

Штейман Анастасия Андреевна

**ОЦЕНКА ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ
У ЖЕНЩИН С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ
В ПРОГНОЗЕ ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Охапкин Михаил Борисович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФГБОУ ВО «Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ

Кузьмин Владимир Николаевич

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ

Никонов Андрей Павлович

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Защита диссертации состоится «__» ____ 2016 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д208.028.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, 20.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Ив НИИ М и Д имени В.Н. Городкова» Минздрава России, сайт: <http://www.niimid.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Панова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В Российской Федерации проблема ВИЧ-инфекции из-за сохраняющейся высокой заболеваемости, особенно у лиц репродуктивного возраста, тяжёлых экономических и демографических последствий относится к числу приоритетных (Латышева И.Б. 2013; Кузьмин В.Н., 2015).

Ежегодно в мире регистрируются до 2,7 млн новых случаев ВИЧ-инфекции (при 40 млн. ВИЧ-инфицированных). Выявляемость данной заболеваемости в России составляет 60-65 тыс. в год (Садовникова В.Н., 2010). Для ВИЧ-инфекции характерен неуправляемый рост заболеваемости и трудности лечения уязвимых групп населения, что является одной из актуальных проблем медицины и общества. (Леонова О.Б., 2012; Бугубаева М.М., 2014; Macdonald E.M., 2015).

В последнее время констатируется факт неуклонного эпидемиологического подъёма заболеваемости среди женского населения и как следствие увеличение количества беременных с ВИЧ-инфекцией (феминизация эпидемии) в результате проблема ВИЧ-инфекции у беременных, ее влияния на перинатальные исходы становится с каждым годом все более актуальной (Brown K. et al., 2012, Da C.T., 2013).

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время существует методика по прогнозированию развития осложнений беременности и родов для матери и плода при помощи исследования показателей центральной гемодинамики, а также фето- и маточно-плацентарного кровотока (Емельянова Д.И., 2014, Салахова Л.М., 2014). Вместе с тем, проблемы, возникающие при ведении беременных с ВИЧ-инфекцией она не затрагивает. Кроме того, несмотря на успешное применение у беременных с ВИЧ-инфекцией 3-х этапной химиопрофилактики вертикального пути передачи вируса от матери к плоду и возможному снижению инфицирования их новорожденных до 1% (Тирская Ю. И., 2011, Белякова Н. А., 2012, Stringer E.M. 2010) получены весьма противоречивые данные о состоянии здоровья детей, рожденных матерями получавших АРВТ (Кузьмина М. Н., 2010, Мац А. Н., 2013, Muhangi, L., 2013).

Поражение сосудов при ВИЧ-инфекции является известным фактом, вероятной причиной которого называют повреждения эндотелиальной выстилки сосудов и сосудистую дисфункцию (Абышев Р.А., 2011, Якушин С.С., 2011). В результате чего, нами выдвинуто предположение, что у беременных женщин имеют место причинно-следственные отношения между ВИЧ-инфекцией и показателями центральной гемодинамики, детерминирующих развитие возможных осложнений в течение гестации и перинатального периода. Тем не менее, вопросы оценки центральной гемодинамики у женщин с ВИЧ-инфекцией в прогнозе исходов беременности до настоящего времени не исследовались, что и подтолкнуло нас к исследованию данной проблемы.

Цель исследования

Выявить особенности течения беременности, родов и состояния новорожденных у ВИЧ-инфицированных беременных с учетом состояния центральной гемодинамики, фето- и маточно-плацентарного кровотока с последующей разработкой прогностических критериев осложнений беременности, родов, перинатальной патологии.

Задачи исследования

1. Дать оценку репродуктивного и соматического здоровья, влияния стадии заболевания, вирусной нагрузки, количества CD4⁺-лейкоцитов у беременных с ВИЧ-инфекцией на течение и исходы беременности для матери и плода, определить наиболее значимые факторы риска преждевременных родов.
2. Оценить влияние ко-инфекции вирусного гепатита С и ВИЧ-инфекции на течение беременности и родов.
3. Исследовать особенности центральной гемодинамики, фето- и маточно-плацентарного кровотока, типы гемодинамики у ВИЧ-инфицированных беременных женщин в сроке 21-24, 28-32 и 33-34 нед в зависимости от иммунного статуса беременных, наличия сочетанной инфекции с вирусным гепатитом С, начала химиопрофилактики, срока родов, состояния плода.
4. Построить прогностические модели риска осложнений и исходов беременности у женщин с ВИЧ-инфекцией и перинатальной патологией у их детей.

Научная новизна

Впервые выявлены специфические факторы риска преждевременных родов у ВИЧ-инфицированных беременных женщин: давность инфицирования менее 1 года, 4 стадия ВИЧ-инфекции, начало профилактических мероприятий после 22 нед гестации, задержка роста плода.

Впервые установлено, что при сочетании ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита С у беременных достоверно повышается частота преждевременных родов и маловодия на фоне более низкой эффективности от антиретровирусной терапии в сравнении с пациентками с моноинфекцией ВИЧ.

Впервые у беременных с ВИЧ-инфекцией выявлены особенности в показателях центральной гемодинамики, фето- и маточно-плацентарного кровотока, проявляющееся снижением скорости кровотока в артерии пуповины, обеих маточных артериях во втором и третьем триместрах беременности на фоне снижения сердечного индекса, минутного объема и повышения общего периферического сосудистого сопротивления в сроке 21-24 нед, ударного объема в 33-34 нед гестации. Установлено, что гипокинетический тип гемодинамики чаще ассоциируется с 4 стадией ВИЧ-инфекции.

