют противоопухолевую и противоинфекционную защиту как прямо, так и опосредовано путем секреции интерлейкина-2, который активирует ЕК (Nowicki M.J., 2008). В группе ВИЧ-инфицированных небеременных снижение данных клеток связано с появлением маркеров хламидийной инфекции ( $\chi^2=3,48$ ,  $p=0,06$ ) и вируса простого герпеса ( $\chi^2=2,68$ ,  $p=0,10$ ) в крови.

При ВИЧ-инфекции изменена экспрессия активационных маркеров на T-лимфоцитах. Увеличение экспрессии маркеров поздней активации в группе ВИЧ-инфицированных беременных ( $Z_{1,2}=5,04$ ,  $p<0,001$ ) связано с возрастанием частоты острых вирусных инфекций в III триместре ( $\chi^2=6,87$ ,  $p=0,008$ ; OR=106, 95% CI 1,53-7332).

Нами выявлена корреляционная связь между содержанием вируса в крови и повышенной экспрессией маркеров поздней активации ( $r_s=0,45$ ,  $p=0,002$ ) у ВИЧ-инфицированных женщин. Активация клеток способствует увеличению вирусной нагрузки в крови матери и повышает риск передачи вируса от матери к плоду. Снижение маркеров ранней активации (CD25+), выявленное в группе ВИЧ-инфицированных беременных ( $Z_{1,2}=3,60$ ,  $p<0,001$ ), также связано с увеличением вирусной нагрузки ( $r_s=-0,54$ ;  $p=0,12$ ) в группе ВИЧ-инфицированных беременных.

Обнаружена взаимосвязь между невынашиванием беременности в первой половине гестации и сниженным количеством активированных T-хелперов в периферической крови ( $\chi^2=6,68$ ,  $p=0,009$ ; OR=0,001, 95% CI 0,000008-1,5).

ВИЧ-инфицированные женщины имеют большее содержание Т-лимфоцитов с маркерами апоптоза ( $Z_{1,2}=2,87$ ,  $p=0,004$ ;  $Z_{2,3}=2,81$ ,  $p=0,005$ ) по сравнению с неинфицированными. Активация апоптоза связана с повышением вирусной нагрузки после родов ( $r_s=0,6$ ,  $p=0,20$ ).

Содержание иммуноглобулинов в крови обследованных пациенток приведено в таблице 2.6.

Таблица 2.6 – Концентрация иммуноглобулинов в крови

Иммуноглобулин	Беременные, ВИЧ «+» (n=64)	Беременные ВИЧ «-» (n=37)	Не беременные, ВИЧ «+» (n=31)	Статистические различия
IgG, мг\мл	21,22 (16,74-28,79)	10,76 (9,30-11,67)	29,54 (23,44-42,50)	$H=69,4$ , $p<0,001$ ; $Z_{2,3}=6,85$ , $p<0,001$ ; $Z_{1,3}=4,22$ , $p<0,001$ ; $Z_{1,2}=6,67$ , $p<0,001$ ;
IgM, мг\мл	2,56 (2,12-3,14)	2,73 (2,46-3,16)	3,41 (2,76-4,04)	$H=12,62$ , $p=0,001$ ; $Z_{2,3}=2,94$ , $p=0,003$ ; $Z_{1,3}=3,22$ , $p=0,001$ ;
IgA, мг\мл	3,16 (2,13-4,29)	2,91 (2,15-3,73)	4,88 (3,51-8,43)	$H=18,78$ , $p<0,001$ ; $Z_{2,3}=4,32$ , $p<0,001$ ; $Z_{1,3}=3,41$ , $p<0,001$ ;

По нашим данным высокие концентрации IgM ассоциированы с невынашиванием беременности ( $\chi^2=6,90$ ,  $p=0,008$ ; OR=58,2, 95% CI 2,06-1639), с присутствием маркеров цитомегаловирусной инфекции ( $\chi^2=6,15$ ,  $p=0,013$ ; OR=76,69, 95% CI 1,8-3253). Низкие концентрации IgM связаны с присутствием маркеров уреоплазменной инфекции в группе ВИЧ-инфицированных беременных ( $\chi^2=5,30$ ,  $p=0,021$ ; OR=0,008, 95% CI 0,00007-0,96). Сниженные концентрации IgA у беременных с ВИЧ-инфекцией чаще определяются у женщин с орофарингеальным кандидозом ( $\chi^2=5,51$ ,  $p=0,018$ ; OR=0,012, 95% CI 0,0001-1,09). Высокие концентрации IgG в группе ВИЧ-инфицированных беременных связаны с послеродовыми осложнениями ( $\chi^2=9,12$ ,  $p=0,002$ ; OR=91,9, 95% CI 3,8-2221), с выявлением маркеров цитомегаловирусной инфекции ( $\chi^2=7,85$ ,  $p=0,005$ ; OR=64,9, 95% CI 2,85-1476), с неспецифическим вагинитом ( $\chi^2=4,16$ ,  $p=0,041$ ; OR=13,1, 95% CI 1,01-169).

Нами выявлены различия в частоте осложнений беременности между двумя группами в зависимости от ВИЧ-статуса и срока гестации (таблица 2.7).

Таблица 2.7 - Сопутствующая беременности патология в I-III триместрах, n (%; 95% CI)

Осложнения беременности	Триместр	Беременные, ВИЧ «+» (N =72) n (%; 95% CI)	Беременные, ВИЧ «-» (N =44) n (%; 95% CI)	Статистические различия
Неспецифический	I	15 (20,8; 12,1-32,0)	1 (2,2; 0,05-12,0)	$\chi^2 =6,43$ , $p=0,011$

вагинит	II	16 (22,2; 13,2-33,5)	2 (4,5; 0,5-15,4)	$\chi^2 = 5,23, p=0,02$
	III	29 (40,2; 28,8-52,5)	2 (4,5; 0,5-15,4)	$\chi^2 = 16,03, p<0,001$
Вульвовагинальный кандидоз	I	7 (9,7; 3,9-19,0)	5 (11,3; 3,7-24,5)	нет
	II	13 (18,0; 9,9-28,8)	6 (13,6; 5,1-27,3)	нет
	III	22 (30,5; 20,2-42,5)	1 (2,2; 0,05-12,0)	$\chi^2 = 12,02, p=0,001$
Острые респираторные инфекции	I	6 (8,3; 3,1-17,2)	5 (11,3; 3,7-24,5)	Нет
	II	17 (23,6; 14,3-35,0)	11 (25,0; 13,1-40,3)	Нет
	III	16 (22,2; 13,2-33,5)	3 (6,8; 1,4-18,6)	$\chi^2 = 3,67, p=0,055$
Анемия	I	15 (20,8; 12,1-32,0)	1 (2,2; 0,05-12,0)	$\chi^2 = 6,43, p=0,011$
	II	34 (47,2; 35,3-59,3)	11 (25,0; 13,1-40,3)	$\chi^2 = 4,78, p=0,029$
	III	41 (56,9; 44,7-68,5)	9 (20,4; 9,8-35,3)	$\chi^2 = 13,38, p<0,001$

ВИЧ-инфицированные беременные отличались высокой частотой вагинита и анемии на протяжении всего срока гестации, в третьем триместре различалась частота вульвовагинального кандидоза, острых респираторных инфекций. Не установлено различий между группами беременных по частоте инфекций мочевыводящих путей, бактериального кандидоза.

Группа ВИЧ-инфицированных беременных характеризовалась невынашиванием и патологией фетоплацентарной системы в третьем триместре (таблица 2.8).

Таблица 2.8 - Осложнения беременности в I-III триместрах, n (%; 95% CI)

Патология беременности	Три-местр	Беременные, ВИЧ «+» (N =72) n (%; 95% CI)	Беременные, ВИЧ «-» (N =44) n (%; 95% CI)	Статистические различия
Невынашивание беременности	I	11 (15,2; 7,8-25,6)	14 (31,8; 18,6-47,5)	нет
	II	12 (16,6; 8,9-27,3)	8 (18,1; 8,1-32,7)	нет
	III	20 (27,7; 17,8-39,5)	3 (6,8; 1,4-18,6)	$\chi^2 = 6,29, p=0,012$
Гестоз	I	-	-	-
	II	-	-	-
	III	6 (8,3; 3,1-17,2)	3 (6,8%; 1,4-18,6)	нет
Патология фетоплацентарной системы	I	-	-	-
	II	4 (5,5; 1,5-13,6)	-	-
	III	28 (38,8; 27,6-51,1)	7 (15,9; 6,6-30,0)	$\chi^2 = 5,80, p=0,016$
Многоводие	I	-	-	-
	II	3 (4,1; 0,8-11,6)	-	-
	III	1 (1,3; 0,03-7,4)	1 (2,2; 0,05-12)	нет
Послеродовые осложнения		9 (12,5; 5,8-22,4)	4 (9,0; 2,5-21,6)	нет

Сопоставление показателей клеточного и гуморального иммунитета в зависимости от беременности у ВИЧ-инфицированных и не инфицированных женщин показало, что влияние беременности на иммунитет выражается в изменении числа Т-лимфоцитов, в первую очередь Т-хелперов, уменьшении

популяции естественных киллеров, повышении концентрации IgM, при этом гестационная иммуносупрессия при физиологическом течении беременности носит преходящий характер ( $T=1$ ,  $Z=3,88$ ,  $p=0,0001$  для CD3+ клеток;  $T=5,5$ ,  $Z=3,6$ ,  $p=0,0003$  для CD4+клеток).

У ВИЧ-инфицированных женщин уменьшается количество Т-хелперов ( $p<0,001$ ), увеличивается количество цитотоксических лимфоцитов ( $p<0,001$ ), снижается число естественных киллеров ( $p<0,001$ ), возникает гипериммуноглобулинемия, уменьшается экспрессия маркеров ранней активации лимфоцитов ( $p<0,001$ ) и повышается экспрессия маркеров поздней активации ( $p<0,001$ ) и апоптоза ( $p=0,004$ ), что в свою очередь увеличивает количество вируса в крови ( $r_s=0,45$  для DR;  $r_s=0,6$  для CD95;  $r_s=-0,54$  для CD25).

Сочетанное влияние беременности и ВИЧ-инфекции на иммунную систему приводит к возникновению следующих состояний: острые вирусные инфекции ( $\chi^2=4,98$ ,  $p=0,025$ ; OR=15,7, 95% CI 1,20-204,0); неспецифический вагинит ( $\chi^2=8,9$ ,  $p=0,002$ ; OR=235, 95% CI 2,36-23534); невынашивание беременности ( $\chi^2=4,95$ ,  $p=0,026$ ; OR=81, 95% CI 1,0-66,52); инфекции мочевыводящих путей ( $\chi^2=4,09$ ,  $p=0,043$ ; OR=0,03, 95% CI 0,001-1,1); послеродовые осложнения ( $\chi^2=9,12$ ,  $p=0,002$ ; OR=91,9, 95% CI 3,8-2221); орофарингеальный кандидоз ( $\chi^2=5,51$ ,  $p=0,018$ ; OR=0,012, 95% CI 0,0001-1,09); выявление маркеров цитомегаловирусной ( $\chi^2=6,15$ ,  $p=0,013$ ; OR=76,69, 95% CI 1,8-3253) и уреоплазменной инфекции ( $\chi^2=5,30$ ,  $p=0,021$ ; OR=0,008, 95% CI 0,00007-0,96). Также чаще регистрируются фетоплацентарная недостаточность ( $\chi^2=5,80$ ,  $p=0,016$ ) и железодефицитная анемия ( $\chi^2=13,38$ ,  $p<0,001$ ).

### **Неспецифические антитела в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных беременных**

Важную роль в защите организма от инфекции играют иммуноглобулины. При ВИЧ-инфекции наряду с изменениями клеточного иммунитета происходит дезорганизация гуморального звена, неспецифическая поликлональная активация В-лимфоцитов, потеря В-клеток памяти (Cagigi A., 2008; Angelo De Milito, 2004). При хроническом течении инфекции на фоне небольшого числа В-клеток отмечается гипергаммаглобулинемия, которая возрастает по мере прогрессирования заболевания с последующим истощением этого отдела иммунной системы (Кишкун А.А., 2006). В исходе беременности важную роль играют иммунологические взаимоотношения между материнским организмом и плодом, которые затрагивают не только клеточное, но и гуморальное звено иммунитета. В первую очередь снижается активность приобретенного иммунитета при сохранении функции врожденного

иммунитета, важным компонентом которого являются естественные антитела (Miller E., 2009; Pramanik S.S., 2007).

Для исследования клинического значения содержания в крови иммуноглобулинов класса А, М, G при ВИЧ-инфекции у беременных нами обследованы 135 женщин с установленным ВИЧ-статусом: 36 беременных без ВИЧ-инфекции, 31 ВИЧ-инфицированная небеременная репродуктивного возраста, 68 ВИЧ-инфицированных беременных. В настоящее исследование не включены беременные с хроническими инфекционными заболеваниями, служащими причиной вторичного иммунодефицита, ВИЧ-инфицированные в тяжелом состоянии, требующем интенсивной терапии.

Количественное содержание иммуноглобулинов класса G (IgG), класса А (IgA), класса М (IgM) в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Согласно инструкции производителя повышенной концентрацией считали содержание иммуноглобулинов равное 1,3 нормы (1,3N), сильно повышенной концентрацией – более 1,3N; пониженной концентрацией – ниже N. Концентрацию иммуноглобулинов в сыворотке крови определяли в сроке беременности 36-40 недель, а также у 20 беременных без ВИЧ-инфекции в сроке 10-12 недель.

Клиническая стадия ВИЧ/СПИДа выставлена по классификации ВОЗ (I-IV стадия), степень иммуносупрессии - по классификации CDC.

Средний возраст в группах составил 24,9±3,5; 31,5±4,1; 26,2±4,7 лет соответственно. Перворекоменных ВИЧ-отрицательных было 62,1% (95%ДИ 44,7-77,5), ВИЧ-положительных - 41,6% (95%ДИ 30,1-53,8) женщин. Диагноз ВИЧ-инфекция впервые был выставлен во время беременности у 41,6% (95%ДИ 30,1-53,8) женщин. ВИЧ-инфицированные беременные и не беременные женщины статистически значимо не отличались по стадиям заболевания и степени иммуносупрессии (таблица 2.9).

Таблица 2.9 – Стадии ВИЧ-инфекции

Стадия/группа	Не беременные (n=31) N (P%; 95% ДИ)	Беременные (n=68) N (P%; 95% ДИ)
Стадия по классификации ВОЗ		
I	7 (22,5; 9,5-41,0)	30 (44,1; 32,0-56,6)
II	15 (48,3; 30,1-66,9)	21 (30,8; 20,2-43,2)
III	7 (22,5; 9,5-41,0)	15 (22,0; 12,9-33,7)
IV	2(6,4; 0,7-21,4)	2 (2,9; 0,3-10,2)
Степень иммуносупрессии		
Легкая (>500 кл\мкл)	7 (22,5; 9,5-41,0)	28 (41,1; 29,3-53,7)
Средняя (200-500 кл\мкл)	15 (48,3; 30,1-66,9)	28 (41,1; 29,3-53,7)
Тяжелая (<200 кл\мкл)	9 (29,0; 14,2-48,0)	12 (17,6; 9,4-28,7)

Результаты диагностики сопутствующих инфекций, представлены в таблице 2.10.

Таблица 2.10 – Сопутствующие инфекции с выявленными маркерами

Возбудители инфекции	Беременные, ВИЧ «-» (n=36) P%; 95% ДИ	Не беременные ВИЧ «+» (n=31) P%; 95% ДИ	Беременные, ВИЧ «+» (n=68) P%; 95% ДИ
chlamydia trachomatis	5,8 (0,7-19,6)	45,1 (27,3-63,9)* $\chi^2=12,28$ ; p<0,001	33,3 (20,3-48,4)* $\chi^2=7,85$ ; p=0,005
вирус простого герпеса	2,8 (0,07-14,9)	3,2 (0,08-16,7)	5,9 (1,6-14,5)
цитомегаловирус	5,8 (0,7-19,6)	16,1 (5,4-33,7)	15,7 (7,4-27,8)
вирус Эпштейн-Барр	-	51,8 (31,9-71,3)	56,6 (37,4-74,5)

Примечание: \* -статистически значимые отличия от ВИЧ-отрицательных

Среди ВИЧ-инфицированных женщин статистически значимо больше больных хламидийной инфекцией, маркеры Эпштейн-Барр-вирусной инфекции выявлены более, чем у половины. Сочетание ВИЧ-инфекции и хронического гепатита С выявлено у 46,6% (95%ДИ 33,6-60,0) беременных и у 54,8% (95%ДИ 36,0-72,6) небеременных женщин.

У обследованных различается доля пациенток с низкой и высокой концентрацией иммуноглобулинов в сыворотке крови (таблица 2.11).

Таблица 2.11 – Доля пациенток с различными концентрациями иммуноглобулинов, N (P%; 95% ДИ)

Концентрация/ группа	ВИЧ-негативные беременные (n=36)	ВИЧ-инфицированные не беременные (n=31)	ВИЧ-инфицированные беременные (n=68)
IgG нормальная концентрация	33 (91,6; 77,5-98,2)	-	16 (23,5; 14,0-35,3)* p<0,001
IgG повышенная концентрация	-	2 (6,4; 0,7-21,4)	16 (23,5; 14,0-35,3)
IgG сильно повышенная концентрация	2 (5,5; 0,6-18,6) **p<0,001 *** (p<0,001)	29 (93,5; 78,5-99,2)	36 (52,9; 40,4-65,1)** p<0,05
IgG пониженная концентрация	1 (2,7; 0,07-14,22)	-	-
IgM нормальная концентрация	7 (19,4; 8,1-36,0)	4 (12,9; 3,6-29,8)	16 (23,5; 14,0-35,3)
IgM повышенная концентрация	6 (16,6; 6,3-32,8)	2 (6,4; 0,7-21,4)	20 (29,4; 18,9-41,7)** p<0,05
IgM сильно повышенная концентрация	23 (63,8; 46,2-79,1)	25 (80,6; 62,5-92,5)	32 (47,0; 34,8-59,5)** p<0,05
IgA нормальная концентрация	30 (83,3; 67,1-93,6)** p<0,05	12 (38,7; 21,8-57,8)	52 (76,4; 64,6-85,9)** p<0,05

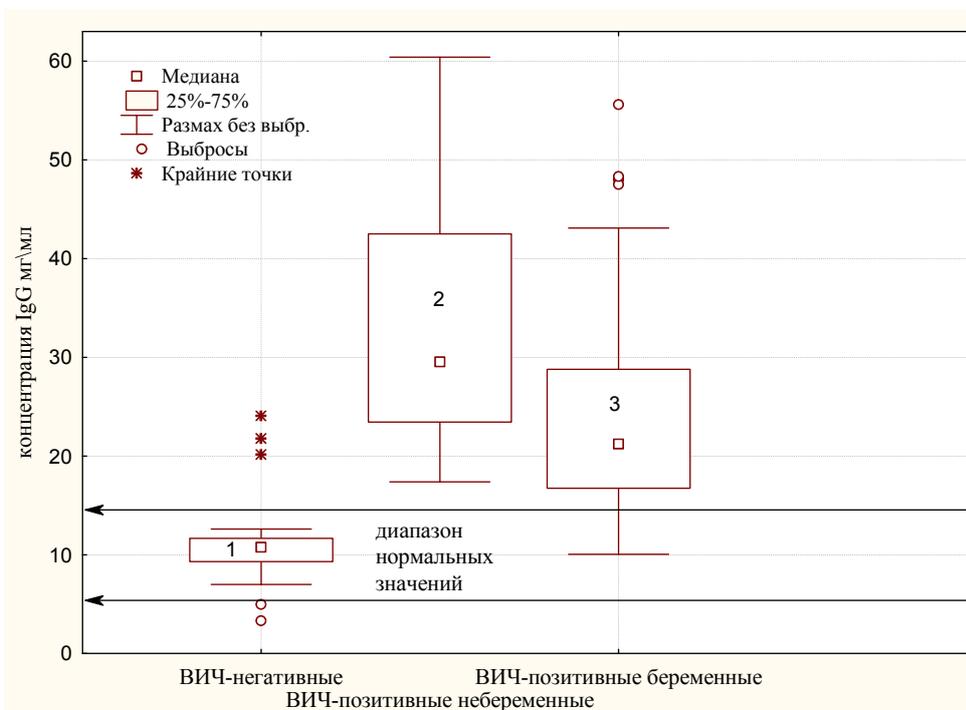
IgA повышенная концентрация	6 (16,6; 6,3-32,8)	7 (22,5; 9,5-41,0)	4 (5,8; 1,6-14,3) ** p<0,05
IgA сильно повышенная концентрация	-	12(38,7; 21,8-57,8)	12 (17,6; 9,4-28,7) ** p<0,05

Примечания:

- 1- \* статистически значимые различия с ВИЧ-негативными
- 2- \*\* статистически значимые различия с ВИЧ-инфицированными не беременными
- 3- \*\*\* статистически значимые различия с ВИЧ-инфицированными беременными

Нормальные концентрации IgG и IgA чаще встречаются в группе ВИЧ-негативных беременных по сравнению с ВИЧ-инфицированными ( $\chi^2=41,17$  p<0,001 для IgG;  $\chi^2=12,34$  p<0,001 для IgA). При ВИЧ-инфекции у небеременных женщин по сравнению с беременными преобладают сильно повышенные концентрации иммуноглобулинов IgG ( $\chi^2=13,82$ ; p<0,001), IgM ( $\chi^2=4,06$ ; p<0,05), IgA ( $\chi^2=8,51$ ; p<0,01).

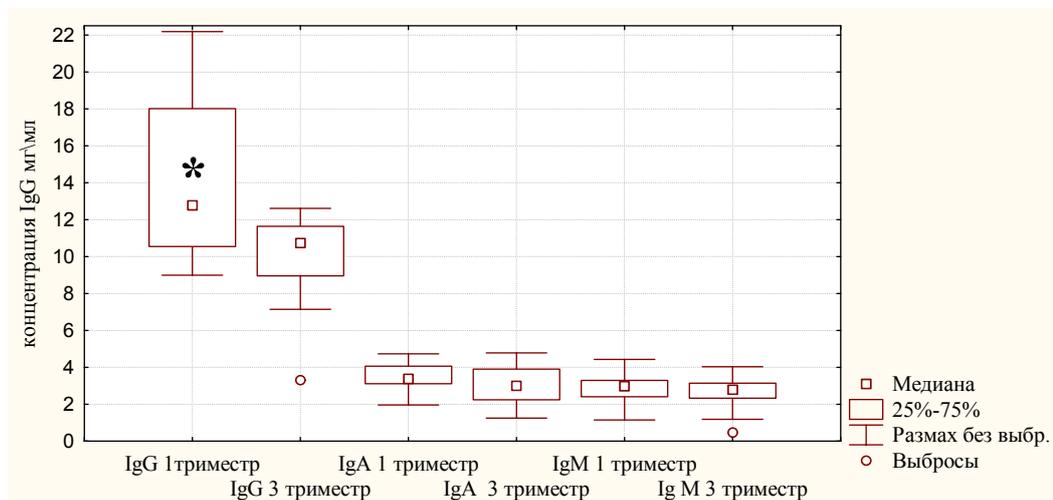
Группы статистически значимо (N=69,4; p<0,001) отличаются по содержанию IgG в сыворотке крови (рисунок 2.1). При ВИЧ-инфекции повышается содержание IgG, при этом наибольшая концентрация антител отмечена у ВИЧ-инфицированных небеременных (Z=4,22; p<0,001). что, возможно, объясняется трансплацентарным переносом иммуноглобулинов через плаценту от матери к ребенку.



N=69,4; p<0,001; Z<sub>1,2</sub>=6,85; p<0,001; Z<sub>2,3</sub>=4,22; p<0,001; Z<sub>1,3</sub>=6,67; p<0,001

**Рисунок 2.1 - Содержание IgG в сыворотке крови**

При исследовании в динамике концентрации иммуноглобулинов в группе беременных без ВИЧ-инфекции отмечено статистически значимое снижение содержания IgG к концу беременности ( $T=11,0$ ;  $Z=3,5$ ;  $p<0,001$ ) в отличие от других классов иммуноглобулинов (рисунок 2.2).



\*- статистически значимые отличия от 3 триместра ( $T=11,0$ ;  $Z=3,5$ ;  $p<0,001$ )

**Рисунок 2.2 - Динамика концентрации иммуноглобулинов в крови ВИЧ-негативных беременных**

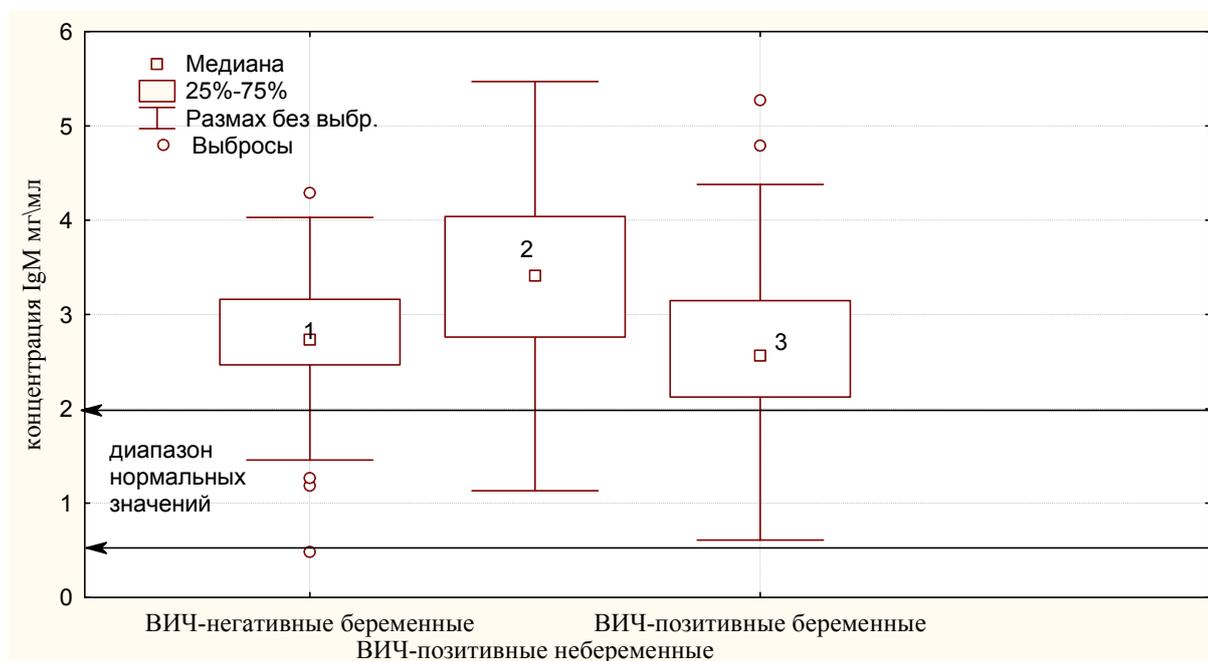
Концентрация IgG отличается в группе ВИЧ-инфицированных беременных при различных клинических стадиях заболевания ( $N=8,06$ ;  $p=0,017$ ), наибольшая концентрация отмечена у беременных с III и IV стадией ( $Z=2,86$ ;  $p=0,004$  по сравнению с I стадией и  $Z=1,98$ ;  $p=0,046$  по сравнению с II стадией).

ВИЧ-инфицированные беременные с I и II клинической стадией заболевания имеют меньшее содержание IgG по сравнению с небеременными тех же клинических стадий ( $Z=3,29$ ;  $p=0,001$  для I стадии;  $Z=2,2$ ;  $p=0,027$  для II стадии). Уровень иммуноглобулина у беременных III и IV стадий не отличается от такового у небеременных. При I и II стадии заболевания частота развития фетоплацентарной недостаточности составляет 39,2% (95%ДИ 21,5-59,4) и 44,4% (95%ДИ 21,5-69,2) соответственно. При III и IV стадии патология фетоплацентарной области отмечена в 66,6% (95%ДИ 38,3-88,1) случаев, что может нарушать трансплацентарный перенос иммуноглобулина.

Различия в содержании IgG при разных стадиях заболевания также связаны с развитием послеродовых осложнений. В группе ВИЧ-инфицированных беременных послеродовой период протекал с осложнениями у 9 (13,2%; 95%ДИ 6,2-23,6) женщин. Частота инфекционно-воспалительных осложнений увеличивается с ухудшением клинической стадии заболевания: I

стадия - 3,2% (95% ДИ 0,08-16,7), II- 15,7% (95%ДИ 3,3-39,5), III и IV стадия – 31,2% (11,0-58,6). Шансы возникновения послеродовых осложнений при III и IV стадии выше, чем при I стадии (ОШ= 13,64; 95%ДИ 1,41-66,9;  $\chi^2 = 5,14$ ;  $p=0,023$ ). Нами выявлена положительная корреляционная связь между концентрацией IgG в сыворотке крови до родоразрешения и частотой возникновения послеродовых осложнений в группе ВИЧ-инфицированных беременных ( $r_s=0,44$ ;  $p=0,0003$ ).

У всех обследованных пациенток содержание IgM в крови превышает диапазон нормальных значений (рисунок 2.3). Наибольшая концентрация IgM отмечена у ВИЧ-инфицированных небеременных женщин по сравнению с ВИЧ-отрицательными беременными ( $Z=2,94$ ;  $p=0,003$ ) и ВИЧ-положительными беременными ( $Z=3,22$ ;  $p=0,001$ ).



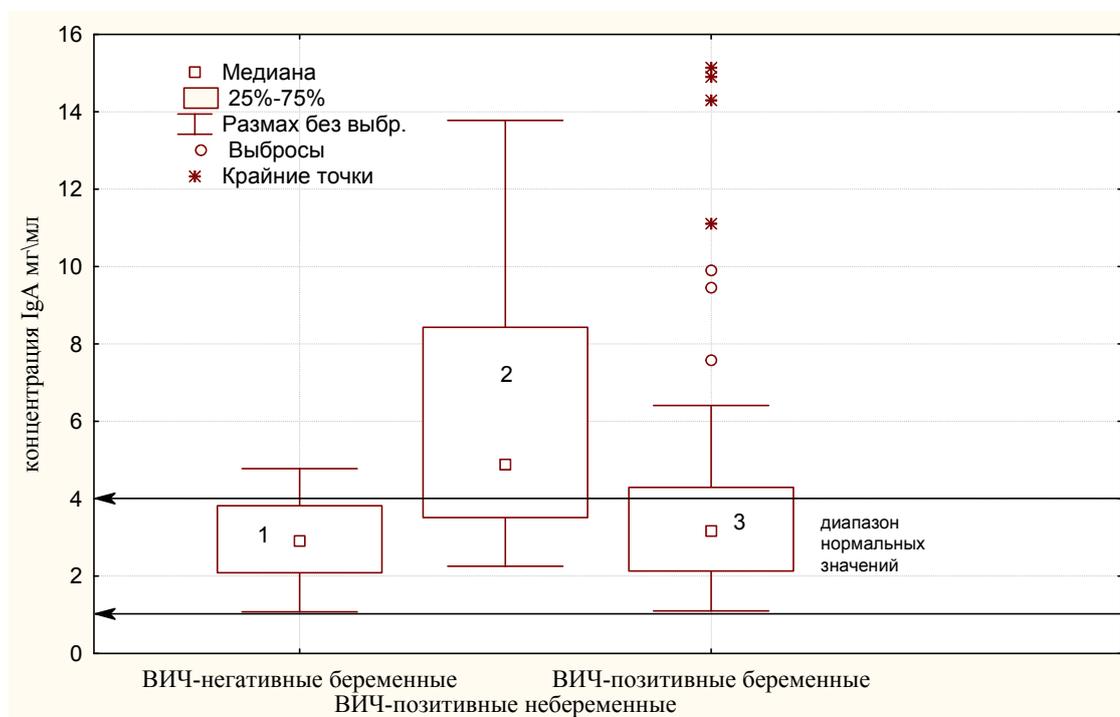
$N=12,62$ ;  $p=0,001$ ;  $Z_{1,2}=2,94$ ;  $p=0,003$ ;  $Z_{2,3}=3,22$ ;  $p=0,001$

**Рисунок 2.3 - Содержание IgM в сыворотке крови**

У беременных с различными клиническими стадиями ВИЧ-инфекции не выявлены статистически значимые отличия в содержании иммуноглобулина M в сыворотках крови. Однако беременные со II и III стадией заболевания имеют более низкий уровень IgM по сравнению с небеременными, имеющими те же стадии заболевания ( $Z=2,11$ ;  $p=0,034$  при II стадии,  $Z=2,07$ ;  $p=0,037$  при III стадии заболевания). Выявлена отрицательная корреляционная связь между количеством IgM и частотой острых респираторных вирусных инфекций во время беременности ( $r_s=-0,32$ ;  $p=0,006$ ). У женщин коинфицированных вирусом гепатита C происходит дополнительная стимуляция В-клеточного звена

иммунитета, что подтверждается наличием положительной корреляционной связи между уровнем IgM и частотой хронического вирусного гепатита С ( $r_s=0,39$ ;  $p<0,001$ ).

По содержанию IgA группы статистически значимо различаются ( $N=18,78$ ;  $p<0,001$ ). Наибольшая концентрация IgA в сыворотке крови отмечена в группе небеременных ВИЧ-инфицированных женщин. У беременных не выявлена статистическая связь ВИЧ-инфекции с содержанием в крови IgA (рисунок 2.4). При ВИЧ-инфекции также не выявлена статистическая связь содержания IgA в крови с различными клиническими стадиями заболевания. Беременные со II и III стадией заболевания имеют более низкий уровень сывороточного IgA по сравнению с небеременными тех же стадий ( $Z=2,51$ ;  $p=0,010$  при II стадии,  $Z=1,79$ ;  $p=0,072$  при III стадии).



$N=18,78$ ;  $p<0,001$ ;  $Z_{1,2}=4,32$ ;  $p<0,001$ ;  $Z_{2,3}=3,41$ ;  $p<0,001$

**Рисунок 2.4- Содержание IgA в сыворотке крови**

Материнские иммуноглобулины при трансплацентарном переходе защищают плод в периоде гестации и новорожденного в течение первых месяцев жизни. Переход иммуноглобулинов к плоду начинается во второй половине беременности после завершения формирования плаценты и достигает максимума в третьем триместре беременности (Шмагель К.В., 2003; Saji F., 1999; Simister N.E., 2003). Перенос IgG обеспечивается клетками синцитиотрофобласта, эндотелиальными клетками сосудов плода, клетками

Гофбауэра путем трансцитоза. При патологии фетоплацентарного комплекса нарушается рецепторная функция клеток и снижается трансплацентарный перенос IgG.

IgG обладают высокой специфичностью, активно участвуют в иммунном ответе и регулируют его. Увеличение концентрации IgG наблюдается при острых и хронических бактериальных, грибковых и паразитарных инфекциях (Кишкун А.А., 2006). Антитела IgM формируют пул естественных антител и определяются в организме еще до встречи с антигеном. Гипериммуноглобулинемия М – признак нарушения иммунорегуляторной функции Т-лимфоцитов-хелперов, так как они участвуют в передаче стимулирующего сигнала В-лимфоцитам (Дранник Г.Н., 2003). Так как эти антитела появляются на первом этапе иммунного ответа они играют важную защитную роль на ранних стадиях инфекции. Снижение их уровня у ВИЧ-инфицированных беременных по сравнению с ВИЧ-инфицированными небеременными тех же клинических стадий свидетельствует о недостаточности гуморального звена иммунитета у этих женщин.

Сывороточный IgA обезвреживает микробы и токсины, циркулирующие в крови, активизирует комплемент. Снижение уровня свидетельствует об истощении иммунной системы, усилении катаболизма IgA, адсорбции его на иммунных комплексах (Дранник Г.Н., 2003; Кишкун А.А., 2006).

Исследованные нами концентрации антител в крови у ВИЧ-инфицированных вне и во время беременности, а также у беременных без ВИЧ показали следующее:

1. Беременность при ВИЧ-инфекции связана с изменениями содержания иммуноглобулинов класса G, M, A в сыворотке крови, что подтверждено увеличением доли пациентов с повышенными и сильно повышенными концентрациями иммуноглобулинов в группах ВИЧ-инфицированных женщин; изменениями концентрации иммуноглобулина класса G в динамике беременности ( $T=11,0$ ;  $Z=3,5$ ;  $p<0,001$ ).
2. При нормально протекающей беременности выявлено увеличение концентрации IgM в сыворотке крови, что можно объяснить усилением функций врожденного (естественного) иммунитета в ответ на снижение приобретенного (адаптивного) иммунитета под влиянием беременности.
3. Беременные с ВИЧ-инфекцией имеют меньшее содержание иммуноглобулинов классов G, M, A по сравнению с ВИЧ-инфицированными небеременными при одинаковых стадиях заболевания ( $Z=4,22$ ;  $p<0,001$  для IgG;  $Z=3,22$ ;  $p=0,001$  для IgM;  $Z=3,41$ ;  $p<0,001$  для IgA), что свидетельствует о снижении функции гуморального звена иммунитета у данных женщин.
4. Наиболее выраженные изменения в концентрации IgM и IgA выявлены у ВИЧ-инфицированных беременных со II и III стадией заболевания.

Уменьшение концентрации IgM у ВИЧ-инфицированных беременных по сравнению с небеременными ( $Z=3,22$ ;  $p=0,001$ ) нарушает первичный ответ на инфекцию, способствует возникновению инфекционных осложнений беременности ( $r_s=-0,32$ ;  $p=0,006$ ).

5. Увеличение концентрации IgG перед родоразрешением связано с развитием послеродовых осложнений ( $r_s=0,44$ ;  $p=0,0003$ ), шансы возникновения которых при III и IV стадии выше, чем при I стадии (ОШ=13,64; 95%ДИ 1,41-66,9;  $\chi^2=5,14$ ;  $p=0,023$ ). Наличие бактериальных, грибковых, паразитарных агентов вызывает ответную реакцию со стороны иммунной системы матери, которая может не проявляться клинически. После родоразрешения происходит манифестация заболевания.

6. Сочетание ВИЧ-инфекции и беременности ухудшает функцию гуморального звена иммунитета, что в сочетании с изменениями клеточного иммунитета приведет к прогрессии заболевания, возникновению сопутствующих оппортунистических заболеваний.

### **Оппортунистические и сопутствующие инфекции у ВИЧ-инфицированных беременных**

ВИЧ-инфекция включает спектр синдромов, ассоциированных и индикаторных болезней. Прогрессирующая недостаточность иммунитета сопровождается развитием оппортунистических инфекций и неоплазий, что при отсутствии эффективной антивирусной терапии приводит к фатальному исходу в течение 10-12 лет. Во время беременности у ВИЧ-инфицированной пациентки значительно повышается риск клинической манифестации оппортунистических инфекций, что способствует перинатальному инфицированию плода и новорожденного, развитию заболеваний, обусловленных вирусной инфекцией. Наличие ЦМВ-инфекции ассоциировано с угнетением противовирусного иммунитета и быстрым прогрессированием ВИЧ-инфекции (Darwich L., 2008). Коинфицирование ЦМВ широко распространено в среде ВИЧ-позитивных людей, среди принимающих парентеральные наркотики инфицированными являются до 80% (Бобкова М.Р., 1998). Врожденная цитомегаловирусная инфекция новорожденного служит основной причиной врожденных пороков развития ЦНС, задержки психического и умственного развития у детей раннего возраста, не имеющих хромосомных нарушений (Баранова И.П., 2008). Частота внутриутробного заражения плода цитомегаловирусом колеблется от 0,3 до 3%, причем трансплацентарная передача ЦМВ выше у ВИЧ-экспонированных детей и составляет от 4,2 до 6,5%. ДНК ЦМВ выявлена в крови у 9,2 % ВИЧ-инфицированных беременных, причем частота позитивных исследований возрастала с прогрессированием беременности, что может служить

подтверждением активации ЦМВ-инфекции с течением беременности. Факт трансплацентарного инфицирования ЦМВ был доказан в 8,5% случаев, инфицирование было сопряжено с самопроизвольным досрочным прерыванием беременности, гибелью плодов и живорождением (Шахгильдян В.И., 2005). Учитывая изложенные факты, можно предположить, что ЦМВ является фактором риска передачи ВИЧ от матери к ребенку.

Вирус простого герпеса и вирус Эпштейна-Барр способны проникать через плаценту и инфицировать плод до 70% случаев, что проявляется досрочным прерыванием беременности, мертворождением, генерализованной инфекцией плода, поражением его органов и тканей, аномалиями развития плода (Занько С.Н., 2000; Арестова И.М., 2003; Жаворонок С.В., 2004; Барановская Е.И., 2001). Первичная ЭБВ-инфекция проявляется поражением сердца, печени и глаз (Avgil M., 2008; Давидович Г.М., 2007).

Перинатально приобретенная от матери герпетическая инфекция сопряжена с высокой заболеваемостью и смертностью новорожденных, инвалидизацией детей, что в случае генерализованных форм носит крайне неблагоприятный прогностический характер. У ВИЧ-позитивных беременных не было выявлено достоверных различий в частоте обнаружения ВПГ 2 типа в зависимости от перинатальной трансмиссии ВИЧ (Chen K.T., 2008). Однако клинические испытания противогерпетических препаратов показали эффективность подавления репликации вируса иммунодефицита, особенно при длительном их применении (Nagot N., 2007; Папуашвили М.Н., 2004) и снижение риска заражения ВИЧ (Watson-Jones D., 2008), что свидетельствует в пользу провокационного эффекта герпесвирусов на естественное течение ВИЧ-инфекции.

Повреждения плода могут быть обусловлены токсоплазменной инфекцией (Ornoy A., 2006). Экспериментальное заражение беременных животных *T. gondii* и последующее исследование их плацент обнаружило присутствие в плаценте ДНК паразитов, однако сероконверсия снижала риск инфицирования эмбрионов (Barbosa V.F., 2007). При ВИЧ-инфекции риск развития церебрального токсоплазмоза высок при содержании CD4+ лимфоцитов менее 100/мкл (Ермак Т.Н., 2001). При токсоплазменном поражении головного мозга количество лимфоцитов CD4+ менее 50/мкл наблюдалось у 78% пациентов, от 50 до 100 кл. – у 17%, более 200 – у 5%. Специфические антитела Ig G методом ИФА обнаруживаются в крови у 94% больных токсоплазмозом, Ig M – в 8% (Перегудова А.Б., 2007).

Трихомонады могут передаваться перинатально от инфицированной матери ребенку, трихомониаз и бактериальный вагиноз служат кофакторами ВИЧ-трансмиссии (Lewis D.A., 2005; Нау Р., 2005; Таха Т.Е., 1999), имеются

данные об индукции экспрессии ВИЧ-1 у женщин при бактериальном вагинозе (Шмид Дж., 2001).

Хронический кандидозный вагинит нередко предшествует кандидозу рта и может быть первым свидетельством нарушений в иммунной системе. Вульвовагинальный кандидоз является независимым прогностическим фактором риска развития клинических проявлений СПИДа, который развивается в среднем в течение двух ближайших лет (Папуашвили М.Н., 2002). Наличие манифестной кандидозной и ЦМВ-инфекции ассоциировано со значительным снижением числа CD4+ лимфоцитов (Кравченко А.В., 1999).

Маркеры перенесенного или активного сифилиса обнаруживаются у 8,6-19,8% инфицированных ВИЧ пациентов (Бобкова М.Р., 1998), атипичное клиническое его течение ассоциировано с внутривенной наркоманией (Панкратов В.Г., 2003). Наличие конкурентного сифилиса при ВИЧ-инфекции ассоциировано со 100%-ной перинатальной передачей ВИЧ, ранее леченного сифилиса – с 20%-ной, при этом первичный сифилис во время беременности приводит к перинатальной передаче сифилитической инфекции (Lee M.-J., 1998).

Коинфицирование ВИЧ и вирусами парентеральных гепатитов широко распространено ввиду единых путей передачи (Santiago-Munoz P., 2005; Balasubramanian A., 2003, Бобкова М.Р., 1998; Борискин И.В., 2005). Наличие коинфекции вирусами гепатитов прогностически неблагоприятно ввиду схожего с ВИЧ-инфекцией патогенеза. ВИЧ и ВГС являются наиболее распространенными ослабляющими иммунную систему вирусными инфекциями (Папуашвили М.Н., 2002; Бобкова М.Р., 2002).

Перинатальные аспекты коинфекции ВИЧ и ВГС заключаются во взаимном потенцировании передачи вирусов от матери к ребенку. Вирусная нагрузка ВГС в условиях отсутствия специфической противовирусной терапии во время беременности удваивается к концу III триместра по сравнению с I, что даже при отсутствии ВИЧ приводит к трансмиссии плоду вируса гепатита С в 5% случаев (Paternoster D.M., 2001, Кистенева Л.Б., 2009), а при сочетании гепатита с ВИЧ-инфекцией частота передачи ВГС возрастает в 3 раза (Rappalardo V.L., 2003; Thorne C., 2005). Сопутствующие парентеральные вирусные гепатиты способствуют прогрессированию ВИЧ-инфекции (England K., 2006), что связано с влиянием вирусов гепатита на состояние иммунной системы, подтверждением чему служит уменьшение содержания CD4+ лимфоцитов при выявлении маркеров ВГС (Горленко А.В., 2005).

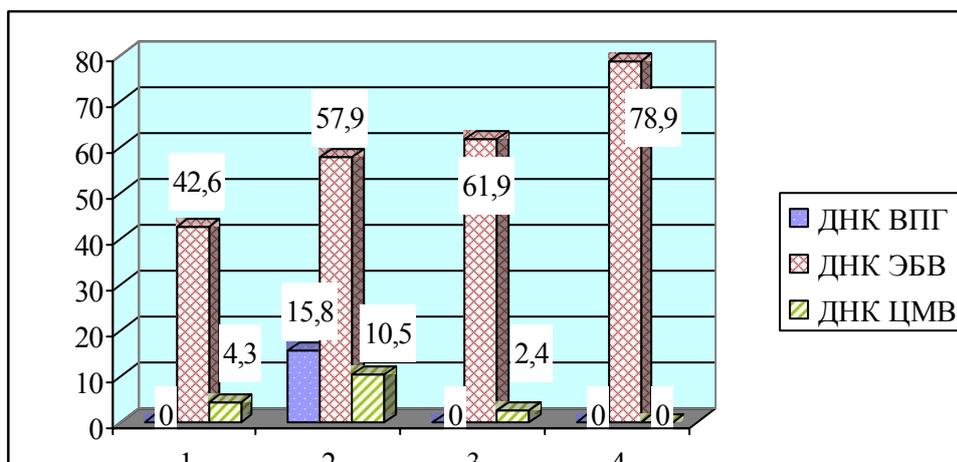
Вирус гепатита В при хроническом течении заболевания передается от матери к плоду с частотой 10-15%, которая возрастает до 80-95% при наличии в крови HBsAg/HBeAg (Seow H.-F., 1999), а также при сопутствующей ВИЧ-инфекции (Fernandes S.J., 2008).

Наиболее распространенными инфекционно-обусловленными заболеваниями ВИЧ-позитивных пациентов являются поражения органов дыхания, которые диагностируют у 13,1% больных с числом CD4-клеток более 500/мкл, у 30,4% – при числе от 500 до 200 кл/мкл и у 56,5% –при числе менее 200 кл/мкл (Ермак Т.Н., 2008; Пархоменко Ю.Г., 2008). Легочная патология обусловлена бактериальной инфекцией (42,9%), туберкулезом (40,4%) манифестной цитомегаловирусной инфекцией (6,6%) пневмоцистами (4,3%), токсоплазмой (0,5%), вирусом простого герпеса (0,2%), кандидами (0,08%) (Васильева Т.Е., 2007; Рахманова А.Г., 2003). Анализ аутопсий умерших ВИЧ-инфицированных людей показывает, что ведущее место в структуре причин смертности занимают туберкулез, ЦМВ-инфекция, бактериальная пневмония, бактериальный эндокардит и токсоплазмоз, при частой сочетанной тяжелой инфекционной патологии. (Пархоменко Ю.Г., 2003).

С целью изучения влияния беременности на течение ВИЧ-инфекции нами было проведено исследование частоты выявления маркеров оппортунистических и сопутствующих инфекций у ВИЧ-инфицированных женщин во время беременности (n=82) и вне беременности (n=65) сопоставимых по возрасту и длительности заболевания. Все пациентки были лабораторно обследованы для диагностики токсоплазмоза, герпесвирусной инфекции, парентеральных гепатитов, кандидоза орофарингеального и генитального. Беременные и небеременные женщины были разделены на подгруппы в зависимости от способа инфицирования ВИЧ –полового или инъекционного, и составили соответственно 59, 23, 46 и 19 человек.

При диагностике герпетических инфекций использованы наборы реагентов для выявления ДНК вируса простого герпеса I и II типов (ВПГ I, II), цитомегаловируса (ЦМВ), Эпштейна-Барр вируса (ЭБВ) в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с электрофоретической детекцией продуктов амплификации в агарозном геле «АмплиСенс HSV I, II», «АмплиСенс CMV» и «АмплиСенс EBV» производства ФГУН «Центральный Научно-Исследовательский Институт Эпидемиологии» Роспотребнадзора (Россия).

Результаты обследования женщин методом ПЦР на ДНК герпесвирусов представлены на рисунке 2.3.



Примечания:

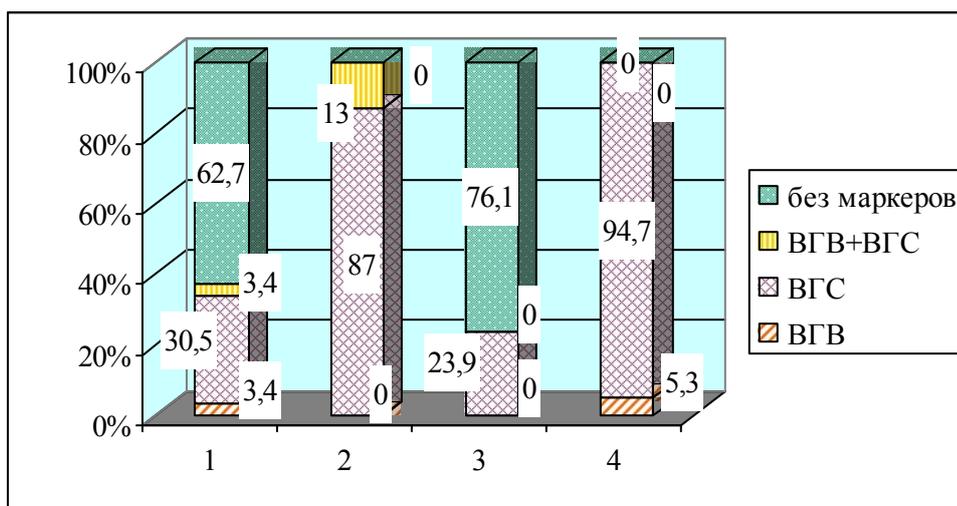
- 1 – беременные, инфицированные половым путем;
- 2 – беременные, инфицированные инъекционным путем;
- 3 – не беременные, инфицированные половым путем;
- 4 – не беременные, инфицированные инъекционным путем.

