

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования

«ЯРОСЛАВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Штейман Анастасия Андреевна

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

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
профессор Охапкин М.Б.

Ярославль, 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

	стр.
Условные обозначения и сокращения.....	3
Введение.....	4
Глава 1. Особенности ведения ВИЧ-инфицированных беременных женщин.....	9
1.1. ВИЧ-инфекция: современные масштабы проблемы.....	9
1.2. ВИЧ-инфекция у беременных женщин.....	12
1.3. Особенности гемодинамики у беременных женщин.....	28
Глава 2. Клиническая характеристика наблюдений и методы исследования	32
2.1. Клиническая характеристика наблюдений.....	33
2.2. Методы исследования.....	38
2.2.1. Клинические методы обследования.....	38
2.2.1.1. Клинические методы обследования беременных.....	38
2.2.1.2. Клинические методы обследования новорождённых.....	39
2.2.2. Лабораторные методы исследования.....	39
2.2.3. Ультразвуковые методы исследования.....	40
2.3. Статистические методы исследования.....	42
Глава 3. Характеристика течения беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин.....	46
3.1. Особенности клинического анамнеза ВИЧ-инфицированных беременных женщин, возможности дифференциального подхода к их ведению.....	46
3.2. Анализ течения беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин.....	61
3.3. Влияние комбинированного инфицирования ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С на течение беременности и родов.....	70
Глава 4. Особенности центральной гемодинамики, фето-плацентарного и маточного кровотока у ВИЧ-инфицированных беременных женщин.....	77
Глава 5. Оценка возможности прогностического моделирования неблагоприятных исходов беременности и родов для матери и плода у женщин с ВИЧ-инфекцией.....	103
Обсуждение полученных результатов.....	116
Выводы.....	136
Практические рекомендации.....	138
Список литературы.....	139

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АП – артерия пуповины

АРВТ – антиретровирусная терапия

ВААРТ – высокоактивная антиретровирусная терапия

ВГС – вирусный гепатит С

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ЗРП – задержка развития плода

КТГ – кардиотокография плода

ЛМА – левая маточная артерия

МО – минутный объём

ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов

ПМА – правая мозговая артерия

СИ – сердечный индекс

СМА – средняя мозговая артерия

СПИД – синдром приобретённого иммунодефицита

УЗИ – ультразвуковое исследование

УО – ударный объём

ЦГД – центральная гемодинамика

AUC – площадь под кривой

АС – точка отсечения

Se – чувствительность

Sp – специфичность

LR+ – положительное отношение правдоподобия

LR- – отрицательное отношение правдоподобия

PV+ – положительная прогностическая ценность

PV- – отрицательная прогностическая ценность

Ассигасу – прогностическая мощность модели

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации, из-за сохраняющейся высокой заболеваемости, особенно у лиц репродуктивного возраста, тяжёлых экономических и демографических последствий, проблема ВИЧ-инфекции относится к числу приоритетных [76]. Серьёзную тревогу вызывает эпидемиологический подъём заболеваемости среди ВИЧ-инфицированных женщин (феминизация эпидемии), которые составляют 44% [111]. Многим из них предстоит материнство, а наличие ВИЧ-инфекции у беременных является значительной угрозой для здоровья будущих поколений [60].

Проблема ВИЧ-инфекции у беременных, ее влияния на перинатальные исходы становится с каждым годом все более актуальной. В настоящее время уже стало ясно, что ВИЧ-инфицирование матери не является единственным условием инфицирования плода. Для дальнейшего распространения инфекции вирусу требуется целый комплекс условий не до конца изученных до настоящего момента.

Сердечно-сосудистая система является основой жизнедеятельности всех сложных организмов. Особенности ее функционирования, объем циркулирующей крови, сердечный выброс оказывает существенное влияние на течение и исходы беременности, и могут быть основой для их точного прогноза. В частности, определяя кровоснабжение матки и тем самым состояние плода, сердечный выброс матери, возможно, влияет и на его иммунные реакции. С другой стороны, кровоснабжение иммунокомпетентных органов также вероятно связано с особенностями иммунных реакций матери, определяющих течение заболевания и частоту вертикальной передачи инфекции. Кроме того, не исследовано должным образом влияние особенностей ВИЧ-инфекции на состояние сердечно-сосудистой системы, определяющей долгосрочный прогноз продолжительности и качества жизни человека.