Впервые на основании исследования центральной гемодинамики, фето- и маточно-плацентарного кровотока построены прогностические модели риска развития осложнений беременности и родов для матери и плода на фоне ВИЧ-инфекции.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Исследование центральной гемодинамики в совокупности с показателями фето- и маточно-плацентарного кровотока позволило использовать их для формирования оптимального подхода в отношении беременных с ВИЧ-инфекцией и их детей.

2. Оценка центральной гемодинамики, маточного и фето-плацентарного кровотока у беременных с ВИЧ-инфекцией при сроке 21-27 нед и 28-34 нед позволяет построить прогностические модели риска анемии беременных, гестационной артериальной гипертензии, преждевременных родов, преждевременного излития

околоплодных вод, задержки роста плода, асфиксии новорожденного, перинатальной патологии, требующей дальнейшего лечения.

3. Выявленные факторы риска позволяют выделить группу ВИЧ-инфицированных беременных, угрожающих по развитию преждевременных родов и своевременно начать профилактику данной патологии.

Методология и методы исследования

Всего в динамике беременности обследовано 377 беременных пациенток в возрасте от 15 до 41 лет. Основную группу составили 146 беременных женщин, страдающие ВИЧ-инфекцией, которые находились под наблюдением в ГБУЗ ЯО «Областной центр по профилактике и борьбе со СПИД». Контрольную группу составили 231 женщина с физиологическим течением одноплодной беременности и отсутствием ВИЧ инфекции. Средний возраст женщин в основной и контрольной группе достоверно не отличался ($26,31 \pm 5,6$ лет против $25,73 \pm 5,24$ лет, $p > 0,05$).

При оценке стадии ВИЧ-инфекции, выявлено, что с 2А, Б стадией было – 28(19,2%), с 3 стадией – 92 (63,1%), с 4А, Б – 26 (17,8%) женщин.

Обследование беременных осуществлялось согласно приказам от 10 февраля 2003г. №50 «О совершенствовании акушерско-гинекологической помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях», затем после того как приказ утратил силу – по Приказу Минздравсоцразвития РФ от 02.10.2009 №808н «Об утверждении Порядка оказания акушерско-гинекологической помощи», и после того как приказ утратил силу, по Приказу от 1 ноября 2012г. №572н. Порядок оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий).

Тем пациенткам, у которых ВИЧ-инфекция впервые выявлена при настоящей беременности для подтверждения диагноза проведено тестирование на антитела к ВИЧ, методами иммуноферментного анализа и иммунного блоттинга.

У пациенток обеих групп оценивали состояние центральной гемодинамики при помощи эхокардиографии, а для оценки фето- и маточно-плацентарный кровотока проводилось доплерографическое исследование в сроках 21-24, 28-32, 33-34 нед.

Для комплексной оценки состояния здоровья новорожденных использовались: оценка по Апгар на 1 и 5 минуте после рождения, физикальный осмотр новорожденного неонатологом, рН пуповинной крови младенца при рождении, наличие перинатальной патологии, требующей дальнейшего лечения.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием программ STATISTICA (data analysis software system), version 10., MedCalc Version 16.2 © 1993-2016 MedCalc Software bvba, WinPepi version 11.39, Copyright G. H. Abramson, October 16, 2013.

Положения, выносимые на защиту

1. ВИЧ-инфекция у беременных негативно влияет на течение беременности и родов, достоверно повышая развитие таких осложнений как гестационная артериальная гипертензия, задержка роста плода, преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды. Сопутствующий гепатит С оказывает дополнительный отрицательный эффект на состояние матери и плода.

2. Во II и III триместрах беременности у ВИЧ-инфицированных наблюдаются изменения в показателях центральной гемодинамики, фето- и маточно-плацентарного кровотока, выражающиеся в снижении его скорости с обратно пропорциональным повышением общего периферического сосудистого сопротивления, выявлены отрицательные корреляции между скоростью кровотока в средней мозговой артерии плода и его массой, а также ударным объемом с оценкой по шкале Апгар на 5 минуте в 33-34 нед гестации.

3. Оценка показателей центральной гемодинамики, фето- и маточно-плацентарного кровотока во втором и третьем триместре у ВИЧ-инфицированных беременных является методом прогноза осложнений беременности, родов и состояния здоровья их новорожденных.

Степень достоверности и апробация результатов

Комиссия по проверке первичной документации по диссертационной работе констатировала четкость оформления и соответствие данным разработанных историй родов и развития новорожденных. Все исследования зарегистрированы в установленном порядке. Достоверность выполненных исследований подтверждается

точностью регистрации первичной документации. Основные положения работы доложены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 65-летию Студенческого научного общества Ярославской государственной медицинской академии (Ярославль, 2011 г.), на заседаниях кафедры акушерства и гинекологии Ярославского государственного медицинского университета, на Международной научно-практической конференции «Дети и ВИЧ-инфекция» (Санкт-Петербург, 2011 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

В практику акушерских стационаров МУЗ Клиническая больница №2, ГБУЗ Ярославской области «Областной перинатальный центр» г. Ярославля внедрена оценка центральной гемодинамики, маточного и фето-плацентарного кровотока в сроках 21-27 нед и 28-34 нед для построения прогностических моделей риска по осложнениям беременности, родов и перинатальной патологии.