**Рисунок 2.3 – Доля ВИЧ-инфицированных пациенток с выделенной из крови ДНК герпесвирусов в зависимости наличия беременности и способа инфицирования**

ДНК вируса Эпштейна-Барр у не беременных женщин выявляли чаще ( $67,21 \pm 6,01\%$ ) при сравнении с беременными ( $46,97 \pm 6,14\%$ ;  $\chi^2=4,13$ ,  $p=0,042$ ). ДНК вируса простого герпеса была выделена только в крови наркозависимых беременных, у них же была самая высокая частота обнаружения ДНК цитомегаловируса. У беременных полового пути заражения оба случая выявления ЦМВ сочетались с ЭБВ, при инъекционном способе приобретения ВИЧ выявлено по 1 случаю сочетания ВПГ+ЭБВ, ЦМВ+ЭБВ, ВПГ+ЭБВ+ЦМВ. У небеременных ВИЧ-инфицированных выявлен только один случай коинфицирования герпесвирусами в сочетании ЭБВ+ЦМВ.

Парентеральные вирусные гепатиты диагностировали с помощью определения антител и антигенов вирусов с использованием наборов реагентов для иммуноферментного выявления HBs-антигена вируса гепатита В «HBs-антиген-ИФА-БЕСТ», иммуноглобулинов класса М к вирусу гепатита С «РекомбиБест анти-ВГС-IgM» производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) и наборов реактивов для иммуноферментного определения поверхностного антигена вируса гепатита В и антител к вирусу гепатита С в сыворотке и плазме крови человека «ИФА-ГЕП-В» и «ИФА-ГЕП-С» производства УП «Хозрасчетное опытное производство биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси» (Беларусь), тест-систем иммуноферментных для определения HBsAg с чувствительностью 0,1 нг/мл и подтверждающая выявление антител к вирусу гепатита С (анти-НСV спектр) производства УО «Гомельский государственный медицинский университет» (Беларусь).

Результаты обследования женщин на маркеры парентеральных вирусных гепатитов в зависимости от наличия беременности и способа инфицирования ВИЧ продемонстрированы на рисунке 2.4.



Примечания:

- 1 – беременные, инфицированные половым путем;
- 2 – беременные, инфицированные инъекционным путем;
- 3 – не беременные, инфицированные половым путем;
- 4 – не беременные, инфицированные инъекционным путем.

**Рисунок 2.4 – Доля ВИЧ-инфицированных пациенток с выявленными маркерами парентеральных вирусных гепатитов в зависимости наличия беременности и способа инфицирования**

Вирусный гепатит С характерен для инъекционного способа инфицирования вирусом иммунодефицита человека. Все наркозависимые ВИЧ-инфицированные беременные коинфицированы ВГС, из них 13% дополнительно инфицированы ВГВ. Риск инфицирования вирусами парентеральных гепатитов у наркозависимых статистически значимо выше (OR=15,19, 95% CI 4,0-57,65,  $p < 0,001$ ).

Диагностика токсоплазмоза осуществлялась методом ИФА наборами реагентов для определения иммуноглобулинов класса М и G к *Toxoplasma gondii* «Векто-Токсо-IgG», «Векто-Токсо-IgM» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Орофарингеальный кандидоз диагностировали, используя полуколичественный метод по Голда. Сухим стерильным ватным тампоном забирались слизь из горла и производился посев на чашку Петри со средой Никерсона, инкубировался 72 ч при температуре 37°C в термостате ТС-80М-2 (РФ). Учет обсемененности производился по числу колоний ( $10^n$ ) в каждом расसेве.

Доли пациенток с выявленными в крови антителами IgG к токсоплазме и диагностированным кандидозом ротоглотки были сопоставимы не зависимо от беременности и способа инфицирования ВИЧ (таблица 2.11). В одном случае у беременной женщины были обнаружены Ig M к токсоплазме. Среди

небеременных было больше ( $\chi^2=4,97$ ,  $p=0,026$ ) женщин с высоким уровнем обсемененности ротоглотки кандидами (1 млн. КОЕ/мл) – 9 (39,13±10,17%) против 4 (12,9±6,02%) беременных из числа женщин с бактериологически подтвержденным кандидозом орофарингеальной области.

Для всех беременных пациенток применялся бактериоскопический метод с целью диагностики вульвовагинального кандидоза, трихомониаза, гарднереллеза, острой гонореи, вагинита. Производился забор отделяемого из влагалища, цервикального канала и уретры, производилась бактериоскопия нативных мазков. Оценивались характер флоры, степень воспалительных изменений и присутствие резидентной микрофлоры. Из числа ВИЧ-инфицированных беременных женщин выявлено 6 (7,32±2,88%) пациенток с бактериальным вагинозом, 9 (10,98±3,45%) больных трихомонозом, одна из которых имела сочетание трихомонадной и гонококковой инфекции. Серологические маркеры перенесенного сифилиса обнаружены у 4 (4,88±2,38%) беременных, двум пациенткам проведена превентивная терапия во время беременности.

Таблица 2.11 – Результаты обследования ВИЧ-инфицированных пациенток на токсоплазмоз и кандидоз ротоглотки в зависимости наличия беременности и способа инфицирования

Результат обследования	ВИЧ-инфицированные женщины			
	беременные		не беременные	
	половой путь инфицирования	инъекционный путь инфицирования	половой путь инфицирования	инъекционный путь инфицирования
В крови IgG к токсоплазме	n=18 (38,3±7,09%)	n=9 (50,0±11,79%)	n=15 (37,5±7,65%)	n=9 (50,0±11,79%)
Выявлены кандиды	n=24 (54,55±7,51%)	n=7 (43,75±12,4%)	n=16 (40,0±7,75%)	n=7 (41,19±11,94%)

Обследование на хламидийную и микоплазменную инфекцию не входит в перечень обязательных исследований во время беременности, поэтому лишь 10 женщин были обследованы, из них у 3 (30,0±14,49%) была диагностирована хламидийная инфекция.

Таким образом, у ВИЧ-позитивных женщин генетический материал Эпштейн-Барр вируса выявлялся наиболее часто по сравнению с другими герпевирусами ( $p\leq 0,007$ ), причем в 1,3 раза чаще при сравнении женщин инъекционного пути заражения с половым, небеременных – с беременными

( $p=0,042$ ). Среди беременных-наркоманок наблюдалась наибольшая частота выделения вируса простого герпеса (15,8%) и цитомегаловируса (10,5%).

Наркомания сопряжена со 100% инфицированием вирусами парентеральных гепатитов, группа наркоманок статистически отличается от группы полового пути заражения по частоте коинфицирования вирусом гепатита С ( $p<0,001$ ).

Беременность приводит к увеличению доли пациенток с грибковыми инфекциями, однако уровень обсемененности ротоглотки ниже по сравнению с отсутствием беременности ( $p=0,026$ ).

### **Коинфицирование ВИЧ-положительных беременных и перинатальная ВИЧ-трансмиссия**

Для определения роли коинфицирования матерей в развитии осложнений беременности и передаче ВИЧ ребенку обследованы 77 пар мать-дитя при известном статусе детей: 5 ВИЧ-положительны, 72 – ВИЧ-негативны.

Маркеры оппортунистических и сопутствующих инфекций в зависимости от ВИЧ-статуса детей представлены в таблице 2.12.

Таблица 2.12 – Маркеры оппортунистических и сопутствующих инфекций у женщин, родивших ВИЧ-негативных и ВИЧ-положительных детей

Маркер	Статус детей					
	ВИЧ-негативный (n=72)			ВИЧ-положительный (n=5)		
	N	n	P±Sp, %	N	n	P±Sp, %
T.gondii	56	25	44,64±6,64	5	2	40,0±21,9
ВПГ	60	3	5,0±2,81	5	0	0
ЭБВ	60	26	43,33±6,4	5	4	80,0±17,89
ЦМВ	60	4	6,67±3,22	5	0	0
ВГВ	72	7	9,72±3,49	5	0	0
ВГС	72	36	50,0±5,89	5	4	80,0±17,89
ОФК	53	26	49,06±6,87	5	3	60,0±21,9

Генетический материал ВПГ, ЦМВ и антитела к ВГВ выявлены только у матерей, родивших ВИЧ-негативных детей. Генетический материал ЭБВ выявлялся в 1,9 раз чаще у матерей ВИЧ-положительных детей по сравнению с матерями ВИЧ-негативных. Матери, инфицировавшие своих детей, в 1,6 раз чаще болели хроническим вирусным гепатитом С.

Выявлены клинические особенности коинфицированных беременных. Так у женщин, коинфицированных цитомегаловирусом, в первой половине беременности различались статистически уровни билирубина –  $23,65±20,04$

мкмоль/л, АсАТ –  $60,15 \pm 37,42$  ЕД/л и мочевины –  $5,0 \pm 0,71$  ммоль/л, по сравнению с неинфицированными ЦМВ –  $13,08 \pm 5,07$  мкмоль/л ( $t=3,03$ ,  $p=0,0037$ ),  $28,75 \pm 21,36$  ЕД/л ( $t=2,68$ ,  $p=0,0098$ ) и  $3,6 \pm 1,18$  ммоль/л ( $t=2,31$ ,  $p=0,0247$ ) соответственно. Цитомегаловирус является гепатотропным вирусом, способен поражать печень, подтверждением чего могут быть выявленные биохимические особенности.

Коинфицирование матерей ЭБВ влияло на уровень тромбоцитов в третьем триместре беременности –  $198,04 \pm 64,14 \times 10^9$ /л против  $230,18 \pm 44,15 \times 10^9$ /л ( $t=2,22$ ,  $p=0,031$ ). Вирус Эпштейн-Барр, являясь лимфотропным, способен поражать и персистировать в селезенке, печени, влияя на активность образования тромбоцитов и их разрушения.

Развитие синдрома задержки роста плода и его степень тесно ассоциировано с обнаружением у беременных генетического материала герпесвирусов в крови, как отдельно друг от друга ( $\gamma_{ВПГ}=0,69$ ,  $\gamma_{ЭБВ}=0,5$ ,  $\gamma_{ЦМВ}=0,66$ ,  $p<0,02$ ) так и при сочетании ( $\gamma=0,32$ ,  $p=0,009$ ). При активной герпесвирусной инфекции СЗРП диагностирован у 13 ( $41,94 \pm 8,86\%$ ) пациенток против 4 ( $11,76 \pm 5,53\%$ ,  $p=0,006$ ). Уровень перинатальной трансмиссии ВИЧ был в 4 раза выше у женщин с обнаруженным генетическим материалом герпесвирусов –  $12,09 \pm 6,02\%$  и  $2,94 \pm 2,90\%$ .

У беременных коинфицированных ВГС к родам снижается количество тромбоцитов –  $204,35 \pm 56,03 \times 10^9$ /л против  $232,84 \pm 56,05 \times 10^9$ /л у неинфицированных ВГС ВИЧ-позитивных беременных ( $t=2,04$ ,  $p=0,045$ ), что прогностически неблагоприятно в плане возникновения геморрагических осложнений в родах и в послеродовом периоде. Среди женщин с гепатитом С и тромбоцитопенией перинатальная передача ВИЧ составила  $25,0 \pm 15,31\%$ , у женщин с гепатитом С и нормальным уровнем тромбоцитов –  $4,17 \pm 4,08\%$ ; в группе беременных без гепатита С и тромбоцитопении случаев передачи ВИЧ от матери ребенку не было. Закономерно у беременных с гепатитом С отмечен повышенный уровень билирубина, который составил  $13,65 \pm 11,72$  мкмоль/мл против  $8,93 \pm 3,91$  мкмоль/мл у неинфицированных ВГС женщин ( $t=2,13$ ,  $p=0,037$ ).

У иммунологически обследованных беременных выявлены статистически значимые различия содержания CD4+ лимфоцитов в зависимости от коинфицирования вирусом гепатита В: у коинфицированных –  $733,9 \pm 194,7$  кл/мкл против неинфицированных ВГВ –  $431,4 \pm 186,7$  ( $p=0,003$ ). Для установления связи других инфекционных факторов с иммунологическими особенностями ВИЧ-позитивных беременных вычислены доли коинфицированных пациенток при уровне CD4+ лимфоцитов более и менее 500/мкл, что представлено в таблице 2.13.

Таблица 2.13 – Доли пациенток с маркерами оппортунистических и сопутствующих инфекций у ВИЧ-инфицированных беременных в зависимости от числа CD4+ лимфоцитов

Возбудитель	Содержание CD4+ лимфоцитов, кл/мкл				Критерий и уровень значимости
	более 500		менее 500		
	n/N	P±Sp, %	n/N	P±Sp, %	
T.gondii	6/15	40,0±12,65	8/26	30,77±9,05	$\chi^2=0,36$ , p=0,55
ВПГ	0/15	0	2/28	7,14±4,87	p=0,29
ЭБВ	5/15	33,33±12,17	16/28	57,14±9,35	$\chi^2=2,22$ , p=0,14
ЦМВ	0/15	0	2/28	7,14±4,87	p=0,29
ВГВ	4/19	21,05±9,35	0/28	0	p=0,02
ВГС	7/19	36,84±11,07	15/28	53,57±9,42	$\chi^2=1,27$ , p=0,26
ОФК	6/14	42,86±13,23	15/27	55,56±9,56	$\chi^2=0,6$ , p=0,44

Ввиду небольшого количества наблюдений не получено статистически значимых различий, но при меньшем количестве CD4+ лимфоцитов выявлена тенденция к возрастанию частоты диагностики маркеров ВПГ и ЦМВ в 7 раз, ЭБВ в 1,7 раз, ВГС 1,5 раза чаще, орофарингеального кандидоза в 1,3 раза.

Таким образом, в качестве прогностических критериев перинатального инфицирования ВИЧ можно рассматривать коинфицирование матери герпесвирусами, ВГС, особенно в сочетании с тромбоцитопенией. Коинфицирование ВИЧ-позитивных женщин другими вирусами приводит к нарушению функции печени, кроветворения, что способствует осложненному течению беременности, родов, послеродового периода. Активация герпесвирусной инфекции способствует задержке роста ( $p<0,02$ ).

### **3. КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ПЕРЕДАЧА ВИЧ**

#### **Осложнения беременности и сопутствующие заболевания при ВИЧ-инфекции**

Взаимное отягчающее влияние ВИЧ-инфекции и беременности при развитии осложнений в периоде гестации может способствовать возрастанию риска перинатальной трансмиссии ВИЧ, о чем в литературных источниках приводятся неоднородные данные. Одними исследованиями показано, что течение беременности у ВИЧ-позитивных женщин не соотносится с большей частотой возникновения осложнений (Burns D.N., 1998). По другим данным при ВИЧ-инфекции повышена вероятность аборт, преждевременных родов (Тропынина О.В., 2003), мертворождаемости (Carneiro M., 2001), низкой массы тела детей при рождении (Tuomala R.E., 2002), анемии (Lambert J.S., 2003; Eijk A.M., 2004), особенно при сочетании ВИЧ-инфекции с другими инфекционными заболеваниями (Muhangi L., 2007), низкой прибавкой массы тела за беременность (Villamor E., 2004).

Беременным с целью профилактики передачи ВИЧ плоду показан длительный прием антиретровирусных препаратов, что приводит к побочным лекарственным эффектам: увеличение активности печеночных трансаминаз, причем в большей степени при применении в схемах АРП ингибиторов протеаз (Lallemant M., 2000; Jourdain G., 2004; Tuomala R.E., 2002). У беременных с парентеральными вирусными гепатитами возрастает вероятность гепатотоксичности в связи с приемом антиретровирусных препаратов и требует коррекции схем их применения с учетом положительного влияния на транскрипцию вирусов парентеральных гепатитов (Sulkowski M.S., 2008).

Патология фетоплацентарной системы и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты у ВИЧ-инфицированных пациенток является следствием соматических заболеваний, сопутствующих инфекций, а так же патологических пристрастий (Shankaran S., 2007). Установлена более высокая частота эндометрита у ВИЧ-позитивных, особенно при числе CD4+ лимфоцитов менее 400 кл./мкл, однако его клиническое течение не имеет особенностей (Urbani G., 2001). Материнская смертность в большей степени обусловлена осложнениями, связанными непосредственно с ВИЧ/СПИДом (Carneiro M., 2001).

Нами изучено течение и исход беременности и родов у 222 ВИЧ-позитивных женщин, из которых в 41 случае у ребенка в последующем подтверждена ВИЧ-инфекция, в 181 случае установлен ВИЧ-негативный статус. Особенности течения беременности отражены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Течение беременности у ВИЧ-инфицированных женщин (n, P±Sp, %)

Осложнения беременности и сопутствующая патология	ВИЧ-статус рожденных детей			
	негативный (N=181)		позитивный (N=41)	
	n	P±Sp, %	n	P±Sp, %
Гестоз	27	14,9±2,7	7	17,1±5,9
Угрожающее невынашивание беременности	55	30,4±3,4	11	26,8±6,9
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	2	1,1±0,8	1	2,4±2,4
Вульвовагинальный кандидоз	48 (p=0,036)	26,5±3,3	5	12,2±5,1
Вагинит	110	60,8±3,6	22	53,7±7,8
Инфекции мочевыводящих путей	29 (p=0,045)	16,0±2,7	2	4,9±3,4
Анемия	106	58,6±3,7	25	61,0±7,7
Острые респираторные инфекции	48	26,5±3,3	6	14,6±5,5

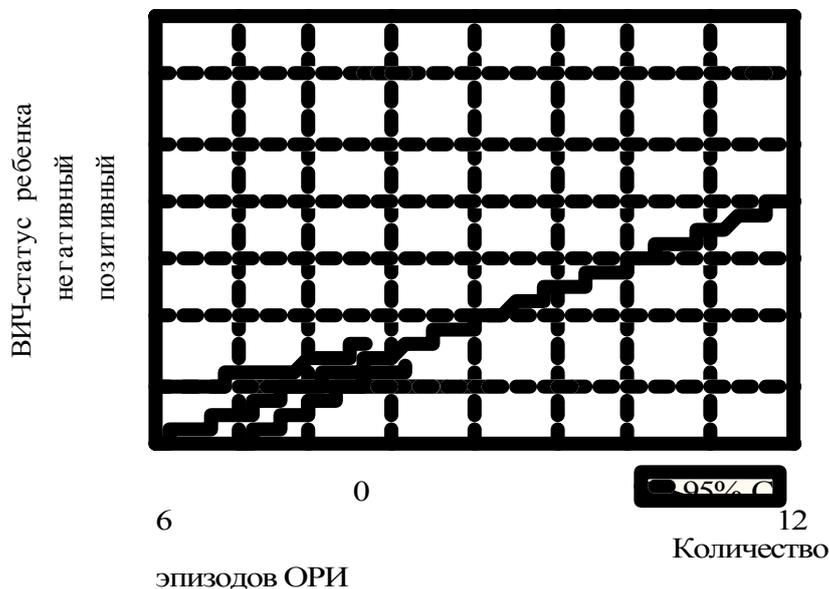
Примечание: \* - статистически значимые различия между родившими ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных детей

Из числа беременных с поздним гестозом перинатальная передача ВИЧ произошла у 20,7±6,9%, здоровые дети родились у 18,1±2,8% ВИЧ-инфицированных женщин, при угрожающем невынашивании доля инфицированных и неинфицированных детей составила 16,7±4,6% и 19,2±3,2%, при преждевременной отслойке плаценты – 33,3±27,3% и 18,3±2,6% соответственно. Приведенные величины показывают, что акушерские осложнения беременности самостоятельно не оказывают значительного влияния на частоту перинатальной трансмиссии вируса.

Анемия в течение беременности увеличивала частоту инфицирования ребенка с 6,6±2,6% до 19,1±3,4% ( $\chi^2=6,97$ , p=0,008). С течением беременности возрастала доля пациенток с анемией от 21,7±5,3% в 1-м триместре до 58,2±5,6% во 2-м ( $\chi^2=18,66$ , p<0,001), но после лечебных мероприятий к сроку родов доля беременных с анемией уменьшилась до 22,8±4,7%. Сохраняющейся к сроку родов анемии способствовала поздняя первая явка в женскую консультацию - 44,4±11,7% встали на диспансерный учет по беременности позже 12 недель. Минимальная концентрация гемоглобина на протяжении всей беременности у женщин, родивших ВИЧ-негативных и ВИЧ-позитивных детей, составила 106,4±9,5 г/л и 102,4±9,0 г/л.

Перенесенная во время беременности острая респираторная инфекция (ОРИ) сопряжена с частотой перинатальной передачи ВИЧ 11,11±4,28% против 20,83±3,13% при отсутствии респираторных инфекций у матери. Выявлены

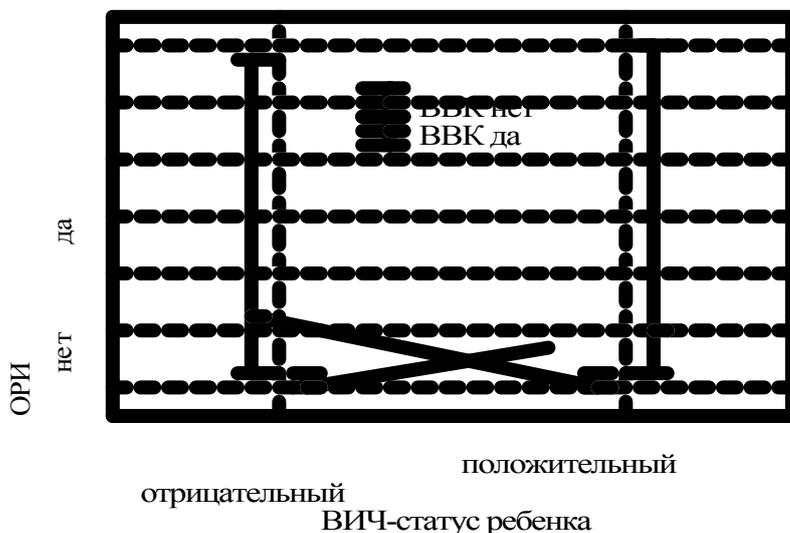
статистически значимые различия числа эпизодов ОРИ у беременной при положительном и отрицательном статусе ребенка ( $\beta=0,28$ ,  $p=0,016$ ), что продемонстрировано на рисунке 3.1.



**Рисунок 3.1 – Число эпизодов острой респираторной инфекции у ВИЧ-инфицированных беременных и ВИЧ-статус рожденных детей**

При оценке влияния совокупности факторов на вероятность передачи ВИЧ от матери плоду выявлено, что если мать перенесла за беременность по несколько эпизодов респираторных инфекций и кандидоза вульвовагинальной области, вероятность передачи ВИЧ возрастает, что демонстрирует рисунок 3.2.

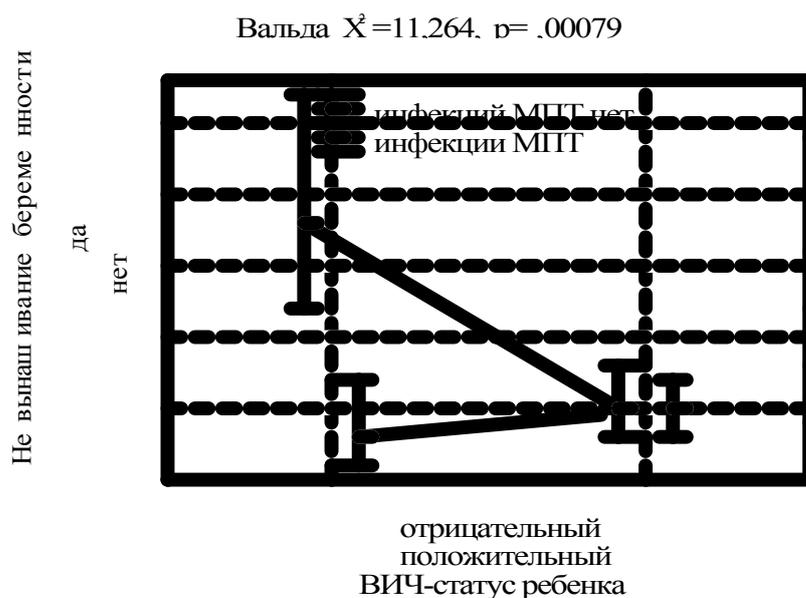
$$\chi^2 = 5.792, p = 0.0007$$



**Рисунок 3.2 – Взаимосвязь острой респираторной инфекции и вульвовагинального кандидоза ВИЧ-инфицированных беременных с ВИЧ-статусом детей**

Наличие взаимосвязи респираторных инфекций и кандидоза половых органов со статусом ребенка может свидетельствовать об особенностях иммунной системы, ее несостоятельности контролировать защиту от инфекционных процессов, в том числе вызываемых эндогенной микрофлорой и вирусами.

Увеличивает риск перинатальной передачи ВИЧ сочетание перенесенных инфекций мочеполового тракта (МПТ) при угрожающем прерывании настоящей беременности (OR 2,48, 95% CI 2,2-2,75, p=0,0008). Возможно, персистенция микроорганизмов в условиях иммунодепрессии приводит к преодолению ими и повреждению плацентарного барьера, что повышает риск трансплацентарной трансмиссии ВИЧ к плоду в антенатальном периоде (рисунок 3.3).



**Рисунок 3.3 – Взаимосвязь инфекций мочеполового тракта и невынашивания настоящей беременности с ВИЧ-статусом детей**

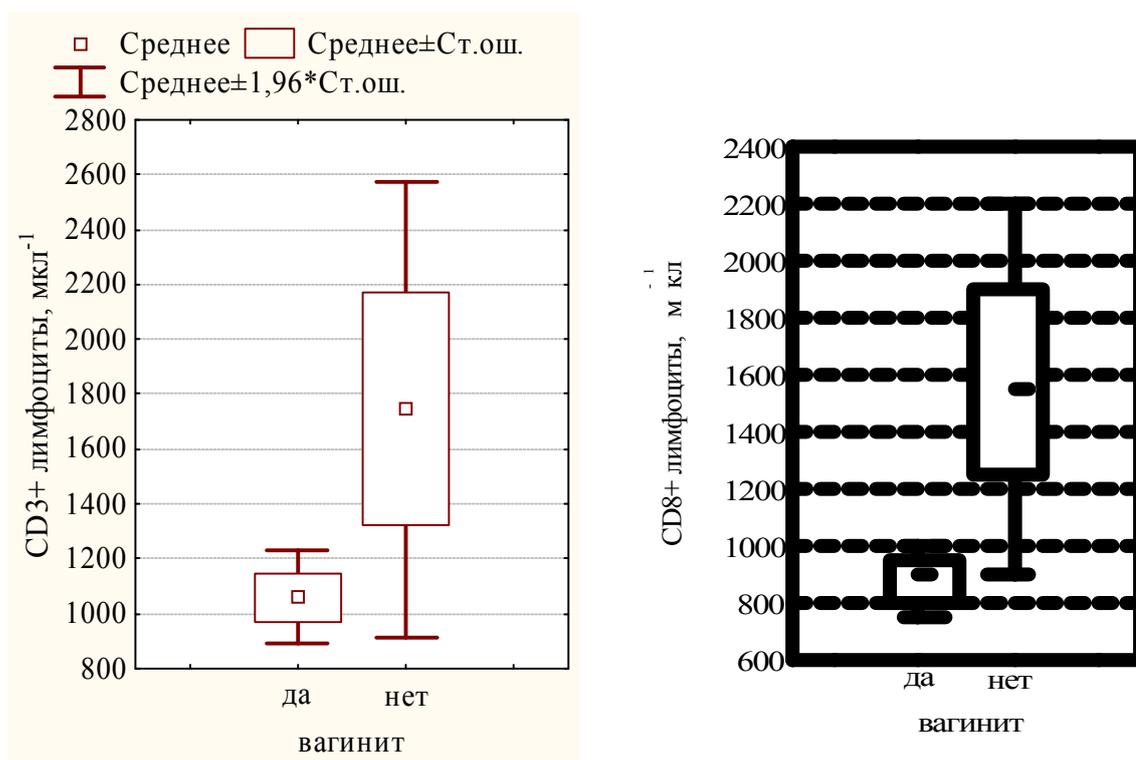
Приведенные результаты показывают, что наличие или отсутствие таких осложнений беременности, как гестоз, угрожающее невынашивание, преждевременная отслойка плаценты, не имеют самостоятельной связи с риском перинатальной ВИЧ-трансмиссии. Вместе с тем установлена связь передачи ВИЧ от матери ребенку со следующими факторами: сочетание острой респираторной инфекции и вульвовагинального кандидоза (p=0,00007), инфекции мочеполового тракта в сочетании с угрожающим невынашиванием

настоящей беременности ( $p=0,0008$ ), что может отражать особенности иммунной системы матери и являться одним из прогностических факторов передачи ВИЧ от матери ребенку.

### **Связь иммунологических и вирусологических показателей течения ВИЧ-инфекции с осложнениями беременности**

Для выявления связи осложнений беременности с характеристиками ВИЧ-инфекции обследовано иммунологически 47 пациенток, вирусологически – 37 ВИЧ-позитивных пациенток.

Статистической связи состояний и осложнений, сопровождавших беременность у ВИЧ-позитивных женщин, с уровнем CD4+ лимфоцитов выявлено не было. Различия обнаружены при исследовании уровня CD3+ и CD8+ лимфоцитов у женщин, болевших и не болевших в течение беременности вагинитом, что представлено на рисунке 3.4.



**Рисунок 3.4 – Уровень CD3+ и CD8+ лимфоцитов у ВИЧ-позитивных беременных болевших вагинитом**

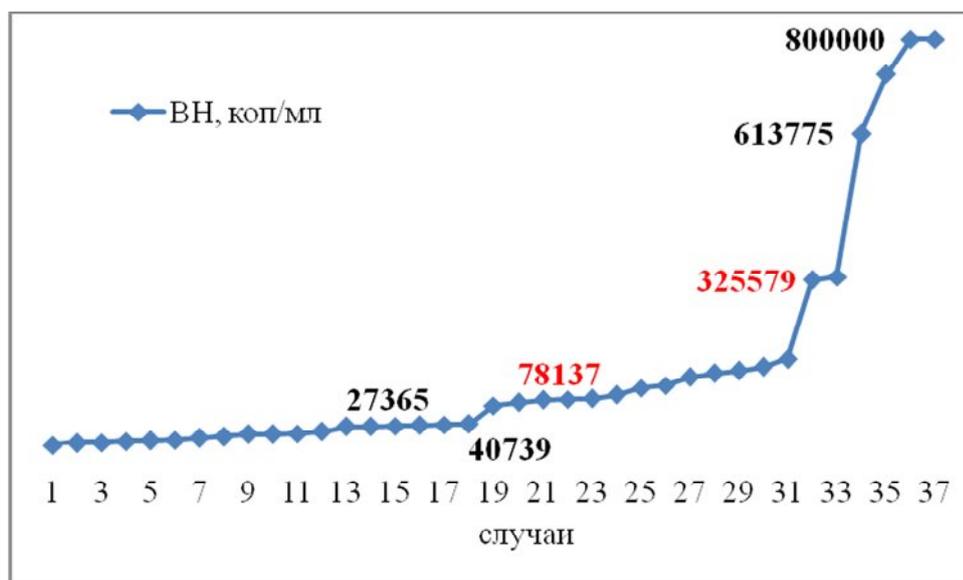
Обнаруженные статистически значимые различия числа CD3+ лимфоцитов:  $1059,0 \pm 535,6$  против  $1745,2 \pm 1118,9$  кл/мкл ( $t=2,57$ ,  $p=0,014$ ), и CD8+:  $883,0 \pm 371,7$  против  $1563,1 \pm 824,6$  ( $t=3,44$ ,  $p=0,0013$ ) при вагините во время беременности. У данных пациенток бактериологически и бактериоскопически выявлена условнопатогенная микрофлора во влагалище, из

чего может следовать вывод об этиологическом значении эндогенной микрофлоры влагалища в развитии вагинита при уменьшении содержания цитотоксических лимфоцитов. Воспаление слизистой оболочки родовых путей может одним из факторов интранатальной трансмиссии ВИЧ при естественных родах.

Статистически значимые различия числа CD4+ лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса выявлены в зависимости от гестоза. По нашим данным гестоз развивался у беременных с большим уровнем CD4+ лимфоцитов, который составил  $641,7 \pm 203,7$  кл/мкл против  $424,8 \pm 188,3$  кл/мкл при отсутствии гестоза ( $t=2,78$ ,  $p=0,0079$ ). Частота гестоза у ВИЧ-инфицированных женщин с содержанием CD4+ лимфоцитов менее 500/мкл составила 2 из 28 ( $7,14 \pm 4,87\%$ ) против 5 из 19 ( $26,32 \pm 10,1\%$ ) при содержании CD4+ лимфоцитов более 500/мкл. Иммунорегуляторный индекс у женщин с гестозом равен  $0,73 \pm 0,24$ , без гестоза –  $0,51 \pm 0,26$  ( $t=2,14$ ,  $p=0,0379$ ). Полученный результат свидетельствует в пользу гипотезы о значении иммунной системы в развитии гестоза, как реакции организма матери на генетически чужеродный плод.

В обследованной иммунологически группе женщин родилось 43 ВИЧ-негативных ребенка, 2 ВИЧ-позитивных. У 2 детей ВИЧ-статус не верифицирован из-за смерти детей в интранатальном и постнатальном периоде. Полученные иммунологические параметры женщин, родивших ВИЧ-негативных детей, следующие: CD4+лимфоциты  $471,06 \pm 204,84$  кл/мкл, CD3+лимфоциты  $1172,94 \pm 710,08$  кл/мкл, CD8+лимфоциты  $981,58 \pm 512,36$  кл/мкл, ИРИ –  $0,55 \pm 0,26$ . Две женщины, родившие ВИЧ-позитивных детей, имели следующие показатели: CD4+лимфоцитов 201,48 и 363,12 кл/мкл, CD3+ лимфоцитов – 1143,94 и 1559,28 кл/мкл, CD8+ лимфоцитов – 1192,09 и 1431,12 кл/мкл, ИРИ – 0,17 и 0,25. У двух пациенток, дети которых умерли при неустановленном ВИЧ-статусе, иммунологические показатели были следующие: CD4+лимфоцитов 197,4 и 467,4 кл/мкл, CD3+ лимфоцитов – 863,28 и 541,2 кл/мкл, CD8+ лимфоцитов 580,32 и 467,4 кл/мкл, ИРИ – 0,31 и 1,0. Два наблюдения перинатальной ВИЧ-трансмиссии из числа иммунологически обследованных пациенток не позволяют сделать статистически обоснованного вывода о роли клеточных иммунных факторов в передаче ВИЧ, однако математически выявлены различия ИРИ ( $Z_T=2,13$ ,  $p=0,033$ ).

У 4 матерей, родивших ВИЧ-позитивных детей, и 31, родивших ВИЧ-негативных, определена вирусная нагрузка (рисунок 3.5).



Примечание: черным шрифтом отмечены уровни ВН при реализованной ВИЧ-трансмиссии, красным – при смерти детей до установления ВИЧ-статуса.

### Рисунок 3.5 – Вирусная нагрузка у ВИЧ-положительных беременных и исходы для детей

Как видно из приведенного рисунка, вирусная нагрузка женщин, родивших ВИЧ-положительных детей, расположена в верхних  $\frac{3}{4}$  диапазона значений. Не отмечено ни одного случая передачи ВИЧ от матери ребенку при концентрации РНК ВИЧ менее 20 тыс. коп./мл. В диапазоне от 20 до 100 тыс. коп./мл РНК ВИЧ уровень перинатальной трансмиссии составил  $12,5 \pm 8,26\%$ , при уровне выше 100 тыс. коп./мл –  $15,38 \pm 10,0\%$ . При вирусной нагрузке более 100 тыс. коп./мл задержка роста плода выявлена в  $38,46 \pm 13,49\%$ .

Все женщины с установленной вирусной нагрузкой получали во время беременности антиретровирусную профилактику. При концентрации РНК ВИЧ более 20 тыс. коп./мл 29 пациенткам исследована лекарственная резистентность ВИЧ. У одной пациентки выявлена устойчивость ВИЧ к эфавиренцу и невирапину. У данной пациентки ВИЧ-инфекция установлена более 10 лет назад, во время настоящего исследования находилась в стадии преСПИДа с вирусной нагрузкой 800 тыс. коп./мл, с клиникой генерализованной лимфаденопатии, орофарингеальным ( $1\ 000$  тыс. КОЕ/мл) и персистирующим вульвовагинальным кандидозом, рецидивирующими респираторными инфекциями и длительным субфебрилитетом. Антиретровирусная профилактика в рассматриваемом случае проводилась с 37 недель беременности зидовудином из-за недисциплинированности пациентки и нерегулярном наблюдении в женской консультации. Настоящая беременность была третьей, две предыдущие беременности закончились родами и аборт до установления диагноза ВИЧ-инфекции. До настоящей беременности женщина

не принимала антиретровирусных препаратов, поэтому лекарственная резистентность вирусов не рассматривается как погрешности лечения, вероятно, пациентка являлась носителем резистентного штамма ВИЧ. Резистентность вирусов могла способствовать перинатальной передаче ВИЧ, что и подтвердилось в последующем, у ребенка диагностирована ВИЧ-инфекция.

Таким образом, мы установили, что вагинит у ВИЧ-позитивных беременных связан со снижением клеточной цитотоксичности ( $p \leq 0,014$ ), для развития гестоза характерным является снижение уровня лимфоцитов-хелперов и ИРИ ( $p \leq 0,038$ ). Статистически подтверждено, что предиктором перинатальной ВИЧ-трансмиссии выступил ИРИ ( $p = 0,033$ ), который, в свою очередь взаимосвязан с вирусной нагрузкой. Рациональная антиретровирусная профилактика является способом управления количеством вирусов в крови, препятствует формированию резистентности вируса к антиретровирусным препаратам и определяет риск передачи ВИЧ от матери плоду и новорожденному.

### Особенности течения и ведения родов у ВИЧ-инфицированных

Для исследования влияния интранатальных факторов на передачу ВИЧ от матери ребенку 222 пары мать-дети в зависимости от способа родоразрешения были разделены на 2 группы. Естественные роды были у 141 пациентки ( $63,51 \pm 3,23\%$ ), путем кесарева сечения родоразрешена 81 пациентка ( $36,48 \pm 3,23\%$ ). При последующем наблюдении ВИЧ-инфекция установлена у 34 ( $24,11 \pm 3,6\%$ ) детей, родившихся через естественные родовые пути, и у 7 ( $8,64 \pm 3,12\%$ ) детей, рожденных путем кесарева сечения, что имеет статистическую разницу (OR 3,72, 95% CI 1,59-8,93,  $p = 0,003$ ).

Из 141 роженицы у 49 ( $34,75 \pm 4,01\%$ ) роды протекали без травм мягких тканей родовых путей. Разрыв промежности в родах произошел у 44 ( $31,21 \pm 3,9\%$ ) женщин, вульвы – у 28 ( $19,86 \pm 3,36\%$ ), влагалища – у 17 ( $12,06 \pm 2,74\%$ ), шейки матки – у 28 ( $19,86 \pm 3,36\%$ ). Уровень трансмиссии ВИЧ при травмах мягких тканей родовых путей представлен в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Трансмиссия ВИЧ от матери ребенку при травмах мягких тканей родовых путей

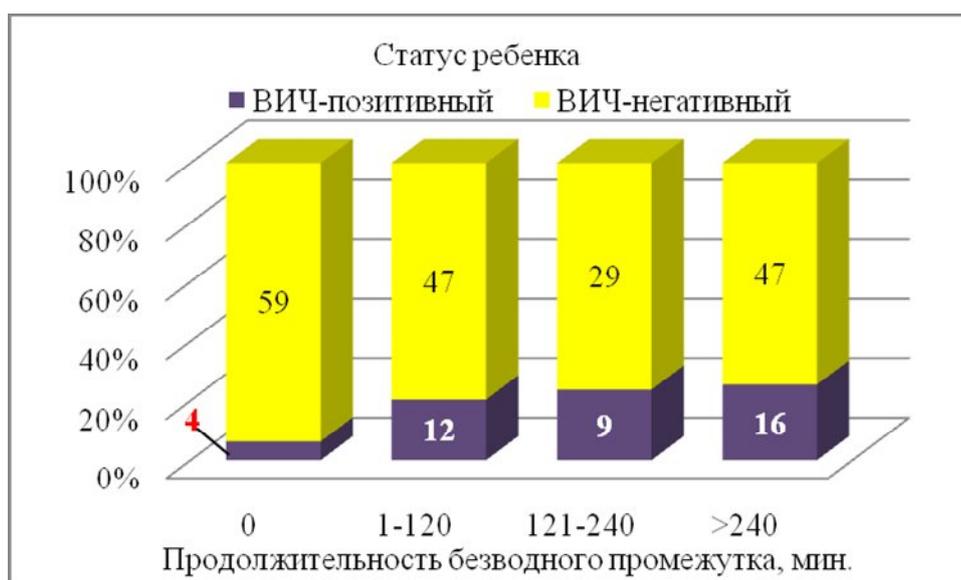
Травма	Количество рожениц, N	Количество детей с положительным ВИЧ-статусом, n	Частота вертикальной трансмиссии ВИЧ, P±Sp, %
шейки матки	28	25 <sup>1</sup>	89,29±5,85
влагалища	17	3	17,65±9,25
вульвы	28	6	21,43±7,75

промежности	44	10	22,73±6,32
нет	49	8	16,33±5,68

Примечание – <sup>1</sup> – статистически значимо больше по сравнению с другими травмами (p<0,00001).

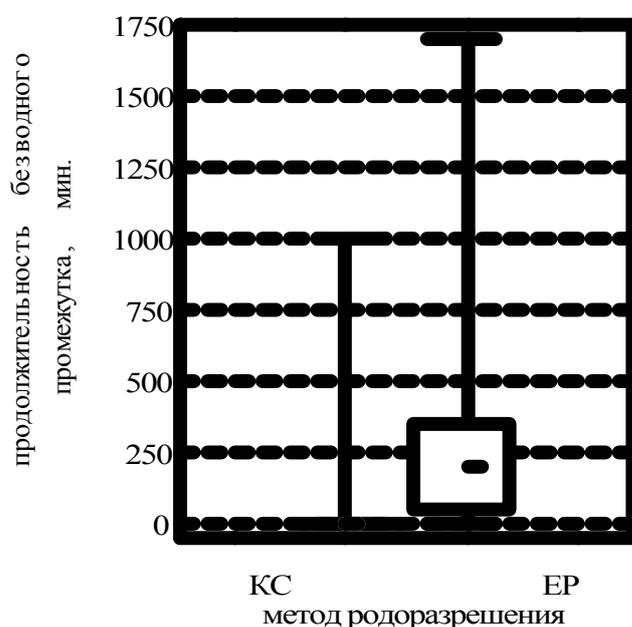
Наибольшая частота передачи ВИЧ установлена при разрывах шейки матки в родах (p<0,00001), что можно объяснить контактом плода с инфицированной кровью матери в большей степени, так как разрывы шейки матки сопровождаются значительной кровопотерей, а плод, продвигаясь по родовому каналу на протяжении периода изгнания, контактирует с кровью всей поверхностью тела.

Нами изучено влияние продолжительности безводного промежутка на интранатальную передачу ВИЧ. Выявлены статистически значимые различия продолжительности времени от разрыва околоплодных оболочек с отхождением амниотической жидкости до рождения ребенка при наличии или отсутствии ВИЧ у ребенка ( $Z_T=2,92$ , p=0,0035). При средней длительности безводного периода 205 минут (25%-75%, 70-415 мин.) у детей диагностирована ВИЧ-инфекция, уменьшение безводного периода способствовало предупреждению передачи ВИЧ ребенку (Me=75; 0-255 мин). Доля инфицированных детей при увеличении длительности безводного периода, представленная на рисунке 3.6., прогрессивно возрастает. Минимальная частота передачи ВИЧ (6,77±3,3%, p≤0,031) наблюдалась при сохранении целостности плодных оболочек вплоть до рождения плода.



**Рисунок 3.6 – ВИЧ-статус детей при различной продолжительности безводного промежутка**

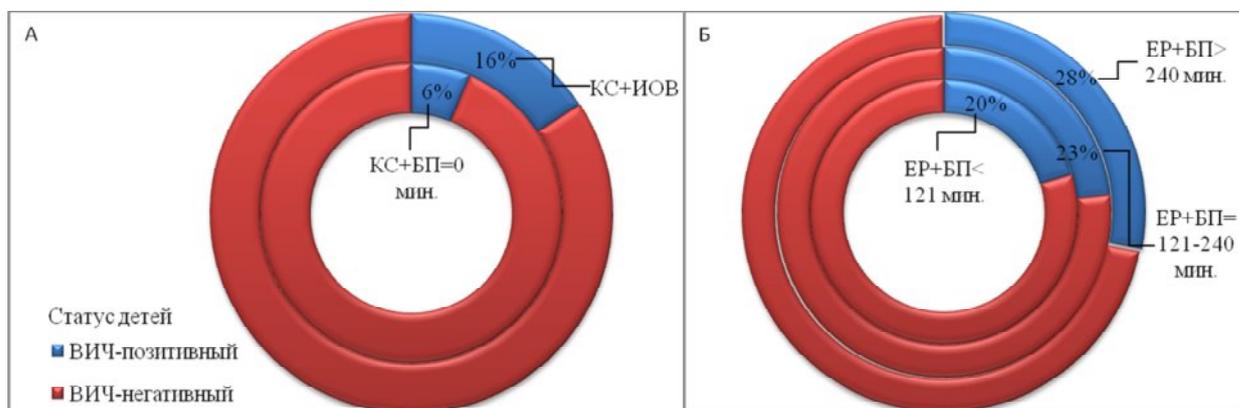
Плодные оболочки являются механическим и биологическим барьером, препятствующим инфицированию полости матки и плода восходящим путем, поэтому сохранение их целостности является одним из факторов, снижающих риск интранатальной трансмиссии ВИЧ. Продолжительность безводного промежутка статистически значимо различалась при разных способах родоразрешения: при естественных родах средняя его длительность 205 мин. (25%-75%; 70-365 мин.), при кесаревом сечении медиана и интерквартильный промежуток равен 0 минут ( $Z_T=2,92$ ,  $p=0,0035$ ), то есть кесарево сечение, как правило, начинали при целых плодных оболочках (рисунок 3.7).



Примечание: КС- кесарево сечение, ЕР- естественные роды

**Рисунок 3.7 – Продолжительность безводного промежутка при родах через естественные родовые пути и при кесаревом сечении**

По нашим, приведенным выше, данным частота перинатальной трансмиссии ВИЧ статистически связана с каждым из двух факторов - способом родоразрешения и длительностью безводного периода. Оба этих фактора, в свою очередь, также взаимосвязаны, поэтому мы вычислили долю ВИЧ-инфицированных детей в зависимости от сочетания двух указанных факторов (рисунок 3.8). Результаты показывают, что минимальная частота перинатальной передачи ВИЧ (6%) наблюдается при кесаревом сечении, начатом с целыми плодными оболочками, что, как правило, является плановой операцией.



Примечания: КС- кесарево сечение, ЕР- естественные роды, БП – безводный промежуток, ИОВ – излившиеся околоплодные воды

**Рисунок 3.8 – Частота перинатальной передачи ВИЧ при кесаревом сечении (А) и естественных родах (Б) в зависимости от продолжительности безводного промежутка**

Плановое кесарево сечение способствует снижению частоты инфицирования ребенка в 2,5 раза по сравнению с операцией, проведенной после разрыва околоплодных оболочек, и более чем в 3 раза по сравнению с естественными родами вне зависимости от длительности безводного промежутка ( $p \leq 0,047$ ).

Антиретровирусная профилактика – один из эффективных способов снижения риска передачи ВИЧ от инфицированной матери ребенку, поэтому к исследованным факторам, относящимся к ведению родов, мы добавили использование антиретровирусных препаратов для оценки их влияния на частоту инфицирования детей (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Число ВИЧ-инфицированных в зависимости от способа родоразрешения, антиретровирусной профилактики и продолжительности безводного периода

Способ родоразрешения	АРП	Безводный период, мин.	Количество ВИЧ-инфицированных детей, n/N (P±Sp, %)	
			с учетом безводного периода	без учета безводного периода
кесарево сечение	ВААРП	≤120	1/35 (2,86±2,82)	1/42 (2,38±2,35)*
		>120	0/7 (0)	
	моно	≤120	2/21 (9,52±6,41)	3/25 (12,0±6,5)
		>120	1/4 (25,0±21,65)	
	нет	≤120	2/12 (16,67±10,76)	3/15 (20,0±10,33)
		>120	1/3 (33,33±27,22)	
естественные роды	ВААРП	≤120	0/5 (0)	0/12 (0)
		>120	0/7 (0)	
	моно	≤120	3/8 (37,35±17,12)	14/53 (26,41±6,06)
		>120	11/45 (24,44±6,41)	
	нет	≤120	8/31 (25,81±7,86)	20/69 (28,99±5,46)

	>120	12/38 (31,58±7,54)	
--	------	--------------------	--

Примечание – \* –  $p=0,052$  при сравнении с группой КС и отсутствия АРП.

Представленные в таблице данные показывают при высокоактивной антиретровирусной профилактике не зависимо от способа родоразрешения или продолжительности безводного промежутка частота перинатальной передачи ВИЧ минимальная и составляет 0% и 2,38%. Безводный промежуток свыше 2 часов при родоразрешении путем кесарева сечения удваивает риск передачи ВИЧ вне зависимости от факта наличия или отсутствия АРП. Кесарево сечение без превентивного приема антиретровирусных препаратов не эффективно для предотвращения перинатальной трансмиссии ВИЧ. При естественных родах ни одного случая перинатальной передачи ВИЧ не было после ВААРП, при этом монопрофилактика не имела эффекта.

При математическом анализе влияния на передачу ВИЧ совокупности факторов установлено наибольшее значение высокоактивной АРП при длительности безводного промежутка менее 2-х часов ( $F=12,44$ ,  $p=0,0004$ ).

На основании полученных данных доказано, что для снижения риска инфицирования плода родоразрешение ВИЧ-позитивных женщин путем планомерно проведенной операции кесарева сечения должно быть приоритетным способом против естественных родов, так как позволяет сократить время контакта плода и новорожденного с инфицированными вирусом биологическими средами - кровью матери и вагинальным секретом, что достигается предотвращением травм родовых путей и уменьшением продолжительности безводного промежутка. Рациональная высокоактивная антиретровирусная профилактика в сочетании с плановым кесаревым сечением способствуют предотвращению перинатальной передачи ВИЧ.

### **Морфофункциональное состояние плаценты при ВИЧ-инфекции**

В современной литературе используется понятие «плацентарный барьер», который рассматривается как слоистая мембрана между маточно-плацентарным и плацентарно-плодным кровотоком, в норме создает условия для проникновения необходимых веществ и препятствие для «чужих» или «ненужных» (Цинзерлинг В.А., 2002; Герасимович Г.И., 2004; Савельева Г.М., 1991). Функциональное состояние плацентарного барьера определяется его морфологическим субстратом и взаимодействием материнских, плодовых и плацентарных факторов.