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.

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 фетоплацентарного 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.

Апробация диссертации

1. Заседание Ярославского научно-практического общества акушеров-гинекологов (Ярославль, 2014).
2. Международная научно-практическая конференции "Дети и ВИЧ-инфекция" Санкт-Петербург, 2011 год

Публикации

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

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 161 странице машинописного текста и содержит: введение, обзор литературы, главу «Материалы и методы», три главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов,

выводы и практические рекомендации. Библиографический список включает 128 отечественных и 75 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 43 таблицами и 10 рисунками.

ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

1.1 ВИЧ-инфекция: современные масштабы проблемы

ВИЧ-инфекция является одной из актуальных проблем человечества в связи с неуправляемым ростом заболеваемости и трудностями лечения уязвимых групп населения [16, 143, 145, 160]. Ежегодно регистрируются в мире до 2,7 млн новых случаев ВИЧ-инфекции (всего в мире насчитывается около 40 млн ВИЧ-инфицированных), в России выявляется 60-65 тыс [65, 199].

История ВИЧ-инфекции насчитывает уже более не одно десятилетие. Предположительно первые случаи СПИДа у человека относятся к 50-м годам 20-го века. Заболевание возникло в Центральной Африке, а затем распространилось на территории Европы и США.

В 1981 г. Д. Френсис выявил связь между возникновением иммунодефицита с высокой частотой оппортунистических инфекций и саркомой Капоши у мужчин-гомосексуалистов [137].

В мае 1984 г. группа американских исследователей из Национального института рака (National Cancer Institute, NCI), возглавляемая Робертом Галло (Robert Charles Gallo), сообщила о выделении из лимфоцитов 26 из 72 обследованных больных в стадии СПИДа и 18 из 21 больного в стадии пре-СПИДа вируса, который тогда называли HTLV-III (human T-lymphotropic virus, HTLV). Были обнаружены антитела к вирусу и показано его цитопатическое действие на популяции лимфоцитов. Ни у кого из 115 здоровых гетеросексуальных индивидов контрольной группы его обнаружить не удалось. Поэтому исследователи выдвинули предположение, что вирус может вызывать синдром приобретенного иммунного дефицита (СПИД). Так как работа Р. Галло и его коллег подтвердила опубликованные год назад аналогичные результаты, полученные французскими учеными из Института Пастера (Institut Pasteur) под руководством Люка Монтанье (Luc Antoine Montagnier), то роль этого вируса в развитии СПИДа стала считаться

доказанной. Его первоначальное название было упразднено и предложено новое – вирус иммунодефицита человека, ВИЧ-инфекция (human immunodeficiency virus, HIV) [108].

Ретроспективные исследования позволяют полагать, что в США впервые СПИД стал регистрироваться в 1979 г., 1980 г. насчитывались уже десятки больных. Россия столкнулась с проблемой ВИЧ-инфекции впервые в 1985 году, когда был выявлен первый иностранный гражданин на территории СССР, а уже в 1989 г., в больницах Элисты, Волгограда и Нижнего Новгорода были заражены ВИЧ-инфекцией более 200 детей. Это послужило основанием для создания в стране сети специализированных медицинских учреждений (СПИД-центров) для профилактики и лечения ВИЧ-инфекции и СПИДа [78].

Люди, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), составляют особую группу пациентов с вторичными иммунодефицитами. ВИЧ-инфекция вызывает инфекционное заболевание, при котором первичное вирусное поражение иммунной системы приводит к развитию выраженного вторичного иммунодефицита [199, 202]. В организме больного формируется иммунная дисфункция, которая всегда обуславливает развитие различных инфекционных процессов, индуцируемых непатогенными для здорового человека микроорганизмами, а также других патологических состояний, приводящих, в конечном итоге, к летальному исходу. Ведущее иммунологическое проявление ВИЧ-инфекции – дезорганизация клеточного иммунитета с резким снижением хелперной функции, осуществляемой CD4⁺-лейкоцитами. Количество этих клеток в крови является одним из основных критериев определения клинической стадии ВИЧ-инфекции, прогноза развития заболевания [31].