Для определения вероятности развития преждевременных родов у беременных с ВИЧ-инфекцией в ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр» используются шкала риска, направленная на формирование группы риска по развитию данного осложнения.

Материалы работы используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России при подготовке интернов, ординаторов и врачей ИПДО.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 4 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автором лично проведена оценка актуальности планируемого исследования, проведен анализ современной научной литературы, оценена предполагаемая мощность исследования, проведена выкопировка первичной документации. После чего, была сформирована репрезентативная база данных, основанная на 377 картах обследования беременных с ВИЧ-инфекцией и беременных группы контроля, которые были оформлены в соответствие с фактическими данными истории родов и истории

развития новорожденных с указанием номера истории, даты родов с последующим статистическим анализом. Затем автор произвел интерпретацию результатов исследования, сделал выводы и составил практические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 161 странице машинописного текста, содержит 43 таблиц, 10 рисунков, включает введение, обзор литературы, главу материалы и методы исследования, 3 главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации. Список литературы состоит из 203 источников: 128 отечественных и 75 иностранных авторов.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительная оценка особенностей анамнеза у ВИЧ-инфицированных беременных и группы контроля позволила выявить ряд закономерностей. В основной группе по сравнению с контрольной было достоверно больше беременных в возрасте 26-30 лет (38,4% и 27,3% соответственно, $p \leq 0,05$), что соответствует литературным данным о повышении распространённости ВИЧ-инфекции в данной возрастной группе (Глухова Е.В., 2012). Беременные с ВИЧ-инфекцией достоверно чаще проживали в районах области (79,5% и 58% соответственно, $p < 0,001$), имели среднее образование (67,1% и 25,5% соответственно, $p < 0,001$).

Изучение акушерского анамнеза позволило установить, что у ВИЧ-инфицированных женщин чаще в анамнезе были искусственные аборты (49,3% против 38,9%, $p \leq 0,05$), данные роды были для них первыми (82,2% против 32,9%, $p < 0,001$), настоящая беременность для них чаще заканчивалась преждевременными родами (18,5% против 3,1%, $p < 0,001$).

При сравнении антропометрических характеристик и состояния здоровья у детей, рожденных женщинами основной и контрольной групп были выявлены следующие достоверные отличия. Дети от матерей с ВИЧ-инфекцией по сравнению с группой контроля имели достоверно более низкую массу тела ($3108,43 \pm 355,54$ гр. и $3472 \pm 475,92$ гр., $p < 0,001$), и длину тела ($49,54 \pm 1,63$ см. против $50,76 \pm 1,21$ см., $p < 0,05$) при рождении. Расчет данных показателей производился с учетом детей рожденных с задержкой роста плода, которых в основной группе было 18%, в группе контроля 6,7%

($p < 0,001$), что соответствует современным представлениям о том, что ВИЧ-инфицирование нередко является причиной задержки роста и развития плода (Агзамова Ш.А., 2014), без учета детей, рожденных преждевременно. Оценка по шкале Апгар на 1 минуте у детей в основной группе была достоверно меньше, чем в группе контроля (7 против 9 баллов, $p \leq 0,05$), на 5 минуте она достоверно не различалась ($p > 0,05$).

При оценке репликативной активности вируса с количественной его характеристикой, у большинства женщин с ВИЧ-инфекцией (73,9%) зарегистрирован высокий уровень вирусной нагрузки более 1000 копий/мкл, являющийся одним из наиболее значимых факторов перинатального инфицирования (Shapiro R., 2010, Clare E., 2011). Об аналогичной тенденции свидетельствует и снижение показателей уровня $CD4^+$ -лейкоцитов до 350 клеток/мкл крови у 50,7% пациенток.

Так как главной целью дородового наблюдения ВИЧ-инфицированных беременных является своевременное назначение специфической профилактики, нами была произведена оценка этого факта. Среди обследованных женщин в положенный срок препараты антиретровирусной терапии получили 85,1%. Наиболее часто в 72,5% использовалась комбинация комбивира (ламивудин+зидовудин – Zidovudinum+Lamivudinum) и калетры (лопинавир+ритонавир – Lopinavirum+Ritonavirum), это было обусловлено имеющимися рекомендациями по профилактике вертикального пути передачи ВИЧ-инфекции (Еременко Н. Н., 2014).

Для уточнения особенностей гестационного периода и родов в зависимости от статуса ВИЧ-инфекции у беременных с данной патологией, мы провели сравнительную оценку внутри основной группы. У беременных со 2-й стадией ВИЧ-инфекции достоверно чаще встречалась анемия – 57,1% против 32,6% при 3-й стадии ($p \leq 0,05$), и против 19,2% при 4-й стадии ($p \leq 0,05$), преждевременные роды, так же преобладали (42,9% против 19,57% при 3-й стадии, $p \leq 0,05$). Для 3-й стадии ВИЧ-инфекции была характерна высокая частота лейкопении – 26,1% по сравнению с 7,1% при 2-й стадии ($p \leq 0,05$) и 0% при 4-й стадии ($p \leq 0,05$).

У женщин с 4-й стадией ВИЧ-инфекции достоверно чаще по сравнению с 3 стадией беременность осложнялась гестационной артериальной гипертензией (15,4%

против 2,2%, $p \leq 0,05$), задержкой роста плода (46,2 % против 17,4%, $p \leq 0,05$), слабостью родовой деятельности (15,4% против 4,6%, $p \leq 0,05$). Наши данные положительно соотносятся с данными других авторов о частоте осложнений беременности и родов, в зависимости от течения ВИЧ-инфекции, обусловленного стадией, вирусной нагрузкой, количеством CD4⁺-лейкоцитов у беременных пациенток (Афанасьева, Е.С., 2002; Белякова Н.А., 2011; Варапетова Н.В., 2011; Кузова Е.Е., 2014).