Цель нашего исследования включала изучение факторов перинатальной трансмиссии ВИЧ. Состоятельность плацентарного барьера является одним из механизмов протекции плода от ВИЧ матери. Исследованиями отмечены нарушения функции и структуры плаценты и патология плода у ВИЧ-

инфицированных женщин (Горленко А.В., 2005; Рязанцев А.А., 2003; Цинзерлинг В.А., 2005), однако взаимосвязь плацентарного фактора с трансмиссией ВИЧ изучена не достаточно.

Плацентарная недостаточность включает комплекс нарушений трофической, эндокринной, метаболической функций плаценты, согласно морфофункциональному принципу имеет гемодинамическую, плацентарно-мембранную и клеточно-паренхиматозную формы (Новикова С.В., 2002). Вместе с тем, при развитии хронической относительной плацентарной недостаточности формируются в различной степени компенсаторно-приспособительные механизмы – мера компенсации утраченных морфологических или функциональных элементов и/или ответа на неблагоприятные условия экстраамниальной среды (Лещенко С.С., 2007; Данилов А.А., 2009). По данным Савельевой Г.М. (1991) компенсаторно-приспособительные механизмы плаценты характерны и для физиологических условий, происходят в динамике беременности, направлены на удовлетворение возрастающих потребностей плода. При этом патоморфологические признаки этих механизмов схожи при физиологической и патологической беременности.

К патоморфологическим признакам компенсаторно-приспособительных реакций (КПР) мы относили гиперваскуляризацию и гиперплазию капилляров во всех зонах плаценты, реакцию децидуальных клеток, образование синцитиальных узелков, ангиоматоз терминальных ворсин, наличие бессосудистых зон ворсин. Выраженность указанных признаков и объем поражения плаценты лежат в основе градации КПР по степеням (Цинзерлинг В.А., 2002).

В развитии плацентарной недостаточности, как фактору трансмиссии ВИЧ, мы придавали особенное значение клеточно-паренхиматозной форме и к морфологическим признакам плацентарной недостаточности относили патологическую незрелость ворсин, диссоциированное их созревание с преобладанием мелких либо терминальных ворсин.

Плацентарный фибриноид - экстрацеллюлярное накапливаемое вещество, обнаруживается как в нормальных, так и в патологических плацентах на всех сроках беременности (Kaufmann P., 1996), однако ряд авторов указывает, что его наличие сопряжено с патологическими процессами (Faye-Petersen O.M., 2006; Gilbert G.L., 1991; Chang, C.T.E., 2009) и взгляды на значение фибриноида в плаценте разнятся. Плацентарный фибриноид представлен двумя фракциями – фибриновой и матриксной. Фибриновая фракция является продуктом деградации фибрина и фибронектина материнской и плодовой крови (Frank H.-G., 1994). Наличие фибриноида ассоциировано с задержкой внутриутробного развития и антенатальной гибелью плода, недонашиванием (Vane A. L., 2003), внутриутробным инфицированием (Liu Y., 2002; Pereira L., 2008). Существует

точка зрения, что фибриноид имеет иммунологическое значение (Martinek J.J., 1969; Савельева Г.М.; 1991), фибриновый слой затрудняет распознавание материнскими антителами фетальных антигенов (Цинзерлинг В.А., 2002).

Нами также были изучены иные морфологические особенности плацент в зависимости от течения ВИЧ-инфекции у женщин и перинатальной передачи ВИЧ детям: наличие ателектазов и инфарктов, особенности строения ворсин, наличие и выраженность компенсаторно-приспособительных реакций, воспалительные изменения в плаценте, оболочках, пуповине.

Установить морфологические особенности плаценты можно лишь после рождения последа или после получения образца ткани инвазивным методом. Поэтому особое внимание отводится пренатальному изучению состояния плацентарного барьера неинвазивными безопасными методами, доступными при высоком риске инфекции у плода. При антенатальном ультразвуковом исследовании ВИЧ-позитивных беременных выявлены признаки патологии плаценты в 46,8-60,9% случаев, доплерометрическое исследование выявило нарушения кровотока у 31,9%, в том числе в маточных артериях, плодово-плацентарном (4,2%), маточно-плацентарном (2,8%) кровотоке (Горленко А.В., 2005). Патология плода у ВИЧ-инфицированных беременных обусловлена не только инфекционными факторами, но и плацентарной недостаточностью: при кардиотокографии выявлены достоверные различия по частоте децелераций (36,6%) по сравнению с ВИЧ-негативными беременными (Рязанцев А.А., 2003), чаще развивается синдром задержки развития плода с преобладанием ассиметричной формы (Афанасьева Е.С., 2003).

При морфологическом исследовании плацент ВИЧ-позитивных пациенток выявляются поражения децидуальных клеток, трофобласта, клеток стромы ворсин и эндотелия. Определяются группы незрелых ворсин, чаще с очаговой диссоциацией их развития, строма ворсин склерозируется. В децидуальной ткани образуются симпласты. В последах имеются проявления хронической плацентарной недостаточности. В большинстве случаев обнаруживаются поражения, характерные для других инфекций – герпеса, хламидиоза, микоплазмоза, вирусного гепатита, сифилиса, токсоплазмоза. Выделены механизмы перинатального инфицирования:

- 1) Гематогенное трансплацентарное с проникновением ВИЧ из интравиллезного пространства в строму ворсин путем прямого поражения клеток, что чаще бывает в ранние сроки беременности, либо путем трансцитоза;
- 2) Проникновение вируса через хориальную пластинку благодаря инфицированию околоплодных вод;

- 3) Заражение на ранних сроках беременности посредством прямого перехода вируса с базальной пластинки на разрастающиеся трофобластические клетки;
- 4) Инфицирование контактным путем через внеплацентарную децидуальную ткань, хориальные оболочки с попаданием в циркуляцию плода через мелкие вены (Цинзерлинг В.А., 2005).

Экспериментально доказано инфицирование плаценты при прямом контакте материнских инфицированных вирусом лимфоцитов с трофобластом (Douglas G.C., 1998), что потенцируется экспрессией хемокиновых корцепторов и активацией адгезии лейкоцитов (Arias R.A., 2003). При заражении зрелых плацент в эксперименте *in vitro* обнаружены ДНК вируса иммунодефицита в клетках Гоффбауэра, синцитиотрофобласта и экстравиллезных мононуклеарах (Sheikh A.U., 2000).

Рациональное ведение ВИЧ-позитивных беременных, проведение профилактических мероприятий, способствующих нормальному развитию и функционированию фето-плацентарного комплекса, является механизмом снижения риска заражения плода от матери во время беременности.

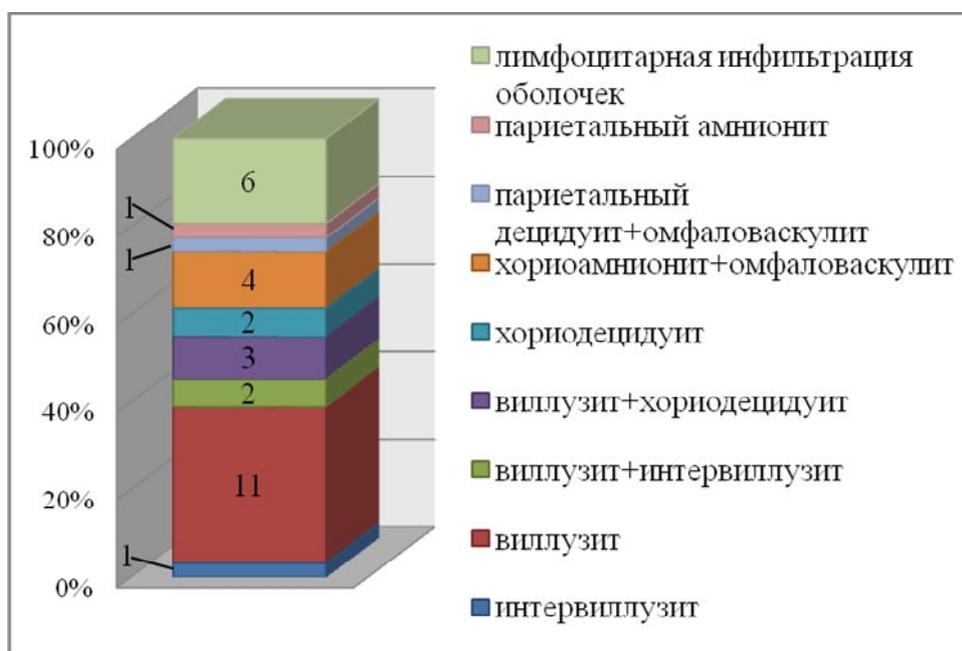
Одной из задач нашего исследования было изучение состояния плаценты при ВИЧ-инфекции у беременных для оценки плацентарного фактора в перинатальной трансмиссии ВИЧ. В нашем наблюдении было 65 ВИЧ пациенток, у которых морфологическому исследованию подверглись последы. В последующем ВИЧ-статус установлен у 63 детей – 4 детей ВИЧ-позитивные, 59 детей ВИЧ-негативные. В 2-х случаях ВИЧ-статус детей остался неverified, так как один умер интранатально вследствие преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, второй ребенок на первом году жизни был убит матерью.

Морфологически зрелыми были 52 (80,0±4,96%) плаценты, незрелыми – 12 (18,46±4,81%), признаки преждевременного старения отмечены в 1 (1,54±1,53%) случае. Выпадение фибриноида отмечено в 7 (10,77±3,84%) образцах, фиброз стромы ворсин – в 5 (7,69±3,31%). Ателектазы, инфаркты были обнаружены в 26 (40±6,08%) плацентах. Особенности морфологии ворсин были выявлены в 49 случаях: в 29 (44,62±6,17%) плацентах диагностирована ангиопатия, в 8 (12,31±4,07%) – полнокровие сосудов ворсин, в 11 (16,92±4,65%) случаях отмечено преобладание терминальных ворсин, в 1 (1,54±1,53%) случае – мелких. Слабо выраженные компенсаторно-приспособительные реакции были в 11 (16,92±4,65%), выраженные – в 18 (27,69±5,55%), резко выраженные – в 14 (21,54±5,1%) плацентах.

Воспалительные изменения обнаружены в последах 31 (47,69±6,2%) женщины. Лимфоцитарная инфильтрация оболочек выявлена в 6 (9,23±3,6%) случаях, виллузит в 11 (16,92±4,65%), интервиллузит – в 1 (1,54±1,53%),

сочетание двух последних в 2 ( $3,08 \pm 2,14\%$ ) плацентах. Сочетание виллузита с хориодецидуитом диагностировано в 3 ( $4,62 \pm 2,6\%$ ) случаях. Сочетанное воспаление хориона и амниона во всех 4 ( $6,15 \pm 2,98\%$ ) выявленных случаях сопровождалось воспалением сосудов пуповины, что свидетельствует о воспалительной реакции плода. Диагностировано по 1 случаю изолированного хориодецидуита, сочетания хориодецидуита с омфаловаскулитом, париетального амнионита и сочетания париетального децидуита с омфаловаскулитом.

В структуре воспалительной патологии преобладал виллузит - 16 ( $24,62 \pm 5,34\%$ ) последов. Воспаление хориона диагностировано у 9 ( $13,85 \pm 4,28\%$ ) пациенток. Спектр воспалительных изменений последа представлен на рисунке 3.9.



**Рисунок 3.9 – Воспалительные изменения последов ВИЧ-инфицированных женщин**

При сопоставлении морфологических особенностей последов с ВИЧ-статусом детей выявлены следующие особенности. Масса последов в группе ВИЧ-позитивных составила  $515,0 \pm 111,2$  г, в группе ВИЧ-негативных –  $408,0 \pm 90,9$  г. ( $t=2,25$ ,  $p=0,028$ ), плацентарно-плодовый коэффициент также различался –  $0,164 \pm 0,022$  против  $0,133 \pm 0,027$  ( $t=2,17$ ,  $p=0,033$ ), но вес детей существенно не различался и составил  $3170 \pm 561$  г и  $3088 \pm 577$  г соответственно. Гипоплазия плаценты наблюдалась лишь при ВИЧ-отрицательном статусе в 9 ( $15,25 \pm 4,68\%$ ) случаях. Гиперплазия диагностирована в 2 ( $3,39 \pm 2,36\%$ ) плацентах при ВИЧ-отрицательном статусе ребенка и у 1 ( $25,0 \pm 21,65\%$ ) при ВИЧ-положительном. Эти данные позволяют предположить, что хроническая инфекция матери способствует гипоплазии плаценты, но при инфицировании

плаценты и трансплацентарной трансмиссии вируса развивалась ее компенсаторная гиперплазия, как при плацентитах различной этиологии. «Зрелость» плаценты не имела ведущего значения при трансмиссии ВИЧ – во всех наблюдениях плаценты были «зрелыми», но в 11 (18,64±5,07%) наблюдениях без передачи ВИЧ плаценты не соответствовали сроку гестации.

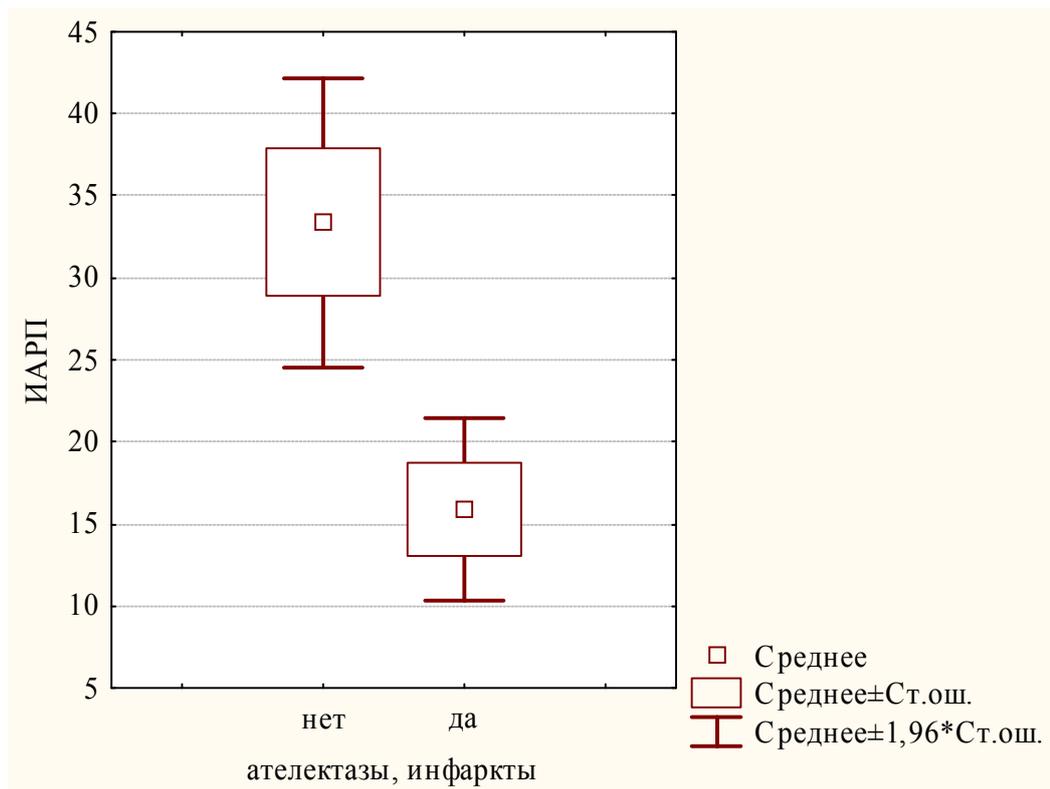
В случаях перинатальной трансмиссии ВИЧ ателектазы, инфаркты выявлены в 3 (75,0±21,65%) плацентах, компенсаторно-приспособительные реакции были выражены в 1 (33,33±27,32%) плаценте, при благоприятном исходе указанные особенности плаценты выявлены соответственно в 22 (37,29±6,3%) и 10 (45,45±10,62%) плацентах. Плацентарная недостаточность, диагностированная гистологически, связана с перинатальной передачей ВИЧ и наблюдались в 2 (50,0±25,0%) случаях при ВИЧ-положительном статусе детей и 6 (10,17±3,93%) при ВИЧ-негативном ( $p=0,075$ ).

При интранатальной гибели плода в плаценте выявлены морфологические признаки декомпенсированной плацентарной недостаточности в сочетании с гипоплазией: ангиопатия ворсин, ателектазы, инфаркты, патологическая незрелость.

Исследование зависимости морфологических особенностей плаценты с течением ВИЧ-инфекции показало, что выпадение фибриноида ассоциировано с большей длительностью заболевания ( $Me=4$ ; 25-75% - 3-7 лет), при отсутствии фибриноида  $Me=1$  (0-4,8) год ( $Z_T=2,15$ ,  $p=0,03$ ). Также выпадение фибриноида тесно обратно ассоциировано с проведенной антиретровирусной профилактикой ( $\gamma=-0,72$ ,  $p\leq 0,008$ ): при наличии выпадения фибриноида монопрофилактика использована в 6 (85,71±13,23%) случаях, при отсутствии – у 13 (22,41±5,48%) пациенток ( $p=0,0019$ ).

Морфологические признаки плацентарной недостаточности характерны для пациенток с инъекционным путем заражения ВИЧ-инфекцией: из числа случаев плацентарной недостаточности наркозависимых в 2 раза больше – 5 (55,56±15,56%) против 15 (26,79±5,92%).

Выявленные ателектазы и инфаркты плаценты ассоциированы с более поздним началом антиретровирусной профилактики - 30,6±3,1 нед. против 26,2±8,2 нед. ( $t=2,4$ ,  $p=0,019$ ), что соответственно уменьшало длительность курса АРП – 6,7±4,3 нед. против 11,8±8,4 нед. ( $t=2,87$ ,  $p=0,0006$ ). Также обнаруженные в плаценте ателектазы и инфаркты связаны приемом одного препарата или отсутствием АРП - 14 (53,85±9,58%), при отсутствии этих изменений в плаценте 9 (23,08±6,75%) пациенток получали 1 препарат или не получали их вовсе ( $\chi^2=6,46$ ,  $p=0,011$ ). Интенсивность антиретровирусной профилактики, рассчитанная с учетом длительности АРП и количества препаратов, при ателектазах и инфарктах плаценты значительно ниже ( $t=2,93$ ,  $p=0,0005$ ) и представлена на рисунке 3.10.



**Рисунок 3.10 – Интенсивность антиретровирусной профилактики у ВИЧ-позитивных беременных при ателектазах и инфарктах плаценты**

Проведение высокоактивной антиретровирусной профилактики на протяжении третьего триместра беременности позволяет предотвратить ишемические поражения плаценты и создать благоприятные условия для развития плода, препятствовать его инфицированию.

В нашем исследовании наличие воспаления последа не было ассоциировано с трансмиссией ВИЧ от матери к плоду: у 2 матерей, родивших позитивных детей, в последах воспалительных изменений не выявлено, у одной диагностирован интервиллузит, и у одной обнаружена лимфоцитарная инфильтрация оболочек.

Действие антиретровирусных препаратов, направленное на подавление размножения ВИЧ, способствует восстановлению иммунокомпетентности макроорганизма и опосредованно защищает плодовоплацентарный комплекс от инфекции. При воспалении плаценты продолжительность АРП составила  $Me=8,0$  (3,5-11,0) нед., ИАРП –  $Me=17$  (4,5-32,5) против 10 (7,3-11,0;  $p=0,063$ ), и 31,5 (16,5-39,8) нед. соответственно ( $p=0,056$ ).

Таким образом, установлена роль состоятельности плаценты в протекции плода от ВИЧ: для перинатальной трансмиссии характерно увеличение массы плаценты ( $p=0,028$ ) и плацентарно-плодового коэффициента ( $p=0,033$ ).

Ишемические поражения плацент в 2 раза чаще встречаются при передаче ВИЧ от матери. Гистологические признаки плацентарной недостаточности в 5 раз чаще встречаются в плацентах женщин, родивших ВИЧ-позитивных детей.

Высокоактивная антиретровирусная профилактика, увеличение продолжительности приема препаратов препятствуют формированию патологических изменений плаценты: выпадению фибриноида ( $p \leq 0,008$ ), образованию ателектазов и инфарктов ( $p \leq 0,019$ ), воспалению ( $p \leq 0,063$ ).

### **Иммунологические показатели и вирусная нагрузка у женщин после родов**

В источниках литературы приводятся разноречивые данные о влиянии беременности на естественное течение ВИЧ-инфекции: в одних исследованиях деторождение не ассоциировано с прогрессированием иммунологических нарушений, в других указывается, что родившие женщины более подвержены развитию оппортунистических заболеваний и переходу в стадию преСПИДа/СПИДа (Saada M., 2000). Когортные исследования, проведенные в Швеции, продемонстрировали, что у ВИЧ-позитивных женщин после беременности риск развития СПИД-индикаторных заболеваний на протяжении 5 лет наблюдения выше по сравнению с женщинами, не имевшими беременности, однако статистически значимые различия были получены лишь для вероятности развития рекуррентной бактериальной пневмонии ( $p = 0,008$ ) при сопоставимой смертности (Weisser M., 1998). В другом исследовании отмечается увеличение показателя поздней материнской смертности в регионах с высокой частотой распространения ВИЧ (McCaw-Binns A., 2007).

Проспективные крупномасштабные исследования особенностей протекания ВИЧ-инфекции после родов, проведенные в Африканских странах, указывают на первостепенное влияние уровня жизни и материальной обеспеченности женщин на их заболеваемость и смертность (Enriquez M., 2007), однако определенную прогностическую роль отводят пуэрперальному сепсису (Sebitloane H.M., 2008).

Предполагается, что прогрессирование ВИЧ-инфекции после родов может быть обусловлено устойчивостью вируса к химиопрепаратам в связи с их длительным приемом во время беременности. Имеются исследования, подтверждающие возрастание риска вирусологической неэффективности у женщин, принимавших во время беременности невирапин (Lockman S., 2007), или, напротив, доказывающие отсутствие вирусной резистентности и различий в частоте перинатальной трансмиссии ВИЧ при приеме невирапина при последующей беременности (McConnell M.S., 2007).

Таким образом, необходимо всестороннее изучение процессов, предшествующих и сопровождавших беременность у ВИЧ-позитивных женщин для выявления критериев риска прогрессирования заболевания, что впоследствии позволит сформировать алгоритмы прогнозирования и принятия решений относительно целесообразности вынашивания беременности в интересах благоприятных исходов для матери и плода.

Нами проведено сравнение динамики иммунологических показателей у ВИЧ-позитивных женщин после родов и у пациенток вне беременности и родов при естественном течении ВИЧ-инфекции. Иммунологически обследованы во время беременности 47 пациенток, после родов – 39. Все 65 небеременные пациентки прошли иммунологическое обследование дважды.

Вирусная нагрузка ВИЧ определена у 37 беременных, 11 женщин после родов, вне беременности и родов у 47 женщин при первичном обследовании и у 17 – повторно.

Показатели напряженности клеточного иммунитета при первичном и повторном обследовании приведены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Содержание лимфоцитов и ИРИ у ВИЧ-позитивных до и после родов, а также вне беременности и родов естественном течении ВИЧ-инфекции

Показатель	Содержание лимфоцитов, кл/мкл			
	при наличии беременности		при естественном течении ВИЧ-инфекции	
	во время беременности	после родоразрешения	первичное исследование	повторное исследование
CD4+ лимфоциты	457,13±203,91*	469,9±270,35	554,54±218,11	523,24±241,97
CD3+ лимфоциты	1165,75±689,36	1481,26±760,25	1171,18±414,19	1304,46±695,45
CD8+ лимфоциты	975,77±503,67	1112,0±588,27	1116,51±400,82	1118,72±524,31
ИРИ	0,54±0,27	0,48±0,27	0,54±0,222	0,51±0,21

Примечания:

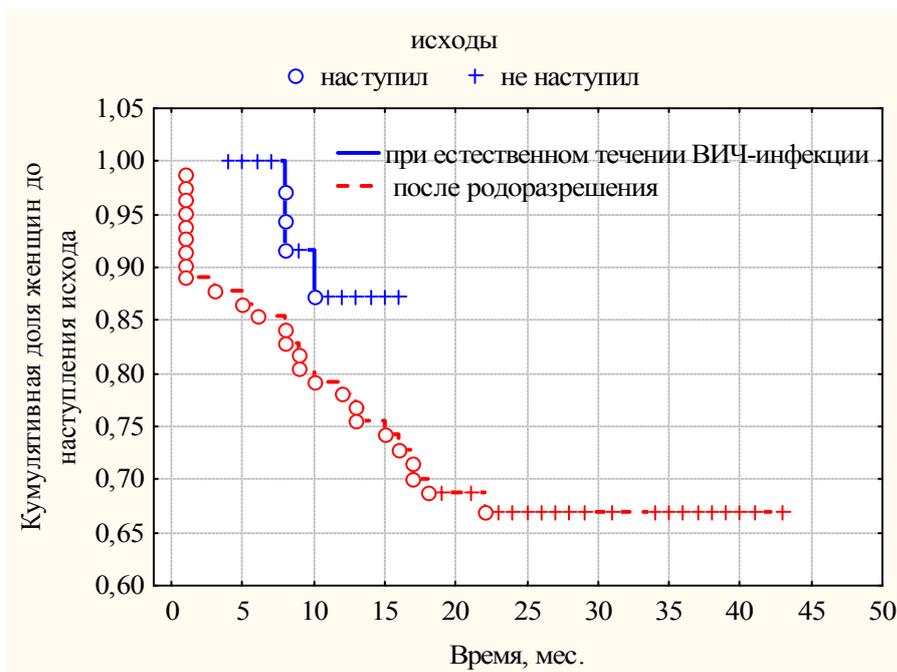
\* – статистически значимо меньше по сравнению с первичным обследованием женщин при естественном течении ВИЧ-инфекции (t=2,4, p=0,018);

При беременности число CD4+ лимфоцитов статистически значимо меньше, чем вне беременности. В нашем исследовании абсолютное число лимфоцитов у беременных было значимо меньше по сравнению с небеременными: 1,82±0,74 против 2,13±0,62 x10<sup>9</sup>/л, что, вероятно, обусловлено потенцированной беременностью иммуносупрессией.

Несмотря на некоторое улучшение иммунокомпетентности после родоразрешения, отмечена тенденция к уменьшению иммунорегуляторного индекса, что связано с увеличением числа CD8+ лимфоцитов.

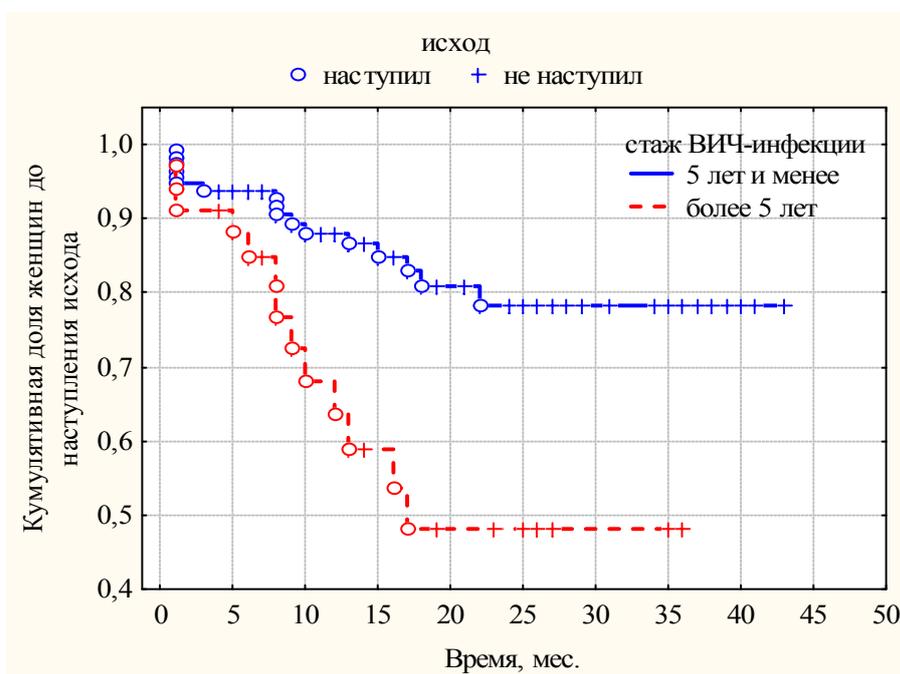
По сравнению с беременностью при исследовании после родов улучшили иммунокомпетентность 14 (50,0±9,45%) женщин. В группе женщин с естественным течением ВИЧ-инфекции при повторном исследовании улучшение иммунокомпетентности зарегистрировано в 34 (52,31±6,2%) случаях.

Мы провели анализ времен до наступления исхода по результатам динамики болезни за период наблюдения (рисунок 3.11). Исходом считали наступление клинической или иммунологической стадии СПИДа или старт высокоактивной антиретровирусной терапии. Времена дожития исчисляли в месяцах. Проведенный анализ выявил статистически значимые различия между женщинами имевшими и не имевшими беременность за период наблюдения. Беременность потенцирует прогрессирование иммуносупрессии, что проявляется клинически или иммунологически уже в первое полугодие после родов: кумулятивная доля благоприятных исходов у женщин после родов составила 86,59%, при естественном течении ВИЧ-инфекции – 100,0%. К концу 15-го месяца наблюдений доля женщин, которым не требуется по состоянию здоровья проведение ВААРТ, при естественном течении ВИЧ-инфекции составила 90,12%, после родов – 66,52% ( $\zeta=2,3$ ,  $p=0,021$ ).



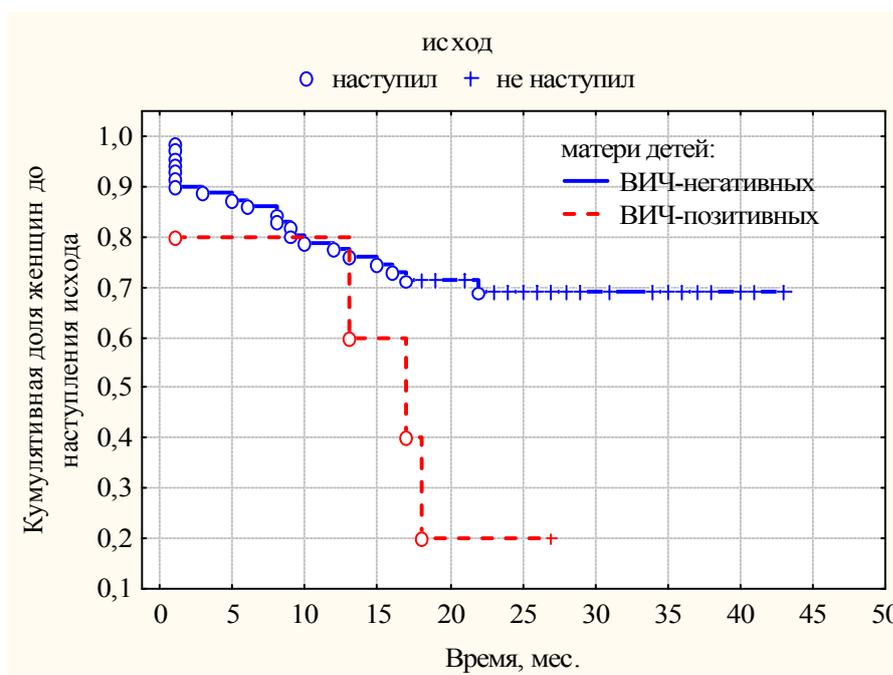
**Рисунок 3.11 – Кривые времен до наступления III клинической стадии или иммунологической категории 3 или начала ВААРТ в группах женщин после родов и при естественном течении ВИЧ-инфекции**

Выявлены статистически значимые различия в динамике болезни при учете стажа ВИЧ-инфекции от момента постановки диагноза, что приведено на рисунке 3.12. Рисунок демонстрирует, что в группе женщин со стажем ВИЧ-инфекции более 5 лет, вероятность прогрессирования заболевания выше, чем у женщин, у которых диагноз верифицирован в последние 5 лет ( $\zeta=2,74$ ,  $p=0,0061$ ). Данный факт важен для ведения женщин с ВИЧ-инфекцией в асимптомной стадии, выявленной во время настоящей беременности.



**Рисунок 3.12 – Кривые времен до наступления III клинической стадии или иммунологической категории 3 или начала ВААРТ в группах женщин со стажем заболевания 0-5 и более 5 лет**

Кривые времен до наступления III клинической стадии или иммунологической категории 3 или старта ВААРТ в группах женщин, родивших ВИЧ-негативных или позитивных детей приведены на рисунке 3.13.



**Рисунок 3.13 – Кривые времен до наступления III клинической стадии или иммунологической категории 3 или начала ВААРТ в группах женщин, родивших ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных детей**

Выявлены различия по времени наступления исхода в группах женщин, родивших инфицированных и неинфицированных ВИЧ детей: кумулятивная доля женщин с неблагоприятным исходом к концу второго года наблюдения составила при позитивном статусе 80,0%, при негативном – 31,3% (RR 2,54, 95% CI 1,41-4,58,  $p < 0,05$ ).

Выявлены статистически значимые различия величины вирусной нагрузки ВИЧ до и после родов и при естественном течении ВИЧ-инфекции (таблица 3.5). Изначально вирусная нагрузка выше у беременных по сравнению с первично обследованными небеременными женщинами ( $p = 0,044$ ). Уменьшение величины ВН после родов ( $p = 0,0003$ ) связано с применением во время беременности антиретровирусных препаратов для профилактики антенатальной ВИЧ-трансмиссии, что приводит к статистически значимому уменьшению уровня виремии при сравнении родивших женщин с повторно обследованными при отсутствии беременности. При естественном течении ВИЧ-инфекции в исследуемых промежутках времени не было выявлено различий ВН при сравнении результатов повторного и первичного обследования.

Таблица 3.5 – Вирусная нагрузка ВИЧ у женщин во время беременности, после родоразрешения и при естественном течении ВИЧ-инфекции

Показатель	При наличии беременности		При естественном течении ВИЧ-инфекции	
	во время беременности (n=47)	после родоразрешения (n=11)	первичное обследование (n=47)	повторное обследование (n=17)
Медиана	78137 <sup>1,2</sup>	500 <sup>3</sup>	60617	37417
Интерквартильный диапазон	22022-143142	500-4714	11258-96815	32562-130250

Примечания:

<sup>1</sup> – статистически значимо больше по сравнению с первично обследованными небеременными ( $Z_T=2,02$ ,  $p=0,044$ );

<sup>2</sup> – статистически значимо больше по сравнению с обследованием после родов ( $Z_T=3,64$ ,  $p=0,0003$ );

<sup>3</sup> – статистически значимо меньше по сравнению с повторно обследованными небеременными ( $Z_T=3,5$ ,  $p=0,0005$ ).

Таким образом, установлено, что течение ВИЧ-инфекции при беременности сопряжено с ухудшением иммунокомпетентности женщин, вызванное потенцированной иммуносупрессией: число CD4+ лимфоцитов у беременных меньше по сравнению с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией у небеременных женщин ( $p=0,018$ ). У ВИЧ-позитивных женщин в отсутствие беременности наблюдается постепенное усугубление иммуносупрессии в основном за счет снижения количества CD4+ лимфоцитов-хелперов, с чем связано уменьшение ИРИ ( $p=0,048$ ); у женщин после родов уменьшение ИРИ связано с увеличением количества лимфоцитов CD8+. Прогрессирование ВИЧ-инфекции, проявляющееся клинически, иммунологически и требующее проведения ВААРТ, происходит быстрее, если женщина имела беременность ( $p=0,021$ ), стаж ВИЧ-инфекции от момента верификации диагноза составляет более 5 лет ( $p=0,0061$ ), при совокупности вышеуказанных признаков ( $p=0,002$ ). Риск прогрессирования болезни в 3 раза выше в группе женщин, родивших ВИЧ-позитивных детей.

Для установления связи иммунологических и вирусологических факторов ВИЧ-инфекции с особенностью течения и ведения беременности нами обследованы 28 пациенток последовательно во время беременности и после родов, вирусная нагрузка ВИЧ определена в динамике у 10 пациенток.

Учитывая направленность изменения числа иммунных клеток, выборка разделена на две равные части: пациенток, ухудшивших свою иммунокомпетентность и ее улучшивших – по 14 ( $50,0\pm 9,45\%$ ) случаев. В группе женщин с улучшением иммунокомпетентности не было ни одного случая рождения ВИЧ-позитивных детей; 2 ( $14,29\pm 9,35\%$ ) пациентки, ухудшивших иммунокомпетентность, передали ВИЧ своим детям.

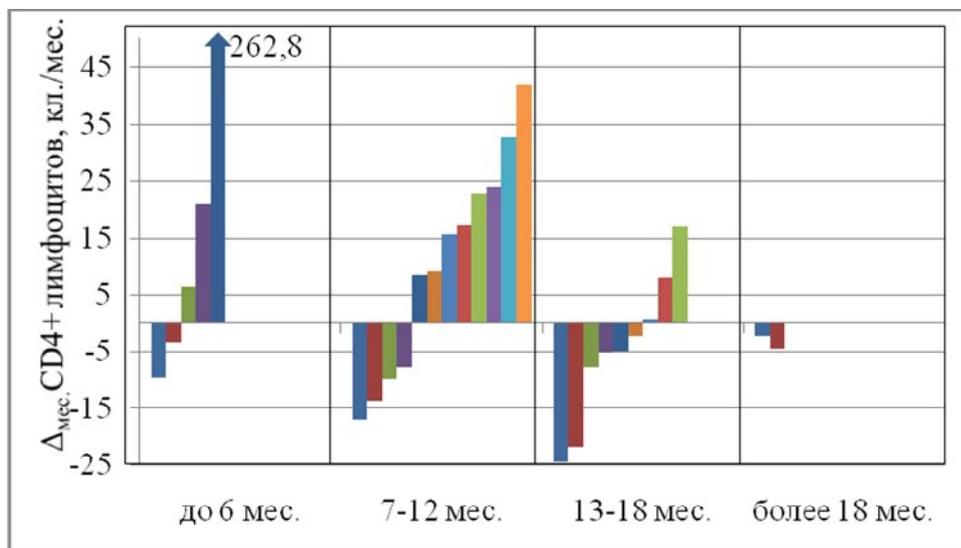
Пациентки с отрицательной динамикой CD4+ лимфоцитов во время беременности имели больше CD3+ лимфоцитов –  $1453,1\pm 863,4$  кл./мкл и CD8+

лимфоцитов –  $1154,5 \pm 694,0$  кл./мкл по сравнению с группой положительной динамики –  $791,03 \pm 341,18$  ( $t=2,67$ ,  $p=0,013$ ) и  $732,54 \pm 254,22$  ( $t=2,06$ ,  $p=0,049$ ) кл./мкл соответственно. Опосредованное ВИЧ перераспределение иммунных клеток в сторону увеличения количества цитотоксических может привести к еще большему иммунному дисбалансу, проявлению аутоагрессивных свойств киллерных клеток и разрушению ими лимфоцитов-хелперов. Также увеличение клона активированных цитотоксических лимфоцитов приводит к гиперпродукции цитокинов, в том числе с эффектом программируемой клеточной гибели.

Учитывая различные временные промежутки обследования женщин, для стандартизации мы вычислили помесечную динамику ( $\Delta_{\text{мес.}}$ ) числа иммунокомпетентных клеток по формуле:

$$\Delta_{\text{мес.}} = \frac{[\text{CD}]_{\text{повторного исследования}} - [\text{CD}]_{\text{первого исследования}}}{\text{число месяцев между исследованиями}}$$

Согласно временным промежуткам между исследованиями мы разделили всех женщин на группы обследованных в интервалах 6 мес., 7-12, 13-18 мес. и более 18 мес., что представили графически (рисунок 3.14).



**Рисунок 3.14 – Динамика числа CD4+ лимфоцитов в различных интервалах обследования (случаи)**

Как следует из приведенного рисунка, случаи положительной динамики иммунокомпетентных CD4+ лимфоцитов чаще встречаются в группах женщин, обследованных в годовом интервале:  $60,0 \pm 21,91\%$  в течение первого полугодия,  $66,67 \pm 13,61\%$  – второго. У большей части женщин, обследованных позже 12 мес., отмечалась отрицательная помесечная динамика лимфоцитов-хелперов –

72,73±13,73% ( $\chi^2=3,74$ ,  $p=0,053$ ). Данный факт свидетельствует, что иммунная реконструкция после периода гестационной супрессии непродолжительна, впоследствии иммунодефицит прогрессирует.

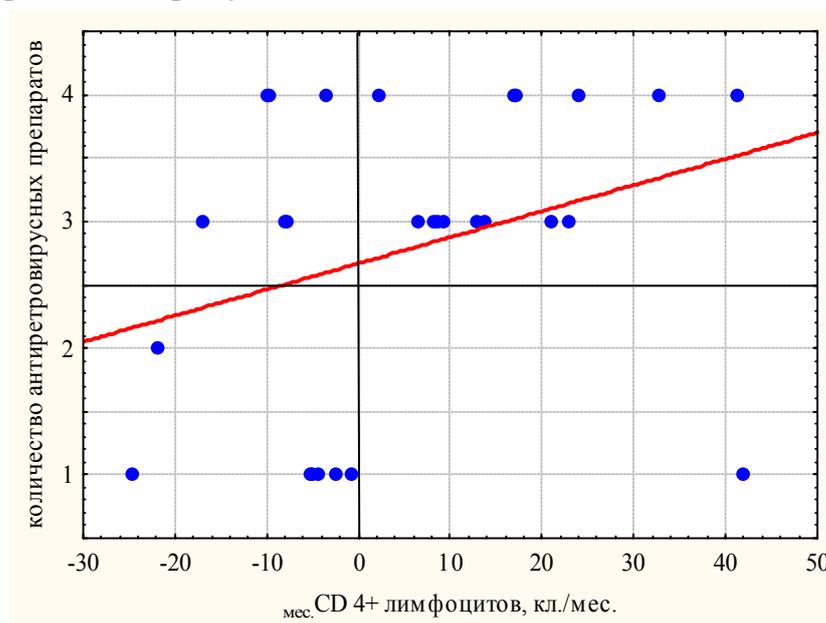
Максимальный прирост числа CD4+ лимфоцитов, составивший 262,8 кл./мес., наблюдался у пациентки полового пути заражения с диагностированной во время настоящей беременности ВИЧ-инфекцией. При предыдущей беременности, закончившейся за 2 года до настоящей рождением живого доношенного ребенка, серологический статус пациентки был отрицательным, что позволяет предположить короткий истинный стаж заболевания. Во время настоящей беременности пациентка находилась в стадии В2 за счет манифестировавшего орофарингеального кандидоза (100 КОЕ/мл), имела содержание CD4+ лимфоцитов 385/мкл, вирусную нагрузку 11 тыс. коп./мл. Кроме кандид никаких возбудителей оппортунистических и сопутствующих инфекций у нее выявлено не было. Пациентка на протяжении всего III триместра беременности (с 27 недельного срока) принимала трехкомпонентную антиретровирусную профилактику. Уровень CD4+ лимфоцитов при повторном определении составил 1436/мкл. В результате проведенных профилактических мероприятий удалось предотвратить перинатальную трансмиссию ВИЧ.

Максимальная потеря числа CD4+ лимфоцитов -24,6 кл./мес., произошла у женщины инъекционного пути заражения со стажем ВИЧ-инфекции 7 лет от момента аттестации. Данная пациентка была коинфицирована вирусом гепатита С, находилась в асимптомной стадии заболевания А1 с числом CD4+ лимфоцитов во время беременности 657,8 кл./мкл. Антиретровирусная профилактика проводилась с 30 недель беременности зидовудином. Обследование, проведенное через 16 мес., выявило уровень CD4+ лимфоцитов 264,6 кл./мкл. ВИЧ-статус ребенка отрицательный.

Обе пациентки, передавшие ВИЧ своим детям, ухудшили свою иммунокомпетентность. Во время беременности обе находились в стадии В2 с клиникой орофарингеального кандидоза (100 тыс. КОЕ/мл) и числом CD4+ лимфоцитов 363,1 и 201,5 кл./мкл. Антиретровирусная профилактика проводилась зидовудином. Динамика потери числа хелперов составила -5,1 и -2,4 кл./мес., в результате чего был достигнут критический уровень иммуносупрессии и начата антиретровирусная терапия.

Применение антиретровирусной профилактики способствует восстановлению популяции лимфоцитов-хелперов. В 2 раза больше беременных, принимавших ВААРП, улучшили иммунокомпетентность после родов – 12 (57,14±10,8%) против 2 (28,57±7,07%), принимавших AZT-монопрофилактику. Установлено, что среди женщин с ухудшившейся иммунокомпетентностью 5 (35,71±12,71%) принимали во время беременности

монокомпонентную зидовудиновую профилактику ПМР, в группе положительной динамики числа CD4+ лимфоцитов таких женщин было в 2,5 раза меньше – 2 (14,29±9,35%). Улучшение иммунного статуса происходило чаще, если АРП была начата до III триместра беременности – 9 (64,29±12,81%) случаев против 4 (28,57±12,07%). Интенсивность антиретровирусной профилактики также была выше у женщин с увеличением числа иммунокомпетентных клеток – Me=40 (27-48) против Me=34 (17-36), однако ввиду числа наблюдений статистически значимых отличий выявлено не было. Зависимость ( $r=0,7$ ,  $p\leq 0,05$ ) между числом препаратов и количеством женщин с положительной месячной динамикой CD4+ лимфоцитов мы продемонстрировали на рисунке 5.12.

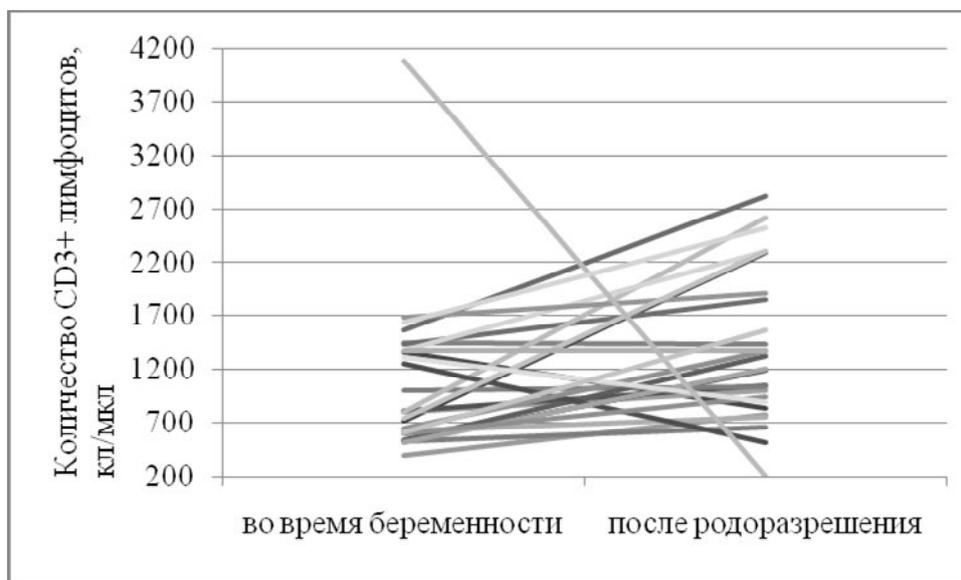


**Рисунок 5.12 – Зависимость месячной динамики CD4+ лимфоцитов от количества препаратов в схемах профилактики**

При последовательном сравнении иммунологических показателей во время беременности и после родов попарно установлено статистически значимое повышение числа лимфоцитов – Me=1,6 (1,24-2,05)  $\times 10^9$ /л против Me=1,79 (1,5-2,46)  $\times 10^9$ /л ( $W=2,13$ ,  $p=0,033$ ) и CD3+ лимфоцитов – Me=902,82 (612,15-1400,55)  $\times 10^6$ /л и Me=1207,5 (918,28-1882,72)  $\times 10^6$ /л ( $W=2,48$ ,  $p=0,013$ ) соответственно.

Несмотря на «уход» потенцированной беременностью иммуносупрессии, что проявляется увеличением общего количества лимфоцитов, тем не менее, нарастает общая клеточная цитотоксичность, что может сопровождаться аутореактивным разрушением иммунных клеток и впоследствии привести к прогрессированию заболевания.

Общая тенденция последовательного изменения числа CD3+ лимфоцитов продемонстрирована на рисунке 5.13.



**Рисунок 5.13 – Тенденция изменения числа CD3+ лимфоцитов у ВИЧ-позитивных женщин при последовательном определении во время беременности и после родоразрешения**

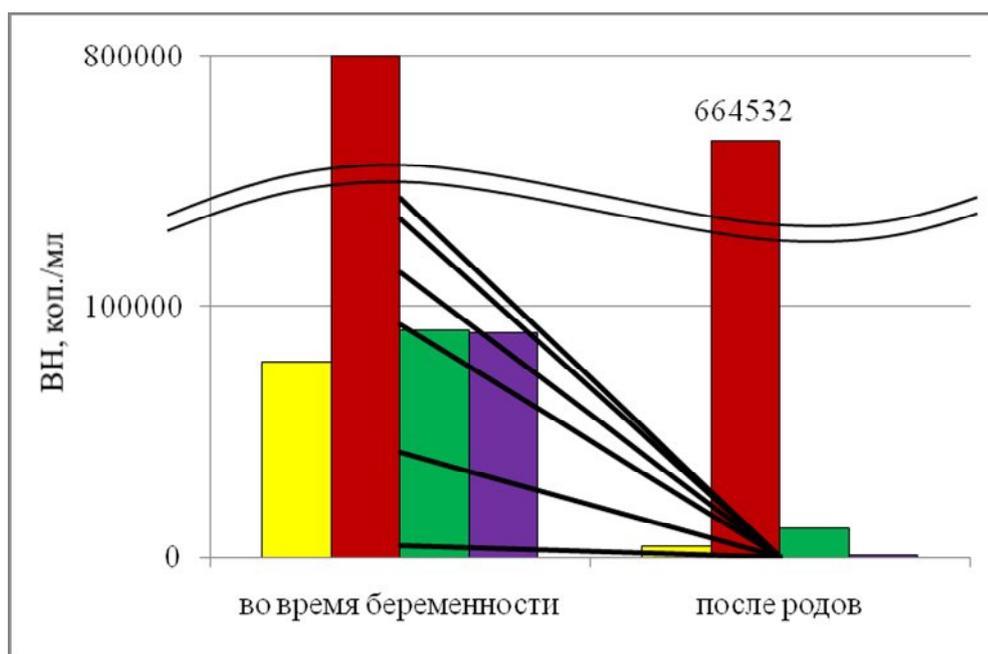
Учитывая установленную во время беременности статистически значимую зависимость числа CD4+ лимфоцитов от перенесенного гестоза, а числа CD3+ и CD8+ лимфоцитов – от вагинита, мы проследили за динамическим изменением указанных показателей в подгруппах после родоразрешения.