В настоящее время в нашей стране принята и используется в отчетных формах классификация, предложенная в 1989 году В. И. Покровским и модифицированная (2006 г.) специалистами Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом [82].

Российская Федерация относится к странам, где эпидемическое распространение ВИЧ-инфекции продолжает прогрессировать [58]. С начала 2000-х гг. имеется тенденция к увеличению доли ВИЧ-инфицированных женщин на территории нашей страны, ассоциированная с активизацией гетеросексуального пути передачи заболевания [123].

Большая часть женщин, страдающих ВИЧ-инфекцией, находится в активном репродуктивном возрасте, в связи с чем отмечается увеличение распространённости патологии среди беременных женщин [107].

В России доля ВИЧ-инфицированных беременных женщин за последние 10 лет возросла в 2 раза [106]. В связи с этим ежегодно увеличивается количество детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, что влечет за собой проблему передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку [62, 135].

По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, в России ежегодно обследуют на ВИЧ-инфекцию около 22-25 млн. человек, из них от 2,5 до 4,8 млн. (11,4-19,2%) составляют беременные женщины.

До 1996 г. в Российской Федерации на 100 тыс. обследованных выявлялся менее чем один случай ВИЧ-инфекции у беременных (0,1-0,2), а к концу 2002 г. этот показатель достиг максимального значения – 119,2, в 2003-2008 годах он составлял 105,6-116,3 [99].

В Ярославской области по данным ГБУЗ ЯО Центр СПИД в 2011 году состояло 1649 ВИЧ-инфицированных из которых было 1035 (62%) мужчин и 614 (38%) женщин. В 2013 году было зарегистрировано уже 2009 ВИЧ-инфицированных, из которых – 1224 (60%) мужчины и 785 (40%) женщин 84% которых в возрасте от 18 до 40 лет.

Более детальный анализ распространенности ВИЧ-инфекции среди беременных женщин, проведённый на основе данных государственного статистического наблюдения, позволил выявить некоторые дополнительные особенности в развитии эпидемического процесса среди этой группы женщин.

1.2 ВИЧ-инфекция у беременных женщин

Первые случаи ВИЧ-инфекции у беременных женщин были выявлены в начале 90-х годов.

К концу 2001 года общее число зарегистрированных за этот период случаев ВИЧ-инфекции у беременных женщин достигло цифры 6090. Они были зарегистрированы в 84 субъектах Российской Федерации. В период 2002-2008 годов уже ежегодно выявлялось от 8748 до 14364 случаев ВИЧ-инфекции у беременных женщин на всей территории Российской Федерации.

В настоящее время распространенность ВИЧ-инфекции среди беременных женщин в 7 субъектах Российской Федерации превысила 1%, что свидетельствует о переходе этих регионов из локализованной в генерализованную стадию эпидемии ВИЧ-инфекции [24, 73].

В настоящее время отмечается неуклонное нарастание числа родов у ВИЧ-инфицированных женщин, прирост этого показателя составляет около 10% в год [154, 155].

Активное вовлечение женщин в эпидемию ВИЧ-инфекции сопряжено с увеличением гетеросексуального пути передачи. Если до 2006 года заражение ВИЧ-инфекцией половым путем отмечалось у 34% беременных, то в 2011 году – уже у 60% [90, 129].

Несмотря на активные мероприятия, проводимые с целью противодействия эпидемии ВИЧ-инфекции по оценкам Всемирной Организации Здравоохранения, Россия остается одной из самых неблагоприятных стран в отношении распространения ВИЧ-инфекции [82].

Частота передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку различна в разных странах мира. В развитых странах благодаря профилактическим мероприятиям удалось уменьшить частоту вертикальной передачи ВИЧ-инфекции до 2%. При отсутствии мероприятий по противодействию распространения ВИЧ-инфекции она в среднем составляет от 15 до 50% [8, 152, 161].

В России средний показатель перинатальной передачи ВИЧ-инфекции составляет 9,6%, однако в некоторых субъектах эти цифры в 1,6-4 раза выше [52]. Примечательно, что высокие цифры заболеваемости у детей наблюдаются и при полном охвате (до 100%) химиопрофилактикой пар мать-ребенок [24, 168].