Различий в оценке антропометрических показателей и состояния здоровья детей, рождённых пациентками с разными стадиями, не выявлено.

Анализ групп, в зависимости от вирусной нагрузки и количества CD4⁺-лейкоцитов показал, что у ВИЧ-инфицированных беременных с количеством CD4⁺-лейкоцитов ниже 350 клеток/мкл крови чаще по сравнению с группой количество CD4⁺-лейкоцитов в которой было больше 350 клеток/мкл крови наблюдались тромбоцитопения (29,7% против 8,33%, $p < 0,001$) и лейкоцитопения (10,8% против 1,39%, $p \leq 0,05$). При уровне вирусной нагрузки более 1000 копий/мкл по сравнению с группой в которой вирусная нагрузка была меньше 1000 копий/мкл беременность чаще заканчивалась преждевременными родами (57,9% против 35,19%, $p \leq 0,05$). Других особенностей гестационного периода и родов в зависимости от статуса ВИЧ-инфекции у беременных с данной патологией выявлено не было.

Учитывая высокий процент преждевременных родов у беременных с ВИЧ-инфекцией, нами были установлены факторы, влияющие на их развитие. По нашим данным, основными факторами риска развития преждевременных родов являлись: давность инфицирования – менее 1 года, 4 стадия ВИЧ-инфекции, начало профилактических мероприятий после 23 нед гестации, задержка роста плода в 33-34 нед, отношение шансов каждого из них приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Факторы риска преждевременных родов у беременных с ВИЧ-инфекцией

Фактор	ОШ	95% ДИ
Давность инфицирования до 1 года	2,6	(1,04; 6,49)
4 стадия ВИЧ-инфекции	2,67	(1,08; 6,60)
Срок начала химиопрофилактики после 23 нед	5,12	(2,37; 11,02)
Выявление ЗРП при сроке 33-34 нед по УЗИ	16,84	(5,46; 51,93)

Течение ВИЧ-инфекции нередко сопряжено с присоединением оппортунистических заболеваний (Бодня Е.И., 2014). При определении антител к оппортунистическим инфекциям более чем у 90% женщин основной группы был выявлен IgG к цитомегаловирусной инфекции, что превышает средние показатели, как для популяции, так и для возрастной группы в т.ч. и для беременных (Никонов А.П., 2013, Rahbar A., 2013). У 52,1% пациенток встречались IgG к вирусу простого герпеса, что сопоставимо с данными других исследователей (Дорохова Л.Н., 2011). У 35,6% женщин были обнаружены антитела к вирусному гепатиту С, что в несколько раз превышает аналогичные показатели у беременных женщин на территории России (2,7-5,1%) (Ковалева Т.А., 2012).

Мы проанализировали особенности течения беременности и родов у женщин с ВИЧ-инфекцией в моноварианте и в сочетании с вирусным гепатитом С (ВГС), как одного из наиболее частых и тяжелых микс-инфекций. Нами выявлено, что сочетание вирусного гепатита С и ВИЧ-инфекции негативно сказывается на иммунном статусе беременных, достоверно снижая эффективность от антиретровирусной терапии, проявляющееся в более низких (<350 клеток/мкл крови) показателях CD4⁺-лейкоцитов на фоне проводимой химиопрофилактики (50% против 23,4%, $p < 0,001$), а так же достоверно чаще беременность в данной группе заканчивается преждевременными родами (38,5% против 22,6%, $p \leq 0,05$). Вместе с тем, достоверных различий в состоянии детей, рожденных в основной и контрольной группе, получено не было ($p > 0,05$).

Важную роль в регуляции уровня трансплацентарного обмена, а соответственно, в росте и развитии плода играют гемодинамические процессы в маточно-плацентарном бассейне (Салахова, Л.М., 2014). При сравнении фето- и маточно- плацентарного кровотока в основной и группе контроля в сроке 21-24 нед беременности выявлено, что скорость кровотока в артерии пуповины ($1,21 \pm 0,12$ см/с против $3,68 \pm 0,16$ см/с, $p \leq 0,05$), левой маточной артерии ($0,84 \pm 0,22$ см/с против $1,93 \pm 0,14$ см/с, $p \leq 0,05$), правой маточной артерии ($0,81 \pm 0,19$ см/с против $1,93 \pm 0,25$ см/с, $p \leq 0,05$) у ВИЧ-инфицированных пациенток была достоверно ниже, чем в контрольной группе. В 28-32 нед скорость кровотока в артерии пуповины у женщин основной

группы в левой и правой маточных артериях так же была достоверно меньше, чем в группе контроля ($1,07 \pm 0,19 \text{ см/с}$ против $2,86 \pm 0,28 \text{ см/с}$, $p \leq 0,05$), ($0,86 \pm 0,12 \text{ см/с}$ против $1,85 \pm 0,16 \text{ см/с}$, $p \leq 0,05$), ($0,83 \pm 0,19 \text{ см/с}$ против $1,87 \pm 0,20 \text{ см/с}$, $p \leq 0,05$). В 33-34 нед беременности все исследуемые показатели фето- и маточно-плацентарного кровотока в основной группе были также достоверно ниже, чем в группе контроля: скорость кровотока в артерии пуповины ($1,13 \pm 0,91 \text{ см/с}$ против $2,49 \pm 0,21 \text{ см/с}$, $p \leq 0,05$), левой маточной артерии ($0,95 \pm 0,14 \text{ см/с}$ против $1,71 \pm 0,30 \text{ см/с}$, $p \leq 0,05$) правой маточной артерии ($0,82 \pm 0,16 \text{ см/с}$ против $1,71 \pm 0,20 \text{ см/с}$, $p \leq 0,05$). Скорость кровотока в средне мозговой артерии между основной и контрольной группами в сроке 21-24, 28-32 и 33-34 нед достоверно не различалась ($p > 0,05$).