Содержание CD4+ лимфоцитов изменялось однонаправлено как в группе женщин, перенесших гестоз:  $640,62 \pm 104,61$  кл/мкл после родоразрешения против  $548,68 \pm 185,59$  кл/мкл во время беременности ( $t=0,95$ ,  $p=0,19$ ), так и в группе не болевших гестозом:  $443,87 \pm 286,18$  кл/мкл против  $412,45 \pm 189,68$  кл/мкл ( $t=0,6$ ,  $p=0,55$ ) соответственно, статистически не различилось. Гестоз, являясь специфичным для беременности, осложняет ее течение у иммунокомпетентных пациенток ввиду наличия патогенетических механизмов развития, что не влияет на течение ВИЧ-инфекции после исчезновения основного пускового звена – плода.

Уровень CD3+ лимфоцитов после родоразрешения женщин, болевших вагинитом за беременность достоверно увеличился и составил при последовательных повторных измерениях  $1335,08 \pm 598,79$  кл/мкл против  $901,45 \pm 384,4$  кл/мкл ( $t=3,05$ ,  $p=0,006$ ), у не болевших статистических различий не выявлено и даже отмечена тенденция к некоторому снижению их числа –  $1603,18 \pm 984,56$  против  $1907,34 \pm 1132,05$  кл/мкл соответственно ( $t=0,4$ ,  $p=0,7$ ). Уровень CD8+ лимфоцитов статистически не изменился: незначительно увеличился в группе болевших вагинитом –  $945,08 \pm 480,51$  против

791,45±307,04 кл/мкл ( $t=1,57$ ,  $p=0,13$ ), незначительно уменьшился – в группе не болевших: 1610,09±525,67 против 1724,64±808,92 кл/мкл ( $t=0,24$ ,  $p=0,82$ ) соответственно. Неспецифический вагинит, вызываемый банальной микрофлорой, является предиктором иммунного неблагополучия во время беременности, предопределяющего последующее течение заболевания.

Величина вирусной нагрузки была значимо меньше после родов по сравнению с таковой во время беременности –  $Me=500$  (500-4714) коп./мл против  $Me=91786$  (78137-135271) коп./мл ( $W=2,8$ ,  $p=0,005$ ) соответственно, что представлено на рисунке 5.14.



Примечание – черными прямыми обозначены случаи оптимальной вирусной супрессии, столбиками – субоптимальной.

**Рисунок 5.14 – Тенденция изменения вирусной нагрузки ВИЧ при последовательном определении во время беременности и после родоразрешения**

Субоптимальная вирусная супрессия наблюдалась у 4 (40,0±15,49%) женщин, две (50,0±25,0%) из них во время беременности получали монопрофилактику зидовудином. Из шести (60,0±15,49%) женщин с минимальным определяемым уровнем ВН только одна (16,67±15,21%) получала в качестве профилактики зидовудин, остальные – ВААРП. Причем уровни виремии ВИЧ существенно не отличались при учете последующей вирусной супрессии:  $Me=103247$  (41985-135271) коп./мл при оптимальной,  $Me=90103$  (83783-445389) коп./мл – при субоптимальной ( $p=1,0$ ).

В группе женщин с субоптимальной вирусной супрессией иммунологически обследованными во время беременности оказались трое, из них у двоих (66,67±27,22%) диагностирована иммунологическая категория 3, в

группе пациенток с минимальным определяемым уровнем ВН все беременные имели число CD4+ лимфоцитов более 200/мкл.

Наихудшие показатели вирусемии имела пациентка со стажем ВИЧ-инфекции 10 лет с момента аттестации, клинически находившаяся в стадии преСПИДа с манифестацией генерализованной лимфаденопатии, вульвовагинального и орофарингеального кандидоза (1 млн. КОЕ/мл), рецидивирующих респираторных заболеваний (12 раз за беременность), длительным субфебрилитетом. При первичном определении вирусной нагрузки во II триместре беременности уровень был максимально определяемым. Учитывая клиническую картину и уровень вирусемии ВИЧ пациентке была назначена высокоактивная антиретровирусная профилактика, однако беременная не посещала женскую консультацию, в связи с чем АРП была начата зидовудином при госпитализации беременной в стационар для родоразрешения в сроке 37 недель до срока родов (3 недели). В данном случае перинатальная ВИЧ-экспоненция была реализована.

Таким образом, установлено, что положительная динамика иммунологических показателей после родоразрешения наблюдается в основном на первом году ( $p=0,053$ ) после родов, сопряжена с меньшим количеством цитотоксических лимфоцитов во время беременности ( $p\leq 0,049$ ). После родов возрастает общее количество лимфоцитов ( $p=0,033$ ) и CD3+ субпопуляции ( $p=0,013$ ). Предиктором последующего иммунного дисбаланса с увеличением количества цитотоксических лимфоцитов во время беременности выступает неспецифический вагинит ( $p=0,006$ ).

При адекватно проведенной антиретровирусной профилактике удается достичь оптимальной вирусной супрессии ( $p=0,005$ ).

#### **4. ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОКИНОВ И РАСТВОРИМЫХ РЕЦЕПТОРОВ АПОПТОЗА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И БЕРЕМЕННОСТИ**

##### **Механизмы межклеточных взаимодействий и клеточной гибели при ВИЧ-инфекции**

В процессе жизнедеятельности вирус иммунодефицита герпесвирусы используют различные способы выживания в организме хозяина – избегание и повреждение механизмов иммунного ответа с использованием для собственной жизнедеятельности. Повреждение и подавление иммунного ответа происходит как непосредственным поражением иммунных клеток, так и нарушением механизмов межклеточного взаимодействия. Модуляция вирусом синтеза хемокинов в клетках-мишенях служит мощным инструментом регуляции защитных реакций хозяина (Железнякова Г.Ф., 2007; Fisman D.N., 2000; Жаворонок С.В., 2004; Змушко Е.И., 2001).

Не все CD4+ клетки в одинаковой степени поражаются ВИЧ, что обусловлено протекционным воздействием цитокинов, продуцируемых CD8+ лимфоцитами и приводит к клеточной резистентности и элиминации вируса (Kemeny M., 1998).

По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции и перехода ее в стадию СПИДа изменяется соотношение между различными цитокинами, что в совокупности обуславливает симптомы заболевания: истощение, лимфаденопатию, неврологические нарушения и деменцию. Дисбаланс цитокинов может содействовать поражению вирусом CD4+ клеток, приводя к прогрессированию иммуносупрессии и последующей манифестации оппортунистических инфекций (Clerici M., 1999). ИЛ-8 является хемоактивным фактором для нейтрофилов (Носик М.Н., 2002), наряду с ФНО способствует репликации вируса в различных типах клеток (Derrien M., 2005; Калинина Н.М., 1996). Эффективность применения синтетических аналогов интерлейкинов свидетельствует в пользу их прямого участия в патогенезе ВИЧ-инфекции (Жаворонок С.И., 2008).

Способностью продуцировать и секретировать цитокины обладают в наибольшей степени моноциты, макрофаги, фибробласты, эндотелиальные клетки, нейтрофилы, НК-клетки, Т-лимфоциты, клетки хорионтрофобласта и др. Посредством цитокинов регулируются особенности клинического течения воспаления и иммунного ответа организма. Провоспалительные цитокины ИЛ-8, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, интерфероны вместе с противовоспалительными цитокинами ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующими факторами роста регулируют и отражают активность воспалительных процессов (Кашкин К.П., 2004; Мезенцева М.В., 2002). Повышение уровня ИЛ-8 наряду с ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ ,  $\alpha$ -ФНО

в крови матери в пуповинной крови является маркером хориоамнионита и осложнений у плода, когда источником инфекции является мать (Барановская Е.И., 2007). Перинатальная инфекция ассоциирована с выраженным ростом концентрации ИЛ-8 (Железникова Г.Ф., 2008). Экспериментально установлено, что корцепторы для ИЛ-8, экспрессируемые CD8<sup>+</sup> лимфоцитами, способствуют их разрушению и их уровень экспрессии выше при Эпштейн-Барр вирусной и ВИЧ-инфекции (Hess C, 2004).

При нормально развивающейся беременности уровень ФНО постепенно возрастает, неравномерное повышение уровня ФНО в I триместре беременности сопряжено с самопроизвольным досрочным ее прерыванием или с формированием плацентарной недостаточности (Крукиер И.И., 2005). В плаценте ВИЧ-позитивных женщин при адекватной вирусной супрессии антиретровирусными препаратами уровень секреции провоспалительных цитокинов снижен по сравнению с негативными, но парадоксально увеличен при высоком уровне вирусной транскрипции (Moussa M., 2001). В эксперименте доказано, что экспозиция плаценты зидовудином снижает локальный синтез ФНО, что рассматривается в качестве механизма протекции плода (Pornprasert S., 2006). Угнетение синтеза ФНО в тканевых культурах приводит к ингибированию ВИЧ (Рытик П.Г., 2004).

Содержание провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18) при ХВГС достоверно выше, чем у здоровых (14,78 против 6,36 для ФНО). Показано, что повышение уровня ФНО вызывает супрессию и дисрегуляцию других цитокинов, нарушает иммунный баланс и запускает апоптоз (Барбакадзе Г.Г., 2005) При наличии аутоантител уровень ФНО достоверно выше, чем у больных ХВГС без аутоиммунных нарушений (Аленов М.Н., 2006).

Программированная гибель клеток (апоптоз) необходима для нормального существования многоклеточного организма, является естественным механизмом элиминации клеток, выполнивших свою биологическую программу. Одним из рецепторов, инициирующих программируемую клеточную гибель, является Fas (CD95) протеин. Молекула CD95 экспрессируется на мембране клеток различных типов при их активации и участвует в передаче апоптотического сигнала (Kemeny M., 1998). Помимо мембранной формы (mFas/mCD95) описаны растворимые формы Fas-белка (sFas/sCD95, или Fas/APOs). Растворимые формы рецепторов обычно образуются в результате протеолитического расщепления мембраносвязанных рецепторов либо альтернативного сплайсинга их мРНК (Парахонский А.П., 2007). Растворимые продукты трансляции альтернативных форм мРНК Fas белка моделируют апоптотический сигнал в зависимости от степени олигомеризации. Мономерные растворимые формы CD95 протеина

ингибируют апоптоз, тогда как олигомерная форма проявляет цитотоксические свойства (Прусакова О.В., 2005).

Описано три модели гибели инфицированных вирусом клеток (Титов Л.П., 2007):

1. Т-киллеры синтезируют белок перфорин, повреждающий мембрану клетки-мишени и активирующий каспаз-зависимый апоптоз;
2. запуск апоптоза начинается с активации рецепторов гибели клеток – Fas (CD95+), клетка погибает в течение 4-6 часов;
3. гибель клеток опосредуется ФНО, протекает медленнее и завершается в течение 18-24 часов.

При активации клеток в наибольшей степени CD95 экспрессируются на нейтрофилах, гепатоцитах, Т-лимфоцитах CD4+, что характеризует их высокую чувствительность к Fas-индуцированному апоптозу (Потапнев М.П., 2002; Дмитриева Е.В., 2003). При острых инфекционных заболеваниях наиболее подвержены апоптозу лимфоциты (Parrino J., 2007). Экспериментально выявлена большая чувствительность CD4+лимфоцитов к апоптозу по сравнению с CD8+ лимфоцитами. Одновременно CD8+ клетки пролиферируют более интенсивно.

В индукции активационного апоптоза ведущая роль принадлежит сигналам, подаваемым в клетку через мембранные рецепторы Fas (CD95) и рецепторы для ФНО, причем ФНО-зависимый апоптоз развивается медленнее, чем Fas-зависимый. Экспрессия Fas-рецептора сильнее выражена на CD8+ клетках, а на CD4+ – экспрессия рецептора фактора некроза опухолей и Fas-лиганда (Григорьева Т.Ю., 2002). Апоптоз, опосредованный через Fas-систему рассматривается как основной механизм повреждения клеток печени при инфицировании вирусами парентеральных гепатитов, причем как посредством прямого цитопатического воздействия, так и опосредованно через активацию цитотоксических клеток (Цыркунов В.М., 2007).

Сотниковой Н.Ю. (2006) установлена патогенетическая роль растворимых форм рецепторов Fas/APOs в формировании фето-плацентарной недостаточности и синдрома задержки развития плода у женщин без иммунодефицита.

Исследованием Treitinger A. с соавт. (2004) обнаружена тесная взаимосвязь между уровнем ФНО, ИЛ-8, активностью апоптоза, числом CD4+ лимфоцитов и вирусной нагрузкой у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших антиретровирусные препараты при приеме N-ацетил-L-цистеина, что говорит об общих патогенетических механизмах гуморального и клеточного иммунитета при ВИЧ-инфекции.

Изучение механизмов межклеточных взаимодействий поможет более глубокому пониманию патогенеза ВИЧ-ассоциированной беременности и может явиться фактором прогнозирования исхода для плода.

### Цитокины ИЛ-8 и ФНО при ВИЧ-инфекции у беременных

С целью изучения роли интерлейкина-8 и фактора некроза опухолей при беременности в сочетании с ВИЧ-инфекцией мы исследовали концентрации цитокинов в периферической венозной крови. Концентрацию ИЛ-8 и ФНО определяли количественно методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов «ИЛ-8-ИФА-БЕСТ», «альфа-ФНО-ифа-БЕСТ» производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Концентрация ИЛ-8 исследована у 71, ФНО – у 77 ВИЧ-позитивных беременных, из которых у одной родилась двойня. Значения рассчитаны по уравнению экспоненциальной аппроксимации при достоверности не менее  $R^2=0,9$ . Концентрация ИЛ-8 и ФНО в зависимости от ВИЧ-статуса родившихся и в последующем обследованных детей приведены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Концентрация ИЛ-8 и ФНО во время беременности в зависимости от ВИЧ-статуса рожденных детей

Показатель	Концентрация ИЛ-8, пг/мл		Концентрация ФНО, пг/мкл	
	ВИЧ-статус детей			
	негативный (n=4)	позитивный (n=62)	негативный (n=4)	позитивный (n=68)
медиана	2,39	21,66	42,23	42,86
25-й процентиль	0,03	11,12	42,19	42,34
75-й процентиль	15,25	52,27	42,44	171,16
минимум	0,03	2,98	42,02	42,28
максимум	180	80,48	206 500,0	299 000,0

В группе проспективно обследованных женщин перинатальная передача ВИЧ произошла в 4 случаях, поэтому ввиду малого числа наблюдений обнаруженные различия не носили статистически значимого характера для принятой вероятности ошибки 5% ( $Z_T=1,8$ ,  $p=0,067$  для ИЛ-8,  $Z_T=1,67$ ,  $p=0,094$  для ФНО). Однако 3 из 4-х случаев перинатальной трансмиссии ВИЧ произошли, когда концентрация ИЛ-8 соответствовала четвертому квартилю и была больше 20 пг/мл. Таким образом, уровень перинатальной ВИЧ-трансмиссии в указанном диапазоне составил  $16,7\pm 8,8\%$  против  $1,9\pm 1,9\%$  в диапазоне ниже 75% ( $p=0,048$ ). Примечательно, что концентрация ИЛ-8 одного случая ВИЧ-трансмиссии совпадала с медианой; в диапазоне концентраций ниже медианы случаев перинатальной трансмиссии не было. Аналогичная

ситуация наблюдалась и при исследовании концентраций ФНО: все 4 случая перинатальной ВИЧ-трансмиссии относились к концентрации ФНО выше медианы, когда в двух случаях концентрация цитокина соответствовала 3-му и в двух – 4-му квартилю. Диагностическая чувствительность определения ИЛ-8 для прогноза перинатальной трансмиссии ВИЧ-инфекции составила 25%, специфичность – 85%, специфичность определения ФНО – 87%.

Максимальный уровень ИЛ-8 составил 320 пг/мл, что в 10 превышает норму, и зарегистрирован у пациентки, роды которой на сроке 37 недель осложнились преждевременной тотальной отслойкой плаценты и закончились рождением мертвого плода с гипотрофией III степени. При гистологическом исследовании плаценты выявлена ее патологическая незрелость, хроническая плацентарная недостаточность, ангиоматоз, петрификаты, инфаркты. Клинически и иммунологически ВИЧ-инфекция у женщины соответствовала стадии В2, проявляющейся ГЛАП, кандидозом ротовой полости и половых органов. Беременность протекала с перманентным угрожающим выкидышем и угрожающими преждевременными родами, осложнилась гестозом.

Следующее по рангу после максимального значение концентрации ИЛ-8 составило 180 пг/мл, что в 6 раз больше нормы, у пациентки с асимптомной стадией ВИЧ-инфекции продолжительностью 10 лет. Пациентка в прошлом использовала наркотики, коинфицирована вирусом гепатита С, в течение беременности перенесла ОРИ, вагинит; II триместр был осложнен анемией. У этой пациентки беременность закончилась срочными самопроизвольными родами, ребенок родился с гипотрофией II степени, неинфицированным ВИЧ. При гистологическом исследовании плаценты выявлен гнойный амнионит, полнокровие ворсин.

Увеличение содержания числа свободных вирусов в крови беременных сопровождается возрастанием концентрации ИЛ-8 ( $r_s=0,47$ ,  $p<0,02$ ). Диапазон концентраций ИЛ-8 в зависимости от интервалов вирусной нагрузки приведен в таблице 4.2.

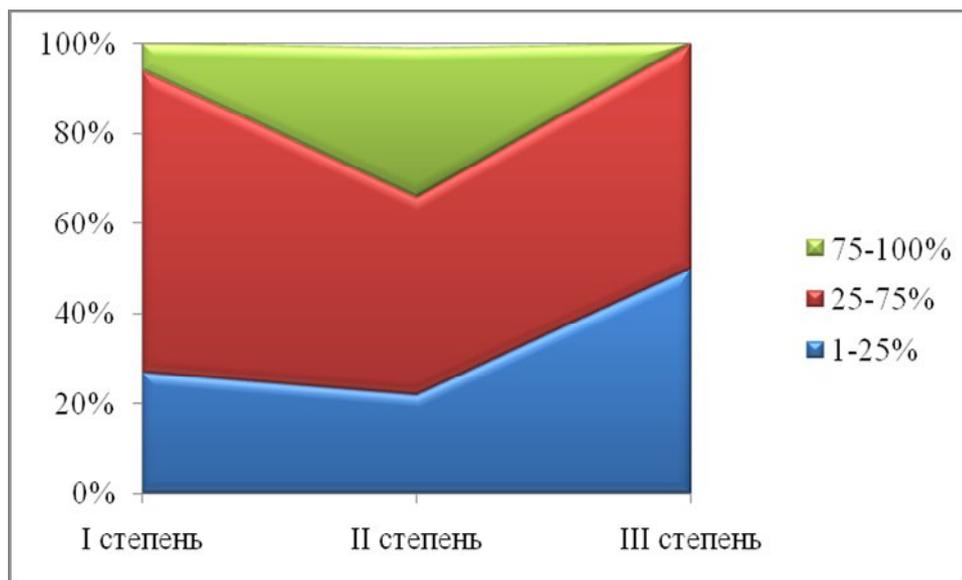
Таблица 4.2 – Концентрация ИЛ-8 в зависимости от вiremии во время беременности при ВИЧ-инфекции

Виремия		Количество обследованных	Концентрация ИЛ-8, пг/мл			
			$\mu$	Me	min	max
РНК ВИЧ, коп./мл	менее 20 000	7	1,48	0,41	0,03	3,43
	20 000-49 999	11	18,36	11,38	0,03	80,48
	50 000-99 999	6	6,2	1,0	0,05	20,82
	100 000 и выше	13	16,68	15,56	0,04	192,1
ДНК ЦМВ	обнаружен	4	1,69	0,03	0,03	3,34
	не обнаружен	62	18,23	3,68	0,03	320

Выявлена обратная ассоциация концентрации ИЛ-8 с присутствием ДНК ЦМВ в крови беременных ( $\gamma=-0,51$ ,  $p<0,05$ ), что можно объяснить активацией латентного течения инфекции при недостатке факторов цитокинового звена иммунитета.

Нами вычислены доли пациенток с концентрацией ИЛ-8, относящейся к разным квартилям, и в соответствии с имеющимися особенностями течения беременности. Доли пациенток, болеющих вагинитом, были равными, но при рецидивирующем вагините у 12 ( $63,2\pm 11,1\%$ ) женщин концентрация ИЛ-8 относилась к 1-му и 4-му квартилям, у 7 ( $36,8\pm 11,1\%$ ) пациенток концентрации ИЛ-8 имели парамедианные значения. Доли пациенток с инфекцией мочевыводящих путей распределились следующим образом: у 4 ( $33,3\pm 13,6\%$ ) пациенток концентрация ИЛ-8 соответствовала 1-му квартилю и у 8 ( $66,7\pm 13,6\%$ ) - 4-му квартилю.

Исследование взаимосвязи клеточного и цитокинового звеньев иммунитета приведено на рисунке 4.1.



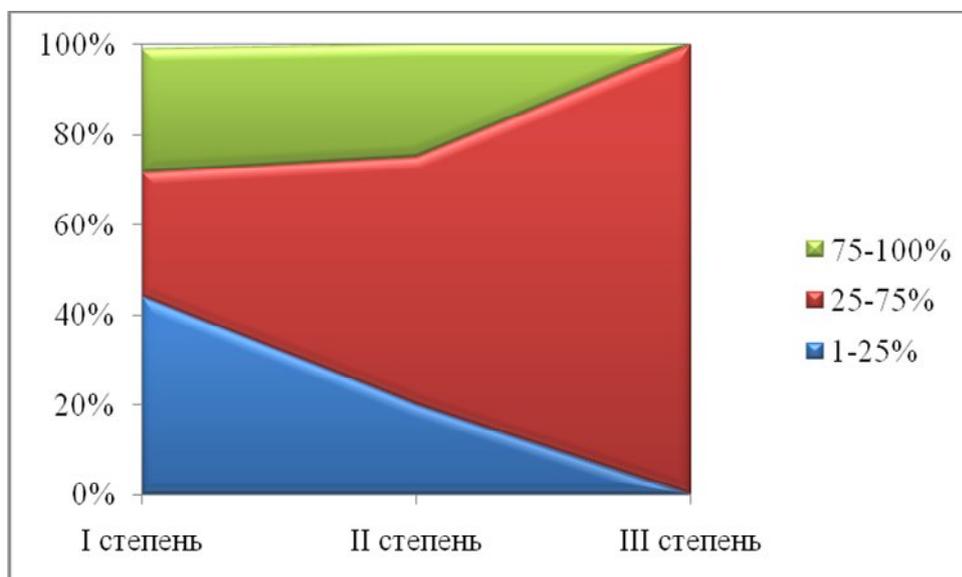
**Рисунок 4.1 – Доли беременных с концентрациями ИЛ-8 из интерквартильных промежутков при различной степени иммуносупрессии по уровню CD4+ лимфоцитов**

При иммуносупрессии 1 степени преобладали ( $66,7\pm 12,2\%$ ) средние концентрации ИЛ-8 над низкими (OR 6,25, 95% CI 1,21-32,21,  $p=0,059$ ) и высокими (OR 100,0, 95% CI 5,46-1830,4,  $p=0,001$ ). При прогрессировании иммунодефицита последовательно увеличивалась доля женщин с высокой концентрацией ИЛ-8, а затем низкой концентрацией.

Установлены статистически значимые различия концентраций ФНО у пациенток в зависимости от коинфицирования вирусами парентеральных

гепатитов В и С ( $N=12,73$ ,  $p=0,002$ ). Соответственно медиана, 25-й и 75-й процентиль концентрации ФНО составили у неинфицированных женщин 42,34 (42,22-1405,5) пг/мкл ( $Z_T=3,81$ ,  $p=0,0004$ ), у инфицированных одним вирусом гепатита – 42,23 (42,19-42,35) пг/мкл ( $Z_T=2,65$ ,  $p=0,02$ ), у коинфицированных обоими типами вирусов – 42,14 (42,14-42,17) пг/мкл. В третьем триместре беременности уровень ФНО находился в прямой связи с содержанием АсАТ ( $r_S=0,28$ ,  $p<0,05$ ). У пациенток, перенесших острые респираторные инфекции во время настоящей беременности, концентрация ФНО в крови значимо выше по сравнению с не болевшими -  $Me=42,27$  (42,22-819,5) пг/мкл и  $Me=42,22$  (42,17-42,38) пг/мкл, соответственно, ( $Z_T=2,57$ ,  $p=0,01$ ).

Доли пациенток с концентрацией ФНО, относящейся к разным квартилям, и в зависимости от числа CD4+ лимфоцитов и степени иммуносупрессии приведены на рисунке 4.2.



**Рисунок 4.2 – Доли беременных с концентрациями ФНО из интерквартильных промежутков при различной степени иммуносупрессии по уровню CD4+ лимфоцитов**

Из числа пациенток с иммуносупрессией легкой степени концентрации ФНО из разных квартилей имели равные доли ВИЧ-инфицированных. Прогрессирование иммуносупрессии сопровождается увеличением доли женщин с более высокими концентрациями ФНО, при тяжелом иммунодефиците у всех 4 ВИЧ-инфицированных беременных женщин были средние концентрации ФНО.

Максимальный выявленный уровень ФНО 206,5 пг/мл диагностирован у беременной, не принимавшей антиретровирусные препараты, так как ВИЧ-инфекция установлена во время настоящей беременности, заболевание протекало асимптомно и соответствовало 1 категории иммуносупрессии. Эта

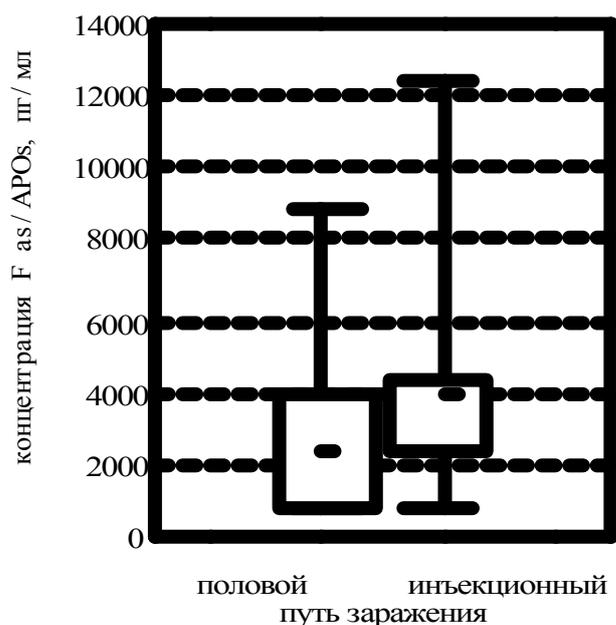
пациентка также инфицирована вирусом гепатита В, беременность у нее протекала с угрожающими преждевременными родами, перенесенной на протяжении настоящей беременности инфекции мочевых путей и трижды острой респираторной инфекции.

Выявленные особенности концентрации интерлейкина-8 и фактора некроза опухоли у ВИЧ-инфицированных беременных показывают их связь с вирусемией, коинфицированием вирусами парентеральных гепатитов, иммунодефицитом, что в свою очередь является одним из факторов перинатальной передачи ВИЧ.

### Растворимые рецепторы апоптоза у ВИЧ-инфицированных беременных

Для изучения связи растворимых рецепторов апоптоза с особенностями течения и исходом беременности при ВИЧ-инфекции обследованы 77 беременных перед родами. Определение концентрации Fas/АРОs производилось в парных сыворотках. Ультранизкие значения рассчитаны по уравнению полиномиальной аппроксимации при достоверности  $R^2=0,92$ . Для анализа использована средняя двух полученных и рассчитанных показателей.

Обнаружены статистически значимые различия концентрации Fas/АРОs у пациенток с половым и инъекционным способом заражения ВИЧ-инфекцией: у наркозависимых пациенток концентрация составила  $Me=3715$  (2521,5-4292) пг/мл, у женщин с половой передачей ВИЧ  $Me=2506,8$  (931,3-4081) пг/мл ( $Z_T=2,26$ ,  $p=0,023$ ), что продемонстрировано на рисунке 4.3.



### Рисунок 4.3 – Концентрация растворимых рецепторов апоптоза Fas/APOs в зависимости от пути заражения

Полученные различия в концентрации Fas/APOs могут быть обусловлены более длительной продолжительностью ВИЧ-инфекции у наркозависимых женщин, что подтверждено сильной положительной связью ( $r_s=0,33$ ,  $p\leq 0,002$ ). Растворимые рецепторы апоптоза Fas/APOs в высокой концентрации, соответствующей четвертому интерквартильному диапазону, при продолжительности ВИЧ-инфекции более 5 лет выявлены у  $34,78\pm 9,93\%$  пациенток, менее 5 лет – у  $22,22\pm 5,66\%$ . При промежутке времени 5 и менее лет от момента аттестации до наступления настоящей беременности уровень Fas/APOs составил  $Me=2540,75$  (932,5-4142) пг/мл, больше 5 лет –  $Me=3432$  (2134,5-4303,5) пг/мл. Повышение содержания маркеров гибели клеток при возрастании длительности ВИЧ-инфекции может быть обусловлено разрушением клеток иммунной системы вирусами.

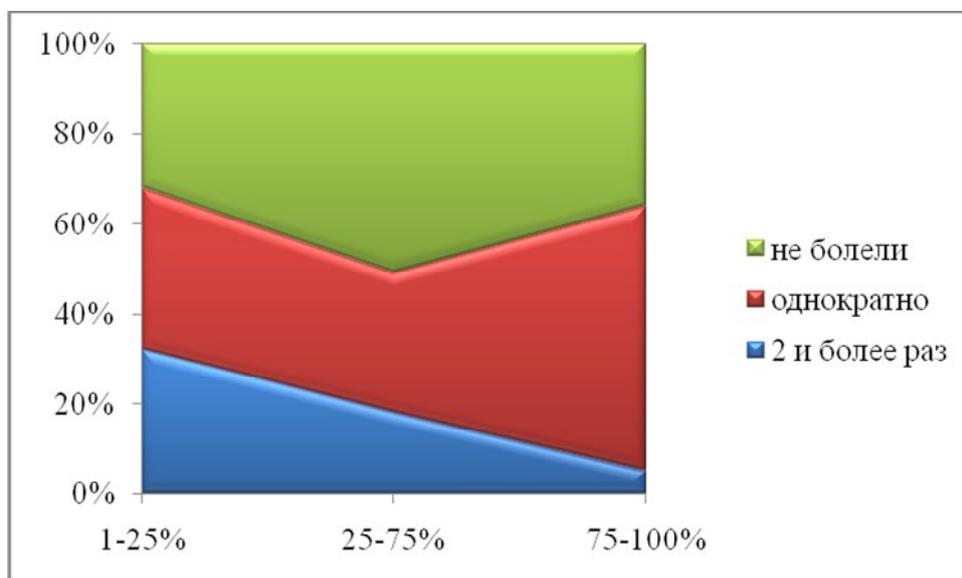
Вирусный гепатит С при ВИЧ-инфекции сопровождается значимо высокой концентрацией Fas/APOs  $Me=3638$  (1710-4292) пг/мл против  $Me=2506,8$  (926,5-3987,5) пг/мл у пациенток без маркеров ВГС ( $Z_T=2,26$ ,  $p=0,024$ ). Также уровень Fas/APOs коррелировал с концентрацией билирубина ( $r_s=0,3$ ,  $p\leq 0,02$ ) и АсАТ ( $r_s=0,29$ ,  $p\leq 0,03$ ) в крови ВИЧ-инфицированных женщин, что отражает изменение функции печени.

Для выявления связи осложнений беременности с концентрацией растворимых рецепторов апоптоза вычислили доли женщин с осложненным течением беременности в интерквартильных промежутках концентраций Fas/APOs. Отмечена тенденция к увеличению концентрации Fas/APOs при перинатальной передаче ВИЧ, которая состоялась в 2 ( $10,53\pm 7,04\%$ ) случаях при концентрации Fas/APOs 4-го интерквартильного промежутка, в 1 случае в 3-м и также в 1 случае во 2-м интерквартильных промежутках ( $5,26\pm 5,12\%$ ). Таким образом, 3 ( $7,89\pm 4,37\%$ ) случая перинатальной передачи ВИЧ соответствуют концентрации Fas/APOs больше медианы, 1 ( $2,63\pm 2,59\%$ ) случай – ниже медианы и ни одного случая трансмиссии ВИЧ не отмечено при концентрациях Fas/APOs в диапазоне 0-25%.

На протяжении настоящей беременности пациентки болели вагинитом с частотой, не зависимой от концентрации Fas/APOs: 15 ( $78,95\pm 9,35\%$ ) больных вагинитом с концентрацией Fas/APOs 0-25 квартиля, 34 ( $81,18\pm 5,35\%$ ) - из диапазона 25-75% и 14 ( $73,68\pm 10,1\%$ ) – из диапазона 75-100%. Однако рецидивирующий вагинит наблюдался у 8 ( $53,33\pm 12,88\%$ ) болевших первого квартиля, 18 ( $52,95\pm 8,56\%$ ) – парамедианных квартилей и 3 ( $21,43\pm 10,97\%$ ) – четвертого квартиля концентраций Fas/APOs. Следовательно, при высоких

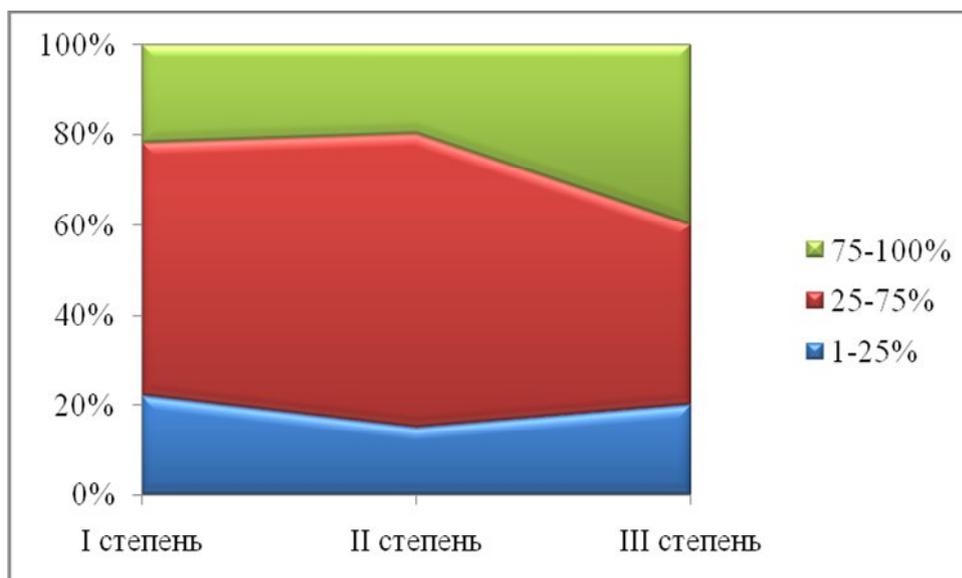
концентрациях в крови Fas/APOs пациентки реже имели повторные эпизоды вагинита на протяжении беременности ( $p=0,035$ ).

При исследовании связи концентрации в крови Fas/APOs с частотой острых респираторных инфекций, перенесенных беременной, установлено, что  $51,28 \pm 8,0\%$  ( $n=20$ ) женщин с концентрацией рецепторов апоптоза из парамедианных квартилей не болели ОРИ. Повторные ОРИ в течение беременности наблюдались у  $46,13 \pm 13,83\%$  ( $n=6$ ) из числа пациенток с концентрацией Fas/APOs из первого квартиля, у  $36,84 \pm 1,07\%$  ( $n=7$ ) из парамедианных квартилей и у  $8,33 \pm 7,98\%$  ( $n=1$ ) четвертого квартиля (рисунок 4.4). Таким образом, статистическая связь повторных ОРИ в течение беременности от концентрации растворимых рецепторов апоптоза ( $p=0,04$ ) аналогична связи повторных вагинитов.



**Рисунок 4.4 – Доля беременных с острыми респираторными инфекциями в каждом из интерквартильных промежутков концентраций растворимых рецепторов апоптоза Fas/APOs**

На рисунке 4.5 показано распределение женщин различных квартилей концентраций Fas/APOs по степеням иммуносупрессии, из чего следует, что при прогрессировании иммуносупрессии увеличивается доля женщин с высокой концентрацией Fas/APOs.



**Рисунок 4.5 – Доля беременных с концентрацией растворимых рецепторов апоптоза Fas/APOs разных интерквартильных промежутков при различной степени иммуносупрессии**

Из полученных результатов следует, что содержание растворимых рецепторов апоптоза Fas/APOs при ВИЧ-инфекции отражает интенсивность гибели клеток. Эти данные подтверждены также увеличением концентрации Fas/APOs с возрастанием длительности ВИЧ-инфекции ( $p \leq 0,002$ ), которая связана с инъекционным способом инфицирования в связи с употреблением наркотических средств ( $p = 0,023$ ). У пациенток с сочетанием ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита С установлена повышенная концентрация Fas/APOs ( $p = 0,024$ ), что также отражает связь иммунитета и гибели клеток.

Полученные результаты показали, что у ВИЧ-инфицированных беременных женщин рецидивирующие и сочетанные инфекции, являющиеся клиническими признаками некомпетентности иммунитета, развиваются при высоких концентрациях растворимых рецепторов апоптоза Fas/APOs ( $p \leq 0,04$ ), что отражает интенсивность гибели клеток и может служить прогностическим признаком клинического течения ВИЧ-инфекции.

## **5. АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПЕРЕДАЧИ ВИЧ ОТ МАТЕРИ ПЛОДУ И НОВОРОЖДЕННОМУ**

### **Способы снижения частоты перинатальной передачи ВИЧ**

Передача ВИЧ от матери плоду и новорожденному возможна в антенатальном, интранатальном периоде или при грудном вскармливании.

Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку обоснована во всех случаях подтвержденного ВИЧ-положительного статуса женщины, а также при неуточненном статусе, когда получен положительный первичный результат ИФА или экспресс-теста и пациентка находится на этапе обследования. В настоящее время профилактика перинатальной передачи ВИЧ-инфекции включает комплекс мероприятий, проводимых беременной, роженице, родильнице и новорожденному, и с позиций доказательной медицины обеспечивается методами:

1. назначение антиретровирусных препаратов беременной женщине, роженице;
2. уменьшение времени контакта кожи и слизистой оболочки ребенка с инфицированной вирусом средой - кровью и вагинальным содержимым матери в родах, что обеспечивается рациональным ведением родов, в том числе по показаниям выполнение планового кесарева сечения;
3. назначение новорожденному антиретровирусных препаратов;
4. отказ от кормления грудным молоком с искусственным вскармливанием младенца.

Применение антиретровирусных лекарственных средств с целью предотвращения передачи ВИЧ от матери плоду и новорожденному, когда женщина не нуждается в лечении ВИЧ-инфекции, относится к антиретровирусной профилактике.

Вероятность передачи ВИЧ находится в прямой зависимости от уровня вирусной нагрузки: частота перинатальной передачи ВИЧ составляет 41% при вирусной нагрузке больше 100 000 копий/мл и снижается до нуля при вирусной нагрузке меньше 1000 копий/мл. Антиретровирусные препараты снижают вирусную нагрузку в крови матери и вагинальном секрете, проникают через плаценту и создают необходимый уровень защиты от вируса в крови плода. Вместе с тем, имеются наблюдения перинатальной трансмиссии ВИЧ при соблюдении всех мер профилактики, что указывает на имеющиеся другие факторы риска. В организме имеются резервуары ВИЧ, в которых концентрация антиретровирусных препаратов ниже, чем в плазме крови. Такие резервуары сохраняют резистентные штаммы ВИЧ, откуда при сложившихся условиях вирус может распространяться в организме. Одними из таких

хранилищ вируса являются неактивные клетки иммунной системы, несущие рецептор CD4, ткань центральной нервной системы и половые пути. Поэтому даже низкая концентрация вируса в периферической крови не может быть абсолютно безопасной. Антиретровирусные препараты во время беременности назначают целью лечения ВИЧ-инфекции у матери и/или профилактики вертикальной передачи вируса от матери к плоду.

Соблюдение мер профилактики в антенатальном периоде позволяют снизить риск инфицирования плода и новорожденного до 4%, в то время как невыполнение этих мер приводит к передаче ВИЧ в 22% случаев (Peters V., 2003). В экономически развитых странах организация профилактики перинатальной трансмиссии ВИЧ позволила достичь ее уровня 2% и ниже (Fowler M.G., 2007; Foster C.J., 2007).

Наиболее эффективным методом предотвращения внутриутробного инфицирования является снижение концентрации вируса в крови беременной, что достигается использованием антиретровирусных препаратов, действие которых основано на подавлении размножения ВИЧ. В настоящее время используются во время беременности 3 группы лекарств: нуклеозидные и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы и ингибиторы протеаз. Препараты других групп как ингибиторы фузии и ингибиторы хемокиновых корцепторов в антенатальной профилактике не используются ввиду отсутствия сведений о безопасности для плода.

До 2006 г. в Республике Беларусь антиретровирусная профилактика регламентировалась приказом Министерства здравоохранения от 05.09.2003 № 147 «Об утверждении перечня документов по оказанию медицинской помощи ВИЧ-инфицированным женщинам и детям», согласно которому использовали один из препаратов: зидовудин или невирапин. Зидовудин назначался или коротким курсом с 36 недель беременности, или с 14 недель, суточная доза препарата составляла соответственно 600 и 500 мг. Невирапин применялся интранатально при отсутствии превентивного приема зидовудина однократно 200 мг в качестве экстренной профилактики. Эффективность короткого курса монопрофилактики зидовудином составляет 92% (Sperling R.S., 1996; Connor E. M., 1994), увеличение продолжительности приема препарата снижает риск трансмиссии ВИЧ до 4% (Lallemant M. A., 2000; Терехина Л.А., 2007), а в сочетании с приемом невирапина в родах риск инфицирования составляет 2% (Lallemant M. A., 2004, Деткова Н.В., 2003).

Наиболее перспективным у ВИЧ-позитивных беременных является использование высокоактивной антиретровирусной профилактики (ВААРП), включающей несколько препаратов. Комбинированная антиретровирусная профилактика доступна в Беларуси с 2006 г. и в настоящее время регламентирована клиническими протоколами диагностики и лечения больных,

инфицированных вирусом иммунодефицита человека, утвержденными приказом Минздрава Республики Беларусь от 05.02.2007 №66. Применение ВААРП позволяет снизить риск вертикального заражения до 1,5-2% и менее. Наиболее крупное исследование перинатальной передачи ВИЧ в США (Women and infants transmission study), опубликованное в 2006г., показало, что при использовании зидовудина или при отсутствии каких-либо мер риск перинатальной передачи в 1996 году составил 22,6%, а использование ВААРТ с последующим кесаревым сечением снизило этот показатель до 1,2% в 2003г. (Дж. Бартлетт, 2007). При использовании схем «зидовудин+ламивудин» и схем с ингибиторами протеаз в исследованиях не было зарегистрировано ни одного случая перинатальной передачи ВИЧ (Lambert J.S., 2003; Kowalska A., 2003).

Значимость АРП была доказана в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в Танзании, Южной Африке, Уганде. Установлено, что назначение ВИЧ-инфицированным женщинам, кормившим грудным молоком своих детей после рождения, зидовудина и ламивудина с 36 недель гестации, в родах, а так же в течение первых 7-ми суток родильнице и новорожденному снизило частоту перинатального инфицирования в 3 раза. Данное исследование «The Petra study team» опубликовано в журнале «The Lancet» в 2002. В США принято назначать схему АРП в зависимости от величины вирусной нагрузки: при уровне более 1 000 коп./мл рекомендуют схемы ВААРП, менее 1 000 коп./мл – показание для применения 3-х ступенчатой (антенатально-интранатально-постнатально) схемы монопрофилактики зидовудином (Jamieson D.J., 2007).

Частота осложнений при приеме АРП во время беременности низка, польза от их применения значительно превышает потенциальный риск (Доценко М.Л., 2008; Красавцев Е.Л., 2008). К неблагоприятным эффектам относится гепатотоксичность, особенно при назначении невирапина при числе CD4+ лимфоцитов более 250/мкл или у пациенток, инфицированных парентеральными гепатитами (Бобкова М.Р., 2002; Карпов И.А., 2003; Доценко М.Л., 2007). Отмечено увеличение риска преждевременных родов при применении ингибиторов протеаз, что может быть связано с иммуномодуляцией, изменением взаимодействия между лимфоцитами-хелперами 1 и 2 типов, гиперпродукцией цитокинов (Fiore S., 2006). В настоящее время обозначилась еще одна проблема применения антиретровирусных препаратов - формирование лекарственной резистентности ВИЧ (Еремин В.Ф., 2004; Голобородько О.П., 2008).

Учитывая, что применение антиретровирусных препаратов сопряжено с развитием побочных эффектов, развитием резистентности к вирусу, а также требует больших финансовых затрат, ВОЗ рекомендуется

дифференцированный подход в назначении данных препаратов беременным (D. Halima, 2007).

В мире продолжают изучаться возможные препараты и различные схемы комбинированной антиретровирусной профилактики, с применением препаратов во время беременности, в родах, в послеродовом периоде и непосредственно новорожденному ребенку.

Антиретровирусные препараты из разных групп воздействуют на разные звенья патогенеза ВИЧ-инфекции. Вирус присоединяется к лимфоциту человека посредством соединения гликопротеидов gp120 и gp 41 к клеточному рецептору CD4 и хемокиновым рецепторам CCR5 и CXCR4. Внутри клетки с помощью фермента обратной транскриптазы на основе вирусной РНК синтезируется ДНК, которая встраивается в генетический аппарат клетки с помощью фермента ВИЧ – интегразы. В зараженной клетке идет интенсивное накопление вирусных частиц, которые после воздействия фермента протеазы покидают клетку (А.Г. Рахманова, 2001; В.В.Покровский, 2006).

Впервые в мире достигнут успех в профилактике перинатального заражения ребенка в 1994 году, когда в этих целях была назначена трехэтапная схема назначения зидовудина матери во время беременности и в родах, после родов – ребенку. Последующие исследования показали эффективность комбинированной высокоактивной антиретровирусной профилактики, которая применяется в мире на протяжении 10 лет (D. Halima, 2007; А.А. Ключарева, 2007). В настоящее время рекомендованы комбинированные схемы профилактики, включающие препараты трех групп: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторы протеазы (ИП).

### **Антиретровирусные препараты в профилактике перинатальной трансмиссии ВИЧ**

*Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, являясь дефектным аналогом того или иного нуклеозида и нарушая активный центр фермента - обратной транскриптазы, вмешиваются в процесс транскрипции провирусной ДНК с РНК вируса. К этой группе относятся Из этой группы используются препараты:*

- рекомендуемые во время беременности – зидовудин (AZT), ламивудин (ЗТС);
- альтернативные – диданозин (ddl), эмтрицитабин (FTC), ставудин (d4T), абакавир (ABC);
- с недостаточными данными для использования во время беременности – тенофовир (TDF);

- не рекомендуемые во время беременности – зальцитабин (ddC), комбинацию ddI/ d4T.

*Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы* связываются с обратной транскриптазой вне ее активного центра, нарушая конформацию фермента и подавляя его активность. Из данной группы рекомендуемый препарат во время беременности неврирапин (NVP). Не следует использовать неврирапин в схемах начальной терапии у женщин с исходным количеством лимфоцитов  $CD4 > 250 \text{ мкл}^{-1}$  из-за выраженной гепатотоксичности. Также известно развитие резистентности к неврирапину даже при использовании однократной дозы препарата. Факторы риска развития резистентности: высокая вирусная нагрузка, низкий уровень CD4 клеток, подтип вируса С и D, количество введенных доз, время от момента приема однократной дозы препарата. В связи с этим в литературе имеются противоречивые рекомендации по назначению неврирапина для профилактики передачи вируса (D. Halima, 2007; Gonzague Jourdain, 2004; M.S. McConnell, 2007).

Не рекомендуемые во время беременности – эфавиренц (EFV), обладающий тератогенным действием, делавирдин (DLV), так как не изучено его влияние на плод.

*Ингибиторы протеазы* ингибируют активный центр протеазы вируса, что препятствует распаду длинных цепей протеинов вируса на короткие звенья, необходимые ВИЧ для образования новых копий. Из ингибиторов протеазы применяют препараты:

- рекомендуемые во время беременности - лопинавир/ритонавир (LPV/r);
- альтернативные – индинавир (IDV/r), саквинавир (SQV);
- с недостаточными данными для использования во время беременности - ритонавир (RTV), фосампренавир (FPV), атазанавир (ATV);
- не рекомендуемые во время беременности - нелфинавир (NFV).

До сентября 2007 года нелфинавир рекомендовался для антиретровирусной профилактики. Однако было выявлено тератогенное, мутагенное и канцерогенное действие метаболита нелфинавира у животных, поэтому в рекомендациях от 2007 г. в США данный препарат исключен из средств антиретровирусной профилактики, рекомендованных для беременных (Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States, November 2, 2007 [Электронный ресурс] - 2007.- Режим доступа: <http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/perinatalGl>. – Дата доступа 09.11.07.

*Ингибиторы слияния* (фузии) нарушают процесс слияния мембраны клетки и капсида вируса после взаимодействия ВИЧ с CD4-рецепторами. О

возможности использования препаратов данной группы во время беременности в настоящее время недостаточно данных.

*Ингибиторы вирусной интегразы* – новая группа препаратов, включающая ралтегравир, о котором не достаточно данных для безопасного применения у беременных.

Таблица 5.1 – Риск применения антиретровирусных препаратов во время беременности (Дж. Бартлетт, 2007)

Препарат	Категория риска	Проникновение через плаценту/концентрация препарата в пуповинной и материнской крови	Тератогенный эффект в эксперименте на грызунах
AZT (Зидовудин)	C	Да, у людей/0,85	Выявлен при высоких дозах, близких к летальным
ddC (Зальцитабин)	C	Да, у макак резус/0,3-0,5	Гидроцефалия при высоких дозах
ddl (Диданозин)	B	Да, у людей/0,5	Не выявлен
d4T (Ставудин)	C	Да, у макак резус/0,76	Задержка окостенения грудины
ЗТС (Ламивудин)	C	Да, у людей/1,0	Не выявлен
FTC (Эмтрицитабин)	B	Неизвестно	Не выявлен
ABC (Абакавир)	C	Да, у крыс	Анасарка и нарушение формирования скелета при дозе в 35 раз выше терапевтической
TDF (Тенофовир)	B	Да, у крыс и обезьян	Не выявлен
SQV (Саквинавир)	B	Минимально у людей	Не выявлен
IDV (Индинавир)	C	Минимально у	У грызунов

		людей	появление дополнительных ребер
RTV (Ритонавир)	B	Минимально у людей	У грызунов крипторхизм
NFV (Нелфинавир)	B	Минимально у людей	Не выявлен
FPV (Фосампренавир)	C	Неизвестно	Замедление инволюции тимуса, неполное окостенение скелета, низкий вес новорожденных
NVP (Невирапин)	C	Да, у людей/1,0	Не выявлен
DLV (Делавирдин)	C	Неизвестно	Дефект межжелудочковой перегородки сердца
EFV (Эфавиренз)	D	Да, у крыс, обезьян, кроликов/1,0	Анэнцефалия, анофтальмия, микрофтальмия
LPV/r (Лопинавир/ритонавир)	C	Неизвестно	Замедление окостенения и пороки развития скелета
ATV (Атазанавир)	B	Неизвестно	Не выявлен
DRV (Дарунавир)	B	Неизвестно	Не выявлен
TPV (Типранавир)	C	Неизвестно	Замедление образования костей

**Основные принципы** назначения антиретровирусных препаратов во время беременности:

1. ВИЧ-инфицированные беременные, которые получали препараты до беременности с целью лечения ВИЧ-инфекции, должны продолжать лечение, исключив не рекомендуемые при беременности с учетом чувствительности вируса.