Сравнение показателей центральной гемодинамики в основной и контрольной группе выявило ряд достоверных различий (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели центральной гемодинамики в основной и контрольной группах

Показатель		Срок беременности		
		21-24 нед	28-32 нед	33-34 нед
СИ, л/мин/м ²	Основная группа	$2,91 \pm 0,63^*$	$2,80 \pm 0,59^*$	$3,43 \pm 0,64$
	Контрольная группа	$3,37 \pm 0,62^*$	$3,30 \pm 0,61^*$	$3,38 \pm 0,63$
ОПСС, дин \times с \times см ⁻⁵	Основная группа	$1244,19 \pm 378,89^*$	$1188,36 \pm 384,19$	$1187,7 \pm 381,64$
	Контрольная группа	$1191,18 \pm 285,05^*$	$1180,32 \pm 247,22$	$1181,55 \pm 245,13$
МО, л/мин	Основная группа	$5,25 \pm 1,29^*$	$5,00 \pm 1,28^*$	$6,33 \pm 1,34$
	Контрольная группа	$5,92 \pm 1,00^*$	$5,83 \pm 1,01^*$	$6,02 \pm 1,15$
УО, мл	Основная группа	$64,45 \pm 12,89$	$66,25 \pm 12,88$	$76,22 \pm 13,33^*$
	Контрольная группа	$70,69 \pm 11,61$	$69,70 \pm 11,98$	$72,60 \pm 10,34^*$

* статистически значимое различие между показателями ($p \leq 0,05$)

Сердечный индекс (СИ) женщин основной группы в 21-24 нед и 28-32 нед был достоверно ниже показателей пациенток группы контроля, ($p \leq 0,05$), при этом в обеих группах СИ становится ниже к 28-32 нед и повышался к 33-34 нед беременности, но различия между группами становятся статистически не значимыми, $p > 0,05$.

Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) ВИЧ-инфицированных женщин только в сроке 21-24 нед было достоверно выше, чем в группе контроля, ($p \leq 0,05$), к 28-32 нед беременности ОПСС снижается в обеих группах, а затем в основной группе повышается, а в группе контроля продолжает

незначительно снижаться, но в обоих сроках различия между группами статистически не значимы, $p > 0,05$.

Минутный объем (МО) у ВИЧ-инфицированных женщин в 21-24 нед беременности был достоверно ниже, чем в контрольной группе, ($p \leq 0,05$). К 28-32 нед беременности МО, так же, как и СИ в основной и контрольной группе снижается, при этом в группе ВИЧ-инфицированных он остается достоверно ниже, чем в группе контроля, ($p \leq 0,05$), а 33-34 нед наблюдается его существенный рост в обеих группах и различия между ними перестают быть достоверными, ($p > 0,05$).

У женщин основной группы имеется выраженная тенденция к нарастанию ударного объема (УО) с увеличением срока беременности, в отличие от группы контроля в которой в 28-32 нед УО снижается, а затем повышается к 33-34 нед. УО в группе ВИЧ-инфицированных в 33-34 нед гестации становится достоверно выше, чем в группе контроля, $p \leq 0,05$.

С целью выявления особенностей показателей центральной гемодинамики, фето- и маточно-плацентарного кровотока у ВИЧ-инфицированных в сроке 21-24, 28-32 и 33-34 нед в зависимости от иммунного статуса пациенток мы проанализировали взаимосвязи стадии ВИЧ-инфекции, количества $CD4^+$ -лейкоцитов, уровня вирусной нагрузки и наличие ко-инфекции вирусным гепатитом С со скоростью кровотока в маточных артериях, артерии пуповины, средней мозговой артерии плода, а так же с сердечным индексом, минутным объемом, ударным объемом и общим периферическим сосудистым сопротивлением матери.

При анализе величины кровотока в артерии пуповины в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции в сроке 21-24, 28-32 и 33-34 нед достоверных различий нами не выявлено ($p > 0,05$).

Скорость кровотока в левой маточной артерии в 21-24 нед беременности была достоверно меньше при 3 стадии ВИЧ-инфекции, чем при 4 стадии ВИЧ-инфекции ($0,81 \pm 0,16$ см/с против $1,42 \pm 0,20$ см/с, $p \leq 0,05$). К 28-32 нед различия между показателями сгладились и уже не были достоверными ($p > 0,05$).

Скорость кровотока в правой маточной артерии во всех трёх группах была сопоставимой при всех сроках исследования ($p > 0,05$).

Кровоток в средней мозговой артерии плода в сроке 28-32 нед и 33-34 нед у женщин с 4-й стадией ВИЧ был достоверно больше, чем при 3 стадии ВИЧ-инфекции ($1,5\pm 0,22$ см/с против $1,5\pm 0,22$ см/с, $p\leq 0,05$) и ($1,61\pm 0,24$ см/с против $2,15\pm 0,20$ см/с, $p\leq 0,05$) соответственно.

Оценка показателей центральной гемодинамики в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции продемонстрировала отсутствие достоверных различий ($p>0,05$). Влияния уровня вирусной нагрузки на центральную гемодинамику, фето- и маточно-плацентарный кровоток в системе «мать-плацента-плод» не установлено ($p>0,05$). Достоверных различий в показателях центральной гемодинамики и гемодинамики основных сосудов фето-плацентарного и маточного кровотока в зависимости от уровня CD4⁺-лейкоцитов также выявлено не было ($p>0,05$). Так же не было отмечено влияния на данные показатели сопутствующего вирусного гепатита С ($p>0,05$).

При исследовании влияния срока начала химиотерапии на центральную гемодинамику, фето- и маточно-плацентарный кровоток было выявлено наличие различий только в скорости кровотока в левой маточной артерии на 28-32 нед беременности. У пациенток, получавших антиретровирусную терапию с 28 нед, данный показатель оказался достоверно выше, чем у получавших ее с 23 нед ($1,21\pm 0,41$ см/с против $2,14\pm 0,44$ см/с, $p\leq 0,05$), при этом показатели центральной гемодинамики были сопоставимы в обеих группах. Учитывая, что повышение скорости кровотока наблюдается только в левой маточной артерии при сроке беременности 28-32 нед на фоне назначения антиретровирусной терапии с 23 нед беременности данный факт не может отражать в целом негативного влияния срока назначения химиопрофилактики на состояние фето- и маточно-плацентарного кровотока.

При оценке характера зависимостей между показателями центральной гемодинамики, фето- и маточно-плацентарным кровотоком и сроком гестации на момент родов у беременных с ВИЧ-инфекцией, достоверных взаимосвязей выявить не удалось ($p>0,05$).

Важной гемодинамической характеристикой, определяющей особенности беременности, считается тип гемодинамики. В зависимости от типов гемодинамики

все исследуемые женщины были разделены нами на 3 группы – с гипо-, эу- и гиперкинетическим типом. В 21-24 нед беременности женщин с гипокинетическим типом кровообращения в группе ВИЧ-инфицированных было – 6,9%, с эукинетическим и гиперкинетическим – 90,4% и 2,7% соответственно. В сроке 28-32 нед увеличилось количество беременных с гипокинетическим типом до 8,2%. Количество с гиперкинетическим типом гемодинамики было сопоставимо с более ранними сроками – 2,7%. Женщин с эукинетическим типом гемодинамики было – 89%. При исследовании в 33-34 нед у подавляющего большинства женщин с ВИЧ-инфекцией регистрировался эукинетический тип гемодинамики – 87%, количество беременных с гипокинетическим типом возросло до 10,3%, а с гиперкинетическим типом осталось неизменным 2,7%.

Анализ зависимости типов гемодинамики у беременных с ВИЧ-инфекцией в сроках 21-24, 28-32 и 33-34 нед от стадии заболевания, количество CD4⁺-лейкоцитов, уровень вирусной нагрузки, наличия сопутствующего гепатита С, срока начала химиопрофилактики, срока родов выявил только, что при гипокенетическом типе гемодинамики достоверно чаще встречалась 4 стадия ВИЧ-инфекции, $p < 0,001$.

Для исследования влияния показателей фето-плацентарного и маточного кровотока и центральной гемодинамики в разные сроки гестации на особенности развития плода – его антропометрические показатели, рН крови плода и оценку по шкале Апгар – мы рассчитали коэффициент корреляции r_{xy} в зависимости от срока гестации. В результате исследования обнаруженная только взаимосвязь умеренная отрицательная корреляция между скоростью кровотока в средней мозговой артерии плода и его массой в 21-24 нед = -0,36, 28-32 нед = -0,37 в 33-34 нед = -0,35. Другие связи оказались не значимыми. Что касается показателей центральной гемодинамики единственной связью средней силы оказалась обратная взаимосвязь ударного объема в 33-34 нед гестации с оценкой по шкале Апгар на 5 минуте (-0,31).

Учитывая что, корреляционный анализ выявил наличие единичных связей слабой силы между показателями центральной гемодинамики, фето- и маточно-плацентарным кровотоком с течением и исходами беременности у инфицированных женщин мы провели оценку чувствительности и специфичности данных показателей

в прогнозировании осложнений гестации и родов при помощи процедуры ROC-анализа посредством которого, была оценена прогностическая значимость отдельных показателей центральной гемодинамики, фето- и маточно-плацентарного кровотока, а затем произведено объединение значимых предикторов в пределах общей регрессионной модели при помощи нелинейного регрессионного анализа с последующим построением ROC-кривых.

В таблице 5 представлен уровень прогностической значимости регрессионных моделей для исследуемых осложнений беременности и родов для матери и плода у женщин с ВИЧ-инфекцией при сроке 21-27 нед.

Таблица 5 – Прогностическая значимость регрессионных моделей в сроке 21-27 нед беременности у ВИЧ-инфицированных

	Анемия	Гестационная артериальная гипертензия	Преждевременные роды	ЗРП плода	Умеренная, легкая асфиксия	Патология, требующая дальнейшего лечения ребенка
Показатели регрессионных моделей	СИ, СрАД, ЛМА, ПМА	СИ, СрАД, ЛМА, ПМА, АП, СМА	СИ, СрАД, ЛМА, ПМА, АП, СМА	УО, СМА, АП, ЛМА	СИ, СрАД, ЛМА, ПМА, АП, СМА	ЛМА, ПМА, АП, СМА
AUC	0,73	0,87	0,94	0,92	0,867	0,742
Se	58,82	91,89	92,86	80	93,02	91,89
Sp	77,36	84,62	84,62	91	83,33	50
Accuracy	53%	84,62%	90,15%	71%	88,89%	68,73%
p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Наибольшая прогностическая мощность отмечена у модели, созданной для прогнозирования преждевременных родов. Предложенная модель имеет большую клиническую значимость, поскольку высокая распространённость преждевременных родов у ВИЧ-инфицированных женщин обуславливает и дальнейшие проблемы со здоровьем у будущего ребенка.