2. ВИЧ-инфицированные беременные, которым по клиническим, иммунологическим и вирусологическим данным показано начало антиретровирусной терапии, должны начинать ее в любом сроке беременности, включая первый триместр.
4. Комбинированная терапия более эффективна, чем монотерапия одним препаратом, так как монотерапия приводит к быстрому развитию резистентности вируса и проводимой терапии. Эффективно применение зидовудина в комбинации с ламивудином или невирапином.
5. Назначение антиретровирусной профилактики показано всем ВИЧ-инфицированным беременным, независимо от количества CD4-клеток в крови и независимо от вирусной нагрузки, так как вертикальная передача вируса может происходить при низкой, а также и неопределяемой вирусной нагрузке в крови.
6. Необходимо применять трехступенчатую схему профилактики, которая включает в себя прием препаратов во время беременности, в родах, послеродовом периоде, а также в раннем неонатальном периоде. В большинстве исследований в разных странах в профилактический курс включен прием препарата в родах. Отличия состоят в длительности дородовой и послеродовой профилактики. Более эффективны длительные с 28 недель беременности курсы антиретровирусной профилактики в сравнении с короткими курсами, назначаемые с 36 недель беременности. При сокращении курса дородовой профилактики показано более длительное назначение препаратов у новорожденного. При полном отсутствии дородовой профилактики показано назначение препаратов в родах, послеродовом периоде, а также новорожденному.
7. Эффективность антиретровирусной профилактики уменьшается при сохранении грудного вскармливания.

### **Течение беременности, родов и послеродового периода при применении антиретровирусных средств**

Нами изучены особенности течения беременности, родов, послеродового периода у 82 ВИЧ-инфицированных беременных на протяжении 2005-2007 года. Во время беременности у обследованных женщин проводилась профилактика одним препаратом или высокоактивная антиретровирусная профилактика (ВААРП) с комбинацией 2-4 препаратов. В 2005 всем беременным была проведена профилактика одним препаратом. Профилактика не была проведена из-за нерегулярности наблюдения в женской консультации у  $5,8 \pm 1,2\%$  женщин в 2006 году и  $9,1 \pm 2,0\%$  женщин в 2007 году. Схемы

назначения антиретровирусной профилактики в 2005-2007 годах приведены в таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Схемы антиретровирусной профилактики (АРП)

Методика АРП		Годы		
		2005	2006	2007
Отсутствие		0	5,8±1,2%	9,1±2,0%
Монопрофилактика		100%	31,4±1,4%	0
ВААРП	2-мя препаратами	0	0	4,6±2,1%
	3-мя препаратами	0	34,3±1,4%	40,9±1,6%
	4-мя препаратами	0	28,6±1,4%	45,5±1,6%

Монопрофилактика проводилась назначением зидовудина.

С 2006 года использовались следующие комбинации препаратов:

- комбивир (зидовудин+ламивудин) + саквинавир (инвираза) + ритонавир (норвир)
- комбивир + нелфинавир (нелвир)
- комбивир + ритонавир (норвир)
- зидовудин + ламивудин (эпивир)
- зидовудин + саквинавир (инвираза) + ламивудин (эпивир)

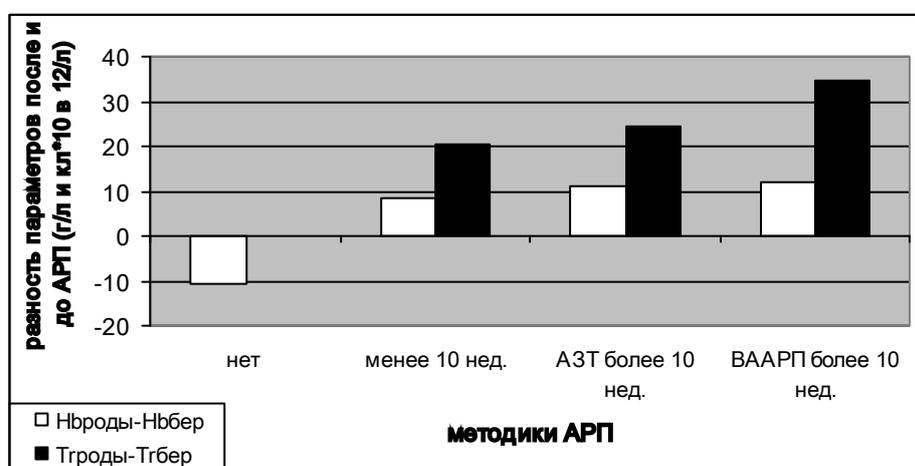
Длительность АРП варьировала в различные годы. Монопрофилактика назначалась с III триместра беременности без учета клинической либо иммунологической категории у беременной, применение ВААРП начиналось со II триместра, корригировалось после иммунологического обследования. В ряде случаев АРП не назначалась или проведена коротким курсом в поздние сроки беременности в связи с впервые выявленной во время беременности ВИЧ-инфекцией и поздней явкой беременных в женскую консультацию для диспансерного учета. В этих случаях сокращается курс и снижается эффективность превентивных мероприятий. Из числа беременных, взятых на диспансерный учет до 12 недель, не получили АРП 8,3%, получили монопрофилактику – 29,2%, короткий курс – 35,4%. У женщин, впервые обратившихся в женскую консультацию после 12 недель, соответствующие показатели составили 20%, 40% и 65% соответственно. Для женщин с ранней и поздней явкой в женскую консультацию средняя продолжительность профилактики составила 6,2±5,8 и 9,5±7,8 недель, соответственно, различия статистически значимы.

Длительность курсов приема антиретровирусных препаратов в зависимости от методики приведена в таблице 5.2.

Таблица 5.2 – Длительность курса антиретровирусной профилактики

Методика АРП		Продолжительность, нед		
		менее 5	5-9	10 и больше
Монопрофилактика		12,3±1,2%	8,8±1,3%	7,0±1,3%
ВААРП	2 препарата	0	1,8±1,3%	0
	3 препарата	0	10,5±1,3%	24,6±1,2%
	4 препарата	0	14,0±1,2%	21,1±1,2%

Препятствуя заражению плода, антиретровирусные препараты оказывают положительное влияние на показатели красной крови ВИЧ-инфицированной беременной. Мы изучили изменения концентрации гемоглобина и количества тромбоцитов в зависимости от продолжительности и методики антиретровирусной профилактики, данные показаны на рисунке 5.1.



**Рисунок 5.1 – Концентрация гемоглобина и число тромбоцитов при проведении антиретровирусной профилактики**

Изучение различий концентрации гемоглобина накануне родов и во время беременности показало, что у женщин, не принимавших антиретровирусные препараты, концентрация гемоглобина на протяжении беременности прогрессивно уменьшалась, у принимавших – увеличивалась, причем при удлинении курса АРП и использовании ВААРП разница концентраций гемоглобина в конце и в начале беременности возрастала прогрессивно. Аналогичны изменения концентрации тромбоцитов в периферической крови.

Осложнений или побочных эффектов применения антиретровирусных средств нами не выявлено.

### **Антиретровирусная профилактика и перинатальная передача ВИЧ**

Эффективность использованной во время беременности антиретровирусной профилактики исследовали в 222 парах мать-дитя после установленного ВИЧ-статуса детей, из которых 181 ВИЧ-отрицательный, 41 ВИЧ-положительный ребенок. Учитывали количество препаратов, их комбинации, продолжительность применения.

1. Монокомпонентная профилактика включала:

- короткую схему зидовудина – по 300 мг 2 раза в день с 36 недель беременности и в родах по 300 мг каждые 3 часа. Данная схема применена в 42 (18,9±2,6) случаях.
- длинную схему зидовудина – по 100 мг 5 раз в день с 14 недель беременности и в родах по 300 мг каждые 3 часа. Применялась у 18 (8,1±11,8%) беременных.
- «экстренную» профилактику невирапином – 200 мг однократно в родах – получили 27 (12,2±2,9%) рожениц.

Один антиретровирусный препарат использовали в течение разных временных интервалов - от 1 дня до 25 недель.

2. Высокоактивная профилактика использовалась в вариантах:

- 2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ) и 2 ингибитора протеаз (ИП):
  - зидовудин по 300 мг + ламивудин по 150 мг + саквинавир по 1000 мг + ритонавир по 100 мг – 2 раза в день; такая схема была назначена 27 (12,2±2,9%) беременным;
  - зидовудин по 300 мг + ламивудин по 150 мг + саквинавир по 1000 мг + нелфинавир по 1250 мг – 2 раза в день; один (0,5±0,4%) случай;
- 2 НИОТ и 1 ИП:
  - зидовудин по 300 мг + ламивудин по 150 мг + нелфинавир по 1250 мг – 2 раза в сутки; применена у 17 (7,7±1,8%) беременных;
  - зидовудин по 300 мг + ламивудин по 150 мг + ритонавир по 600 мг – 2 раза в сутки; единственный случай (0,5±0,4%);
  - абакавир по 300 мг + ламивудин по 150 мг + нелфинавир по 1250 мг – 2 раза в сутки; один случай (0,5±0,4%);
- 2 нуклеозидных и 1 ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы:
  - зидовудин по 300 мг + ламивудин по 150 мг + невирапин по 200 мг – в день 2 раза; схема назначена в 2 (0,9±0,6%) случаях;
- двухкомпонентные схемы из НИОТ:
  - зидовудин по 300 мг + ламивудин по 150 мг дважды в сутки – получили 2 (0,9±0,6%) пациентки.

В двух случаях во время беременности произведена смена схемы антиретровирусной профилактики:

- у беременной, получавшей с 14 недель монокомпонентную профилактику зидовудином, ввиду иммуносупрессии средней степени тяжести и высокой вирусной нагрузки с 28 недель назначена высокоактивная антиретровирусная профилактика по схеме ZDV+LMV+NFV;

- у пациентки, получавшей с 25 недель беременности многокомпонентную схему ZDV+LMV+SQV+RTV на 28-й неделе развился острый токсический гепатит, с клиникой желтухи, гиперферментемии, гипербилирубинемии, кожного зуда. После проведенного лечения и стабилизации состояния с 33-й недели пациентке назначена монокомпонентная профилактика зидовудином.

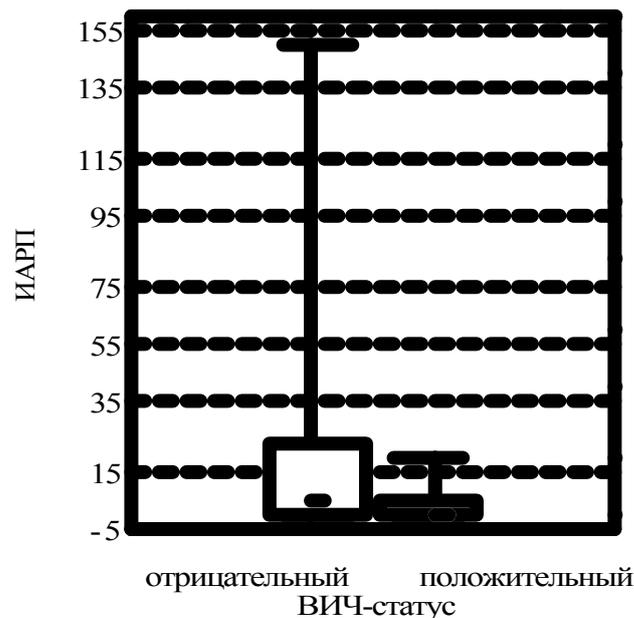
В исследовании принимали участие 2 женщины, получавшие на протяжении последних двух лет антиретровирусную терапию. Этим пациенткам при диагностике беременности скорректирована терапия, вместо препаратов, противопоказанных во время беременности, назначены альтернативные: в одном случае из схемы ZDV+LMV+IDV индинавир заменен на нелфинавир, в другом схема ABC+ddC+EFV изменена на ABC+LMV+NFV.

Учитывая различия в схемах приема препаратов АРП, для стандартизации мы ввели показатель «интенсивность антиретровирусной профилактики» (ИАРП), рассчитываемый по формуле (5.1):

$$\text{ИАРП} = \text{количество препаратов} \times \text{продолжительность применения в неделях} \quad (5.1)$$

При монопрофилактике ИАРП не превышала 23 (с 14-й по 37-ю нед. гестации), в группе ВААРП варьировала от 8 (4 препарата с 35 нед. на протяжении 2-х недель беременности) до 152 (4 препарата на протяжении всей беременности). Экстренной монопрофилактике невирапином присвоен ИАРП=0,2.

Статистически различалась интенсивность антиретровирусной профилактики у женщин, дети которых имели положительный или отрицательный ВИЧ-статус ( $Z_T=3,42$ ,  $p=0,0006$ ), что продемонстрировано на рисунке 5.2.



**Рисунок 5.2 – Интенсивность антиретровирусной профилактики у пациенток, родивших детей с отрицательным и положительным ВИЧ-статусом**

Мы градировали ИАРП на диапазоны:

- 152-31 – соответствует полному курсу ВААРП не менее 3-х препаратов на протяжении не менее 10 недель с 28-й до 38-й недели беременности;
- 30-7 – неполный курс ВААРП или длинный курс AZT-монопрофилактики;
- 6-0,2 – короткий курс AZT-монопрофилактики или экстренная профилактика невирапином;
- 0 – отсутствие АРП.

В диапазоне ИАРП=152-31 не было ни одного случая вертикальной ВИЧ-трансмиссии из 34 наблюдаемых пар, в диапазоне ИАРП=30-7 – 4 случая из 27 пар ( $14,8 \pm 6,8\%$ ), в диапазоне 6-0,2 – 14 из 77 ( $18,2 \pm 4,4\%$ ), при отсутствии АРП – 23 случая из 83 пар мать-дитя ( $27,7 \pm 4,9\%$ ). Применение нескольких препаратов на протяжении третьего триместра значительно снижает риск инфицирования ребенка ВИЧ от матери во время беременности, что подтверждается статистически значимыми различиями, полученными в логистической регрессионной модели при сопоставлении количества и продолжительности приема препаратов ( $p=0,00004$ ).

Постнатальную профилактику ВИЧ-инфекции путем перорального приема зидовудина до возраста 6 недель жизни не получили 59 ( $32,6 \pm 3,5\%$ ) неинфицированных и 23 ( $56,1 \pm 7,8\%$ ) инфицированных ВИЧ детей ( $\chi^2=7,93$ ,  $p=0,0049$ ). Полученные различия объясняются как действием препарата, так и тем, что в ряде случаев ВИЧ-инфекция у матери диагностировалась при тестировании в стационаре в родах или послеродовом периоде, поэтому

новорожденные до получения результатов исследования вскарммливались грудным молоком. Все дети, рожденные после 2005 г. и вошедшие в наше исследование, получили постнатальную антиретровирусную профилактику и вскарммливались искусственно адаптированными молочными смесями.

При сопоставлении интенсивности АРП с осложнениями беременности выявлено, что манифестация вагинита сопряжена с увеличением ИАРП: Me=4 (0,2-29) против Me=0 (0-1) при отсутствии вагинита ( $Z_T=2,58$ ,  $p=0,0099$ ), что вероятно связано с иммунокомпетентностью и снижением этиологической роли условно-патогенной микрофлоры половых путей. Аналогичная закономерность ( $Z_T=2,47$ ,  $p=0,014$ ) характерна для респираторных инфекций, перенесенных женщиной за беременность, при которых ИАРП значимо больше – Me=24 (3,5-40) по сравнению с теми, кто не болел ОРЗ Me=0,2 (0-4). Частота инфекционно обусловленных осложнений беременности в различных диапазонах ИАРП мы представили в таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Частота инфекционно обусловленных осложнений беременности в различных диапазонах ИАРП

Осложнение	ИАРП							
	152-31 (N=34)		30-7 (N=27)		6-0,2 (N=77)		0 (N=83)	
	1		2		3		4	
	n	P±Sp, %	n	P±Sp, %	n	P±Sp, %	n	P±Sp, %
Вагинит	31	91,18±4,86	19	70,37±8,79 <sup>1</sup>	50	64,94±5,44 <sup>2</sup>	32	38,55±5,34 <sup>3</sup>
ВВК	19	55,88±8,52	12	44,44±9,56	17	22,08±4,73 <sup>4</sup>	4	4,82±2,35 <sup>5</sup>
ИМВП	8	23,53±7,27	7	25,93±8,43	11	14,29±3,99	5	6,02±2,61 <sup>6</sup>
ОРИ	22	64,71±8,2	15	55,56±9,56 <sup>7</sup>	12	15,58±4,13 <sup>8</sup>	4	4,82±2,35 <sup>9</sup>

Примечания:

<sup>1</sup> –  $\chi^2_{2-1}=8,16$ ,  $p=0,043$ ;

<sup>2</sup> –  $\chi^2_{3-1}=8,23$ ,  $p=0,041$ ;  $\chi^2_{3-2}=4,87$ ,  $p=0,028$ ;

<sup>3</sup> –  $\chi^2_{4-1}=85,79$ ,  $p<0,0001$ ;  $\chi^2_{4-2}=44,69$ ,  $p<0,0001$ ;  $\chi^2_{4-3}=64,56$ ,  $p<0,001$ ;

<sup>4</sup> –  $\chi^2_{3-1}=12,13$ ,  $p=0,0005$ ;  $\chi^2_{3-2}=4,97$ ,  $p=0,026$ ;

<sup>5</sup> –  $\chi^2_{4-1}=39,82$ ,  $p<0,0001$ ;  $\chi^2_{4-2}=25,74$ ,  $p<0,0001$ ;  $\chi^2_{4-3}=10,43$ ,  $p=0,0013$ ;

<sup>6</sup> –  $\chi^2_{4-2}=8,3$ ,  $p=0,004$ ;

<sup>7</sup> –  $\chi^2_{2-1}=4,5$ ,  $p=0,042$ ;

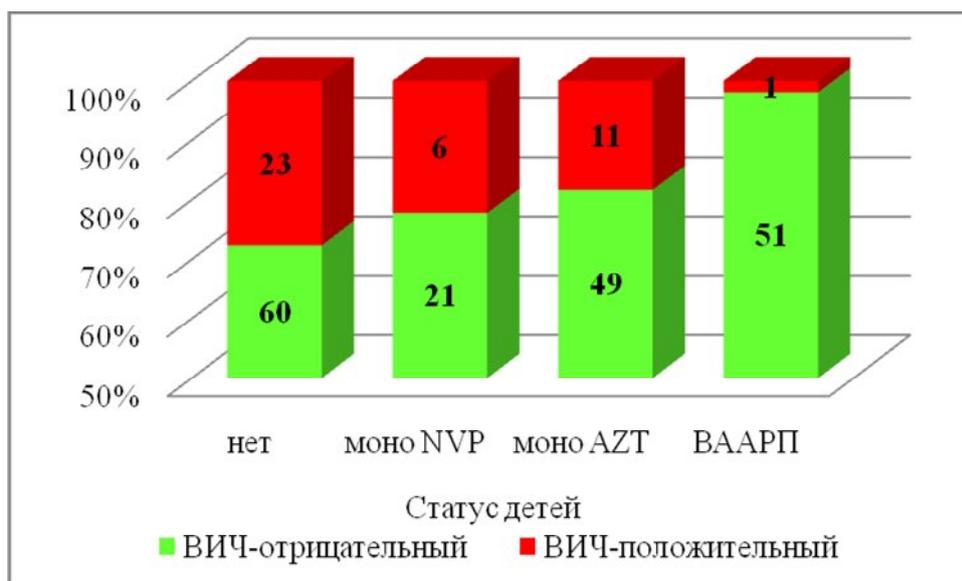
<sup>8</sup> –  $\chi^2_{3-1}=26,71$ ,  $p<0,0001$ ;  $\chi^2_{3-2}=20,53$ ,  $p<0,0001$ ;

<sup>9</sup> –  $\chi^2_{4-1}=50,05$ ,  $p<0,0001$ ;  $\chi^2_{4-2}=36,7$ ,  $p<0,0001$ ;  $\chi^2_{4-3}=5,14$ ,  $p=0,024$ .

Как показано в таблице 5.3, частота инфекционно обусловленных осложнений беременности минимальна при ИАРП=0, статистически отличается от показателей при ИАРП, соответствующей полному курсу ВААРП.

Нами показана положительная связь ИАРП с уровнем гемоглобина в конце беременности ( $\gamma=0,16$ ,  $p\leq 0,05$ ).

На рисунке 5.3 продемонстрировано соотношение детей с отрицательным и положительным ВИЧ-статусом в группах матерей, принимавших во время беременности или в родах при «экстренной» профилактике невирапином разное количество антиретровирусных препаратов. Минимальная доля реализации антенатальной ВИЧ-экспозиции – в группе детей, чьи матери принимали высокоактивную АРП, что значительно отличается от случаев с монопрофилактикой зидовудином, невирапином или отсутствия АРП ( $\chi^2=18,21$ ,  $p<0,0001$ ).

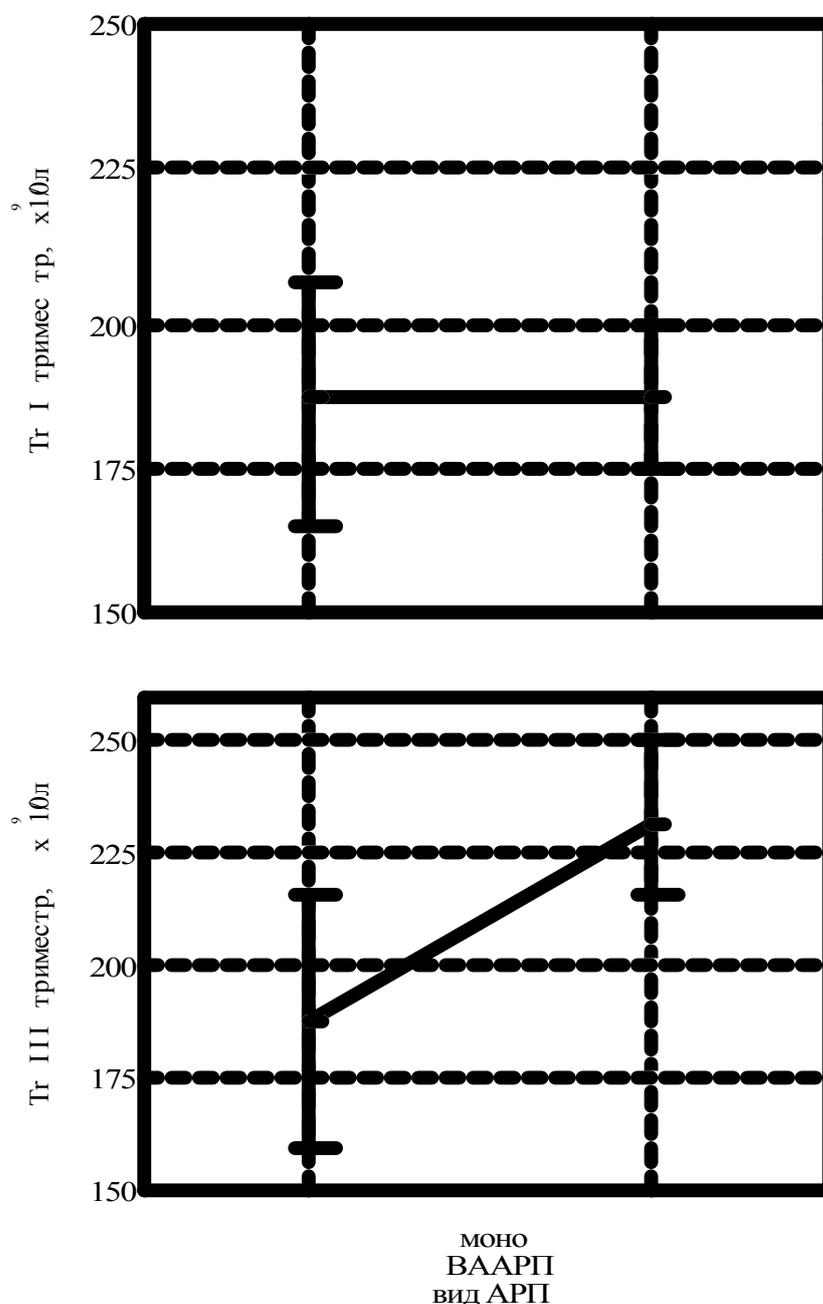


**Рисунок 5.3 – Соотношение детей с отрицательным и положительным ВИЧ-статусом в зависимости от метода антиретровирусной профилактики**

Единственный случай неуспеха предотвращения инфицирования ребенка от матери, которая принимала ВААРП, вероятно связан с тем, что антиретровирусная профилактика была начата запоздало в 34 недели беременности, пациентка имела длительность ВИЧ-инфекции 8 лет, находилась в симптомной стадии заболевания, до начала АРП имела вирусную нагрузку 27 тыс. коп./мл, т.е. трансмиссия могла произойти до начала приема антиретровирусных медикаментов.

При анализе повторных измерений выявлено положительное влияние ВААРП на содержание тромбоцитов к моменту родов по сравнению с таковым во время беременности ( $\lambda=0,87$ ,  $p=0,026$ ), что продемонстрировано на рисунке 5.4. Если в начале беременности абсолютное содержание тромбоцитов у женщин, получивших впоследствии монопрофилактику –  $Me=193$  ( $174-204,8$ )  $\times 10^9/л$  или ВААРП –  $Me=187$  ( $170-203,5$ )  $\times 10^9/л$ , не различалось, то в конце беременности различия носили статистически значимый характер –  $Me=194,4$

(162-220) против  $Me=217,8$  (201,3-258,5)  $\times 10^9/л$  соответственно ( $Z_T=4,61$ ,  $p<0,0001$ ).



**Рисунок 5.4 – Содержание тромбоцитов в конце I и III триместров беременности у женщин, принимавших моно- и высокоактивную антиретровирусную профилактику**

Нежелательным эффектом приема ВААРП явилось повышение уровня печеночных ферментов к концу беременности, различия имели статистически значимый характер ( $Z_T=2,66$ ,  $p=0,0077$ ) по уровню аспартатаминотрансферазы при сравнении с приемом одного препарата  $Me=30,4$  (24,0-46,3) против  $Me=22$  (15,5-26,3) МЕ/мл соответственно.

Получены статистически значимые различия по частоте перинатальной передачи ВИЧ в зависимости от продолжительности приема препаратов ( $\chi^2=9,07$ ,  $p=0,0026$ ).

Таким образом, настоящим исследованием доказана приоритетная роль высокоактивной антиретровирусной профилактики в протекции плода от ВИЧ в антенатальном периоде: трансмиссия происходила реже при более длительном курсе ( $p=0,0026$ ), приеме нескольких антиретровирусных препаратов ( $p<0,0001$ ), минимальная частота трансмиссии соответствует длинным схемам многокомпонентной профилактики ( $p<0,0001$ ). Постнатальная профилактика зидовудином на протяжении первых 6-ти недель жизни снижает риск инфицирования новорожденного в 1,7 раз ( $p=0,0049$ ).

Также установлено положительное влияние приема нескольких препаратов на протяжении III триместра беременности на уровень гемоглобина ( $p\leq 0,05$ ), тромбоцитов ( $p<0,0001$ ), что имеет протективное значение в отношении осложнений послеродового периода. Увеличение частоты инфекционно обусловленных осложнений беременности при увеличении ИАРП ( $p\leq 0,01$ ) связано с иммунокомпетентностью матери, что, однако, не увеличивает вероятность антенатальной трансмиссии ВИЧ.

## **6. СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ВИЧ-ЭКСПОНИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ**

### **Состояние здоровья ВИЧ-экспонированных новорожденных**

ВИЧ-инфекция беременной женщины оказывает негативное влияние не только на ее организм, но и на здоровье плода и новорожденного, когда формируется патология, обусловленная особенностями перинатального периода. Смертность детей, рожденных ВИЧ-позитивными матерями, составляет до 11%. До достижения годовалого возраста умирает 35% перинатально инфицированных и 5% неинфицированных ВИЧ детей, что соотносится с материнской смертностью и иммунокомпетентностью (Newell M.-L., 2004; Попова И.А., 1998). Материнским фактором, определяющим биометрические показатели ВИЧ-экспонированных новорожденных, является дефицит массы тела: дети, рожденные такими матерями, имеют меньшие показатели длины, веса, индекса массы тела и окружности головы (Cruz M.L.S., 2007). При рождении ВИЧ-экспонированные дети достоверно отличаются от детей, рожденных ВИЧ-негативными матерями по антропометрическим показателям, весу, оценке по шкале Апгар [Афанасьева Е.С., 2003; Тропынина О.В., 2003]. Низкий вес при рождении является независимым прогностическим критерием младенческой смертности в популяции ВИЧ-экспонированных новорожденных (Brahmbhatt H., 2002). В первые годы жизни для детей от ВИЧ-позитивных матерей также характерна задержка роста и физического развития, причем проявления наблюдаются как у ВИЧ-позитивных, так и у ВИЧ-экспонированных, сероконвертировавших в ВИЧ-негативные (Lipman T.H., 2002).

ВИЧ-инфекция у беременной женщины негативно влияет не только на физическое здоровье рожденного ею ребенка. Инфицирование ВИЧ ассоциировано с особенностями поведения пациентов – курением, употреблением наркотиков, алкогольной зависимостью. Установлено, что употребление женщиной во время беременности кокаина, табака и алкоголя связано с развитием поведенческих и когнитивных расстройств у родившихся детей (Shankaran S., 2007). При компьютерном сканировании мозга ВИЧ-инфицированных детей выявлены аномалии и задержки моторного и психического развития по сравнению с ВИЧ-экспонированными неинфицированными детьми (Blanchette N., 2001).

У ВИЧ-экспонированных новорожденных нарушена иммунореактивность вне зависимости от схемы антенатальной антиретровирусной профилактики (Hugino J., 2008). Наряду с результатами вирусологического и молекулярно-биологического исследований значимым предиктором перинатального

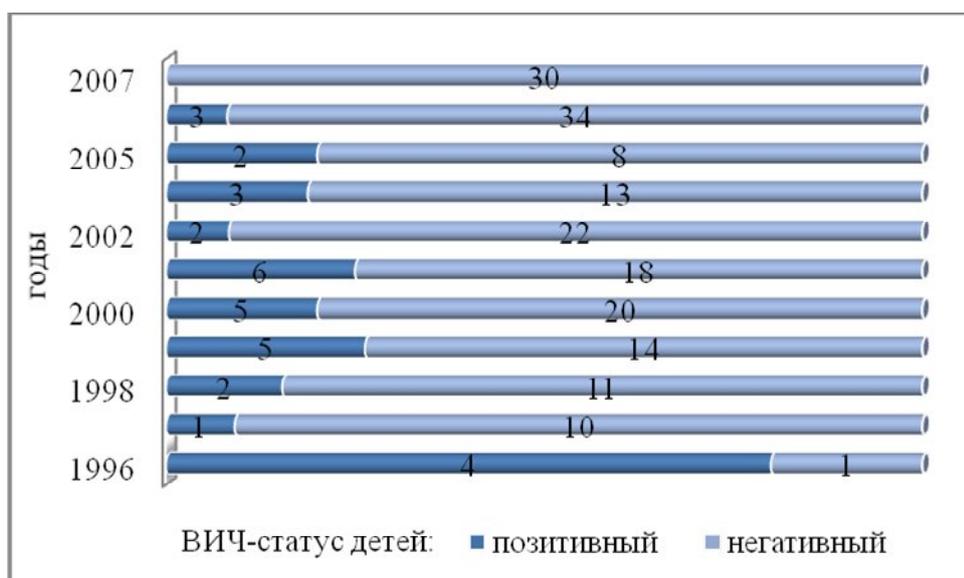
инфицирования является соотношение CD4+/CD8+ лимфоцитов (Shearer W.T., 2007). Врожденная ВИЧ-инфекция манифестирует у детей пневмоцистной пневмонией, генерализованной цитомегаловирусной инфекцией, диссеминированным *Mycobacterium avium*-комплексом, рекуррентными бактериальными инфекциями на первом году жизни (Abrams E.J., 2001; Рахманова А.Г., 2003). ВИЧ-инфицированные дети достоверно чаще болеют тяжелой анемией, частота ее развития выше у детей, коинфицированных вирусом Эпштейна-Барр (Job S.J., 2008). В отсутствие специфических мероприятий к концу второго года жизни смертность перинатально инфицированных ВИЧ детей достигает 77% (Kuhn L., 2008), основными причинами летальных исходов являются генерализованные вирусные, бактериальные и грибковые инфекции, опухоли (Бурдаева Т.Ю., 2001; Воронин Е.Е., 1999).

Приобретает актуальность проблема врожденного и неонатального туберкулеза: заражение детей мультирезистентными штаммами, необходимость взаимной коррекции антиретровирусной и противотуберкулезной терапии, стертость и общность клинической картины заболеваний закономерно поднимают вопрос о необходимости профилактики изониазидом у детей, рожденных коинфицированными ВИЧ-микобактерией матерями (Chintu S., 2007).

Нами проведено исследование морфометрических данных, функционального состояния и некоторых лабораторных показателей у ВИЧ-экспонированных новорожденных с установленным их ВИЧ-статусом.

Ретроспективное исследование, проведенное в г.Светлогорске, за период 1996-2003 гг. включало 145 детей и 144 женщины (1 двойня). Проспективное исследование в 2005-2007 гг. включило 82 женщины, из которых 79 доносили беременность до срока родов; у двоих беременность прервана в сроке 21-22 нед. по медицинским показаниям, у одной женщины произошел поздний самопроизвольный аборт в сроке 20 нед. В результате произошло 79 родов и родились 80 детей (1 двойня): из них двое мертворожденных вследствие декомпенсации хронической плацентарной недостаточности и острой плацентарной недостаточности при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, один ребенок был убит на первом году жизни до установления ВИЧ-статуса. Таким образом, верификация ВИЧ-статуса была возможна по достижении ими возраста 1-1,5 года у 77 детей.

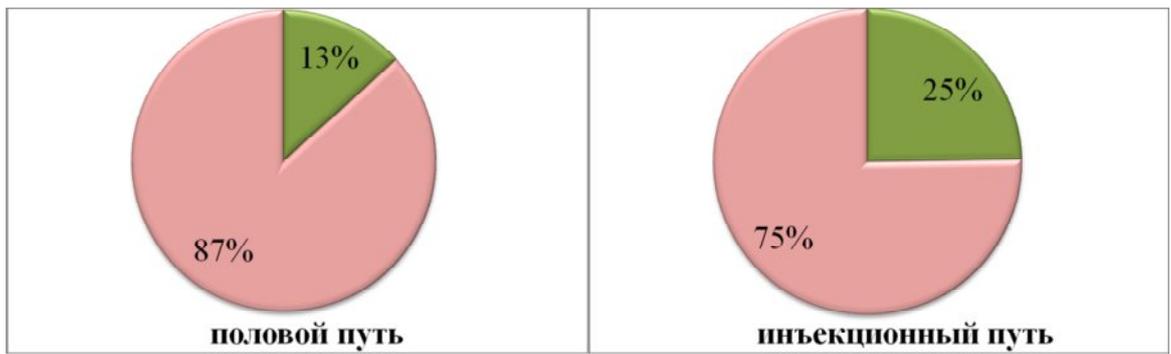
Нами установлено, что за период 1996-2003 гг. уровень перинатальной ВИЧ-трансмиссии  $24,83 \pm 3,59\%$ , в 2005-2007 гг. –  $6,49 \pm 2,81\%$  ( $\chi^2=11,23$ ,  $p=0,0008$ ). Рисунок 6.1 демонстрирует случаи перинатальной передачи ВИЧ в исследованной совокупности в зависимости от года рождения детей.



**Рисунок 6.1 – Случаи перинатальной передачи ВИЧ в парах мать-дитя по годам**

В 1996 году от ВИЧ-инфицированных матерей в г. Светлогорске родились 5 детей, четверо из которых оказались ВИЧ-инфицированными и на момент проведения исследования умерли от СПИДа; перинатальная передача ВИЧ соответственно составила 75%, что объясняется полным отсутствием профилактических мероприятий среди контингента: антиретровирусная профилактика не была регламентирована и не проводилась, роды велись через естественные родовые пути, в 3-х случаях женщины аттестованы после родов, соответственно дети вскармливались грудным молоком. В 2007 г. среди наблюдаемых нами пар мать-дитя не выявлено ни одного случая перинатальной передачи ВИЧ-инфекции.

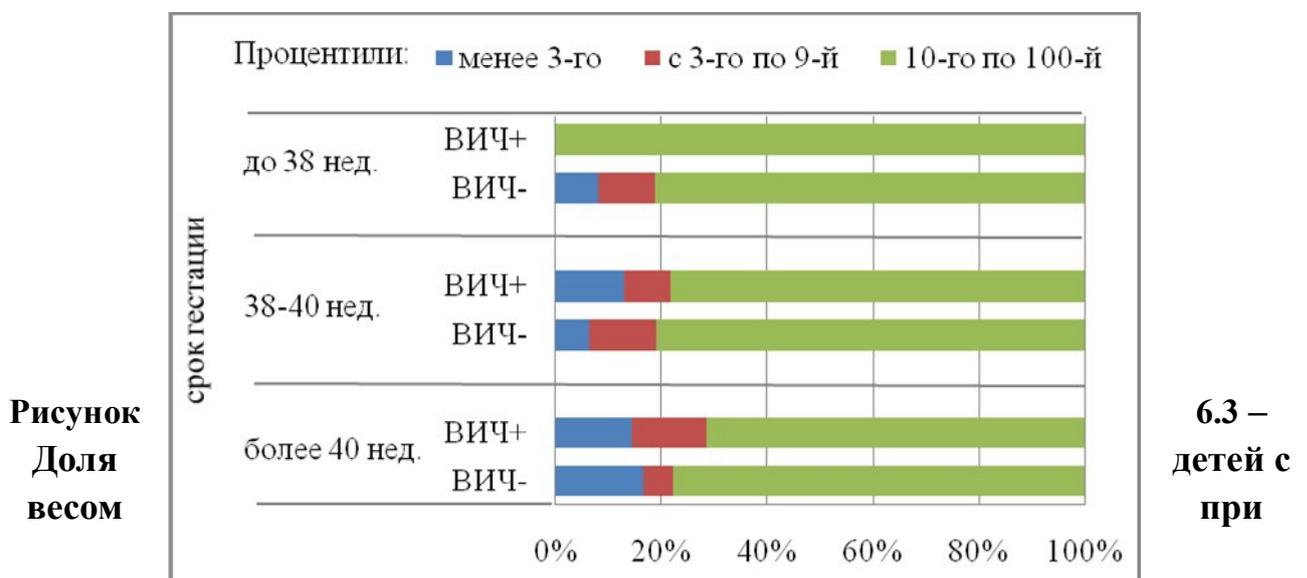
Дети, рожденные матерями с инъекционным путем заражения ВИЧ, имеют в 2 раза большую вероятность быть перинатально инфицированными по сравнению с детьми, рожденными матерями, заразившимися при половых контактах (OR 3,45, 95% CI 1,08-4,32,  $p=0,042$ ), что представлено на рисунке 6.2. Причем шансы перинатальной передачи ВИЧ при активной наркомании матери не отличаются от таковых при анамнестической наркомании (OR 0,84, 95% CI 0,31-2,29,  $p=0,931$ ). Вероятно, для перинатальной передачи ВИЧ значимо не только употребление наркотических веществ во время беременности, но и связанные с этим отсутствие адекватного антенатального обследования и профилактики, запоздалое (в ряде случаев только постнатальное, начатое даже не в первые сутки жизни) начало антиретровирусной профилактики, стаж и течение ВИЧ-инфекции у матери, коинфицирование другими возбудителями и др.



Примечание – статус детей: ■ - позитивный, ■ - негативный.

**Рисунок 6.2 – Частота перинатальной передачи ВИЧ от матерей с половым и инъекционным путем заражения ВИЧ-инфекцией**

Анализ состояний раннего неонатального периода в зависимости от статуса детей показал, что вес новорожденных не различался и составил  $3018,6 \pm 562,0$  г в группе негативных и  $3018,5 \pm 526,9$  г – в группе позитивных детей. Доля детей с массой тела менее 3-го и 10-го перцентиля согласно гестационного возраста (E. Kattner et al.) значимо не отличалась и составила соответственно  $7,73 \pm 1,99\%$  ( $n=14$ ) и  $11,6 \pm 2,38\%$  ( $n=21$ ) из числа ВИЧ-негативных,  $9,76 \pm 4,63\%$  ( $n=4$ ) и  $7,32 \pm 4,07\%$  ( $n=3$ ) ВИЧ-позитивных. Вместе с тем имеются особенности в распределении ВИЧ-экспонированных детей с низкой массой тела в группах с учетом гестационного возраста и верифицированного ВИЧ-статуса, что мы продемонстрировали на рисунке 6.3. Отсутствие в исследовании детей с задержкой роста среди недоношенных ВИЧ-позитивных объясняется их ранней смертностью до установления ВИЧ-статуса и свидетельствует о наиболее неблагоприятном сочетании врожденной ВИЧ-инфекции и недоношенности. При отсутствии врожденной ВИЧ-инфекции недоношенные дети доживают до возраста сероконверсии и более.



**Рисунок 6.3 – Доля детей с весом**

**6.3 – детей с при**

### рождении из 100-10, 9-3 и менее 3-го перцентилия весовой шкалы в зависимости от срока гестации и ВИЧ-статуса

Процент потери веса в первые дни жизни проспективно обследованных ВИЧ-негативных и ВИЧ-позитивных новорожденных статистически не различался и составил  $4,49 \pm 2,22\%$  и  $3,78 \pm 3,41\%$  соответственно. Случай патологической потери веса был единственным и составил 10,1% у незрелого новорожденного, родившегося с массой 2770 г в сроке гестации 36 недель, ВИЧ-статус его был отрицательным.

При сравнении оценки по шкале Апгар ВИЧ-негативных и ВИЧ-позитивных детей различий не обнаружено: на первой минуте жизни оценка составила  $7,49 \pm 0,99$  и  $7,37 \pm 1,09$  соответственно. В асфиксии родились 28 ( $15,56 \pm 2,7\%$ ) ВИЧ-негативных и 9 ( $21,95 \pm 6,46\%$ ) детей, оказавшихся впоследствии ВИЧ-инфицированными.

Основные гематологические показатели проспективно обследованных новорожденных в первые сутки жизни в зависимости от ВИЧ-статуса приведены в таблице 6.1. Статистически значимых различий по изучаемым показателям выявлено не было, однако у ВИЧ-негативных детей отмечена тенденция к повышению уровня гемоглобина и тромбоцитов, снижению содержания лимфоцитов.

Таблица 6.1 – Показатели лабораторных исследований крови новорожденных в первые сутки жизни

Показатель	ВИЧ-статус детей	
	негативный (N=72)	позитивный (N=5)
Гемоглобин, г/л	$185,6 \pm 22,2$	$174,2 \pm 35,8$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$19,4 \pm 6,7$	$16,5 \pm 3,9$
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$4,6 \pm 1,8$	$5,1 \pm 2,1$
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$245,4 \pm 102,4$	$205,8 \pm 110,7$
Общий билирубин, мкмоль/л	$72,9 \pm 36,7$	$63,7 \pm 35,6$

Проспективное наблюдение детей в раннем неонатальном периоде показало, что у 47 ( $61,04 \pm 5,56\%$ ) диагностирована неонатальная желтуха, не связанная с методами, продолжительностью, интенсивностью антиретровирусной профилактики или схемами применения препаратов в антенатальном или интранатальном периоде. Однако нами установлена связь частоты развития неонатальной желтухи с концентрацией РНК ВИЧ в крови матери: до 100 тыс. коп./мл – 11 из 23 ( $47,83 \pm 10,82\%$ ), больше 100 тыс. коп./мл – 11 из 13 ( $84,62 \pm 10,01\%$ ,  $p=0,039$ ).

Токсическая эритема развилась у 19 (24,67±4,91%) детей, что не связано с проведенной во время беременности антитретровирусной профилактикой или ВИЧ-статусом детей.

Мышечный гипотонус наблюдался у 32 (41,56±5,62%) детей, был более характерен для маловесных к сроку гестации – 11 из 20 (55,0±11,12%) против 21 из 57 (36,84±6,39%) с нормальным весом при рождении. Гипертонус мышц был у 8 (10,39±3,48%) детей, из них 3 (37,5±17,12%) с гипотрофией II степени. Частота нарушений мышечного тонуса не различалась у позитивных и негативных детей.

Гипорефлексия наблюдалась у 29 (37,66±5,62%) новорожденных, из них 3 (10,34±5,66%) ВИЧ-позитивные, что не отличается от детей с физиологическими рефлексиями – 2 (7,14±14,87%).

У 8 (10,39±3,48%) ВИЧ-экспонированных новорожденных выявлен аускультативно шум в сердце, у 2 детей в первые сутки жизни наблюдались некротические изменения мягких тканей - некроз дополнительного пальца кисти и подкожной жировой клетчатки ягодиц.

Из врожденных аномалий заслуживают внимания случаи врожденной частичной легочной поддиафрагмальной секвестрации и врожденного косоглазия. Одна пациентка, страдавшая хондродисплазией, родила ребенка с врожденной косолапостью и не опущенными в мошонку яичками. Малые аномалии, которые встречались в исследуемой группе, представлены случаями ластовидных кистей – у 3 (3,9±2,21%), укороченной уздечки языка – у 3 (3,9±2,21%). У одного ребенка наблюдалась врожденная приводящая контрактура тазобедренных суставов.

Инфекционная врожденная патология, выявленная в раннем неонатальном периоде, была представлена двумя случаями конъюнктивита и двумя случаями везикулопустулеза.

Таким образом, последовательным продольным исследованием установлено, что дожившие до установления ВИЧ-статуса позитивные дети при рождении мало отличались от ВИЧ-негативных по морфометрическим и клинико-лабораторным показателям. Статистически подтверждена связь развития желтухи новорожденных с величиной вирусной нагрузки ВИЧ матери более и менее 100 тыс. коп./мл. Вероятность перинатальной передачи ВИЧ выше в группе детей, чьи матери заразились ВИЧ инъекционным путем ( $p=0,042$ ). Прогноз для выживания недоношенных детей при ВИЧ-инфицировании наиболее неблагоприятен, взаимообусловлен.

Нашим исследованием не установлено каких-либо неблагоприятных эффектов антенатальной антитретровирусной профилактики на состояние ребенка в раннем неонатальном периоде.

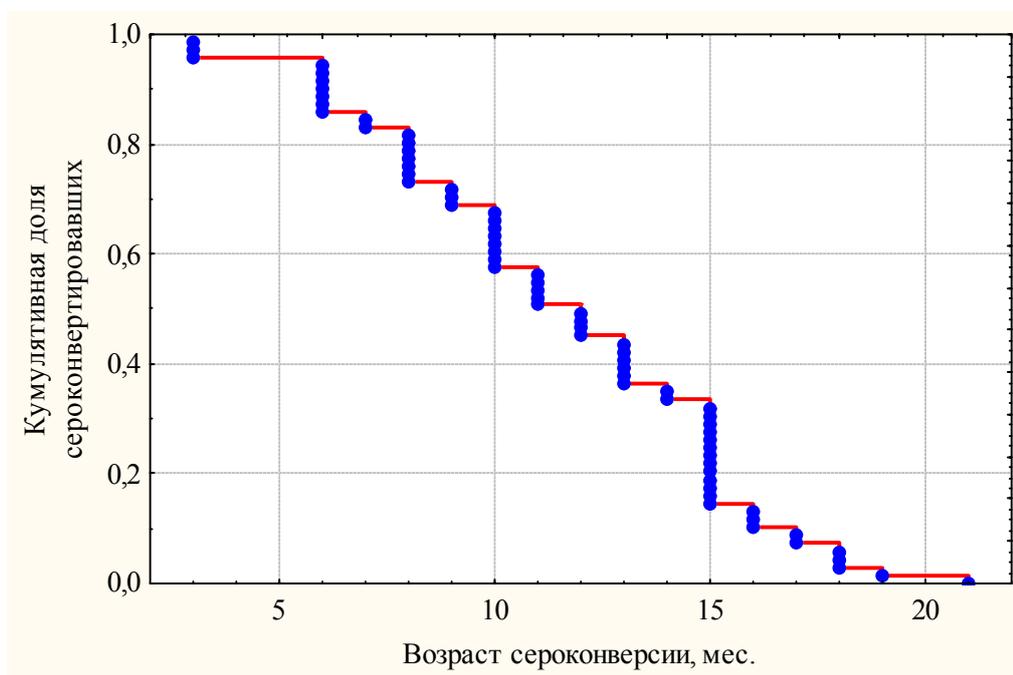
## Результаты лабораторного тестирования ВИЧ-экспонированных детей

Тестирование детей на ВИЧ проводилось на базе Гомельского Областного центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, отдела профилактики ВИЧ/СПИД методами ИФА, ИБ и ПЦР в декретированные возрастные промежутки. Диагноз ВИЧ-инфекции подтверждался при условии:

- РНК-положительных двукратных результатов качественной ПЦР в пробах крови, взятых с временным разрывом в первые 1,5 года жизни;
- наличие антител к ВИЧ при двукратном исследовании крови методами ИФА и ИБ в возрасте старше 1,5 лет.

В противных случаях диагноз ВИЧ-инфекции исключался.

Мы исследовали возраст сероконверсии у 71 ВИЧ-экспонированного неинфицированного ВИЧ ребенка, из числа родившихся в 2005-2007 гг. (один ребенок выбыл из исследования, т.к. убыл вместе с матерью из мест лишения свободы), для чего использовали анализ выживаемости по Каплану-Мейеру. Времена наблюдений до наступления исхода (сероконверсии) исчислялись в полных месяцах от рождения. Общая кривая сероконверсии представлена на рисунке 6.4.