Высокую чувствительность, специфичность, а также прогностическую мощность имеет модель, полученная у умеренной, легкой асфиксии, что говорит о значимости используемых предикторов в развитии данного осложнения.

Влияние показателей гемодинамики на прогнозирование гестационной артериальной гипертензии беременных обусловлено тем, что принимаемые в расчёт показатели являются непосредственными патогенетическими факторами формирования исследуемого состояния.

В таблице 6 представлен уровень прогностической значимости регрессионных моделей для исследуемых осложнений беременности и родов для матери и плода у женщин с ВИЧ-инфекцией при сроке 28-34 нед.

Таблица 6 – Прогностическая значимость регрессионных моделей в сроке 28-34 нед беременности у ВИЧ-инфицированных

	ЗРП плода	Преждевременные роды	Преждевременное излитие вод	Умеренная, легкая асфиксия	Патология, требующая дальнейшего лечения ребенка
Показатели регрессионных моделей	УО, СМА, АП, ЛМА, ПМА	УО, СрАД, ЛМА, ПМА, АП, СМА	СИ, СрАД, АП, СМА	ОПСС, СрАД, ЛМА, ПМА, АП, СМА.	ЛМА, ПМА, АП, СМА
AUC	0,94	0,98	0,82	0,95	0,76
Se	90,91	98,08	81,08	91,89	88,06
Sp	91,1	90	69,23	88,46	67,09
Accuracy	82%	92%	72,4%	89,14%	77,56%
p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

В результате нелинейного регрессионного анализа в сроке беременности 28-34 нед нами установлено, что модели по развитию умеренной, легкой асфиксии и преждевременных родов увеличивают свою прогностическую мощь со сроком беременности, что повышает их ценность для практикующего врача.

Развитие задержки плода, безусловно, связано с нарушениями гемодинамики, поскольку недополучение ребенком необходимых веществ с кровотоком влияет на все характеристики роста и развития (Богадельников И. В., 2014). Модель по развитию задержки роста плода в сроке 21-27 нед беременности не была состоятельной, а в сроке 28-34 нед беременности имеет достаточно высокую прогностическую мощь, что делает возможным ее использование для прогноза развития данного осложнения.

В результате исследования нами установлен, что на основании показателей гемодинамики во втором и третьем триместрах с высокой прогностической точностью

можно предполагать развитие осложнений беременности родов для матери и плода. В сроке 21-27 нед беременности в отношении развития таких осложнений как анемия, гестационная артериальная гипертензия, преждевременные роды, задержка роста плода, асфиксия плода, развитие перинатальной патологии требующей дальнейшего лечения ребенка, а в сроке беременности 28-32 нед в отношении развития таких осложнений родов как задержка развития плода, преждевременные роды, преждевременное излитие околоплодных вод, асфиксия плода, развитие перинатальной патологии требующей дальнейшего лечения ребенка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Беременные с ВИЧ-инфекцией чаще находятся в возрастной группе от 26 до 30 лет, проживают в районах области, имеют среднее образование, искусственные аборты в анамнезе, являются первородящими, настоящая беременность у них чаще заканчивалась преждевременными родами, дети имели более низкие масса-ростовые показатели при рождении, по сравнению с группой контроля.

2. У женщин со 2-й стадией ВИЧ-инфекции в отличие от 3 стадии заболевания характерно более частое развитие преждевременных родов, анемии; у женщин с 3-й стадией ВИЧ-инфекции лейкопении, в отличие от 2 и 4 стадии заболевания, при 4-й стадии ВИЧ-инфекции в отличие от 3 стадии заболевания – гестационной артериальной гипертензии и задержки роста плода, слабости родовой деятельности. У ВИЧ-инфицированных беременных с количеством CD4⁺-лейкоцитов ниже 350 клеток/мкл чаще встречаются тромбоцитопения и лейкоцитопения, а при вирусной нагрузке более 1000 копий/мкл беременность чаще заканчивается преждевременными родами.

3. Факторами риска преждевременных родов у ВИЧ-инфицированных женщин являются давность инфицирования менее 1 года (ОШ=2,63, 95% ДИ 1,04-6,49), 4 стадия ВИЧ-инфекции (ОШ=2,67, 95%ДИ 1,08-6,60), начало профилактических мероприятий после 23 нед гестации (ОШ=5,12, 95% ДИ 2,37-11,02), маловодие (ОШ=29,09, 95% ДИ 3,37-158,8), ЗРП (ОШ=16,84, 95% ДИ 5,46-51,93).

4. Сочетание вирусного гепатита С и ВИЧ-инфекции негативно сказывается на иммунном статусе беременных, достоверно снижая эффективность антиретровирусной терапии, которое проявляется в низком приросте количества CD4⁺-лейкоцитов на фоне проводимого лечения, а также достоверно повышает частоту преждевременных родов (38,5% против 22,6% у женщин с моноинфекцией).