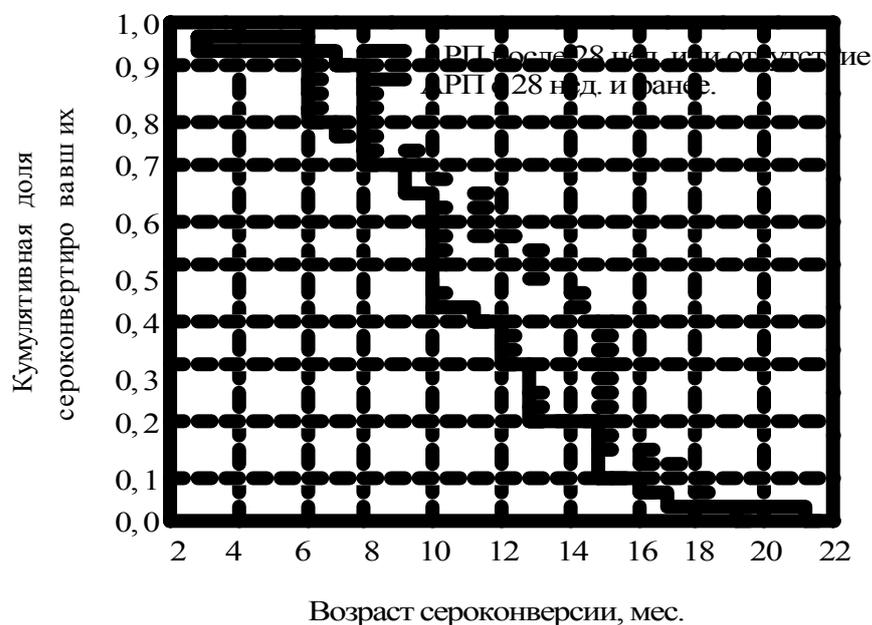


**Рисунок 5.4 – Кривая времен до наступления сероконверсии у ВИЧ-экспонированных неинфицированных детей**

Представленный рисунок свидетельствует о широкой вариабельности возраста сероконверсии ВИЧ-экспонированных детей, но более половины из них достигает сероконверсию к годовалому возрасту (Me=12 (8-15) мес.). У

большинства детей антитела к ВИЧ в крови не определялись к 1,5 годам. Минимальный возраст сероконверсии составил 3 мес. и наблюдался в 3 случаях. В нашем исследовании выявлено 5 (7,04±3,04%) детей, сероконвертировавших после полуторагодового возраста (OR 0,01, 95% CI 0-0,02, p<0,001). Максимальный возраст сероконверсии 21 мес. был у ребенка от третьих родов женщины со стажем заболевания от момента аттестации 5 лет, находившейся на момент родоразрешения в асимптомной стадии заболевания с уровнем CD4+ лимфоцитов 586/мкл. Мать была коинфицирована вирусами парентеральных гепатитов В и С, статус двоих старших ее детей отрицательный.

Обнаружена зависимость возраста сероконверсии от срока назначения матери АРП, что продемонстрировано на рисунке 6.5. В парах мать-дитя, которым антиретровирусная профилактика проводилась позже 28 недель беременности или не проводилась, сероконверсия до годовалого возраста произошла у 21 (70,0±8,37%) ребенка, против 19 (46,34±7,79%) случаев ( $\chi^2=3,94$ , p=0,047), когда АРП проведена на протяжении всего III триместра беременности. Более ранняя сероконверсия у детей, чьи матери не прошли полного курса АРП объясняется дефицитом материнских иммуноглобулинов в результате неадекватного восстановления числа и функции иммунных клеток.

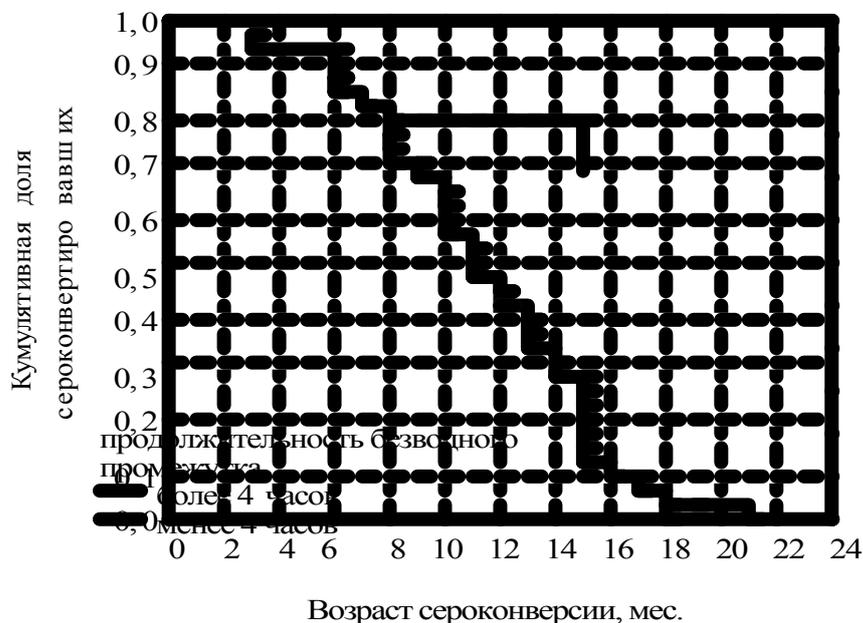


Рисунок

**6.5 – Кривые времен до наступления сероконверсии в зависимости от срока назначения антиретровирусной профилактики**

Выявлены статистически значимые различия при сопоставлении кривых наступления сероконверсии в группах детей при продолжительности безводного промежутка более или менее 4 часов ( $\zeta=1,99$ , p=0,047), что

представлено на рисунке 6.6. Вероятно, при продолжительном безводном промежутке происходит интранатальная вирусная колонизация плода, однако, учитывая отрицательный ВИЧ-статус детей, можно предположить, что напряжение системы иммунитета позволяет элиминировать вирус.



**Рисунок 6.6 – Кривые времен до наступления сероконверсии в зависимости от длительности безводного промежутка**

Сероконверсия, отражающая протективный иммунитет, приобретенный плодом от матери, происходит к возрасту 1,5 лет жизни ребенка, однако может происходить позже ( $p < 0,001$ ). Возраст сероконверсии детей зависит от продолжительности антиретровирусной профилактики и длительности безводного промежутка в родах ( $p = 0,047$ ).

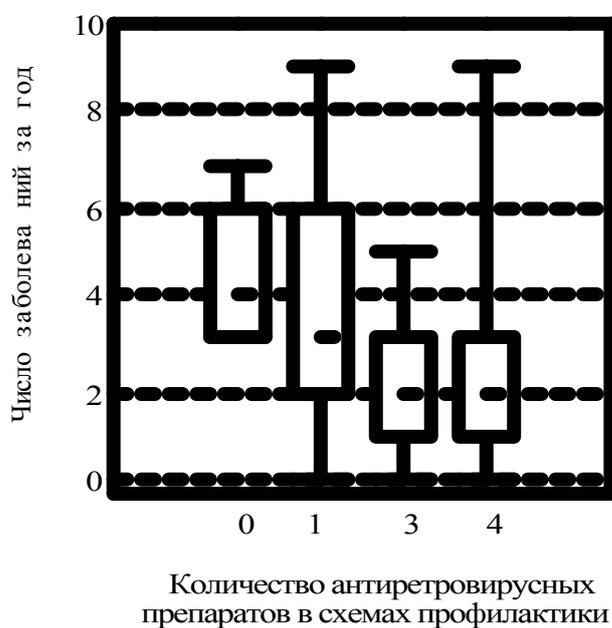
### **Состояние здоровья ВИЧ-экспонированных детей первого года жизни**

Нами проведен мониторинг состояния здоровья 77 детей первого года жизни.

Число заболеваний, перенесенных детьми на первом году жизни, варьировало от 0 до 9 ( $Me = 2$ ; 1-4). Выявлены различия в общей заболеваемости ВИЧ-позитивных ( $5,0 \pm 1,87$  случаев за год) и ВИЧ-негативных ( $2,65 \pm 2,28$  случая) детей ( $t = 2,24$ ,  $p = 0,028$ ).

Установлена зависимость числа заболеваний младенцев от антиретровирусной профилактики. Дети матерей, принимавших во время беременности монокомпонентную профилактику, болели  $3,57 \pm 2,56$  раз, при

ВААРП -  $2,36 \pm 2,15$  раз ( $t=2,05$ ,  $p=0,044$ ). Установлена отрицательная связь числа заболеваний с количеством препаратов в схемах АРП ( $r=-0,25$ ,  $p \leq 0,04$ ), что представлено на рисунке 6.7.



**Рисунок 6.7 – Заболеваемость ВИЧ-экспонированных детей в зависимости от количества антиретровирусных препаратов в схемах антенатальной профилактики**

Интенсивность антиретровирусной профилактики в перинатальном периоде связана с количеством заболеваний ребенка: при ИАРП=0-6 число заболеваний  $Me=3$  (2-7), при ИАРП=7-29 заболеваний  $Me=3$  (2-4), при ИАРП $\geq 30$  всего  $Me=2$  (1-2) случая за год ( $r_s=-0,3$ ,  $p \leq 0,008$ ). Применение высокоактивной антиретровирусной профилактики на протяжении всего III триместра беременности способствует восстановлению иммунокомпетентности матерей, что обуславливает защиту плода и улучшает прогноз для новорожденного, и подтверждается наличием положительной связи числа заболеваний детей с уровнем лимфоцитов-супрессоров матери ( $r_s=0,32$ ,  $p \leq 0,04$ ).

Наиболее часто дети болели острыми респираторными инфекциями – 43 ( $55,84 \pm 5,66\%$ ), с поражением верхних отделов дыхательных путей (ринит, ларингит) – 14 ( $18,18 \pm 4,39\%$ ), нижележащих отделов (трахеит, бронхит) – 13 ( $16,88 \pm 4,27\%$ ). Все ВИЧ-инфицированные дети перенесли за первый год жизни несколько эпизодов респираторных инфекций, у 4 они осложнялись вовлечением верхних отделов дыхательных путей. Пневмонией на первом году жизни болели только ВИЧ-негативные дети – 5 ( $6,49 \pm 2,81\%$ ).

Из других инфекционно обусловленных заболеваний наблюдались: отит – 3 ( $3,9 \pm 2,21\%$ ) случая, конъюнктивит – 4 ( $5,19 \pm 2,53\%$ ) случая, стоматит – 8

(10,39±3,48%) случаев, из которых 3 – среди ВИЧ-инфицированных, что составило 60,0±21,91% против 6,94±3,0% случаев среди неинфицированных ВИЧ детей (p=0,007). Не исключено, что стоматит у ВИЧ-положительных детей является проявлением орофарингеального кандидоза.

Нарушения функции пищеварительной системы произошли у 10 (12,99±3,83%) детей: инфекционным гастроэнтероколитом болели 2 (2,6±1,81%) ребенка, дисбактериоз диагностирован у 6 (7,79±3,05%), функциональная диспепсия – у 2 (2,6±1,81%).

Дерматитами инфекционной и аллергической этиологии на первом году жизни страдали 11 (14,29±3,99%) детей.

Анимию в младенческом возрасте перенесли 27 детей (35,06±5,44%): 24 (33,33±5,56%) из числа неинфицированных ВИЧ и 3 (60,0±20,91%) из числа инфицированных. Рахит диагностирован у троих (3,9±2,21%).

Задержка психомоторного развития наблюдалась у 8 (10,39±3,48%) детей: у 7 (9,72±3,49%) ВИЧ-негативных и 1 (20,0±17,89%) ВИЧ-положительного.

Из детей, рожденных маловесными к сроку гестации (n=20), 2 (10,0±6,71%) болели пневмонией, 3 (15,0±7,98%) имели задержку психомоторного развития, дети, рожденные с нормальным весом имели указанную патологию в 3 (5,26±2,96) и 5 (8,77±3,75) случаях соответственно.

Из 5 ВИЧ-положительных детей диагноз верифицирован у 4 на втором году жизни, у 1 на первом году по клиническим признакам и результатам ПЦР-исследования крови. Возраст детей и основные характеристики заболевания представлены в таблице 6.2.

Таблица 6.2– Характеристика врожденной ВИЧ-инфекции

№ случая	Возраст верификации диагноза и повторного обследования	Классификационная характеристика ВИЧ-инфекции	Клинические проявления
1	13 мес.	A2	ГЛАП
	30 мес.	B3	ГЛАП, ОФК, рецидивирующие ОРИ, анемия
2	22 мес.	B3	ГЛАП, ОФК, рецидивирующие ОРИ
3	16 мес.	B2	ОФК, рецидивирующие ОРИ
4	6 мес.	A2	ГЛАП, анемия
	12 мес.	B3	ГЛАП, ОФК, анемия, тромбоцитопения
5	15 мес.	A2	ГЛАП, анемия

Из таблицы 6.2 следует, что все ВИЧ-инфицированные дети по прошествии первого года жизни имеют иммуносупрессию средней или тяжелой степени и клинически манифестирующее заболевание, напрямую зависящие от

возраста. На момент окончания исследования четырем детям начата антиретровирусная терапия, все дети живы.

Таким образом, состояние здоровья ВИЧ-экспонированных детей определяется перинатальной передачей вируса от матери ( $p=0,028$ ), заболеваемость детей связана с проведенной во время беременности антиретровирусной профилактики, состоянием иммунитета матери ( $p\leq 0,04$ ). Основную группу заболеваний на первом году жизни ВИЧ-экспонированных детей составляют инфекционно обусловленные. Дети, рожденные маловесными к сроку гестации, более подвержены развитию пневмонии и задержке психомоторного развития.

По прошествии первого года жизни перинатально приобретенная ВИЧ-инфекция манифестирует клинически и иммунологически, создавая необходимость начала пожизненной антиретровирусной терапии.

### Способы предупреждения перинатальной трансмиссии ВИЧ

В настоящее время перинатальные аспекты ВИЧ-инфекции являются управляемыми. В мире разработаны методы профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку, включающие комплекс мероприятий, проводимых во время беременности, в родах и в период новорожденности:

5. применение антиретровирусных лекарственных средств;
6. ведение родов путем кесарева сечения с целью уменьшения временного интервала от разрыва амниотических оболочек до рождения ребенка и исключения контакта кожного покрова плода с инфицированной кровью и вагинальным секретом матери;
7. отказ от грудного вскармливания младенца с переходом на искусственное кормление.

Перечисленные профилактические мероприятия показаны при подтвержденной ВИЧ-инфекции у беременной, роженицы или родильницы, а также при получении первично положительных результатов тестирования до уточнения ВИЧ-статуса. Ребенок, рожденный ВИЧ-инфицированной матерью, является ВИЧ-экспонированным до получения окончательных результатов его обследования и подтверждения или исключения у ребенка ВИЧ-инфекции.

Методами, потенциально способными снизить вероятность передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку являются:

1. выявление и лечение инфекций, передаваемых половым путем;
2. обогащение рациона питания беременных поливитаминами;
3. обработка родовых путей бактерицидным средством в период родовой деятельности и завершения родового акта;
4. использование препаратов внутривенных иммуноглобулинов;
5. предупреждение реинфекции во время беременности.

Соблюдение режимов обследования и антенатальной профилактики позволяют снизить риск инфицирования до 0-4%. В странах с высоким уровнем жизни (США, Великобритания) комплекс проводимых мероприятий во время беременности, при родоразрешении и после позволяют удерживать показатели перинатальной трансмиссии на уровне 2% и ниже (Fowler M.G., 2007; Foster C.J., 2007).

**Роль антиретровирусной профилактики в снижении риска заражения плода ВИЧ от матери**

Наиболее эффективным методом управления числом свободного вируса в крови беременной и соответственно снижения вероятности его трансплацентарного перехода является применение антиретровирусных препаратов. Их действие основано на подавлении основных этапов жизненного цикла вируса иммунодефицита. В настоящее время разработаны и используются во время беременности 3 группы лекарств: нуклеозидные и нунуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы и ингибиторы протеаз. Такие группы как ингибиторы фузии и ингибиторы хемокиновых корецепторов в антенатальной профилактике не используются ввиду отсутствия данных исследований о влиянии на плод.

До 2006 г. в Республике антиретровирусная профилактика регламентировалась приказом Минздрава от 05.09.2003 г. №147 «Об утверждении перечня документов по оказанию медицинской помощи ВИЧ-инфицированным женщинам и детям», утратившим силу в 2010 г., согласно которому использовался один из препаратов: зидовудин (AZT) или невирапин (NVP). AZT назначался по короткой (с 36 недель беременности) либо по длинной (с 14 недель беременности) схеме, суточная доза препарата составляла соответственно 600 и 500 мг. Невирапин применялся интранатально при отсутствии превентивного приема AZT: однократно 200 мг («экстренная профилактика»). Эффективность короткого курса AZT-монопрофилактики составляет до 92% (Sperling R.S., 1996; Connor E.M., 1994), удлинение режима приема препарата приводит к снижению риска трансмиссии ВИЧ до 4% (Lallemant M.A., 2000; Терехина Л.А., 2007), в сочетании с приемом невирапина в родах снижает риск инфицирования до 2% (Lallemant M.A., 2004; Деткова Н.В., 2003).

Наиболее перспективным у ВИЧ-позитивных беременных является использование для лечения или профилактики схем, включающих несколько антиретровирусных препаратов (Еремин В.Ф., 2001; Фомин Ю.А., 2005). Комбинированная антиретровирусная профилактика в Беларуси официально регламентирована Приказом Минздрава от 05.02.2006 г. №66 (приложение 1), утвердившим «Клинические протоколы диагностики и лечения больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека». В настоящее время действует приказ Минздрава от 24.09.2010 №1008, согласно которому применяется «Клинический протокол профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку». По данному протоколу для профилактики перинатальной передачи ВИЧ следует применять лекарственные средства трех классов: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), нунуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторы протеазы (ИТ).

Выбор схемы антиретровирусной профилактики связан с вирусной нагрузкой, стадией заболевания. Польза от применения антиретровирусных

препаратов во время беременности значительно превышает потенциальный риск. К неблагоприятным эффектам приема антиретровирусных препаратов относится гепатотоксичность, что особенно значимо для пациенток, инфицированных вирусами перентеральных гепатитов. Отмечено увеличение риска преждевременных родов при применении ингибиторов протеаз; одним из экспериментально доказанных механизмов этого является модуляция иммунного ответа между лимфоцитами-хелперами I и II типов и гиперпродукция цитокинов (Fiore S., 2006). В настоящее время актуальным является изучение лекарственной резистентности ВИЧ для индивидуального подбора лекарственного средства.

В настоящее время накоплен достаточный опыт и возникла необходимость оценить эффективность различных схем антиретровирусной профилактики и обосновать наиболее надежный в нашем регионе с учетом современных особенностей ВИЧ-инфицированных беременных.

### **Снижение риска интранатальной ВИЧ-трансмиссии путем выбора способа родоразрешения**

При родоразрешении беременных с ВИЧ-инфекцией путем планового кесарева сечения вероятность инфицирования ребенка снижается благодаря взаимодействию нескольких определяющих факторов:

- сохраняется целостность плодных оболочек, что препятствует проникновению вируса в полость амниона из нижних отделов половых путей,
- сокращается время контакта кожного покрова младенца с инфицированной кровью матери и исключается контакт с вагинальным секретом,
- беременная для плановой операции полностью обследована, компенсированы сопутствующие заболевания,
- возможно продолжение антиретровирусной профилактики в родах.

Планово проведенная операция кесарева сечения позволяет снизить риск инфицирования на 50% по сравнению с естественными родами, а в комбинации с АРП – на 87%. Представленные European Mode of Delivery Collaboration ретроспективные результаты показали, что лишь 1,8% детей, рожденных путем операции кесарева сечения, были ВИЧ-инфицированными по сравнению с 10,5% детей, рожденными через естественные родовые пути при всех других равных условиях.

Применение «гемостатического» кесарева сечения сокращает риск трансмиссии ВИЧ. В исследовании С.V. Towers с соавт. (1998) установлено значимое снижение риска инфицирования при «бескровном» кесаревом сечении до 5,7% по сравнению с 20,0% стандартной методики операции,

причем в каждой группе доля беременных, не принимавших антиретровирусных препаратов, составила 6,2% и 23,7%, что также подтверждает эффективность мероприятий по разграничению биологических сред матери и плода в родах.

В исследовании P. Panburana (2004) беременные получали зидовудин с ламивудином с 34 недель гестации и все были родоразрешены путем операции кесарева сечения; в 46 изученных парах мать-дитя не было зарегистрировано неблагоприятных исходов. Частота перинатального инфицирования достигла 4,3%. Был сделан вывод, что изученные мероприятия хоть и являются безопасными, однако не элиминируют полностью перинатальную передачу ВИЧ.

Вагинальное родоразрешение в физиологическом сроке при величине вирусной нагрузки менее 1000 коп./мл и при полностью проведенном курсе антиретровирусной профилактики в исследованиях Di Fonzo L. (2008) не привело к передаче ВИЧ от матери к плоду. Операция кесарева сечения проводилась при досрочном родоразрешении или по настоянию женщин, случаев перинатальной трансмиссии ВИЧ не зафиксировано. Аналогичные данные получены и в исследовании A. Suu с соавт. (2008), где дополнительным критерием отказа от родоразрешения через естественные родовые пути было преждевременное излитие околоплодных вод: случаев перинатальной трансмиссии ВИЧ при дифференцированном подходе к родоразрешению ВИЧ-позитивных женщин также не было.

Из акушерских факторов одним из определяющих является время разрыва амниотической оболочки. Длительность безводного промежутка более 4-х часов удваивает риск трансмиссии ВИЧ от матери к плоду (Landesman S.H., 1996). Наличие хориоамнионита также увеличивает риск трансмиссии ВИЧ (Mofenson L.M., 1999).

Проведенные нами исследования показали, что при выборе тактики родоразрешения ВИЧ-инфицированных женщин со спонтанно начавшимися родами позволили установить условия, когда риск инфицирования при рождении через естественные родовые пути не превышает таковой при родоразрешении путем кесарева сечения. По нашим данным такими условиями являются:

- иммунокомпетентность матери и проведенный полный курс антиретровирусной профилактики во время беременности, что обеспечивает низкую концентрацию вируса в вагинальном содержимом,
- отсутствие парентеральных вирусных гепатитов, что исключает потенцирующее действие коинфицирования,
- отсутствие инфекционной патологии родового канала, что снижает риск инфицирования плода и частоту родового травматизма матери.

По результатам нашего исследования нецелесообразно проводить операцию кесарева сечения при вирусной нагрузке на протяжении беременности более 100 тыс. коп./мл, при количестве CD4+ лимфоцитов менее 200/мкл, при продолжительности безводного промежутка более 4 часов, так как при указанных условиях кесарево сечение не снижает частоту передачи ВИЧ от матери плоду. Эти рекомендации основаны на следующих установленных нами фактах:

- риск передачи ВИЧ от матери плоду отсутствовал при вирусной нагрузке ВИЧ менее 20 тыс. коп./мл., составил 12,5% при уровне 20-100 тыс. коп./мл и 15,4% при вирусной нагрузке более 100 тыс. коп./мл, при этом трое из четырех женщин, родивших ВИЧ-инфицированных детей, были родоразрешены путем операции кесарева сечения;
- уровень перинатальной трансмиссии ВИЧ у женщин с числом CD4+ лимфоцитов менее 200/мкл составил 20,0%, более 200/мкл – 8,5%, более 500/мкл – 5,8%. Статистический анализ выявил уменьшение ИРИ при реализованной вертикальной трансмиссии ВИЧ ( $p=0,033$ ) [с.81]. При последующем наблюдении за состоянием здоровья матерей, родивших ВИЧ-позитивных детей, установлено, что клинико-иммунологическое прогрессирование заболевания у них происходит быстрее (80% к концу 2-го года наблюдения), по сравнению с матерями ВИЧ-негативных детей (31,3%,  $p<0,05$ );
- кесарево сечение, произведенное после излития околоплодных вод, не снижает шансы ребенка родиться инфицированным по сравнению с родоразрешением через естественные родовые пути;
- ни одного случая вертикальной трансмиссии ВИЧ не зарегистрировано в группе матерей, прошедших полный курс высокоактивной антиретровирусной профилактики вне зависимости от способа родоразрешения. Неполные курсы антиретровирусной профилактики приводили к возрастанию частоты ВИЧ-трансмиссии до 9,5-25,0% при кесаревом сечении, 24,4-37,4% при естественных родах.

### **Ведение ВИЧ-инфицированных беременных**

Используя результаты проведенного нами исследования, включающего 5-летнее наблюдение за ВИЧ-инфицированными женщинами во время беременности, родоразрешения и после родов, за рожденными ими детьми, а также результаты ретроспективного этапа исследования на протяжении 1996-2003 гг., основываясь на методических подходах оказания помощи ВИЧ-инфицированным женщинам во время беременности нами разработана и

утверждена Минздравом от 03.10.2008, №042-0508 инструкция по применению метода ведения ВИЧ-позитивных беременных.

Нами разработана трехэтапная схема профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку.

Первый этап начинается при первичной явке беременной для постановки на диспансерный учет, должен включать при неизвестном статусе – дотестовое консультирование с целью разъяснения необходимости исследования крови на ВИЧ методом ИФА. Верификация диагноза проводится при наличии двух положительных проб ИФА и одного положительного иммунного блота. В случае подозрения на заражение ВИЧ в течение 6 мес. до наступления настоящей беременности или во время беременности проводят исследование крови методом ПЦР на ДНК провируса ВИЧ (качественной). Диагноз подтверждается при положительном результате теста.

При отрицательном результате тестов повторное исследование крови на ВИЧ назначается в III триместре беременности или раньше по клиническим или эпидемиологическим показаниям:

- персистирующая генерализованная лимфаденопатия (увеличения лимфатических узлов 2-х и более групп, исключая паховые);
- персистирующий вульвовагинальный кандидоз (более 2-х случаев за беременность при адекватной санации), орофарингеальный кандидоз;
- пневмония или менингит во время беременности;
- длительный необъяснимый другими причинами субфебрилитет;
- диарея более 1 месяца;
- беспричинная потеря массы тела более 10% от исходной;
- рецидивирующие респираторные инфекции;
- дисплазия или рак шейки матки;
- инфекция, вызванная герпесвирусами;
- волосатая лейкоплакия языка;
- идиопатическая тромбоцитопения;
- микозы кожи и ее придатков;
- промискуитет (женщины секс-бизнеса);
- наличие ВИЧ-инфицированного полового партнера;
- половой партнер – наркоман.

После аттестации беременной необходимо провести полное клиническое, иммунологическое, серологическое, бактериологическое и вирусологическое обследование для установления стадии заболевания, величины вирусной нагрузки, выявления маркеров оппортунистических и сопутствующих инфекций и решения вопроса о целесообразности пролонгирования беременности, объеме лечебных и дополнительных диагностических мероприятий.

Определяющим прогноз течения заболевания является содержание CD4+, CD8+, иммунорегуляторный индекс. Исследование указанных показателей необходимо производить в каждом триместре беременности, по показаниям – чаще. Содержание CD4+ лимфоцитов менее 200/мкл является показанием для назначения антиретровирусной терапии в интересах женщины. В противном случае антиретровирусную профилактику начинают во II-III триместрах беременности.

Величина вирусной нагрузки наиболее значима в плане риска перинатальной трансмиссии ВИЧ, исследование следует повторять каждые 3-4 месяца. Число копий РНК ВИЧ является критерием:

- диагностики острой ВИЧ-инфекции (10<sup>5</sup>-10<sup>6</sup> коп./мл);
- прогноза вероятности перинатальной передачи вируса (вероятность передачи ВИЧ в прямой зависимости от вирусной нагрузки в родах);
- прогноза темпа прогрессирования ВИЧ-инфекции (высокая вирусная нагрузка приводит к прогрессивному снижению числа CD4+ лимфоцитов менее 200 кл./мкл и развитию оппортунистических инфекций);
- показаний для начала антиретровирусной терапии и ее эффективности (при вирусной нагрузке менее 50 коп./мл не происходит репликации вируса, возрастает число CD4+ лимфоцитов).

Чувствительность ВИЧ к антиретровирусным препаратам необходимо определять у находящихся на антиретровирусной терапии беременных с субоптимальной вирусной супрессией, приеме антиретровирусных препаратов до настоящей беременности, неуспехе предшествующей антиретровирусной профилактики.

Обследование на оппортунистические и сопутствующие инфекции должно включать определение маркеров *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, Herpes simplex virus, Cytomegalovirus, Hepatitis B virus, Hepatitis C virus, Hepatitis D virus, *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis*, бактериоскопическое и бактериологическое исследование отделяемого из влагалища.

По результатам проведенных исследований оценивается риск для матери и плода и решается вопрос о целесообразности пролонгирования беременности. Неблагоприятный прогноз определяется критериями:

- число CD4+ лимфоцитов меньше 200 кл./мкл;
- вирусная нагрузка больше 100 000 коп./мл;
- острый ретровирусный синдром во время беременности;
- острый парентеральный вирусный гепатит во время настоящей беременности;
- парентеральный вирусный гепатит D;
- острая герпесвирусная инфекция во время настоящей беременности;
- острая гонорея во время беременности;

- рак шейки матки;
- употребление психоактивных веществ;
- клиника СПИДа.

В указанных случаях целесообразно прерывание беременности методами с учетом срока гестации.

Второй этап проводится со срока 36 недель беременности и в родах, включает повторное иммунологическое и вирусологическое обследование для выбора тактики родоразрешения. Необходимо учитывать, что риск интранатальной передачи ВИЧ выше при родоразрешении через естественные родовые пути, поэтому данный способ родоразрешения предпочтителен при благоприятной клинической ситуации, включающей все нижеперечисленные критерии:

- вирусная нагрузка перед родами меньше 1000 коп./мл;
- число CD4+ лимфоцитов больше 200 кл./мкл;
- в течение беременности проведен полный курс антиретровирусной профилактики;
- возможно продолжение антиретровирусной профилактики в родах;
- отсутствие у беременной парентеральных вирусных гепатитов;
- отсутствие бактериального вагиноза, трихомониаза, папиллома- и герпесвирусной инфекций перед родами;
- доношенная беременность и спонтанное начало родов;
- своевременное излитие околоплодных вод при вероятной продолжительности безводного промежутка менее 4-х часов.

Риск интранатальной ВИЧ-трансмиссии снижается при орошении влагалища 2% раствором хлоргексидина через каждые 2 часа или использованием вагинальных свечей «Гексикон».

При ВИЧ-инфекции противопоказаны:

- методики, направленные на индукцию «созревания» шейки матки;
- родовозбуждение;
- амниотомия;
- прямая кардиотокография;
- перинеотомия;
- вакуум-экстракция плода;
- применение акушерских щипцов.

Родоразрешение путем операции кесарева сечения необходимо проводить в плановом порядке на сроке полных 38 недель беременности, предпочтительно со спинальной анестезией для возможности тщательного гемостаза во время операции, и при вирусной нагрузке больше 1000 коп./мл на сроке 36 недель. Эффективность кесарева сечения снижается в родах, после разрыва амниотических оболочек, при вирусной нагрузке меньше 1000 коп./мл.

Необходимо продолжать применение антиретровирусных препаратов в родах. При оперативном родоразрешении антиретровирусные препараты беременная принимает не позднее чем за 2 часа до операции или производится внутривенная их инфузия во время операции до извлечения плода.

После родов начинается третий этап, включающий наблюдение за состоянием здоровья матери и ребенка.

Верификация ВИЧ-статуса ребенка должна произойти до 1,5-годовалого возраста, для чего проводится его обследование методами ИФА, ИБ и ПЦР дифференцированно в возрасте 2, 4, 6, 12 и 18 мес. Диагноз подтверждается при положительных результатах ИФА и иммунного блота в возрасте 18 мес. или при 2-х положительных ПЦР с интервалом не менее 6 мес. Диагноз можно исключить при отрицательных результатах всех (ИФА, иммунный блот, ПЦР) исследований в возрасте 12 мес.

Необходимо обследовать детей вне зависимости от ВИЧ-статуса на перинатально приобретенные *Herpes simplex virus*, *Cytomegalovirus*, *Chlamydia trachomatis*, *Hepatitis C virus*, предпочтительнее методом ПЦР, и при выявлении – провести необходимые диагностические и лечебные мероприятия.

Обследование ВИЧ-инфицированных женщин проводят через 2-6 мес. после родов: определяют показатели клеточного иммунитета (число CD4+, CD8+лимфоцитов, ИРИ), величину вирусной нагрузки для решения вопроса о тактике лечения.

Проведенное нами исследование показало, что тестирование всех беременных женщин на ВИЧ является обоснованным, т.к. в современных условиях в 59,8% случаях оно является первичным, а у женщин без инъекционного анамнеза – в 89,8%. Проведение тщательного клинического осмотра и выяснение особенностей анамнеза женщин позволяют определить предикторы имеющейся ВИЧ-инфекции: наличие генерализованной лимфаденопатии (43,9%), рецидивирующих грибковых поражений кожи и слизистых (48,8%), распространенных бактериальных и вирусных заболеваний (25,6%), длительного субфебрилитета (3,6%), диагностированного до беременности парентерального гепатита (23,2%); инъекционная наркомания активная или анамнестическая (28,1%), наличие ВИЧ-положительного полового партнера (32,9%), нахождение в местах лишения свободы (19,5%), а также сочетание гепатита (60,9%), тромбоза (8,7%) и нарушений менструальной функции (13,0%) у женщин инъекционного пути заражения, рецидивирующего вагинита (25,4%) – полового пути.

Диагностика клинико-иммунологической категории болезни является определяющим в тактике назначения антиретровирусных препаратов. Так по клинической характеристике 9,8% беременных, а по результатам иммунологического обследования 10,6% пациенток находятся в стадии

преСПИДа/СПИДа и нуждаются в проведении антиретровирусной терапии на протяжении всей беременности; при сопоставлении клинических и иммунологических данных доля увеличивается до 17,5%.

Исследование величины вирусной нагрузки – определяющего показателя риска ПМР – также позволяет выделять группу беременных для более раннего начала АРП. В нашем исследовании пациенток с высокой вирусемией (более 100 тыс. коп./мл) было 35,1%.

Таким образом, при совмещении результатов клинического, иммунологического и вирусологического обследования 46,8% беременных имели показания для применения антиретровирусных препаратов на протяжении всей беременности в интересах матери и плода.

Обследование беременных на маркеры оппортунистических и сопутствующих инфекций позволило выявить широкий спектр вирусных коинфекций: у 47,9% – ЭБВ, у 4,5% – ВПГ, у 6,1% – ЦМВ; у 52,4% – ВГС, у 8,5% – ВГВ. Маркеры *T.gondii* обнаружены у 41,5% обследованных, *Ch.trachomatis* – у 30%, сифилиса – у 4,9%; трихомониаз диагностирован у 11%, бактериальный вагиноз – у 7,3% обследованных.

Все беременные, передавшие ВИЧ своим детям, имели факторы риска ПМР или им не проводились в достаточной мере профилактические или лечебные мероприятия. Так 3 беременных находились в стадии преСПИДа, из них у 2 вирусная нагрузка – более 100 тыс. коп./мл, у одной – 40 тыс. коп.; всем проведена монокомпонентная антиретровирусная профилактика, причем в 2 случаях она была начата только в III триместре беременности (30 и 37 недель). Недообследованными были 2 пациентки: у одной из них был сифилис, ей не проводилась антиретровирусная профилактика ввиду поздней явки и дальнейшего непосещения женской консультации, при обследовании у нее выявлен гепатит С. Вторая пациентка имела стаж ВИЧ-инфекции 8 лет с момента аттестации, также была коинфицирована ВГС, до беременности отмечала рецидивирующие респираторные заболевания, персистирующий вульвовагинальный кандидоз, однако на амбулаторном этапе обследования не была отнесена к симптомной категории заболевания и, хотя была проведена высокоактивная трехкомпонентная антиретровирусная профилактика, однако начало ее было запоздалым (34 недели беременности).

Мы полагаем, что случаи перинатальных потерь также сопряжены с характеристиками ВИЧ-инфекции, т.к. произошли у симптомных пациенток, ассоциированы с высокой вирусной нагрузкой, отсутствием антиретровирусной профилактики.

Исследование показало приоритетную роль высокоактивной антиретровирусной профилактики в протекции плода от антенатальной экспоненции ВИЧ, что подтверждается различиями интенсивности

антиретровирусной профилактики ( $p=0,0006$ ) ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных детей, а также уменьшением доли ПМР при увеличении ИАРП ( $p=0,00004$ ), количества препаратов в схемах АРП ( $p<0,0001$ ) продолжительности приема препаратов ( $p=0,0026$ ).

Адекватное назначение антиретровирусных препаратов во время беременности обладает не только значимым медицинским эффектом, но и экономическим. Так, расчетная стоимость полного 10-недельного курса высокоактивной антиретровирусной профилактики в (текущих) ценах января 2009 г. в белорусских рублях составляет от 70 403 до 218 123 руб. (в зависимости от схем и классов антиретровирусных препаратов), средняя стоимость из рассчитанных 6 базовых курсов составила 143 128 руб. Затраты на проведение курса профилактики зидовудином составляют от 9 206 до 115 080 руб. (в зависимости от продолжительности приема препарата), средняя стоимость 62 143 руб. Стоимость экстренной профилактики невирапином в родах составляет 158 руб. на одну женщину.

Стоимость постнатального этапа профилактики новорожденному по 6-недельной схеме приема сиропа зидовудина составляет 16 444 руб. Таким образом, затраты государства на профилактику трансмиссии ВИЧ в 100 парах мать-дитя составят:

- при ВААРП у матери – 15 957 200 руб.;
- при зидовудиновой монопрофилактике матери – 7 858 700 руб.;
- при экстренной профилактике невирапином матери – 158 000 руб.

Стоимость лечения одного ВИЧ-позитивного ребенка в год требует инвестирования системой здравоохранения от 183 551 до 568 678 руб., средняя стоимость составляет 373 157 руб. При средней продолжительности жизни детей на ВААРП 15 лет затраты только лишь на обеспечение лечения антиретровирусными препаратами составят 5 597 350 руб. на одного ребенка.

Учитывая экспериментально установленную нами частоту перинатальной передачи ВИЧ при проведении ВААРТ матери 1,92%, при проведении монопрофилактики зидовудином – 18,33%, невирапином – 22,22% рассчитаем последующие экономические затраты (см.таблицу):

Таблица – Экономические затраты на проведение различных курсов антиретровирусной профилактики в 100 парах мать-дитя (в ценах 2009 г)

Вид антиретровирусной профилактики	Число ВИЧ-позитивных детей	Затраты, бел. руб.		Экономический эффект, бел. руб.
		на проведение профилактики	на лечение детей	
ВААРТ	2	15 957 200	11 194 700	+4 762 500
зидовудин	18	7 558 700	100 752 300	-93 193 600
невирапин	22	158 000	123 141 700	-122 983 700

Только проведение высокоактивной антиретровирусной профилактики обладает положительным сальдо денежных средств. Более дешевые во время беременности курсы монопрофилактики сопряжены с возрастанием риска перинатальной передачи ВИЧ от матери плоду и требуют последующих затрат на лечение инфицированных ВИЧ детей.

Рациональное родоразрешение снижает риск интранатальной трансмиссии ВИЧ, что подтверждается различием доли инфицированных детей в группах, родоразрешенных через естественные родовые пути – 24,1% и путем операции кесарева сечения – 8,6%. Родоразрешение через естественные родовые пути при ВИЧ-инфекции сопряжено с акушерским травматизмом в 65,2% случаев: травматизм шейки матки приводит к абсолютной ПМР, отсутствие травматизма является протективным.

Кесарево сечение, проведенное до излития околоплодных вод, в нашем исследовании было сопряжено с 6% частотой ПМР, в то время, как после излития – с 16%, что было меньше частоты при родоразрешении через естественные родовые пути – более 20% ( $p \leq 0,047$ ). В тех случаях, когда был проведен полный курс антиретровирусной профилактики на протяжении всего III триместра беременности или более и родоразрешение произведено в плановом порядке до излития околоплодных вод, случаев перинатальной трансмиссии ВИЧ не было.

Проведенное в декретированные сроки обследование детей, рожденных ВИЧ-позитивными матерями, позволяет в 50% случаев исключить врожденную ВИЧ-инфекцию к годовалому возрасту, в 93% – к полуторагодовалому. Диагностика врожденной ВИЧ-инфекции после годовалого возраста запоздала, т.к. прогрессирует иммуносупрессия, появляется клиническая манифестация, что ухудшает прогноз для детей.

Послеродовое обследование женщин должно быть проведено не ранее 2 и не позднее 6 мес. после родоразрешения. Увеличение временного интервала до обследования сопряжено с увеличением доли женщин с прогрессирующей иммуносупрессией ( $p=0,053$ ). При планировании сроков обследования женщин необходимо учитывать стаж ВИЧ-инфекции, ВИЧ-статус ребенка, схемы антиретровирусной профилактики и осложнения во время беременности.



# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ  
Первый заместитель Министра  
Р.А. Часнойть  
2008  
Регистрационный № 042-0509



## **ВЕДЕНИЕ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ**

инструкция по применению

### УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ:

УО «Гомельский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>

УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»<sup>2</sup>

ГУ «Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья»<sup>3</sup>

### АВТОРЫ:

доктор мед. наук, профессор Барановская Е.И.<sup>1</sup>, доктор мед. наук профессор Жаворонок С.В.<sup>2</sup>, Теслова О.А.<sup>1</sup>, Громько Н.Л.<sup>1</sup>, канд. мед. наук Воропаев Е.В.<sup>1</sup>, Суетнов О.Н.<sup>3</sup>, Казначеева Е.П.<sup>3</sup>, Крупейченко В.В.<sup>1</sup>, Козорез Е.И.<sup>1</sup>, канд. мед. наук, доцент Воронежский А.Н.<sup>1</sup>, Москалева Н.В.<sup>2</sup>

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

1. ВИЧ-инфицированные беременные.
2. ВИЧ-экспонированные дети.
3. ВИЧ-инфицированные женщины после родов.

## ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ

1. Оборудование и реактивы для иммунофенотипирования лимфоцитов:
  - проточный цитофлюориметр;
  - наборы моноклональных антител для определения субпопуляций лимфоцитов CD4+, CD8+.
2. Оборудование и реактивы для иммуноферментного анализа:
  - типовая серологическая (иммуноферментная) лаборатория;
  - тест-системы иммуноферментные для выявления суммарных антител к вирусам иммунодефицита человека I и II типа, антител к поверхностным и ядерным белкам ВИЧ, антигена p24;
  - тест-системы иммуноферментные для выявления маркеров инфицирования сопутствующих (Hepatitis B, C, D и др.) инфекций;
  - тест-системы иммуноферментные для выявления специфических иммуноглобулинов классов M и G к возбудителям оппортунистических (*Toxoplasma gondii*, Herpes simplex virus, Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus) и

сопутствующих (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*) инфекций.

3. Оборудование и расходные материалы для микробиологического, микологического, паразитологического исследований:

- Среды для культивирования (Сабуро и др.);
- термостат электрический суховоздушный;
- световой микроскоп;
- автоклав;
- центрифуга лабораторная.

4. Оборудование и реактивы для полимеразной цепной реакции:

- типовая ПЦР-лаборатория;
- термоциклеридля ПЦР в реальном режиме времени;
- комплекты реагентов для выделения, проведения реакции обратной транскрипции РНК и амплификации кДНК ВИЧ, очистки и детекции продуктов ПЦР-амплификации;
- наборы реагентов для количественного определения РНК ВИЧ в плазме крови;
- тест-системы для выделения и детекции генетического материала оппортунистических (*Herpes simplex virus*, *Epstein-Barr virus*, *Cytomegalovirus*) и сопутствующих (*Hepatitis B virus*, *Hepatitis C virus*, *Chlamydia trachomatis*, *Papillomavirus*) инфекций.

5. Оборудование и реактивы для проведения секвенирования генома ВИЧ на предмет выявления мутаций устойчивости к противоретровирусным препаратам:

- автоматический секвенатор ДНК;
- комплекты реагентов для реакции секвенирования генома ВИЧ.

6. Наборы для иммунохроматографического качественного анализа:

- экспресс-тесты для выявления антител к ВИЧ в цельной крови;
- скарификаторы.

7. Типовой оснащенный гинекологический кабинет.

## ПЕРЕЧЕНЬ ОБСЛЕДОВАНИЙ

### *Клиническое обследование.*

1. Анамнез.
2. Термометрия.
3. Определение пульса, артериального давления.
4. Измерение в динамике массы тела беременной.
5. Пальпация лимфатических узлов.
6. Осмотр полости рта.
7. Аускультация легких.
8. Исследование при помощи гинекологических зеркал.
9. Кольпоскопия.
10. Бимануальное гинекологическое исследование.
11. Цитологическое исследование вагинальных мазков, мазок по Папаниколау.
12. Бактериоскопия мазков из уретры и цервикального канала.
13. Клинический анализ крови.
14. Клинический анализ мочи.
15. Биохимический анализ крови (глюкоза, общий белок, билирубин общий и его фракции, АлАТ, АсАТ, щелочная фосфатаза, креатинин, лактат дегидрогеназа).

16. Коагулограмма.
17. УЗИ плода, доплерометрия.
18. ЭКГ.
19. Консультация терапевта, инфекциониста, оториноларинголога, окулиста, эндокринолога, стоматолога.
20. Медико-генетическое консультирование.

### ***Обследование на инфекции.***

1. Реакция Вассермана (RW).
2. Анализ крови на суммарные антитела, антитела к поверхностным и ядерным белкам ВИЧ, антиген р24 (ИФА, иммунный блот).
3. Бактериоскопия мазков из уретры и цервикального канала.
4. Бактериологическое исследование мазков из уретры и цервикального канала.
5. Анализ крови на антитела IgM, IgG против *Toxoplasma gondii*.
6. Анализ крови на антитела IgM, IgG против *Chlamydia trachomatis*.
7. Анализ крови на антитела IgM против *Herpes simplex virus (HSV)*.
8. Анализ крови на антитела IgM против *Cytomegalovirus (CMV)*.
9. Анализ крови на антитела IgM против *Epstein-Barr virus (EBV)*.
10. Анализ крови на маркеры гепатита В, гепатита С.
11. Исследование вагинального секрета, слизи из горла культуральным методом для выявления *Candida albicans*.
12. Анализ крови на ДНК *Herpes simplex virus (HSV)*.
13. Анализ крови на ДНК *Cytomegalovirus (CMV)*.
14. Анализ крови на ДНК *Epstein-Barr virus (EBV)*.
15. Анализ крови на ДНК *Hepatitis B virus (HBV)*, РНК *Hepatitis C virus (HCV)*.
16. Анализ крови на РНК ВИЧ.

17. Анализ крови на количество РНК ВИЧ.

***Определение иммунного статуса.***

1. Анализ крови для определения числа клеток CD4+, CD8+, соотношения CD4/CD8 лимфоцитов.

***Дополнительные обследования:***

1. Проба Манту.
2. Микроскопия мокроты на микобактерии туберкулеза.
3. Бактериологическое исследование кала на патогенную и условно-патогенную флору.
4. Исследование методом ПЦР соскоба эндо- и экзоцервикса на ДНК онкогенных папилломавирусов.
5. Прокальцитониновый тест.
6. Биопсия шейки матки.
7. Кольпоцитология.
8. УЗИ сердца, сосудов.
9. УЗИ органов брюшной полости.
10. Электроэнцефалография.
11. Компьютерная томография головного мозга.
12. Люмбальная пункция.
13. Эзофагогастродуоденоскопия
14. Токсикологическое исследование крови.
15. Консультация невролога, хирурга, онколога, дерматовенеролога, психиатра, нарколога, фтизиатра, гепатолога.
16. Анализ крови на устойчивость ВИЧ к противоретровирусным препаратам (по показаниям).

**МЕТОДИКА ЗАБОРА БИОМАТЕРИАЛА ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Для определения числа субпопуляций лимфоцитов берут 10 мл венозной крови в пробирку с ЭДТА и в течение 6 часов производят исследование методом проточной цитофлюориметрии.
2. Для исследования антител в сыворотке крови методом ИФА берут 10 мл венозной крови, центрифугируют 20 мин при 1000 об./мин. Сыворотку крови отбирают микропипеткой для исследования. Полученная сыворотка может храниться в замороженном виде при  $-20^{\circ}\text{C}$  в течение 3 мес.
3. Для выделения и детекции генетического материала возбудителей методом ПЦР венозную кровь забирают в количестве 1,0-1,5 мл в пробирку «Эппендорф» с 3,8% раствором цитрата натрия. Полученная цельная кровь подлежит хранению при температуре  $+4^{\circ}\text{C}$  не более 24 часов или после центрифугирования отбирается 1 мл сыворотки и хранится при температуре  $-16-20^{\circ}\text{C}$  не более 2 недель.
4. Для проведения секвенирования генома ВИЧ на предмет выявления мутаций устойчивости к противоретровирусным препаратам может быть использована только плазма крови. Кровь необходимо брать во время проведения антиретровирусной терапии либо не позднее 14 дней после отмены приема препаратов. Цельная кровь в количестве не менее 5 мл должна собираться в одноразовую пробирку с 3% ЭДТА в соотношении 1:20. После забора пробирка с кровью закрывается крышкой, перемешивается переворачиванием 3-4 раза и хранится при температуре  $+2 - 8^{\circ}\text{C}$  не более 24 часов. Плазма крови должна быть отобрана не позднее 24 часов после забора крови. Для этого пробирку с цельной кровью необходимо центрифугировать при 800 – 1600 g в течение 20 минут. Хранить плазму можно не более 3 дней при  $+4^{\circ}\text{C}$  и длительно – при температуре минус  $70^{\circ}\text{C}$ . Не рекомендуется замораживать/оттаивать плазму более 2-х раз.

5. Для бактериологического исследования берут материал со слизистой оболочки шейки матки, влагалища, с задней стенки глотки и помещают в стерильную пробирку с последующим посевом на среду Сабуро, инкубируют при температуре 37° в течение 48-72 часов. Производят идентификацию путем микроскопии и подсчет количества КОЕ.

6. Для экспресс-диагностики ВИЧ-инфекции иммунохроматографическим методом забирают капиллярную кровь из пальца, венозную или пуповинную (2 капли), наносят на мембрану тест-полоски. Результат оценивают через 10-15 минут по изменению окраски тестовой и контрольной областей.

#### ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМЫХ МЕДИКАМЕНТОВ, ПРЕПАРАТОВ

1. Антиретровирусные препараты.

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы: Зидовудин (AZT), Ламивудин (ЗТС), Диданозин (ddI), Ставудин (d4T), Абакавир (ABC).

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы: Невирапин (NVP).

Ингибиторы протеазы: Лопинавир/ритонавир (LPV/r), Нелфинавир (NFV), Индинавир (IDV), Ритонавир (RTV).

2. Хлоргексидин 2% раствор или вагинальные суппозитории содержащие хлоргесидина биглюконат 16 мг.

3. Антибиотики из групп: пеницилины полусинтетические ингибиторозащищенные, цефалоспорины, макролиды.

4. Противогрибковые препараты: флуконазол, клотримазол таблетки вагинальные.

5. Противовирусные препараты: ацикловир

## ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА С УКАЗАНИЕМ ЭТАПОВ

1-й этап проводится при первичной явке для постановки на диспансерный учет по беременности и включает:

1.1 Установление ВИЧ-статуса.

1.2 Определение иммунологической категории, величины вирусной нагрузки.

1.3 Диагностика оппортунистических и сопутствующих инфекций.

1.4 Принятие решения о целесообразности пролонгирования беременности, составление плана обследования и лечения беременной.

1.1 Установление ВИЧ-статуса.

При постановке беременной на диспансерный учет в женской консультации проводят дотестовое консультирование, назначают исследование крови на ВИЧ. Повторное исследование назначают по показаниям:

- персистирующая генерализованная лимфаденопатия (увеличения лимфатических узлов 2-х и более групп, исключая паховые);
- персистирующий вульвовагинальный кандидоз (более 2-х случаев за беременность при адекватной санации), орофарингеальный кандидоз;
- перенесенные пневмония или менингит во время беременности;
- длительный необъяснимый другими причинами субфебрилитет;
- диарея более 1 месяца;
- беспричинная потеря массы тела более 10% от исходной;
- рецидивирующие респираторные инфекции;
- дисплазия или рак шейки матки;
- инфекция, вызванная герпесвирусами;

- волосатая лейкоплакия языка;
- идиопатическая тромбоцитопения;
- микозы кожи и ее придатков;
- эпидемиологические показания.

Установление ВИЧ-статуса проводится на базе арбитражной лаборатории методами ИФА и иммунного блота. Статус считается подтвержденным при двух положительных результатах ИФА и положительном иммунном блоте.

В случае подозрения на заражение ВИЧ в течение 6 мес. до наступления настоящей беременности или во время беременности проводят исследование крови методом ПЦР на ДНК ВИЧ (качественной). Диагноз подтверждается при положительном результате теста.

## 1.2 Определение иммунологической категории, величины вирусной нагрузки.

Для установления иммунологической категории методом иммунофенотипирования определяют в крови число CD4, CD8 лимфоцитов, соотношение CD4/CD8, исследование следует повторять каждые 3-4 месяца.

Величину вирусной нагрузки определяют количественным методом ПЦР с подсчетом числа копий РНК ВИЧ, исследование следует повторять каждые 3-4 месяца. Число копий РНК ВИЧ является критерием:

- диагностики острой ВИЧ-инфекции ( $10^5$ - $10^6$  копий/мл);
- прогноза вероятности перинатальной передачи вируса (вероятность передачи ВИЧ в прямой зависимости от вирусной нагрузки в родах);
- прогноза темпа прогрессирования ВИЧ-инфекции (высокая вирусная нагрузка приводит к прогрессивному снижению числа  $CD4 < 200$  мкл<sup>-1</sup> и развитию оппортунистических инфекций);

- показаний для начала антиретровирусной терапии и ее эффективности (при вирусной нагрузке менее 50 копий/мл не происходит репликации вируса, возрастает число CD4);
- назначения исследования на наличие мутаций резистентности ВИЧ ВИЧ-инфицированным беременным женщинам, которые получали или уже получают ВААРТ и у которых:
  - а) не удалось снизить вирусную нагрузку на  $>1 \log_{10}$  копий/мл через 8 недель терапии;
  - б) вирусная нагрузка  $>1000$  копий/мл через 16-24 недель терапии ВИЧ если нет других явных причин неэффективности терапии.

### 1.3 Диагностика оппортунистических и сопутствующих инфекций.

Для диагностики используют методы:

- реакция Вассермана;
- бактериоскопия мазков из уретры и цервикального канала;
- бактериологическое исследование мазков из уретры и цервикального канала;
- ИФА на наличие антител IgM, IgG против *Toxoplasma gondii*;
- ИФА на наличие антител IgM, IgG против *Chlamydia trachomatis*;
- ИФА на наличие антител IgM против Herpes simplex virus (HSV);
- ИФА на наличие антител IgM против Cytomegalovirus (CMV);
- ИФА на наличие антител IgM против Epstein-Barr virus (EBV);
- ИФА на HBsAg, антитела против HCV;
- посев вагинального секрета, слизи из горла для выявления *Candida albicans*;
- ПЦР на ДНК Herpes simplex virus (HSV);

- ПЦР на ДНК Cytomegalovirus (CMV);
- ПЦР на ДНК Epstein-Barr virus (EBV);
- ПЦР на ДНК Hepatitis B virus (HBV), РНК Hepatitis C virus (HCV), РНК Hepatitis D virus (HDV).

При выявлении оппортунистических и сопутствующих инфекций назначают лечение.

#### 1.4 Принятие решения о целесообразности пролонгирования беременности, выработка плана ведения.

Неблагоприятный прогноз для плода у ВИЧ-инфицированной беременной определяется критериями:

- число CD4+ меньше  $200 \text{ мкл}^{-1}$ ;
- вирусная нагрузка больше 100 000 коп./мл;
- острый ретровирусный синдром во время беременности;
- парентеральный вирусный гепатит;
- острая герпесвирусная инфекция во время настоящей беременности;
- острая гонорея во время беременности;
- рак шейки матки;
- употребление психоактивных веществ;
- клиника СПИДа.

Всем беременным следует рекомендовать антиретровирусные препараты для снижения риска перинатальной передачи ВИЧ, т.е. с целью профилактики передачи ВИЧ плоду. Число CD4-лимфоцитов менее  $200 \text{ мкл}^{-1}$  является показанием для назначения антиретровирусной терапии в интересах женщины, т.е. с лечебной целью. Антиретровирусную профилактику начинают во II-III триместрах беременности. Высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) следует назначать:

- при вирусной нагрузке больше 1000 копий/мл,
- для лечения ВИЧ-инфекции.

Стратегия и тактика антиретровирусной терапии, схемы и дозы назначаемых препаратов проводится в соответствии с Клиническими протоколами диагностики и лечения больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, приложение 1 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.02.2007 №66.

Таблица 1 – Антиретровирусные препараты, которые рекомендуется применять во время беременности

Рекомендации	Препарат	Дополнительные сведения
1	2	3
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы		
Препарат выбора	Зидовудин (AZT) 300 мг x 2 раза/сут или 200 мг x 3 раза/сут	Необходимо включать во все схемы, за исключением токсического действия зидовудина и случаев, когда в схему включен ставудин
	Ламивудин (ЗТС) 150 мг x 2 раза/сут или 300 мг x 1 раз/сут	AZT/ЗТС – стандартная комбинация для схем ВААРТ у беременных
Альтернативные препараты	Диданозин (ddI) Масса тела >60 кг: в порошке 250 мг x 2 раза/сут, капсулы 400 мг	Не применять в комбинации с d4T

	<p>х 1 раз/сут;          масса тела &lt;60 кг:          в порошке 167 мг х 2          раза/сут, капсулы 250 мг          х 1 раз/сут</p>	
	<p>Ставудин (d4T)          Масса тела &gt;60 кг: 40 мг          х 2 раза/сут; масса тела          &lt;60 кг: 30 мг х 2 раза/сут</p>	<p>Не применять в          комбинации с ddI или          AZT</p>
	<p>Абакавир (ABC)          300 мг х 2 раза/сут или          600 мг х 1 раз/сут</p>	<p>Опасения развития          реакции          гиперчувствительности</p>

Продолжение таблицы 1.

1	2	3
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы		
<p>Препарат выбора</p>	<p>Невирапин (NVP)          200 мг х 1 раз/сут в          течение 14 дней, затем          200 мг х 2 раза/сут</p>	<p>Не назначать, если число          CD4 больше 250 мкл<sup>-1</sup> до          начала терапии, так как          высокий риск          лекарственного гепатита</p>
Ингибиторы протеазы		
<p>Препарат выбора</p>	<p>Лопинавир/          ритонавир (LPV/r)          LPV 400 мг+RTV 100 мг          (2 таб.) 2 раза/сут</p>	<p>Исследования о примене-          нии у беременных          ограничены, возможно          применение в 3-м          триместре</p>
	<p>Нелфинавир (NFV)          1250 мг 2 раза/сут</p>	<p>Хорошая фармако-          кинетика при приеме          1250 мг 2 раза в сутки</p>
<p>Альтернативные          препараты</p>	<p>Индинавир (IDV)          800 мг 3 раза/сут</p>	<p>Риск          гипербилирубинемии</p>
	<p>Ритонавир (RTV)</p>	<p>Рекомендуется для</p>

	100-2—мг через 12-24 часа	усиления ингибиторов протеиназ
--	---------------------------	--------------------------------

Не рекомендуется назначать гидроксимочевину, эфавиренз, тенофовир и комбинацию ставудин+диданозин. Наиболее изученные препараты – зидовудин и невирапин. Следует включать в схему лечения зидовудин, но не комбинировать зидовудин и ставудин. Невирапин не назначать, если число CD4 больше 250 мкл<sup>-1</sup> до начала терапии, за исключением однократной дозы в родах. Невирапин назначают в родах однократно матери 200 мг внутрь и новорожденному однократно 2 мг/кг внутрь.

Схемы выбора:

- зидовудин /ламивудин + нелфинавир;
- зидовудин /ламивудин + лопинавир/ритонавир;
- зидовудин +ламивудин с 28-32 недель беременности + невирапин однократно в родах.

**2-й этап** проводится со срока 36 недель, в родах и включает:

- 2.1 Повторное определение иммунологической категории, величины вирусной нагрузки в 36 недель.
- 2.2 Обследование на наличие сопутствующих инфекций по показаниям.
- 2.3 Родоразрешение, антиретровирусная профилактика в родах.

2.1 Повторное определение иммунологической категории, величины вирусной нагрузки.

Исследование иммунного статуса проводят для оценки эффективности антиретровирусной профилактики, решения вопроса о методе родоразрешения.

Определение величины вирусной нагрузки незадолго перед родами целесообразно для выбора тактики родоразрешения.

## 2.2 Обследование на наличие сопутствующих инфекций по показаниям.

Обследованию подлежат женщины, принимавшие парентеральные наркотики во время настоящей беременности, имеющие клинические симптомы или лабораторные признаки заболевания, имевшие незащищенные половые акты с инфицированным парентеральными гепатитами партнерами (см. пункт 1.3).

## 2.3 Родоразрешение, антиретровирусная профилактика в родах.

*Родоразрешение через естественные родовые пути* предпочтительно в случае:

- вирусная нагрузка перед родами меньше 1000 коп./мл или вирусная нагрузка на протяжении беременности сохранялась 100 000 коп./мл и больше;
- число CD4+ больше 200 мкл<sup>-1</sup>;
- в течение беременности проведен полный курс антиретровирусной профилактики;
- возможно продолжение антиретровирусной профилактики в родах;
- отсутствие у беременной парентеральных вирусных гепатитов;
- отсутствие бактериального вагиноза, трихомониаза, папилломавирусной инфекции перед родами;
- доношенная беременность и спонтанное начало родов;

- своевременное излитие околоплодных вод при вероятной продолжительности безводного промежутка менее 4-х часов.

В родах для снижения содержания ВИЧ в вагинальном секрете используют орошения влагалища 2% раствором хлоргексидина через каждые 2 часа или вагинальные свечи «Гексикон».

При ВИЧ-инфекции противопоказаны:

- методики, направленные на индукцию «созревания» шейки матки;
- родовозбуждение;
- амниотомия;
- прямая кардиотокография;
- перинеотомия;
- вакуум-экстракция плода;
- применение акушерских щипцов.

Польза *кесарева сечения* зависит от применяемой схемы антиретровирусной терапии и вирусной нагрузки перед родами. Кесарево сечение рекомендуют:

- в плановом порядке,
- на сроке полных 38 недель беременности,
- со спинальной анестезией (позволяет затрачивать больше времени на операцию) для возможности тщательного гемостаза во время операции,
- при вирусной нагрузке больше 1000 копий/мл на сроке 36 недель.

Не доказано снижение риска перинатальной передачи ВИЧ, если кесарево сечение выполняют после начала родов, разрыва амниотических оболочек, при вирусной нагрузке меньше 1000 копий/мл.

### ***Антиретровирусная профилактика в родах.***

Таблица 2 - Схемы химиопрофилактики в родах для пациенток, не получавших антиретровирусные препараты в течение беременности

Схема	Для матери	Для ребенка
-------	------------	-------------

Зидовудин (AZT)	AZT: 2 мг/кг в/в в течение часа, затем 1 мг/кг/час в/в до родов	AZT в сиропе 2 мг/кг каждые 6 часов в течение 6 недель*
Зидовудин/ ламивудин (AZT/ЗТС)	AZT: 600 мг внутрь в начале родов, затем 300 мг каждые 3 часа ЗТС: 150 мг внутрь в начале родов, затем 150 мг внутрь каждые 12 часов	AZT 4 мг/кг каждые 12 часов + ЗТС 2 мг/кг каждые 12 часов в течение 7 дней
Невиррапин/ Зидовудин (NVP/AZT)	AZT: 2 мг/кг в/в струйно, затем 1 мг/кг/час NVP: 200 мг в начале родовой деятельности	AZT 2 мг/кг внутрь каждые 6 часов в течение 6 недель + NVP 2 мг/кг внутрь в возрасте 48-72 часа однократно**

*Примечание: \* для новорожденных со сроком гестации меньше 35 недель AZT 1,5 мг/кг в/в или 2 мг/кг внутрь каждые 12 часов в течение 2-4 недели, затем 1,5 мг/кг в/в или 2 мг/кг внутрь каждые 8 часов;*

*\*\* если мать получила неврирапин меньше, чем за 1 час до рождения ребенка, следует дать новорожденному первую дозу неврирапина как можно скорее после рождения, а вторую дозу – на 48-72 часу жизни.*

При оперативном родоразрешении антиретровирусные препараты беременная принимает в течение 2 часов до операции или производится внутривенная их инфузия во время операции, прекращается после извлечения плода.

**3-й этап** проводится после родов – у ребенка в течение 18 мес. жизни, у женщины после окончания послеродового периода и включает:

3.1 Определение ВИЧ-статуса ребенка, наличия врожденных оппортунистических и сопутствующих инфекций.

3.2 Определение иммунного статуса и вирусной нагрузки женщины.

### 3.1 Определение ВИЧ-статуса ребенка, наличия врожденных оппортунистических и сопутствующих инфекций.

Следует рекомендовать отказ от грудного вскармливания. Новорожденному назначить шестинедельный курс зидовудина.

Для определения ВИЧ-статуса ребенка используют методы:

- ИФА на суммарные антитела к ВИЧ;
- иммунный блот;
- ПЦР на РНК ВИЧ (качественная).

Исследование проводят в возрасте 2, 4, 6, 12 и 18 мес. Диагноз подтверждается при положительных ИФА или иммунного блота в возрасте 18 мес. или при 2-х положительных ПЦР с интервалом не менее 6 мес. Диагноз можно исключить при отрицательных результатах всех (ИФА, иммунный блот, ПЦР) исследований в возрасте 12 мес.

Определение перинатальной передачи возбудителей сопутствующих и оппортунистических инфекций целесообразно проводить в возрасте 2-6 мес. Рекомендуется использовать ПЦР для определения ДНК Herpes simplex virus (HSV), Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), Hepatitis B virus (HBV), Chlamydia trachomatis, Toxoplasma gondii, РНК Hepatitis C virus (HCV).

При негативном ВИЧ-статусе ребенка, отсутствии у него маркеров других перинатальных инфекций обследование и наблюдение ребенка проводить по стандартным протоколам. При негативном ВИЧ-статусе ребенка, но подтверждении факта перинатальной передачи возбудителей инфекции провести их терапию.

### 3.2 Определение иммунного статуса и вирусной нагрузки женщины.

Обследование ВИЧ-инфицированных женщин проводят через 2-6 мес. после родоразрешения: определяют показатели клеточного иммунитета (число CD4+, CD8+лимфоцитов, соотношение CD4+/CD8+), величину вирусной нагрузки для решения вопроса о тактике лечения.

## ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОШИБОК

1. Определение ВИЧ-положительного статуса ребенка до 18-месячного возраста только лишь на основании положительных результатов ИФА и иммунного блота неправильно ввиду присутствия в крови детей до 1,5 лет протективных материнских антител к ВИЧ. При невозможности проведения ПЦР-диагностики ВИЧ-инфекции у ребенка основанием для подтверждения перинатального заражения ВИЧ от матери служат положительные результаты ИФА и иммунного блота в возрасте более 18 мес.
2. Диагностика перинатального заражения ребенка герпесвирусами, хламидиозом, вирусами парентеральных гепатитов должна быть проведена до возраста 6 мес. с применением метода прямого выявления генетического материала возбудителей – ПЦР. Применение метода ИФА для этих целей диагностически ошибочно ввиду присутствия в крови детей протективных материнских антител.
3. Подтверждение перинатального заражения ребенка герпесвирусами, хламидиозом, вирусами парентеральных гепатитов после возраста 6 мес. сомнительно ввиду невозможности исключить вероятность контактного, фекально-орального либо воздушно-капельного заражения из среды.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.

Противопоказаний для использования описываемых методов исследования не установлено. Противопоказаны при беременности эфавиренц, сочетание ставудина с диданозином, антибиотики тетрациклинового ряда, фторхинолоны.

### **Обоснование целесообразности практического использования метода «Ведение ВИЧ-инфицированных беременных»**

С проблемой ВИЧ-инфекции Беларусь столкнулась в 1996 году, когда при обследовании жителей г.Светлогорск было зафиксировано 1021 новых случаев заболевания. Темпы роста числа инфицированных остаются стабильно высокими: ежегодно регистрируется 700-950 новых случаев заболевания, к началу 2008 года в Беларуси проживает 8737 ВИЧ-инфицированных, 53,4% из них – в Гомельской области [РЦГЭиОЗ, 2008].

В настоящее время доминирует половой путь передачи ВИЧ, поэтому в процесс распространения ВИЧ-инфекции вовлекаются сексуально активные молодые женщины группы резерва родов, что закономерно приводит к рождению ВИЧ-экспонированных и появлению ВИЧ-инфицированных детей. По состоянию на 01.01.2008 г. в Беларуси родилось 1090 ВИЧ-экспонированных детей, среди которых ВИЧ-инфекция подтверждена у 121, 8 детей умерли [РЦГЭиОЗ, 2008]. Уровень перинатальной передачи ВИЧ в

Беларуси на протяжении последних лет составлял от 25 до 8%, что в 4-12 раз выше рекомендуемого ВОЗ показателя 2%.

В отсутствие превентивных мероприятий перинатальная передача ВИЧ реализуется антенатально – трансплацентарно (риск 20-35%), интранатально – во время родоразрешения при контакте ребенка с инфицированным ВИЧ вагинальным секретом матери (риск до 75%) и постнатально – при грудном вскармливании (риск до 44%) [С. Foster, Н. Lyall, 2004]. Адекватные превентивные мероприятия, направленные на медикаментозное снижение величины вирусной нагрузки в крови матери во время беременности, рациональное родоразрешение с исключением контакта ребенка с инфекционно опасными средами, отказ от грудного вскармливания позволяют снизить частоту передачи ВИЧ от матери ребенку до 1-2%.

При врожденной ВИЧ-инфекции заболевание протекает в двух вариантах: у 10-25% детей инфекция быстро прогрессирует с развитием СПИДа и смертельных осложнений на первом году жизни, у 75-90% детей прогресс более медленный и СПИД развивается к 8-10 годам жизни [А. Prendergast и др., 2007]. Быстрое прогрессирование ВИЧ-инфекции сопряжено с ранним (антенатальным) заражением ВИЧ, медленное – с поздним (интранатальным) [М.Ж. Мауаих и др., 1996].

Повышают риск перинатальной трансмиссии ВИЧ такие акушерские факторы, как длительность родов, продолжительность безводного промежутка, инвазивные манипуляции во время родоразрешения [А. Garcia-Tejedor и др., 2003, S.H. Landesman и др., 1996]. Применение высокоактивной антиретровирусной профилактики во время беременности и родоразрешения способствует снижению частоты передачи ВИЧ от матери ребенку до 2% и менее [А. Kowalska и др., 2003], а в сочетании с разрешением путем операции кесарева сечения – менее 1,5% [Р. Lehtovirta и др., 2005].

Иммуносупрессия средней и тяжелой степеней прогностически неблагоприятна с точки зрения трансплацентарного перехода ВИЧ во время беременности [А. Garcia-Tejedor и др., 2003]. Вирусная нагрузка ВИЧ в крови матери более 100 тыс. коп./мл приводит к транسخориональной и трансплацентарной передаче вируса плоду, более 1 тыс. коп./мл – повышает риск интранатального заражения плода при прохождении через естественные родовые пути.

Многие ВИЧ-позитивные беременные коинфицированы вирусами парентеральных гепатитов В и С, герпесвирусами, имеют маркеры токсоплазменной инфекции, болеют заболеваниями, передающимися половым путем (гонореей, сифилисом, хламидиозом, уреа/микоплазмозом, генитальным герпесом, папилломавирусной инфекцией, вульвовагинальным кандидозом). Реализация перинатальной передачи этих инфекций, даже при условии отсутствия трансмиссии ВИЧ, ведет к формированию тяжелых врожденных, во многих случаях неизлечимых заболеваний, опасных для жизни ребенка и ухудшающих прогноз его физического и психического развития. В условиях инфицирования ребенка ВИЧ манифестация герпесвирусной, цитомегаловирусной, токсоплазменной, кандидозной инфекций

свидетельствует о прогрессировании иммунодефицита и переходе заболевания в следующую стадию.

Частота коинфицирования ВИЧ и вирусами парентеральных гепатитов колеблется от 6 до 80% (у потребителей парентеральных наркотиков) [P. Santiago-Munoz и др., 2005]. Заражение плода гепатитом В возможно анте- и интранатально, частота передачи – 5-15% [Т. Koyama и др., 2003], при ВИЧ-инфекции и отсутствии иммунопрофилактики может достигать уровня 55% [А. Kabir и др., 2006]. Риск перинатального инфицирования гепатитом С составляет 5% при моноинфекции, при коинфицировании ВИЧ – до 30% [А. R. Zanett, 2002], родоразрешение путем elective кесарева сечения снижает риск передачи инфекции ребенку вдвое [В.А. Plunkett и др., 2004]. При отсутствии ВИЧ-инфекции врожденные гепатиты прогрессируют относительно медленно с развитием симптоматики к 10-15-летнему возрасту [P. Mohan и др., 2007]. Коинфицирование ребенка вирусными гепатитами и ВИЧ приводит к быстрому прогрессированию заболевания, в 40% смерть наступает в возрасте до года, продолжительность жизни составляет около 6 лет. Коинфицирование матери вирусами иммунодефицита и гепатитов повышает вероятность передачи ВИЧ плоду в 2-6 раз [К. England и др., 2006].

Маркеры перенесенной токсоплазменной инфекции обнаруживаются у 30-80% беременных [Е. Rogman, 2006], протективный специфический иммунитет матери исключает возможность передачи токсоплазмы плоду. Случаи первичной инфекции или реактивации при беременности представляют угрозу перинатального заражения. Врожденный токсоплазмоз проявляется поражением головного мозга, органов слуха и зрения. При ВИЧ-ассоциированном иммунодефиците возможна реактивация латентных хронических очагов токсоплазменной инфекции, ее трансмиссия, частота данного состояния может достигать 1-18% [Н. Minkoff и др., 1997].

Внутриутробная ВПГ-инфекция встречается в 5% случаев, проявляется мертворождением, формированием врожденных пороков развития мозга, глаз, покровов [Е.И. Барановская, 2005, М. Avgil, А. Ornoy, 2006]. Внутриутробное инфицирование на поздних сроках беременности проявляется ранним развитием клинической картины неонатальной инфекции с поражением печени, легких, мозга, генерализованной инфекцией кожи и слизистых, истощением костного мозга. В подавляющем большинстве случаев (85%) инфицирование плода происходит при его прохождении по родовому каналу. Кесарево сечение способствует снижению риска передачи ВПГ-инфекции плоду при рецидивирующем варианте у матери [J.S. Sheffield и др., 2003].

Цитомегаловирусная инфекция – наиболее распространенная среди герпесвирусных, частота появления детей с врожденной ЦМВ-инфекцией составляет от 0,2-2% до 5% [Н.W. Doerr, 1987], при ВИЧ-коинфекции частота передачи ЦМВ достигает 7,9% [М.М. Mussi-Pinhata и др., 1998]. В течение беременности возможно как первичное инфицирование, так и реактивация ЦМВИ или реинфекция. Наибольший риск для плода представляет первичная инфекция, в этом случае она в 35-50% передается плоду [S. Lipitz и др., 1997]. В одном из 20 случаев врожденной ЦМВ-инфекции у ребенка разовьется тяжелая

клиническая манифестация, в остальных случаях инфекция проявляется позднее нарушением когнитивных функций, умственной отсталостью, атипичными пневмонитами [H.W. Doerr, 1987], поражением органа слуха [S.B. Vorpana и др., 2005].

Эпштейн-Барр вирус тропен к плаценте, способен вызывать децидуит и виллузит, проникать к плоду и поражать сердце, глаза и печень [M. Avgil, A. Ornoy, 2006]. Клинические случаи ЭБВ-инфекции у детей в большинстве сопряжены с врожденными иммунодефицитными состояниями [N. Wallet-Faber и др., 2008]. Персистенция ЭБВ в организме детей патогенетически связана с развитием лимфопролиферативных заболеваний (Т- и В-клеточных) [V. Dinand и др., 2007], рассеянного склероза [B. Vanwell и др., 2007].

Дискутируется роль ЦМВ- и ЭБВ-инфекций при синдроме внезапной смерти у детей [A. Fernández-Rodríguez и др., 2006].

При гонорейной инфекции у матери развивается хориоамнионит, у плода – гонококковый сепсис, офтальмопатия, отит, вульвовагинит. Врожденный сифилис ассоциирован с внутриутробной гибелью плода – 25%, ранней неонатальной смертностью – 25-30%, ранней манифестацией заболевания в первые недели жизни.

Распространенность хламидийной инфекции у женщин группы риска составляет 40-55%, передача ребенку возможна в 40-60%. У инфицированных новорожденных развивается конъюнктивит (18-50%), хламидийная пневмония (3-18%), назофарингит, уретрит, вульвовагинит; перинатальная смертность 3-6% [А.М. Савичева, 2002]. Элективное кесарево сечение до разрыва околоплодных оболочек способствует снижению заражения новорожденного хламидиозом до 16% [Т.А. Bell и др., 1994].

Для врожденного микоплазмоза характерны пороки развития (25-50%), синдром дыхательных расстройств, поражения печени и ЦНС.

При латентно протекающей папилломавирусной инфекции передача от матери плоду реализуется в 15-47% случаев, вероятность возрастает с удлинением безводного промежутка [P. Tenti и др., 1999], кесарево сечение способствует снижению риска передачи ВПЧ вдвое по сравнению с вагинальными родами [С.-J. Tsengi др., 1998]. ВПЧ вызывает у детей респираторный папилломатоз, является триггером развития сквамозноклеточной карциномы [С.W. Chow и др., V. Gerein, 2007].

Перинатально приобретенный кандидоз проявляется у детей кандидозным стоматитом, вульвовагинитом, описаны случаи кандидозного сепсиса с поражением легких и аутоаллергизацией [С.F. Engelhard, 1948].

Ранний неонатальный сепсис в большинстве случаев обусловлен микроорганизмами генитального тракта матери, приводит к высокой заболеваемости и смертности детей [S. Yeung, E.G. Davies, 2005]. Специфическая терапия перинатальных инфекций у ВИЧ-инфицированных беременных способствует снижению риска неонатальной смертности, досрочного родоразрешения и рождения маловесных детей, улучшая перинатальные исходы [R.H. Gray и др., 2001].

Ведение ВИЧ-инфицированных беременных регламентировались различными нормативными документами, до настоящего времени нет единого комплексного стандарта (протокола) ведения ВИЧ-инфицированных беременных, родильниц, их детей на амбулаторном и стационарном этапах оказания акушерско-гинекологической и педиатрической помощи, не регламентированы вопросы объема обследования, профилактических и лечебных мероприятий у женщин во время беременности, родов, после родоразрешения, детей после рождения и верификации ВИЧ-статуса. Так с 04.08.1997 Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь №201 в практику акушерской службы была внедрена инструкция «Об изменении и дополнении организации работы по ВИЧ-инфекции в лечебно-профилактических учреждениях Республики», согласно которой проводилось медикаментозное профилактическое лечение матери с 15 недель беременности и ребенка после рождения азидотимидином, а также искусственное вскармливание детей, рожденных от матерей с ВИЧ-инфекцией. В данной инструкции не оговаривались вопросы обследования беременных с ВИЧ-инфекцией на амбулаторном этапе, варианты антиретровирусной профилактики, способ родоразрешения выбирался по акушерским показаниям. Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 351 от 16.12.1998 в дополнение к медикаментозной профилактике вертикальной передачи ВИЧ утверждено положение о родоразрешении ВИЧ-инфицированных женщин путем операции кесарева сечения, что однако не привело к значительному росту частоты оперативного родоразрешения у данного контингента беременных.

В 2001 году согласно Приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь №109 от 10.05.2001 была утверждена короткая схема медикаментозной монопрофилактики с 34-36 недель беременности.

С 2003 года по настоящее время в акушерско-гинекологической практике используется Приказ №147 от 05.09.2003 «Об утверждении перечня документов по оказанию медицинской помощи ВИЧ-инфицированным женщинам и детям». В данном приказе рассмотрены вопросы обследования ВИЧ-инфицированных женщин во время беременности, их детей после рождения, даны варианты проведения антиретровирусной монопрофилактики азидотимидином: с 14-34 недель беременности по 100 мг внутрь 5 раз в день на протяжении всей беременности или с 36 недель по 300 мг внутрь 2 раза в день на протяжении всей беременности, обсуждены вопросы интранатальной профилактики азидотимидином или невирапином. Однако наличие ВИЧ-инфекции у беременной рассматривалось как относительное показание к родоразрешению путем операции кесарева сечения, не регламентированы сроки обследования беременных, женщин после родов, их детей и алгоритм действий при выявлении искомых состояний, ведение женщин с неизвестным ВИЧ-статусом, не оговаривались противопоказания к пролонгированию беременности при ВИЧ-инфекции.

Дополнением к Приказу №147 была инструкция от 25.04.05 о применении дитерапии (азидотимидин и невирапин) для профилактики вертикальной передачи ВИЧ.

Появившиеся в 2006 г. «Клинические протоколы диагностики и лечения больных ВИЧ» регламентировали в основном вопросы многокомпонентной антиретровирусной профилактики с различных сроков беременности и с учетом клинико-иммунологической категории беременной, не касались вопросов ведения беременных на амбулаторном, рожениц и родильниц на стационарном этапах, последующее наблюдение за женщинами и рожденными ими детьми.

На кафедре акушерства и гинекологии Гомельского государственного медицинского университета выполнен ряд заданий ОНТП «Разработать и внедрить комплексную интегрированную систему медицинских технологий, обеспечивающих здоровье матери и ребенка» («Мать и дитя») по проблемам перинатальной ВИЧ-инфекции. Настоящая инструкция разработана на основании работ по заданию отраслевой научно-технической программы «Разработать и внедрить концептуальные и прикладные основы программы многофакторной профилактики, комплексной диагностики и лечения перинатальных и детских инфекций»:

- Задание «Разработать и внедрить способ ранней диагностики патологии, ассоциированной с вирусной инфекцией и иммуносупрессией матери и плода», № госрегистрации №ГР 2008347 от 12.03.2008, время выполнения 01.01.2007 – 31.12.2009.

УТВЕРЖДАЮ

\_\_\_\_\_  
руководитель учреждения,  
в котором учреждён способ

«\_\_» \_\_\_\_\_ 200\_\_ г.

## АКТ

### о практическом использовании результатов исследования

В \_\_\_\_\_  
(сфера, в которой нашли практическое применение результаты исследования)

Комиссия в составе \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ настоящим подтверждает,

что \_\_\_\_\_

(название структурного подразделения организации)  
*проведено опытно-промышленное испытание (осуществлено внедрение в технологический процесс, в учебный процесс и др.)*

инструкции по применению «Ведение ВИЧ-инфицированных беременных»  
(указываются конкретные конечные результаты, которые нашли применение)  
полученных Барановской Еленой Игоревной, Жаворонком Сергеем Владимировичем, Тесловой Оксаной Александровной, Громыко Натальей Леонидовной, Воропаевым Евгением Викторовичем, Суетновым Олегом Николаевичем, Казначеевой Еленой Петровной, Крупейченко Викторией Владимировной, Козорез Еленой Ивановной, Воронежским Александром Николаевичем, Москалевой Натальей Васильевной

(фамилия, имя, отчество автора (авторов) исследования)

при выполнении *отраслевой научно-технической программы*

«Здоровая мать – здоровый ребенок»

(название программы, проекта, темы НИР)

для \_\_\_\_\_

(указываются решаемые практические задачи)

на основании чего \_\_\_\_\_

(приводятся конкретные результаты практического

использования)

Экономический эффект от использования результатов составил \_\_\_\_\_

(расчет прилагается)

Члены комиссии:

\_\_\_\_\_ (подпись) \_\_\_\_\_ (инициалы,  
фамилия)

\_\_\_\_\_ (подпись) \_\_\_\_\_ (инициалы,  
фамилия)

\_\_\_\_\_ (подпись) \_\_\_\_\_ (инициалы,  
фамилия)

Научное издание

**Барановская Елена Игоревна**  
**Жаворонок Сергей Владимирович**  
**Теслова Оксана Александровна**  
**Громыко Наталья Леонидовна**  
**Воропаев Евгений Викторович**  
**Суетнов Олег Николаевич**  
**Казначеева Елена Петровна**  
**Крупейченко Виктория Владимировна**  
**Козорез Елена Ивановна**  
**Воронецкий Александр Николаевич**  
**Москалева Наталья Васильевна**

**ВЕДЕНИЕ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ**

**Инструкция по применению**

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Abrams, E.J. Opportunistic infections and other clinical manifestations of HIV disease in children / E.J. Abrams // *Pediatric Clinics of North America*. – 2000. – Vol. 47, Is. 1. – P. 79-108.
2. A disproportionate increase in IL-1 $\beta$  over IL-1 $\alpha$  in the cervicovaginal secretions of pregnant women with altered vaginal microflora correlates with preterm birth / Mehmet R. Genc, [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.- 2004.- Vol. 190, Iss.5.- P. 1191-1197.
3. Altered expression of the receptor-ligand pair CXCR5/CXCL13 in B cells during chronic HIV-1 infection / Cagigi A. [et al.] // *Blood*. – 2008. – V.112, №12. – P.4401-4410.
4. Andrews William W. Cervicovaginal cytokines, vaginal infection, and preterm birth // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.- 2004.- Vol. 190, Iss.5.- P. 1179.
5. Arias, R.A. Transmission of HIV-1 infection between trophoblast placental cells and T-cells take place via an LFA-1-mediated cell to cell contact / R.A. Arias, L.D. íaz Muñoz, M.A. Muñoz-Fernández // *Virology*. – 2003. – Vol. 307, Is. 2. – P. 266-277.
6. Association between vaginal 70-kd heat shock protein, interleukin-1 receptor antagonist, and microbial flora in mid trimester pregnant women / M.R. Genc [et all]. // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. - 2005. - Vol. 192, Iss.3. - P. 916-921.
7. Association of cells with natural killer and NKT immunophenotype with incident cancers in HIV-infected women / M.J.Nowicki [et.al.] // *AIDS research and human retroviruses*. – 2008. – V.24, №2. – P.163-168.
8. Avgil, M. Herpes simplex virus and Epstein-Barr virus infections in pregnancy: consequences of neonatal or intrauterine infection / M. Avgil, A. Ornoy // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2008. – Vol. 58, Is. 1. – P. 74-80.
9. Bacterial vaginosis, vaginal fluid neutrophil defensins, and preterm birth / Rukmini B. Balu [et al.] // *Obstetrics and Gynecology*.- 2003.- Vol. 101, Iss.5.- P. 862-868.
10. Balasubramanian, A. Hepatitis C virus and HIV envelope proteins collaboratively mediate interleukin-8 secretion through activation of p38 MAP kinase and SHP2 in hepatocytes / A. Balasubramanian [et al.] // *The Journal of Biological Chemistry* . – 2003. – Vol. 278, No 37, Is. 12. – P. 35755-35776
11. Bane, A. L. Massive perivillous fibrinoid causing recurrent placental failure / A.L. Bane, J.E. Gillan // *BJOG*. – 2003. – Vol. 110, №3. – P. 292-295.

12. Barbosa, B.F. Susceptibility to Vertical Transmission of *Toxoplasma gondii* is Temporally Dependent on the Preconceptional Infection in *Calomys callosus* / B.F. Barbosa, J.R. Mineo, E.A.V. Ferro // *Placenta*. – 2007. – Vol. 28, Is. 7. – P. 624-630.
13. Billington, W.D. The immunological problem of pregnancy: 50 years with the hope of progress. A tribute to Peter Medawar // *Journal of Reproductive Immunology*.- 2003.- Vol.60, Is.1.- P. 1-11.
14. Blackard J.T. HIV-1 LTR Subtype and Perinatal Transmission / J.T. Blackard [et al.] // *Virology*. – 2001. – Vol. 287, Is. 2. – P. 261-265.
15. Blanchette, N. Cognitive and motor development in children with vertically transmitted HIV infection / N. Blanchette [et al.] // *Brain and Cognition*. – 2001. – Vol. 46, Is. 1-2. – P. 50-53.
16. Bo Hyun Yoon. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy / Bo Hyun Yoon, Chan-Wook Parka, Tinnakorn Chaiworapongsab // *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*.- 2003.- Vol. 110, Suppl. 20.- P. 124-127.
17. Brahmbhatt, H. Polygyny, maternal HIV status and child survival: Rakai, Uganda / H. Brahmbhatt [et al.] // *Social Science & Medicine*. – 2002. – Vol. 55, Is. 4. – P. 585-592.
18. Brocklehurst, P. Interventions for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection / P. Brocklehurst // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2002. – CD000102
19. Burns, D.N. The influence of pregnancy on human immunodeficiency virus type 1 infection: antepartum and postpartum changes in human immunodeficiency virus type 1 viral load / D.N. Burns [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1998. – Vol. 178. – P. 355-359
20. Carneiro, M. Vertical HIV-1 Transmission: Prophylaxis and Paediatric Follow-Up / M. Carneiro [et al.] // *Placenta*. – 2001. – Vol. 22, Suppl. 1. – P. S13-S18.
21. Chang, C.T.E. Pathological examination of the placenta; Raison d’etre, clinical relevance and medical utility / C.T.E. Chang // *Singapore J Med*. – 2009. – Vol. 50, Is. 12. – P. 1123-1133.
22. Chegini, N. Differential expression of interleukin (IL) IL-13 and IL-15 throughout the menstrual cycle in endometrium of normal fertile women and women with recurrent spontaneous abortion / Nasser Chegini, Chunfeng Ma, Marisa Roberts, R. Stan Williams, Barry A. Ripps // *Journal of Reproductive Immunology*.- 2002.- Vol.56, Is.1-2.- P.93-110.
23. Chen, K.T. No association between antepartum serologic and genital tract evidence of herpes simplex virus-2 coinfection and perinatal HIV-1 transmission / K.T. Chen [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2008. – Vol. 198, Is. 4. – P. 399.

24. Chi, B.H. Acute and chronic chorioamnionitis and the risk of perinatal human immunodeficiency virus-1 transmission / B.H. Chi [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2006. – Vol. 194. – P. 174-181
25. Chintu, C. Tuberculosis and human immunodeficiency virus co-infection in children: management challenges / C. Chintu // Paediatric Respiratory Reviews. – 2007. – Vol. 8, Is. 2. – P. 142-147.
26. Clerici, M. The Relationships Between Cytokines, Complement and HIV Infection / M. Clerici, A. Clivio, G.M. Shearer // HIV and the New Viruses (Second Edition). – 1999. – P. 115-131.
27. Coll, O. Prenatal diagnosis in human immunodeficiency women: A new screening program for chromosomal anomalies / O. Coll [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2006. – Vol. 194, Is. 1. – P. 192-198
28. Connor, E. M. Reduction of Maternal-Infant Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 with Zidovudine Treatment / E. M. Connor [et al.] // New England Journal of Medicine. – 1994. – Vol. 331, Is. 18. – P. 1173-1180
29. Cruz, M.L.S. Association of body mass index of HIV-1–infected pregnant women and infant birth weight, body mass index, length, and head circumference: the National Institute of Child Health and Human Development International Site Development Initiative Perinatal Study / M.L.S. Cruz [et al.] // Nutrition Research. – 2007. – Vol. 27, Is. 11. – P. 685-691.
30. Cytokines in recurrent pregnancy loss / Silvia Daher [et al.] // Journal of Reproductive Immunology.- 2004.- Vol.62, Is.1-2.- P.151-157.
31. Darwich, L. The Magnitude of Interferon- $\gamma$  Responses to Human Cytomegalovirus Is Predictive for HIV-1 Disease Progression / L. Darwich [et al.] // Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology. – 2008. – Vol. 49, Is. 5. – P. 507-512.
32. Das, Chandana. Network of cytokines, integrins and hormones in human trophoblast cells / Chandana Das, V. Senthil Kumar, Surabhi Gupta, Sunesh Kumar // Journal of Reproductive Immunology.- 2002.- Vol.53, Is.1-2.- P.257-268.
33. Derrien, M. Impact of the placental cytokine-chemokine balance on regulation of cell-to-cell contact-induced Human Immunodeficiency Virus type 1 translocation across a trophoblastic barrier in vitro / M. Derrien [et al.] // Journal of Virology. – 2005. – Vol. 79. – № 19. – P. 12304-12310
34. Di Fonzo L. Preventing Transmission of the Human Immunodeficiency Virus From Mothers to Infants: Review of Research and Guidelines for Practice / L.Di Fonzo, D. Douglas, C. Findlater // Newborn and Infant Nursing Reviews. – 2008. – Vol. 8, Is. 3. – P. 136-143.
35. Donders, Gilbert G.G. Vaginal cytokines in normal pregnancy / Gilbert G.G. Donders, A. Vereecken, E. Bosmans, B. Spitz // American Journal of Obstetrics and Gynecology.- 2003.- Vol.189, Is.5.- P. 1433-1438

36. Douglas, G.C. Transmission of HIV to the placenta, fetus and mother and implications of gametic infection / G.C. Douglas, F. Fazely, J.J. Hu // *Journal of Reproductive Immunology*. – 1998. – Vol. 41, Is. 1-2. – P. 321-329.
37. Duarte, G. Mode of delivery and postpartum morbidity in Latin American and Caribbean countries among women who are infected with human immunodeficiency virus-1: The NICHD International Development Initiative (NISDI) Perinatal Study / G. Duarte [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2006. – Vol. 195. – P. 215-229
38. Duong, T. Vertical transmission rates for HIV in the British Isles: estimates based on surveillance data / T. Duong [et al.] // *British Medical Journal*. – 1999. – Vol. 319. – P. 1227-1229
39. Dynamics of immunoglobulins at the feto-maternal interface / Saji F [et al.] // *Rev Reprod*. – 1999. – V.4, №2. – P. 81-90.
40. Eijk, A.M. Pregnancy interval and delivery outcome among HIV-seropositive and HIV-seronegative women in Kisumu, Kenya / A.M. Eijk [et al.] // *Tropical Medicine and International Health*. – 2004. – Vol. 9, № 1. – P. 15-24
41. England, K. Vertically acquired paediatric coinfection with HIV and hepatitis C virus / K. England [et al.] // *Lancet Infection Diseases*. – 2006. – Vol. 6. – P. 83-90
42. Enriquez, M. Pregnancy, Poverty, and HIV / M. Enriquez [et al.] // *The Journal for Nurse Practitioners*. – 2007. – Vol. 3, Is. 10. – P. 687-693.
43. Evaluation of the placental environment with a new in vitro model of histocultures of early and term placentae: determination of cytokine and chemokine expression profiles / A. Faye [et al.] // *Placenta*.-2005.- Vol. 26.- P. 262-267.
44. Fallo, A.A. Clinical and epidemiologic aspects of human immunodeficiency virus-1-infected children in Buenos Aires, Argentina / A.A. Fallo [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 1998. – Vol. 6, Is. 1. – P. 9-16.
45. Fawzi, W.W. A randomized trial of multivitamin supplements and HIV disease progression and mortality / W.W. Fawzi [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 351, Is. 1. – P. 23-32
46. Faye-Petersen, O.M. Handbook of placental pathology. – 2006. – P. 107-109.
47. Fernandes, S.J. Effects of vertical HIV infection on the persistence of anti-HBs after a schedule of three doses of recombinant hepatitis B vaccine / S.J. Fernandes, N. Shlessarenko, F.J.Dutra Souto // *Vaccine*. – 2008. – Vol. 26, Is. 8. – P. 1032-1037.
48. Fiore, S. Antiretroviral therapy-associated modulation of Th1 and Th2 immune responses in HIV-infected pregnant women / S. Fiore [et al.] // *Journal of Reproductive Immunology*. – 2006. – Vol. 70, Is. 1-2. – P. 143-150.

49. Fisman, D.N. Hemophagocytic syndromes and infection / D.N. Fisman // *Emerging Infectious Diseases*. – 2000. – Vol. 6. – № 6. – P. 601-608
50. Flaminio, M.J.B.F. Inhibition of lymphocyte proliferation and activation: a mechanism used by equine invasive trophoblast to escape the maternal immune response / M.J.B.F. Flaminio, D.F. Antczak // *Placenta*. - 2005. - Vol. 26. - P.148-159.
51. Foster, C.J. Preventing mother-to-child transmission of HIV-1 / C.J. Foster, E.G.H. Lyall // *Paediatrics and Child Health*. – 2007. – Vol. 17, Is. 4. – P. 126-131.
52. Fowler, M.G. Reducing the risk of mother-to-child human immunodeficiency virus transmission: past successes, current progress and challenges, and future directions / M.G. Fowler [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2007. – Vol. 197, Is. 3. – P. S3-S9.
53. Frank, H.-G. Immunohistochemistry of two different types of placental fibrinoid / H.-G.Frank [et al.] // *Acta Anatomica*. – 1994. – Vol. 150. – P. 55-68.
54. Garcia, P.M. Maternal Levels of Plasma Human Immunodeficiency Virus Type1 RNA and the Risk of Perinatal Transmission / P.M. Garcia [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1999. – Vol. 341, Is. 6. – P. 394-402
55. Gilbert, G.L. Infectious disease in pregnancy and the new infant. – 1991. – P. 332-333.
56. Goepfert, A.R. Umbilical cord plasma interleukin-6 concentrations in preterm infants and risk of neonatal morbidity / A.R. Goepfert, W.W. Andrews, W. Carlo [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.- 2004.- Vol.191, Is.4.- P. 1375-1381.
57. Goldenberg, R.L. Biochemical markers for the prediction of preterm birth / Goldenberg R.L., Goepfert A.R., Ramsey P.S. // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. - 2005.- Vol. 192, Supplement.- P.S36-46.
58. Goldenberg, R.L. HPNT 024 study: Histologic chorioamnionitis, antibiotics and adverse infant outcomes in a predominantly HIV-infected African population / R.L. Goldenberg [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2006. – Vol. 195. – P. 1065-1074
59. Gray, G.E. HIV and pregnancy / G.E. Gray // *British Medical Journal*. – 2007. – Vol. 334. – P. 950-953
60. Hay, P. Bacterial vaginosis / P. Hay // *Medicine*. – 2005. – Vol. 33, Is. 10. – P. 58-61
61. Hess, C. IL-8 responsiveness defines a subset of CD8 T cells poised to kill / C. Hess [et al.] // *Blood*. – 2004. – Vol. 104. – P. 3463-3471
62. Histologic chorioamnionitis and umbilical serum levels of pro-inflammatory cytokines and cytokine inhibitors / Henrik Dollner [et al.] // *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*.- 2002.-Vol. 109, Iss.5.- P. 534-539

63. HIV/AIDS surveillance in Europe: end-year report 2006-2007, № 75 / European centre of epidemiological monitoring of HIV/AIDS WHO and UNAIDS Collaborating centre on HIV/AIDS; сокр.: J. Alix [et al.] – France, 2007. – 76 p.

64. Hudson, C.P. Stage of the epidemic and viral phenotype should influence recommendations regarding mother-to-child transmission of HIV-1 / C.P. Hudson, J. Moodley, A.N. Smith // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2002. – Vol. 2, Is. 2. – P. 115-119.

65. Hygino, J. Altered immunological reactivity in HIV-1-exposed uninfected neonates / J. Hygino [et al.] // *Clinical Immunology*. – 2008. – Vol. 127, Is. 3. –P. 340-347.

66. Ian A. Grable, I.A. Neutrophil granule products: can they identify subclinical chorioamnionitis in patients with preterm premature rupture of membranes / Ian A. Grable, R. Phillips Heine. // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.- 2003.- Vol. 189, Is.3.- P. 808-812.

67. Immunoregulatory molecules during pregnancy and at birth / Lynsey L. Power [et al.] // *Journal of Reproductive Immunology*. - 2002. - Vol.56, Is.1-2. - P.19-28.

68. Increased T helper 1 cytokine responses by circulating T cells are present in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple implantation failures after IVF / J.Y.H. Kwak-Kim [et al.] // *Human Reproduction*. - 2003. - Vol.18, No.4. - P.767-773.

69. Intrapartum Exposure to Nevirapine and Subsequent Maternal Responses to Nevirapine-Based Antiretroviral Therapy / Gonzague Jourdain [et al.] // *NEJM*. – 2004. – Vol. 351, № 3. – P. 229-240.

70. Peckham, C. Preventing Vertical Transmission of HIV Infection / C. Peckham, M-L. Newell // *NEJM*. - 2000. – Vol. 343, № 14. – P.1036-1037.

71. Interleukin-6, interleukin-8, and soluble tumor necrosis factor receptor-I in the cord blood as predictors of chronic lung disease in premature infants / Hiromi An [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.- 2004.- Vol. 191, Is.5.- P. 1649-1654.

72. Interleukin-18 in cervical mucus and amniotic fluid: relationship to microbial invasion of the amniotic fluid, intra-amniotic inflammation and preterm delivery / Bo Jacobsson [et al.] // *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*.- 2003.- Vol. 110, Is. 6.- P. 598-603.

73. International recommendations on antiretroviral drugs for treatment of HIV-infected women and prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-limited settings: 2006 update / D. Halima [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2007. – Vol.197, Issue 2. – P. 42-55.

74. Jacobsson, Bo. Antenatal risk factors for cerebral palsy/ Jacobsson Bo, Hagberg Gudrun. // Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. - 2004. - Vol.18, Is.3.-P.425-436.
75. Jamieson, D.J. Recommendations for human immunodeficiency virus screening, prophylaxis, and treatment for pregnant women in the United States / D.J. Jamieson [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2007. – Vol. 197, Is. 3. – P. S26-S32.
76. Job, C.J. Severe Anemia in Malawian Children / C.J. Job [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2008. – Vol. 358, Is. 9. – P. 888-899.
77. Jourdain, G. Intrapartum Exposure to Nevirapine and Subsequent Maternal Responses to Nevirapine-Based Antiretroviral Therapy / G. Jourdain [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2004. – Vol. 351, Is. 3. – P. 229-240
78. Jourdain, G. Risk Factors for In Utero or Intrapartum Mother-to-Child Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 in Thailand / G. Jourdain [et al.] // Journal of Infectious Diseases. – 2007. – Vol. 196. –P. 1629-1636
79. Kaufmann, P. The fibrinoids of the human placenta: origin, composition and functional relevance / P. Kaufmann, B. Huppertz, H.G.Frank // Ann Anat. – 1996. – Vol. 178, Is. 6. – P.485-501.
80. Kemeny, M. Immunology / M. Kemeny, M. Peakman // British Medical Journal. – 1998. – Vol. 316. – P. 600-603
81. King, A.E. Differential expression of the natural antimicrobials, beta-defensins 3 and 4, in human endometrium / Anne E. King, Diana C. Fleming, Hilary O. D. Critchley and Rodney W. Kelly // Journal of Reproductive Immunology.- 2003.- Vol.59, Is.1.- P.1-16.
82. Koenig, L.J. Young, seropositive, and pregnant: epidemiologic and psychosocial perspectives on pregnant adolescents with human immunodeficiency virus infection / L.J. Koenig [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2007. – Vol. 197, Is. 3. – P. S123-S131.
83. Kourtis, A.P. Mother-to-child transmission of HIV-1: timing and implication for prevention / A.P. Kourtis [et al.] // Lancet Infectious Diseases. – 2006. – Vol. 6. – P. 726-732
84. Kowalska, A. Effect of antiretroviral therapy on pregnancy outcome in HIV-1 positive women / A. Kowalska [et al.] // Med Wieku Rozwoj. – 2003. – Vol. 7(4 Pt 1). – P. 459-468
85. Kuhn, L. Effects of Early, Abrupt Weaning on HIV-free Survival of Children in Zambia / L. Kuhn [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2008. – Vol. 359, Is. 2. – P. 130-141.
86. Labor induces a maternal inflammatory response syndrome. / Eleanor J. Molloy [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology.- 2004.- Vol 190, Is.2.- P.448-455.