5. Исследование показателей центральной гемодинамики, фето-плацентарного и маточного кровотока у ВИЧ-инфицированных беременных женщин выявило достоверное снижение скорости кровотока в артерии пуповины, обеих маточных артериях в сроках 21-24, 28-32 и 33-34 нед гестации, снижение сердечного индекса и минутного объема в сроках 21-24 и 28-32 нед гестации, повышение общего периферического сопротивления сосудов в 21-24 нед, и ударного объема в 33-34 нед беременности и позволило установить обратную зависимость между скоростью кровотока в средней мозговой артерии и массой плода в сроке беременности 21-24, 28-32 и 33-34 нед, а так же с ударным объемом в 33-34 нед гестации и оценкой по шкале Апгар на 5 минуте. Гипокинетический тип гемодинамики чаще встречался у пациенток с 4 стадией ВИЧ-инфекции.

6. Оценка гемодинамических показателей в сроке 21-27 нед у ВИЧ-инфицированных беременных позволяет построить прогностические модели риска развития анемии беременных (AUC=0,73), гестационной артериальной гипертензии (AUC=0,87), преждевременных родов (AUC=0,94), задержки роста плода (AUC=0,92), рождения новорожденного в состоянии легкой и умеренной асфиксии (AUC=0,87), с перинатальной патологией, требующей дальнейшего лечения (AUC=0,7), а в сроке 28-34 нед – задержки роста плода (AUC=0,94), преждевременных родов (AUC=0,98), преждевременного излития околоплодных вод (AUC=0,82), рождение ребенка в состоянии легкой и умеренной асфиксии (AUC=0,95), с перинатальной патологией, требующей дальнейшего лечения (AUC=0,76).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачам женской консультации следует учитывать следующие факторы риска преждевременных родов у ВИЧ-инфицированных женщин: давность инфицирования менее 1 года, 4 стадия ВИЧ-инфекции, сопутствующий вирусный гепатит С, начало антиретровирусной терапии после 23 нед гестации, маловодие, задержку роста плода.

2. Беременным с ВИЧ-инфекцией в условиях СПИД Центра необходимо назначать антиретровирусную терапию не позднее 23 нед, что позволяет снизить вероятность преждевременных родов.

3. В стандарт ведения беременных с ВИЧ-инфекцией необходимо включить эхокардиографию центральной гемодинамики совместно с доплерографическим исследованием фето- и маточно-плацентарного кровотока два раза за беременность в сроке 21-27 нед и 28-34 нед.

4. Врачам женских консультаций с целью предотвращения риска возникновения осложнений беременности, родов у женщин с ВИЧ-инфекцией и их детей таких как: анемия беременных, гестационная артериальная гипертензия, преждевременное излитие вод, преждевременные роды, задержка роста плода, рождение новорожденного в состоянии легкой и умеренной асфиксии, перинатальной патологии, требующей дальнейшего лечения, стоит учитывать и использовать для прогноза такие показатели центральной гемодинамики (ударный объем, минутный объем, сердечный индекс, общее периферическое сосудистое сопротивление); фето- и маточно-плацентарного кровотока (скорость кровотока в правой маточной артерии, левой маточной артерии, средней мозговой артерии, артерии пуповины).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Статьи в журналах, включенных в Перечень изданий, рекомендованных ВАК
Министерства образования и науки Российской Федерации**

1. Штейман, А. А. К вопросу о влиянии ВИЧ-инфекции на состояние центральной гемодинамики, фето- и маточно-плацентарного кровотока беременной женщины // А. А. Штейман, М. Б. Охупкин, Ю. В. Ершова, М. А. Григорьева // Справочник врача общей практики. – 2015. – №5-6. – С.71-78.

2. Штейман, А. А. Прогнозирование риска преждевременных родов у ВИЧ-инфицированных / А. А. Штейман, М. Б. Охапкин, Ю. В. Ершова // Казанский медицинский журнал. – 2015. – №02, Т96. – С. 182-186.

3. Штейман, А. А. Особенности гемодинамики у ВИЧ-инфицированных беременных женщин / А. А. Штейман, М. Б. Охапкин // Терапевт. – 2015. – №10. – С. 68-76.

4. Штейман, А. А. Медико-социальный портрет ВИЧ-инфицированных женщин / А. А. Штейман // Успехи современной науки. – 2016, №4, Т1 – С. 131-134.

Публикации в журналах, сборниках, материалах конференций и тезисы докладов

1. Штейман, А. А. Исходы родов у женщин с ВИЧ-инфекцией/ А. А. Штейман // Сборник научных работ студентов и молодых ученых Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 65-летию СНО ЯГМА. – Ярославль, 2011. – С 142.

2. Штейман, А. А. Основные факторы, определяющие риск вертикальной передачи ВИЧ-инфекции / А. А. Штейман // Сборник материалов Международной научно-практической конференции "Дети и ВИЧ-инфекция". – Санкт-Петербург, 2011 – С. 307.

3. Штейман, А. А. Влияние ко-инфекции ВИЧ и гепатита С на течение беременности и родов / А. А. Штейман // Сборника научных трудов кафедры акушерства и гинекологии "Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии", посвященному 25-летию юбилею. Красноярск, 2015. – С. 159-162.

4. Штейман, А. А. Особенности течения беременности, родов и состояния здоровья детей у ВИЧ-инфицированных матерей / А. А. Штейман // Сборник статей «Научная дискуссия: вопросы медицины», Москва, – 2016. – С. 47-51.