87. Lallemand, M. A Trial of Shortened Zidovudine Regimens to Prevent Mother-to-Child Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 / M. Lallemand [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2000. – Vol. 343, Is. 14. – P. 982-991

88. Lallemand, M. Single-Dose Perinatal Nevirapine plus Standard Zidovudine to Prevent Mother-to-Child Transmission of HIV-1 in Thailand / M. Lallemand [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 351, Is. 3. – P. 217-228

89. Lambert, J.S. A pilot study to evaluate the safety and feasibility of the administration of AZT/3TC fixed dose combination to HIV infected pregnant women and their infants in Rio de Janeiro, Brazil / J.S. Lambert [et al.] // *Sexually Transmitted Infections*. – 2003. – Vol. 79. – P. 448-452

90. Landesman, S.H. Factors and the Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 from Mother to Child / S.H. Landesman [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1996. – Vol. 334, Is. 25. – P. 1617-1623

91. Lee, K.-Y. Interleukin-6, but not relaxin, predicts outcome of rescue cerclage in women with cervical incompetence / Keun-Young Lee, Hyun-Ah Jun, Hong-Bae Kim, Sung-Wong Kang // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2004. – Vol. 191. – P. 784-789.

92. Lee, M.-J. Maternal syphilis and vertical perinatal transmission of human immunodeficiency virus type-1 infection / M.-J. Lee [et al.] // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 1998. – Vol. 63, Is. 3. – P. 247-252.

93. Lehtovirta, P. Pregnancy outcome among HIV-infected women in the Helsinki metropolitan area / P. Lehtovirta [et al.] // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. – 2005. – Vol. 84, Is. 10. – P. 945

94. Lewis, D.A. Trichomoniasis / D.A. Lewis // *Medicine*. – 2005. – Vol. 33, Is. 10. – P. 66-67

95. Linjawi, S. Expression of interleukin-11 receptor  $\alpha$  and interleukin-11 protein in the endometrium of normal fertile women and recurrent miscarriage / S. Linjawi, T.C. Li, E.M. Tuckerman, A.I.F. Blakemore, S.M. Laird // *Journal of Reproductive Immunology*. – 2004. – Vol. 64, Iss.1-2. – P. 145-155.

96. Lipman, T.H. Assessment of Growth and Immunologic Function in HIV-Infected and Exposed Children / T.H. Lipman [et al.] // *Journal of the Association of Nurses in AIDS care*. – 2002. – Vol. 13, Is. 3. – P. 37-45.

97. Liu, Y. Relationship between the immunohistopathological changes of hepatitis B virus carrier mothers' placentas and fetal hepatitis B virus infection / Y. Liu [et al.] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. – 2002. – Vol. 37, Is. 5. – P. 278-280.

98. Lockman, S. Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine / S. Lockman [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 356, Is. 2. – P. 135-147

99. Louis, J.N. Characteristics, associated with suboptimal viral suppression at delivery in human immunodeficiency virus-1-infected women / J.N. Louis [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2005. – Vol. 193. – P. 1266-1269
100. Martinek, J.J. Fibrinoid and the fetal-maternal interface of the rat placenta / J.J. Martinek // *The Anatomical Record*. – 1969. – Vol. 166, Is. 4. – P. 587-603.
101. Maternal and neonatal IL-4 and IFN-gamma production at delivery and 3 months after birth / Leea Keski-Nisula [et al.] // *Journal of Reproductive Immunology*. - 2003. - Vol.60, Is.1. - P.25-33.
102. McCaw-Binns, A. Epidemiologic transition in maternal mortality and morbidity: New challenges for Jamaica / A. McCaw-Binns [et al.] // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2007. – Vol. 96, Is. 3. – P. 226-232.
103. McConnell, M.S. Use of single-dose nevirapine for the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1: does development of resistance matter? / M.S. McConnell [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2007. – Vol. 197, Is. 3. – P. S56-S63.
104. Mechanisms of hypergammaglobulinemia and impaired antigen-specific humoral immunity in HIV-1 infection / Angelo De Milito [et al.] // *Blood*. – 2004. – V.103, №6. – P. 2180-2186.
105. Miller, Elizabeth. Changes in serum immunity during pregnancy / El.Miller // *American Journal of human biology*. – 2009. – V.21. – P. 401-403.
106. Mofenson, L.M. Risk Factors for Perinatal Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 in Women Treated with Zidovudine / L.M. Mofenson [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1999. – Vol. 341, Is. 6. – P. 385-393
107. Moodliar, S. Complications associated with caesarean delivery in a setting with high HIV prevalence rates S. Moodliar, J. Moodley, T.M. Esterhuizen // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2007. – Vol. 131, Is. 2. – P. 138-145.
108. Moses, S.E. HIV-1 seroconversion during pregnancy resulting in vertical transmission / S.E. Moses [et al.] // *Journal of Clinical Virology*. – 2008. – Vol. 41, Is. 2. – P. 152-153.
109. Moussa, M. Placental cytokine and chemokine production in HIV-1 infected women: trophoblast cell show a different pattern compared to cells from HIV-negative women / M. Moussa [et al.] // *Clinical Experimental Immunology*. – 2001. – Vol. 125. – P. 455-464
110. Muhangi, L. Association between mild-to-moderate anaemia in pregnancy and helminth, malaria and HIV-infection in Entebbe, Uganda / L. Muhangi et al.] // *The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. – 2007. – Vol. 101. – P. 899-907

111. Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in midtrimester amniotic fluid: association with amniotic fluid cytokine levels and pregnancy outcome / S.C. Perni [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. - 2004. - Vol 191. - P. 1382-1386.
112. Nagot, N. Reduction of HIV-1 RNA levels with therapy to suppress Herpes Simplex Virus / N. Nagot [et al.] // New England Journal of Medicine. - 2007. - Vol. 356, Is. 8. - P. 790-799
113. Nesheim, S. Primary human immunodeficiency virus infection during pregnancy detected by repeat testing / S. Nesheim [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. - 2007. - Vol. 197, Is. 2. - P. 149.
114. Newell, M.-L. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis / M.-L. Newell [et al.] // The Lancet. - 2004. - Vol. 364, Is. 9441. - P. 1236-1243.
115. Number, maturity and phagocytic activity of neutrophils in the three trimesters of pregnancy / Pramanik SS. [et al.] // East Mediterr Health J. - 2007. - V.13, №4. - P.862-867.
116. Ornoy, A. Pregnancy outcome following infections by coxsackie, echo, measles, mumps, hepatitis, polio and encephalitis viruses / A. Ornoy, A. Tenenbaum // Reproductive Toxicology. - 2006. - Vol. 21, Is. 4. - P. 446-457.
117. Panburana, P. Elective cesarean delivery plus short-course lamivudine and zidovudine for the prevention of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 / P. Panburana [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. - 2004. - Vol. 190, Is. 3. - P. 803-808.
118. Pappalardo, B.L. Influence of maternal human immunodeficiency virus (HIV) co-infection on vertical transmission of hepatitis C virus: a meta-analysis / B.L. Pappalardo // International Journal of Epidemiology. - 2003. - Vol. 32. - P. 727-734
119. Parrino, J. Prevention of immune cell apoptosis as potential therapeutic strategy for severe infections / J. Parrino [et al.] // Emerging Infectious Diseases. - 2007. - Vol. 13, № 2. - P. 191-198
120. Paternoster, D.M. Viral load in HCV RNA-positive pregnant women / D.M. Paternoster [et al.] // The American Journal of Gastroenterology. - 2001. - Vol. 96, Is. 9. - P. 2751-2754.
121. Pereira, L. Cytomegalovirus infection in the human placenta: maternal immunity and developmentally regulated receptors on trophoblasts converge / L. Pereira, E. Maidji // Current Topics in Microbiology and Immunology. - 2008. - Vol. 325. - P. 383-395.
122. Peters, V. Missed opportunities for perinatal HIV prevention among HIV-exposed infants born 1996-2000, pediatric spectrum of HIV disease cohort / V. Peters [et al.] // Pediatrics. - 2003. - Vol. 111. - P. 1186-1191

123. Pornprasert, S. Down Modulation of TNF- $\alpha$  mRNA Placental Expression by AZT Used for the Prevention of HIV-1 Mother-to-Child Transmission / S. Pornprasert [et al.] // *Placenta*. – 2006. – Vol. 27, Is. 9-10. – P. 989-995.
124. Renjifo, B. In-utero transmission of quasispecies among human immunodeficiency virus type 1 genotypes / B. Renjifo [et al.] // *Virology*. – 2003. – Vol. 307, Is. 2. – P. 278-282.
125. Riley, L.E. Elective Cesarean Delivery to Reduce the Transmission of HIV / L.E. Riley, M.F. Greene // *New England Journal of Medicine*. – 1999. – Vol. 340, Is. 13. – P.1032-1033
126. Rodriguez, B. Predictive value of plasma HIV RNA level on rate of CD4 T-cell decline in untreated HIV-infection / B. Rodriguez [et al.] // *Journal of American Medical Association*. – 2006. – Vol. 296, Is. 12. – P. 1498-1506/
127. Rogowska-Szadkowska, D. Leky antyretrovirusowe / D. Rogowska-Szadkowska. – Wyd. 2. – Warszawa: Blackhorse, 2003. – 196 s.
128. Rusterholz, C. Soluble factors released by placental villous tissue: Interleukin-1 is a potential mediator of endothelial dysfunction / C. Rusterholz, A. K. Gupta, B. Huppertz [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2005. – Vol.192, Is.2.- P. 618-624.
129. Saada, M. Pregnancy and progression to AIDS: results of the French prospective cohorts / M. Saada [et al.] // *AIDS*. – 2000. – Vol. 14. – P. 2355-2360
130. Santiago-Munoz, P. Prevalence of hepatitis B and C in pregnant women who are infected with human immunodeficiency virus / P. Santiago-Munoz [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2005. – Vol. 193. – P. 1270-1273
131. Scarlatti, G. Mother-to-Child Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 / G. Scarlatti // *Perspectives in Medical Virology*. – 2006. – Vol. 13. – P. 89-108.
132. Sebitloane, H.M. Changing patterns of maternal mortality (HIV/AIDS related) in poor countries / H.M. Sebitloane, R.E. Mhlanga // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2008. – Vol. 22, Is. 3. – P. 489-499.
133. Seow, H.-F. Hepatitis B and C in pregnancy / H.-F. Seow // *Current Obstetrics and Gynaecology*. – 1999. – Vol. 9, Is. 4. – P. 216-223.
134. Shankaran, S. Impact of maternal substance use during pregnancy on childhood outcome / S. Shankaran [et al.] // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. – 2007. – Vol. 12, Is. 2. – P. 143-150.
135. Shearer, W.T. CD4/CD8 T-cell ratio predicts HIV infection in infants: The National Heart, Lung, and Blood Institute P2C2 Study / W.T. Shearer [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2007. – Vol. 120, Is. 6. – P. 1449-1456.
136. Sheikh, A.U. Human immunodeficiency virus infection: In situ polymerase chain reaction localization in human placentas after in utero and in vitro

infection / A.U. Sheikh, B.M. Polliotti, R.K. Miller // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2000. – Vol. 182, Is. 1. – P. 207-213.

137. Sperling, R.S. Maternal Viral Load, Zidovudine Treatment, and the Risk of Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 from Mother to Infant / R. S. Sperling [et al.] // New England Journal of Medicine. – 1996. – Vol. 335, Is. 22. – P. 1621-1629

138. Simister, NE. Placental transport of immunoglobulin G / N.E. Simister // Vaccine. – 2003. – V.21, №24. – P.3365-3369.

139. Steinbrook, R. The AIDS epidemic in 2004 / R. Steinbrook / New England Journal of Medicine. – 2004. – Vol. 351, Is. 2. – P. 115-117

140. Sulkowski, M.S. Viral hepatitis and HIV coinfection / M.S. Sulkowski // Journal of Hepatology. – 2008. – Vol. 48, Is. 2. – P. 353-367.

141. Sutthent, R. Effect of perinatal short-course zidovudine on the clinical and virological manifestations of HIV-1 subtype E infection in infants / R. Sutthent [et al.] // Journal of Clinical Virology. – 2002. – Vol. 25, Is. 1. – P. 47-56.

142. Suy, A. Current guidelines on management of HIV-infected pregnant women: Impact on mode of delivery / A. Suy [et al.] // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2008. – Vol. 139, Is. 2. – P. 127-132.

143. Taha, T.E. HIV Infection and Disturbances of Vaginal Flora During Pregnancy / T.E. Taha [et al.] // Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology. – 1999. – Vol. 20, Is. 1. – P. 52-59.

144. Taylor, D.D. Alterations in T-cell signal transduction molecules associated with recurrent spontaneous pregnancy loss / Douglas D. Taylor, Cicek Gercel-Taylor. // Journal of Reproductive Immunology.- 2004.- Vol.63, Is.2.- P.137-154.

145. The European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. // The Lancet. – 1999. – Vol. 353, Is. 9158. – P.1035-1039

146. The International Perinatal HIV Group The Mode of Delivery and the Risk of Vertical Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 — A Meta-Analysis of 15 Prospective Cohort Studies / The International Perinatal HIV Group // New England Journal of Medicine. – 1999. – Vol. 340, Is. 13. – P. 977-987

147. T-helper 2-cytokine levels in women with threatened abortion./ R. Paradisi [et al.] // European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.- 2003.- Vol.111, Is.1.- P.43-49.

148. The Petra study team. Efficacy of three short-course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa, and Uganda (Petra study): a randomised,

double-blind, placebo-controlled trial / The Petra study team // *The Lancet*. – 2002. – Vol. 359, Is. 9313. – P. 1178-1186.

149. Thorne, C. HIV, hepatitis and pregnancy / C. Thorne, M.-L. Newell // *Women's Health Medicine*. – 2005. – Vol. 2, Is. 2. – P. 40-43.

150. Towers, C.V. A “bloodless cesarean section” and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus / C.V. Towers [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1998. – Vol. 179, Is. 3. – P. 708-714.

151. Treitinger, A. Effect of N-Acetyl-L-Cysteine on lymphocyte apoptosis, lymphocyte viability, TNF- $\alpha$  and IL-8 in HIV-infected patients undergoing anti-retroviral treatment / A. Treitinger [et al.] // *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. – 2004. – Vol. 8. – № 5. – P. 363-371

152. Tuomala, R.E. Antiretroviral therapy during pregnancy and a risk of an adverse outcome / R.E. Tuomala [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2002. – Vol. 346, Is. 24. – P. 1863-1870

153. Urbani, G. Complications associated with cesarean section in HIV-infected patients / G. Urbani [et al.] // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2001. – Vol. 74, Is. 1. – P. 9-15.

154. Use of single-dose nevirapine for the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1: does development of resistance matter? / M.S. McConnell [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2007. – Vol.197, Issue 3. – P.56-63.

155. Villamor E. Weight loss during pregnancy is associated with adverse pregnancy outcomes among HIV-1 infected women / E. Villamor [et al.] // *The Journal of Nutrition*. – 2004. – Vol. 134. – P. 1424-1431

156. Wang, Xin. A proinflammatory cytokine response is present in the fetal placental vasculature in placental insufficiency/ Xin Wang, Neil Athayde, Brian Trudinger. // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. - 2003. - Vol.189, Is.5. - P. 1445-1451.

157. Watson-Jones, D. Effect of herpes virus suppression on incidence of HIV among women in Tanzania / D. Watson-Jones [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 358, Is. 15. – P. 1560-1571

158. Weisser, M. Does Pregnancy Influence the Course of HIV Infection?: Evidence from Two Large Swiss Cohort Studies / M. Weisser [et al.] // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology*. – 1998. – Vol. 17, Is. 5. – P. 404-410.

159. Winkler, Matthias. Role of cytokines and other inflammatory mediators / Matthias Winkler // *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*.-2003.- Vol.110, Suppl.20.- P. 118-123.

160. Yu, X.W. Tumor necrosis factor receptor 1 expression and early spontaneous abortion / X.W. Yu, C.F. Yan, H. Jin, X. Li // *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*.- 2005.- Vol.88, Is.1.- P. 44-48.

161. Айламазян, Э.К. Роль иммунной системы фетоплацентарного комплекса в механизмах преждевременного прерывания беременности / Э.К. Айламазян, О.В. Павлов, С.А. Сельков // *Акушерство и гинекология.* - 2004.- №2. - С.9-11.

162. Алленов, М.Н. Уровень цитокинов воспаления и характер аутоиммунных нарушений у больных гепатитом С / М.Н. Алленов [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 2006. – № 5. – С. 45-49

163. Амбарцумян, Э.М. Роль фактора, ингибирующего лейкемию, в репродукции человека / Э.М. Амбарцумян, Л.М. Агаджанова // *Акушерство и гинекология.* - 2004.- №2.- С.17-21.

164. Андреева, Е.И. Врожденный токсоплазмоз / Е.И. Андреева // *Эпидемиол. и инфекц. болезни.* – 2006. – №1. – С. 49-52.

165. Арестова, И.М. Генитальные инфекции и беременность / И.М. Арестова, С.Н. Занько, П.С. Русакевич. – Мн. – 2003. – 176 с.

166. Арестова, И.М. Подготовка к беременности женщин с рецидивирующей герпетической инфекцией / И.М. Арестова // *Вестник Витебск. ГМУ.* – 2003. – №2. – С. 62-66.

167. Арестова, И.М. Рецидивирующая герпетическая инфекция в репродуктивной и перинатальной патологии (лечение, профилактика, тактика ведения беременности): автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.00. 01 / И.М. Арестова; Белор. гос. мед. ун-т. – Минск, 2003. – 35 с.

168. Афанасьева, Е.С. Анализ влияния ВИЧ-инфекции как фактора развития задержки внутриутробного развития плода и фетоплацентарной недостаточности / Е.С. Афанасьева, Р.Т. Полянская, В.Б. Цхай // *Мать и дитя: материалы V Российского форума, Москва, 6-10 октября 2003 г.* / Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии; гл редакт.: В.И. Кулаков. – Москва, 2003. – С. 15-16.

169. Бабич, П.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация / П.Н. Бабич, А.В. Чубенко, С.Н. Лапач // *Український медичний часопис.* – 2005. – №2 (46). – С. 113-119.

170. Балаева, Г.Б. Цитокины при преждевременных родах / Г.Б. Балаева, Н.М. Мамедалиева, Л.С. Дзоз // *Материалы VI Российского форума «Мать и дитя»* Под ред. В.И. Кулакова.- М., 2004.- С. 25.

171. Баранова, И.П. Клинические проявления цитомегаловирусной инфекции у детей первого года жизни / И.П. Баранова [и др.] // *Детские инфекции.* – 2008. – №2. – С. 29-32.

172. Барановская, Е.И. Герпесвирусная инфекция и беременность / Е.И. Барановская, С.В. Жаворонок. – Мозырь. – 2001. – 116 с.

173. Барановская, Е.И. Содержание цитокинов при нормальном и патологическом течении беременности / Е.И. Барановская, С.В. Жаворонок // Здравоохранение. – 2007. – №1. – С.42-45

174. Барбакадзе, Г.Г. Экспрессия и значение некоторых провоспалительных цитокинов у больных с хроническим гепатитом С / Г.Г. Барбакадзе [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005. – № 4. – С. 35-37.

175. Бартлетт, Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. [Электронный ресурс] – 2007. – Режим доступа: <http://www.hopkins-aids.edu>. Дата доступа 01.08.2009.

176. Белозеров, Е.С. ВИЧ-инфекция / Е.С. Белозеров, Е.И. Змушко. – изд. 2-е, перераб. и дополн. – СПб. : Питер. – 2003. – 368 с.

177. Бобкова, М.Р. Вирусные гепатиты, цитомегаловирусная инфекция и сифилис в сочетании с ВИЧ-инфекцией у лиц, употребляющих психоактивные вещества / М.Р. Бобкова [и др.]// Эпидемиол. и инфекц. болезни. – 1998. – №5. – С. 30-32.

178. Бобкова, М.Р. Возможные механизмы взаимного влияния инфекций, вызываемых ВИЧ и вирусом гепатита С / М.Р. Бобкова // Журн. микробиол. – 2002. – №5. – С. 104-115.

179. Бобкова, М.Р. Лабораторные методы дифференциальной диагностики острой ранней и текущей ВИЧ-инфекции / М.Р. Бобкова, И.А. Лаповок // Клин. лаб. диагност. – 2007. – №12. – С. 25-33.

180. Борискин, И.В. Поражения печени у парентеральных наркопотребителей и ВИЧ-инфицированных / И.В. Борискин // Мед. панорама. – 2005. – №9. – С. 67-69.

181. Борискин, И.В. Эпидемиологические особенности парентеральных вирусных гепатитов у наркопотребителей и ВИЧ-инфицированных / И.В. Борискин, С.В. Жаворонок, О.Л. Тумаш // Иммунопатол, алергол, инфектол. – 2005. – №1. – С. 47-53.

182. Бортник, О.А. Врожденная герпесвирусная инфекция / О.А. Бортник // Здравоохранение. – 2008. – №8. – С. 25-29.

183. Бурдаева, Т.Ю. Анализ летальных исходов у ВИЧ-инфицированных детей из нозокомиального очага ВИЧ по материалам Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИДом / Т.Ю. Бурдаева, Л.Н. Фрост, Г.Г. Васильева // Эпидемиол. и инфекц. болезни. – 2001. – №1. – С. 57-59.

184. Васильева, Т.Е. Легочная патология у больных с ВИЧ-инфекцией / Т.Е. Васильева [и др.] // Терапевтический архив. – 2007. – № 11, Т. 79. – с. 31-36

185. Ведение ВИЧ-инфицированных беременных. Инструкция по применению, утв. МЗ РБ 03.10.2008, №042-0508 / Современные методы

диагностики, лечения и профилактики заболеваний: сб инструктив-метод док (офиц изд).- Минск: ГУ РНМБ, 2009.- Вып.10.- Т.5.- С.57-73

186. Веремеенко, К.Н. Протеолиз в норме и при патологии / К.Н. Веремеенко, О.П. Голобородько, А.И. Кизим. - Киев: Здоров'я, 1988.- С.98-112.

187. ВИЧ при беременности: Объединенная программа организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу / ЮНЕЙДС/ВОЗ. – 1999. – 236 с.

188. Воронин, Е.Е. ВИЧ-инфекция у детей с перинатальным инфицированием / Е.Е. Воронин [и др.] // Журн. микробиол., эпидем. и иммунобиол. – 1999. – №1. – С. 16-18.

189. Восточная Европа и Центральная Азия. Развитие эпидемии СПИДа: региональное резюме / ЮНЭЙДС, Всемирная Организац. Здравоохран. – Женева, 2008. – 13 с.

190. Восточная Европа и Центральная Азия. Развитие эпидемии СПИДа. Региональное резюме. – Женева: ВОЗ. – 2007. – 13 с.

191. Ганковская, Л.В. Цитокины у беременных с вирусной инфекцией / Л.В. Ганковская [и др.] // Рос. мед. журнал. – 2008. – №6. – С. 22-24.

192. Герасимович, Г.И. Акушерство / Г.И. Герасимович. – Мн.: Беларусь – 2004. – 815 с.

193. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.

194. Голобородько, Н.В. Клинические аспекты лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции / Н.В. Голобородько, А.А. Ключарева; Белор. мед. академ. последипл. образ. – Минск, 2008. – 52 с.

195. Горленко, А.В. Анализ иммунологических показателей у беременных с ВИЧ-инфекцией / А.В. Горленко, О.А. Белых // Иммунология. – 2005. - № 3, Т. 26. – С. 167-170

196. Горленко, А.В. Фетоплацентарные нарушения при ВИЧ-инфекции / А.В. Горленко, В.И. Коновалов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – № 4, Т. 5. – С. 29-33

197. Григорьева, Т.Ю. Различная чувствительность к индукции апоптоза Т-лимфоцитов субклассов CD4+ и CD8+ / Т.Ю. Григорьева, М.Ф. Никонова, А.А. Ярилин // Иммунология. – 2002. – № 4, Т. 23. – С. 200-206

198. Давидович, Г.М. ВИЧ-инфекция: Учебно-методическое пособие / Г.М. Давидович, И.А. Карпов, В.Ф. Еремин, Н.А. Росса.- Мн.: БГМУ.- 2002.- 23 с.

199. Давидович, Г.М. Клиническое течение вирусной инфекции Эпштейн-Барр у пациентов с ВИЧ / Г.М. Давидович, И.А. Карпов // Рецепт. – 2007. – №1. – С. 115-117.

200. Данилов, А.А. Варианты адаптационных реакций новорожденных в зависимости от выраженности компенсаторно-приспособительных реакций

плаценты при гестозе / А.А. Данилов // Успехи современного естествознания. – 2009. – №2. – С. 37.

201. Деткова, Н.В. Невирапин (вирамун) – препарат для профилактики передачи ВИЧ от матери к ребенку / Н.В. Деткова [и др.] // Эпидемиол. и инфекц. болезни. – 2003. – №6. – С. 55-57.

202. Диагностика цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных беременных женщин и определение факторов риска антенатального и интранатального заражения плода цитомегаловирусом / В.И. Шахгильдян [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 2. – С. 24-28

203. Дмитриева, Е.В. Роль апоптоза в патогенезе хронических вирусных гепатитов В и С / Е.В. Дмитриева, Москалева Е.Ю., Северин Е.С. // Рос. журн. гастроэнтерол. – 2003. – №5. – С. 7-13.

204. Дорофейков, В.В. Альфа-2-макроглобулин как главный цитокин-связывающий белок плазмы крови / В.В. Дорофейков, Т.С. Фрейдлин, И.Г. Щербак // Медицинская иммунология. – 1999.- Т.1, №5.- С.5-12.

205. Доценко, М.Л. Актуальные вопросы герпесвирусной инфекции / М.Л. Доценко // Рецепт. – 2008. – №1. – С. 115-120.

206. Доценко, М.Л. Антиретровирусная терапия: наиболее частые побочные эффекты / М.Л. Доценко [и др.] // Рецепт. – 2007. – №4. – С. 104-110.

207. Доценко, М.Л. Антиретровирусные средства: учеб.-метод. пособ. / М.Л. Доценко, Д.А. Рождественский, И.А. Карпов. – Мн.: БГМУ. – 2008. – 56 с.

208. Дранник, Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – Москва: МИА, 2003. – 604 с.

209. Еремин, В.Ф. Антиретровирусная терапия: прошлое, настоящее, успехи и проблемы / В.Ф. Еремин, И.А. Карпов // Рецепт. – 2001. – №4. – С. 66-80.

210. Еремин, В.Ф. Комплексный подход к диагностике ВИЧ-1 инфекции: использование полимеразной цепной реакции в качестве альтернативного подтверждающего теста / В.Ф. Еремин [и др.] // Журн. микроб, эпидем. и иммунобиол. – 1996. – №5. – С. 23-27.

211. Еремин, В.Ф. Молекулярно-биологическая характеристика ВИЧ-1, циркулировавшего в Беларуси 1в 1996-2004 гг. у ВИЧ-инфицированных и больных СПИД / В.Ф. Еремин [и др.] // Здравоохранение. – 2005. – № 11. – С. 29-35

212. Еремин, В.Ф. Новые классы антиретровирусных препаратов в лечении ВИЧ-инфекции / В.Ф. Еремин // Мед. новости. – 2004. – №2. – С. 18-20.

213. Еремин, В.Ф. Серологическая, молекулярно-биологическая и вирусологическая диагностика ВИЧ-инфекции / В.Ф. Еремин // Здравоохранение. – 2004. – №10. – С. 42-46.

214. Ермак, Т.Н. Пневмоцистная пневмония, туберкулез легких и их сочетание у больных ВИЧ-инфекцией / Т.Н. Ермак [и др.] // Эпидемиол. и инфекц. болезни. – 2008. – №3. – С. 34-38.
215. Ермак, Т.Н. Токсоплазмоз у больных с ВИЧ-инфекцией / Т.Н. Ермак [и др.] // Эпидемиол. и инфекц. болезни. – 2001. – №1. – С. 28-31.
216. Жаворонок, С.В. Опыт применения Ронколейкина у ВИЧ-инфицированных больных / С.В.Жаворонок, Е.И. Козорез, Е.Л. Красавцев // Рецепт – 2008. – №6. – С. 68-75.
217. Жаворонок, С.В. Влияние вирусной инфекции на течение и исход беременности / С.В. Жаворонок [и др.] // Здоровоохранение. – 2004. – №8. – С. 13-17.
218. Железникова, Г.Ф. Роль цитокинов в патогенезе и диагностике инфекционных заболеваний / Г.Ф. Железникова // Инфекционные болезни. – 2008. – №3. – С. 70-76.
219. Железнякова, Г.Ф. Воздействие вирусов на систему цитокинов хозяина / Г.Ф. Железнякова // Вопросы вирусологии. – 2007. – № 4. – С. 4-11
220. Занько, С.Н. Генерализованная герпетическая инфекция. Современные медико-биологические аспекты клиники, диагностики, лечения и профилактики / Охрана материнства. – 2000. – №1. – С. 71-80.
221. Здоровоохранение в Республике Беларусь: Официальный статистический сборник / Белор. центр научн. мед. информации МЗ РБ, сост.: Т.И. Атрашкевич. – Минск, 2000. – 386 с.
222. Здоровоохранение в Республике Беларусь: Официальный статистический сборник за 2002 г. / ГУ РНМБ, сост.: Т.И.Атрашкевич. – Минск, 2003. – 356 с.
223. Змушко, Е.И. Клиническая иммунология: Руководство для врачей / Е.И. Змушко, Е.С. Белозеров, Ю.А. Митин. – С.-Петербург. – 2001. – 576 с.
224. Иванова, В.В. Современные принципы диагностики и лечения перинатальных герпесвирусных инфекций / В.В. Иванова [и др.] // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – №1. – С. 10-18.
225. Изменение цитокинов в периферической крови и слизи цервикального канала у женщин с невынашиванием беременности инфекционного генеза / О.В. Макаров [и др.] // Материалы VI Российского форума «Мать и дитя» Под ред. В.И. Кулакова.- М., 2004.- С. 123.
226. Ильенкова, В.С. Мультипрофессиональный подход к оказанию лечебно-диагностической помощи ВИЧ-инфицированным пациенткам / В.С. Ильенкова, С.В. Куницкая // Вопр. организац. и информатизац. здравоохр. – 2006. – №4. – С. 25-29.

227. Иммунологические изменения при физиологической и осложненной гестозом беременности / Е.Р. Черных [и др.] // Материалы VI Российского форума «Мать и дитя» Под ред. В.И. Кулакова.- М., 2004.- С. 260.
228. Инновационные подходы в профилактике ВИЧ-инфекции: пакет справочных материалов / ПРООН, М-во здравоохран. РБ; сост.: В.М. Быкова, А.С. Кривицкая, В.Н. Никонович. – Минск, 2006. – 350 с.
229. Кадырова, А.А. Герпесная инфекция у ВИЧ-инфицированных больных / А.А. Кадырова, Г.М. Насруллаева, И.Ш. Ибрагимова // Аллергология и иммунология. – 2009. – Т. 10, №2. – С. 240.
230. Калинина, Н.М. Взаимосвязь между антигенами гистосовместимости, фактором некроза опухолей и течением ВИЧ-инфекции / Н.М. Калинина // Вестник Рос. АМН. – 1996. – №8. – С. 13-17.
231. Карпов, И.А. Фульминантный гепатит / И.А. Карпов, Е.Н. Яговдик-Тележная // Мед. новости. – 2003. – №7. – С. 64-66.
232. Кашкин, К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность (лекция) / К.П. Кашкин // Клиническая лабораторная диагностика – 2004. – №2. – С. 21-32
233. Кирющенко, П.А. Содержание клеток с фенотипом CD56 и CD95, провоспалительных цитокинов в предимплантационном эндометрии у женщин с синдромом привычной потери плода / П.А. Кирющенко, Г.Т. Сухих, В.М. Сидельникова, В.Н. Верясов // Материалы VI Российского форума «Мать и дитя» Под ред. В.И. Кулакова.- М., 2004.- С. 90.
234. Кистенева, Л.Б. Особенности перинатальной передачи вируса гепатита С / Л.Б. Кистенева [и др.] // Вопр. вирусологии. – 2009. – №1. – С. 12-15.
235. Кишкун, А.А. Иммунологические и серологические исследования в клинической практике / А.А. Кишкун. – Москва: МИА, 2006. – 536с.
236. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция и СПИД / Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом; под ред. В.В.Покровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 128 с.
237. Ключарева, А.А. Пути повышения эффективности перинатальной профилактики ВИЧ-инфекции по данным Минской области / А.А. Ключарева, А.А. Астапов, Н.А. Горбунова, А.Н. Оскирко // Безопасное материнство в XXI веке: материалы VIII съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Респ. Беларусь, Витебск, 17-18 октября 2007 г. / Витебск. Гос. Ордена Дружбы народов мед. ун-т; редкол.: В.И. Жарко [и др.]. – Витебск, 2007. – С. 175-177.
238. Герпетическая инфекция человека, вызываемая ВРГ ½ (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика): учеб.-метод. пособие / Н.Д. Коломиец, А.В. Матвеев, В.В. Шевцов; М-во Здравоохран. Респ. Беларусь, Белор. мед. академ. последипл. образ-я. – Минск: БелМАПО, 2008. – 52 с.

239. Козлов, В.К. Применение цитокинов в терапии ВИЧ-инфекции / В.К. Козлов, В.Н. Егорова. – С.-Петербург: ООО «Биотех», 2000. – 27 с.
240. Кравченко, А.В. Показатели иммунитета у больных ВИЧ-инфекцией на разных стадиях заболевания / А.В. Кравченко [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1999. – № 3. – С. 50-54
241. Красавцев, Е.Л. Побочные эффекты различных схем антиретровирусной терапии / Е.Л. Красавцев [и др.] // Рецепт. – 2008. – №1. – С. 109-113.
242. Крукиер, И.И. динамика цитокинов в разные сроки развития плаценты при физиологической и осложненной беременности / И.И. Крукиер // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2005. – № 1. – С. 18-21
243. Лавочкин, В.М. Тенденции развития эпидемического и клинического процесса ВИЧ-инфекции в Гомельской области за последние 10 лет (1996-2005) / В.М. Лавочкин, О.Н. Суетнов, В.А. Нараленков. – Гомель. – 2006. – 20 с.
244. Лавочкин, В.М., Тенденция развития эпидемического и клинического процесса ВИЧ-инфекции в Гомельской области за последние 10 лет (1996-2005 годы). / В.М.Лавочкин, О.Н.Суетнов, В.А.Нараленков. – Гомель, 2006. – 20 с.
245. Лещенко, С.С. Особенности течения раннего неонатального периода у детей, перенесших выраженную фето-плацентарную недостаточность : автореф. дис. ...к.м.н. / С.С. Лещенко ; Воронежск. гос. мед. академия. – В., 2007. – 27 с.
246. Макарова, М.В. Роль белка ВИЧ-1 NEF в регуляции апоптоза CD4 лимфоцитов / М.В. Макарова [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2009. – Т. 10, №2. – С. 240.
247. Малевич, Ю.К. Генитальная герпетическая инфекция в акушерстве и гинекологии (клиника, диагностика, лечение: автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.00.01 / Ю.К. Малевич; Минск. гос. мед. ун-т. – Минск, 1996. – 34 с.
248. Матвеев, В.А. Цитомегаловирусная инфекция у детей (клинико-эпидемиологические и иммунопатогенетические аспекты): автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.00.10 / В.А. Матвеев; Санкт-Петерб. академ. последипл. образ. – С.-П., 1996. – 32 с.
249. Международные руководящие принципы по ВИЧ/СПИДу и правам человека: объединенный вариант 2006 г. / Управление Верховн. Комиссара Организац. Объединен. Наций по правам человека, Объединен. программа Организац. Объединен. Наций по ВИЧ/СПИДу. – Женева, 2006. – 115 с.

250. Мезенцева, М.В. Продукция цитокинов клетками крови при герпесе, гепатите С и других формах патологии / М.В. Мезенцева [и др.] // *Вопр. вирусол.* – 2002. – №1. – С. 44-47.

251. Мелешко, Л.А. О деятельности по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку в Республике Беларусь / Л.А. Мелешко [и др.] // *Мед. знания.* – 2007. – №2. – С. 16-17.

252. Мелешко, Л.А. Эпидситуация по ВИЧ/СПИД в Республике Беларусь. / Л.А. Мелешко, С.В. Сергеенко, М.И. Римжа // *Медико-социальные аспекты ВИЧ-инфекции, парентеральных вирусных гепатитов и инфекций, передаваемых половым путем: материалы научно-практической республиканской конференции, Минск, 10 ноября 2006 г.* / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья; под общ.ред. М.И. Римжа. – Минск, 2006. – С. 14-17

253. Мелешко, Л.А. Эпидситуация по ВИЧ/СПИДу в Республике Беларусь / Л.А. Мелешко, С.В. Сергеенко // *Медицинские знания.* – 2006. – № 5. – С. 6-8

254. Национальный отчет о выполнении декларации о приверженности делу борьбы с ВИЧ/СПИДом: Республика Беларусь. Отчетный период: январь 2006 – декабрь 2007 г. / сост. В.М. Быкова [и др.]; под общ. ред. М.И. Римжи. – Мн.: Альтиора – Живые Краски. – 2008. – 68 с.

255. Новикова, С.В. Фармакотерапия фетоплацентарной недостаточности в кн. Избранные лекции для практикующих врачей. / Под. ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова. – М. : «Эхо». – 2002. – 419 с.

256. Носик, М.Н. Хемокиновые рецепторы ВИЧ-1 и их роль в патогенезе СПИДа / М.Н. Носик, Г.Р. Мацевич // *Вопросы вирусологии.* – 2002. – № 1. – С. 4-9

257. Панкратов, В.Г. Клинические проявления и течение сифилиса у ВИЧ-инфицированных / В.Г. Панкратов, Г.Н. Кохно // *Здравоохранение.* – 2003. – №1. – С. 23-26.

258. Папуашвили, М.Н. Клинико-эпидемиологический анализ ВИЧ и оппортунистических инфекций. Алгоритмы диагностики и прогнозирования / М.Н. Папуашвили // *Имунопатология, иммунология, аллергология.* – 2002. – № 4. – С. 88-96

259. Папуашвили, М.Н. Эффективность комбинированной терапии герпесвирусных инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов / М.Н. Папуашвили, М.Ю. Щелканов // *Вопросы вирусологии.* – 2004. – 32. – С. 25-29.

260. Парахонский, А.П. Реализация апоптоза при патологии иммунной системы / А.П. Парахонский // *Фундаментальные исследования.* – 2007. – №8. – С. 82.

261. Пархоменко, Ю.Г. Анализ аутопсий при ВИЧ-инфекции / Ю.Г. Пархоменко [и др.] // Архив патологии. – 2003. – № 3, Т. 65. – С. 24-29
262. Пархоменко, Ю.Г. Патология легких при ВИЧ-ассоциированных инфекциях / Ю.Г. Пархоменко, Ю.Р. Зюзя, О.А. Тишкевич // Архив патологии. – 2008. – №6. – С. 44-48.
263. Перегудова, А.Б. Церебральный токсоплазмоз у больных ВИЧ-инфекцией / А.Б. Перегудова [и др.] // Терапевтический архив. – 2007. – № 11, Т. 79. – С. 36-40
264. Песареви, М. Гемостатическое кесарево сечение: новый хирургический метод родовспоможения для ВИЧ-инфицированных рожениц. 13-я Международная конференция по СПИДу. [Электронный ресурс] – 2000. – Режим доступа: [http://www.medadvocates.org/conferences/13th\\_AIDS\\_Durban/csection\\_hemo\\_po.html](http://www.medadvocates.org/conferences/13th_AIDS_Durban/csection_hemo_po.html)
265. Петров, В.И. Влияние препарата Анаферон на цитокиновый профиль ВИЧ-инфицированных // В.И. Петров [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2009. – Т. 10, №2. – С. 241.
266. Покровский, В.В. Алгоритм диагностики ВИЧ-инфекции / В.В. Покровский, О.Г. Юрин // Эпидем. и инфекц. болезни. – 1999. – №2. – С. 28-35.
267. Покровский, В.В. ВИЧ-инфекция в России: прогноз / В.В. Покровский // Вопр. вирусол. – 2004. – №3. – С. 31-34
268. Покровский, В.В. Эпидемия ВИЧ-инфекции в России – куда идешь? / В.В. Покровский // Эпидем. и инфекц. болезни. – 2004. – №4. – С. 4-6.
269. Полиморфизм генов антагониста рецептора интерлейкина-1 и интерлейкина-4 при репродуктивных нарушениях / А.В. Шабалдин [и др.] // Иммунология. – 2005. – №1. – С. 6-9.
270. Попова, И.А. ВИЧ-инфекция у детей / И.А. Попова // Эпидемиол. и инфекц. болезни. – 1998. – №5. – С. 38-42.
271. Потапнев, М.П. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами / М.П. Потапнев // Иммунология. – 2002. – № 4, Т. 23. – С. 237-243
272. Приказ №147 «Об утверждении перечня документов по оказанию медицинской помощи ВИЧ-инфицированным женщинам и детям». Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 2003. – 18 с.
273. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.02.2007 №66, Приложение 1 «Клинические протоколы диагностики и лечения больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ]
274. Профилактика ВИЧ-инфекции среди населения Республики Беларусь: информационно-просветительские материалы для кураторов проблемы ВИЧ/СПИД организаций / ГУ «Республ. центр гигиены, эпидемиол. и обществ. здоров.»; сост.: Л.А. Мелешко. – Минск, 2007. – 98 с.

275. Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку: пособие для медицинских работников / Проект «Здоровая Россия 2020»; разработч.: Е.В. Дмитриева, И.И. Рюмина, И.Л. Олесина, О.И. Волкова, М.Е. Крижаповская. – Москва, 2004. – 36 с.

276. Прусакова, О.В. Цитотоксическая активность растворимого Fas-рецептора / О.В. Прусакова [и др.] // Молекулярная медицина. – 2005. – №2. – С. 33.

277. Пути повышения эффективности перинатальной профилактики ВИЧ-инфекции по данным минской области / А.А. Ключарева [и др.] // Безопасное материнство в XXI веке: сборник материалов VIII съезда акушеров-гинекологов и неонатологов РБ, Витебск, 17-18 октября 2007. - / Мин-во здравоохранения РБ, Витебский гос. ун-т, РНПЦ «Мать и дитя», ред. кол.: В.И.Жарко [и др.] / Витебск, 2007. – С.175-177.

278. Рахманова, А.Г. ВИЧ-инфекция у детей / А.Г. Рахманова, Е.Г. Воронин, Ю.А. Фомин. – СПб.: Питер. – 2003. – 448 с.

279. Рахманова, А.Г. Противовирусная терапия ВИЧ-инфекции. Химиопрофилактика и лечение ВИЧ-инфекции у беременных и новорожденных / А.Г. Рахманова. – Санкт-Петербург: НИИХ СПбГУ, 2001. – 164с.

280. Рахманова, А.Г. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом / А.Г. Рахманова [и др.] // Клин. мед. – 2003. – №12. – С. 71-73.

281. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – 3-е изд. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.

282. Регуляция материнского иммунного ответа на ранних сроках физиологической беременности / Н.Ю., Сотникова [и др.] // Материалы VI Российского форума «Мать и дитя» Под ред. В.И. Кулакова.- М., 2004.- С. 211-212.

283. Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья [Электронный ресурс] / Мин-во Здравоохр. Респ. Беларусь. – Минск, 2007. – Режим доступа: <http://www.rcheph.by/> – Дата доступа: 21.01.2007.

284. Римжа, М.И. Основные принципы организации профилактики СПИД/ВИЧ в Республике Беларусь / М.И. Римжа // Мир медицины. – 2007. – №11. – С. 2-3.

285. Роль микроокружения в жизнеобеспечении эмбриона человека / А.П. Милованов [и др.] // Акушерство и гинекология.-2004.- №4.- С.15-18.

286. Рытик, П.Г. Новое в химиотерапии ВИЧ-инфекции / П.Г. Рытик, И.И. Кучеров // Мед. новости. – 2004. – №3. – С. 19-23.

287. Рязанцев, А.А. ВИЧ-инфекция: эхографические изменения у беременных и детей в раннем неонатальном периоде / А.А. Рязанцев // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2003. – № 3. – С. 32-42
288. Савельева, Г.М. Плацентарная недостаточность / Г.М. Савельева, М.В. Федорова, П.А. Клименко, Л.Г. Сичинава. – М.: Медицина. – 1991. – 276 с.
289. Садовникова, В.Н. Организационно-методические вопросы профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку / В.Н. Садовникова [и др.] // Эпидемиология. Вакцинопрофилактика. – 2008. – №1. – С. 18-27.
290. Садовникова, В.Н. Организационные аспекты диспансерного наблюдения ВИЧ-инфицированных беременных женщин / В.Н. Садовникова [и др.] // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2008. – №2. – С. 4-8.
291. Салов, И.А. Иммунная система и беременность / И.А. Салов, Ю.В. Михайлова // Мать и дитя: материалы IX всероссийского научного форума, Москва, 2-5 октября 2007 г. / ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии»; редкол.: Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепская. – Москва, 2007. – С. 224-225.
292. Семенов, В.М. Антиретровирусная терапия у беременных и новорожденных / В.М. Семенов // Охрана материнства и детства. – 2004. – №4-5. – С. 142-147.
293. Серов, В.Н. Особенности инфекции в акушерстве, гинекологии и перинатологии / В.Н. Серов // РМЖ: Мать и дитя. – 2008. – №1. – С. 2-5.
294. Соколова, Ю.В. Особенности секреции цитокинов и их рецепции в динамике ВИЧ-инфекции / Ю.В. Соколова, Л.П. Сизякина // Иммунология. – 2007. – №6. – С. 324-327.
295. Сотникова, Н.Ю. Регуляция Fas-индуцированного апоптоза мононуклеарных клеток периферической крови и плаценты при задержке развития плода / Н.Ю. Сотникова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т.5. – №3. – С. 10-15
296. Суханова, А.Л. Генетическое тестирование лекарственной устойчивости при ВИЧ-инфекции: проблемы и перспективы / А.Л. Суханова, А.Ф. Бобков // Эпидем. и инфекц. болезни. – 2004. – №4. – С. 54-58.
297. Терехина Л.А. Сравнительная характеристика различных схем химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции / Терехина Л.А., Рымашевский А.Н., Бекетова Е.В. [и др.] // Мать и дитя: материалы IX всероссийского научного форума, Москва, 2-5 октября 2007 г. / ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии»; редкол.: Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепская. – Москва, 2007. – С. 259-260.
298. Терехина, Л.А. Особенности иммунного статуса ВИЧ-позитивных женщин во время беременности и после родов / Терехина Л.А., Рымашевский А.Н., Опруженков А.В. [и др.] // Мать и дитя: материалы IX всероссийского

научного форума, Москва, 2-5 октября 2007 г. / ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии»; редкол.: Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепская. – Москва, 2007. – С. 259.

299. Терещенко, И.П. Анализ результатов детекции ДНК вируса простого герпеса, цитомегаловируса и токсоплазмы в тканях детей с врожденными пороками развития / И.П. Терещенко [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 5. – С. 36-40

300. Титов, Л.П. Вирусные, бактериальные, паразитарные инфекции – в цифрах / Л.П. Титов // Рецепт. – 2008. – №4. – С. 15-19.

301. Титов, Л.П. Противовирусный иммунитет: молекулярно-клеточные механизмы, закономерности развития и иммунопатология / Л.П. Титов, И.А. Карпов // Медицинский журнал. – 2007. – №1. – С. 4-15

302. Тропынина, О.В. Влияние ВИЧ-инфекции на течение беременности и родов / О.В. Тропынина, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков [и др.] // Мать и дитя: материалы V Российского форума, Москва, 6-10 октября 2003 г. / Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии; гл редакт.: В.И. Кулаков. – Москва, 2003. – С. 235-236.

303. Фомин, Ю.А. Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку / Ю.А. Фомин [и др.] // Акуш. и гинек. – 2005. – №4. – С. 49-50.

304. Цинзерлинг, В.А. Перинатальные инфекции / В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова. - Спб.: Элби СПб, 2002.- 352 с.

305. Цинзерлинг, В.А. Перинатальная патология при ВИЧ-инфекции / В.А. Цинзерлинг [и др.] // Архив патологии. – 2005. – № 5, Т. 67. – С. 48-51.

306. Цыркунов, В.М. Апоптоз – ведущий механизм повреждения печени при хроническом гепатите / В.М. Цыркунов [и др.] // Здоровоохранение. – 2007. – №3. – С. 22-27.

307. Чистякова, Г.Н. Изменение цитокинового профиля в динамике физиологически протекающей беременности / Г.Н. Чистякова, И.А. Газиева, И.И. Ремизова // Материалы VI Российского форума «Мать и дитя» Под ред. В.И. Кулакова.- М., 2004.- С. 262-263.

308. Швыдченко, И.Н. Цитокинсекретирующая функция нейтрофильных гранулоцитов / И.Н. Швыдченко, И.В. Нестерова, Е.Ю. Синельникова // Иммунология.- 2005.- №1.- С.31-34.

309. Шмагель, К.В. Иммунитет беременной женщины / К.В. Шмагель, В.А. Черешнев. – Москва: Медицинская книга, 2003. – 226с.

310. Шмид, Дж. Бактериальный вагиноз и ВИЧ-инфекция / Дж. Шмид [и др.] // ИППП. – 2001. – №6. – С. 19-21.

311. Шувалова, Е.П. Инфекционные болезни: Учебник / Е.П. Шувалова. – изд. 6-е, перераб и дополн. – М.: Медицина. – 2005. – 696 с.

312. Эпидемиологические и социальные аспекты ВИЧ-инфекции в Беларуси / П.Г. Рытик [и др.] // Здоровоохранение. – 2005. – № 5. – С. 15-18.

313. Юрин, О.Г. Показания к началу противовирусной терапии больных ВИЧ-инфекцией. Выбор препаратов для начала терапии и составления схем лечения / О.Г. Юрин // Терапевтич. архив. – 2007. – №11. – С. 67-69.