Тенденция к осознанному материнству подчеркивает приоритетное значение проблемы профилактики перинатальной передачи ВИЧ-инфекции. К факторам риска перинатального заражения относят: социально-экономические; поведенческие (употребление психически активных веществ, курение, недостаточность питания); вирусные (вирусная нагрузка – стадия заболевания ВИЧ-инфекции более 10 000 копий/мл, высокий уровень РНК ВИЧ-инфекции во влагалище и цервикальной слизи, вирусный генотип – ВИЧ1, ВИЧ2); иммунный статус ($CD4^+$ -лейкоциты ≥ 350 клеток/мкл).

Передача ВИЧ-инфекции от матери к плоду возможна внутриутробно, во время родов, при грудном вскармливании [147].

В настоящее время уже стало ясно, что ВИЧ-инфицирование матери не является единственным условием инфицирования плода. Для дальнейшего распространения инфекции вирусу требуется целый комплекс условий не до конца изученных до настоящего момента, что обуславливает актуальность выявления факторов, влияющих на передачу ВИЧ-инфекции вертикальным путем [111].

К установленным относятся: количество вируса, с которым контактирует ребенок, продолжительность перинатального контакта, факторы, облегчающие передачу ВИЧ-инфекции от матери к ребенку, свойства вируса и восприимчивость ребенка к инфекции. В настоящее время разработаны клинические подходы и основные организационные мероприятия, позволяющие устранить некоторые известные и предполагаемые факторы риска, применение которых приводит к снижению вероятности передачи ВИЧ-инфекции от матери к плоду до 1-2% [56]. В частности, доказана эффективность вмешательств, снижающих вирусную

нагрузку матери или уменьшающих восприимчивость ребенка к инфекции, а также сокращающих длительность контакта с вирусом [8, 138].

Согласно данным И. М. Фазулзяновой, заболеваемость ВИЧ-инфекцией среди детей посредством вертикального пути передачи имеет тенденцию к умеренному снижению (1,3%) благодаря реализации комплекса профилактических мер (консультирование, химиопрофилактика, отказ от грудного вскармливания, кесарево сечение) [113].

В настоящее время рассматривают следующие пути антенатального инфицирования плода: трансплацентарный и контактный (через инфицирование амниотических вод или в момент родов) [51].

Перинатальная передача трансплацентарным путем составляет 35% (в ранние сроки беременности 6–8%), а в родах и при грудном вскармливании – 65%. По программе перинатальной профилактики ВИЧ-инфекции должным считается снижение риска передачи до $<0,1\%$ [16].

Основным путём внутриутробного заражения считается трансплацентарный. Чаще всего передача ВИЧ-инфекции плоду через плаценту происходит в последний месяц беременности. При дефектах плаценты вирус попадает непосредственно в кровотоки плода. Кроме того, проникновению ВИЧ-инфекции в организм будущего ребёнка способствуют и воспалительные процессы в плаценте (хориоамнионит, плацентит) [51].

Таким образом, плацента – модифицируемый фактор риска перинатальной передачи ВИЧ-инфекции, на который можно влиять через целенаправленное лечение оппортунистических инфекций во время подготовки ВИЧ-инфицированной женщины к беременности и в процессе гестации. При оценке морфофункционального состояния плаценты у ВИЧ-инфицированных беременных важно выявлять признаки РНК вирусной инфекции и верификацию ВИЧ-инфекции проводить с использованием иммуногистохимического маркера p24.

Непосредственно в родах передача ВИЧ-инфекции случается при попадании крови матери и секрета ее родовых путей на кожу и слизистые

оболочки плода. Длительный безводный промежуток увеличивает риск перинатальной трансмиссии ВИЧ-инфекции в 2 раза [51].

В стратегии применения АРВТ у беременных, родильниц и новорожденных необходимо учитывать клинико-морфологические проявления плацентарной недостаточности, как прогнозируемый фактор риска перинатальной передачи. Вместе с тем в дальнейшем изучении нуждаются механизмы влияния ВИЧ-инфекции на созревание плаценты, роль сопутствующих инфекционных процессов, условия нарушения проницаемости плацентарных барьеров и ряд других вопросов, связанных с причинами развития неврологической патологии у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, у которых перинатальное инфицирование не было подтверждено [26].

Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку осуществляется в 3 этапа и включает в себя многокомпонентный подход к ведению данной группы пациенток. Первым этапом является химиотерапия во время беременности [162, 163].

Антиретровирусная терапия (АРВТ) беременных женщин представляет собой уникальную комбинацию лечения матери и профилактики передачи ВИЧ-инфекции ребёнку. Когда ВИЧ-инфицированные женщины отвечают стандартным критериям начала лечения ВИЧ-инфекции, АРВТ используют как для терапевтических, так и профилактических целей. Если прямых показаний к началу лечения матери нет, АРВТ используют исключительно с целью профилактики передачи вируса от матери к ребенку.

С начала 1990х г.г. терапевтическая АРВТ у беременных женщин и новорожденных для предотвращения ПВМР стала эффективным и экономически эффективным способом достижения глобального контроля ВИЧ-инфекции. В странах со стабильной доступностью к АРВТ всеобщая профилактика во время беременности и родов резко снизила число случаев ВИЧ-инфекции у детей [91, 101].

Задачей химиопрофилактики является снижение «контагиозности» матери, а также накопление препаратов в крови у плода во время беременности с целью уменьшения вероятности его заражения во время перинатального периода [8].

Перед началом химиопрофилактики проводится консультирование беременной о целях назначения антиретровирусной терапии (АРВТ). Самыми важными задачами для врача при проведении консультирования является объяснение пациентке необходимости приёма АРВТ с целью снижения риска вертикального пути передачи. До беременной доводится информация о правилах приема препаратов и о риске резистентности при несоблюдении схемы лечения. По окончании беседы женщине предлагается подписать информированное добровольное согласие на проведение химиопрофилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку во время беременности, родов [12].

Назначение противовирусной терапии с целью профилактики вертикального пути передачи показано всем беременным с ВИЧ-инфекцией вне зависимости от стадии заболевания, уровня вирусной нагрузки и показателей CD4⁺-лейкоцитов [56].

Использование антиретровирусных препаратов возможно, как с целью лечения ВИЧ-инфекции, так и, или исключительно с целью профилактики.

Органогенез у плода заканчивается на 12 неделе, поэтому целесообразно начинать химиотерапию после этого срока, однако если беременная до зачатия принимала ВААРТ, то целесообразно продолжить применение препаратов в непрерывном режиме. Из схемы лечения стоит исключить или заменить те препараты, которые обладают тератогенным действием [12].

Показаниями для назначения АРВ-терапии вне зависимости от срока беременности является:

- стадия заболевания 2А, 2Б, 2В, 4А и 4Б в фазе прогрессирования или 4В в независимости от вирусной нагрузки и уровня CD4⁺-лейкоцитов;

- количество CD4⁺-лейкоцитов ниже 350 клеток/мкл при наличии любой стадии заболевания и не зависимо от вирусной нагрузки;
- вирусная нагрузка более 100000 [15, 56].

За последнее десятилетие схема применения АРВТ препаратов претерпела значительные изменения. И если ранее беременная никогда не получала АРТ-терапию, вирусная нагрузка менее 1000 копий/мл, количество CD4⁺-лейкоцитов превышает 500 клеток/мкл и стадия заболевания или 3 латентная, или 4А назначался один антиретровирусный препарат с 28 недели беременности, то в существующих сейчас рекомендациях назначается исключительно комбинированная терапия и на более ранних сроках [15, 102].

В настоящее время доказано наиболее эффективны схемы, применяющиеся для химиопрофилактики, содержащие три противовирусных препарата: 2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы плюс ингибитор протеазы или нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы.

Трёхкомпонентная схема достаточно давно доказала свою эффективность: переход на такой тип химиопрофилактики в Санкт-Петербурге с 2007 года позволил значительно снизить риск инфицирования детей, рожденных женщинами с ВИЧ-инфекцией [102].

Согласно «Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых» (2014), сроки и тактика начала приема АРВТ в период беременности определяются сроком беременности и наличием у женщины показаний для их назначения. Если ВИЧ-инфекция выявлена у женщины со сроком беременности менее 13 недель (или у ВИЧ-инфицированной женщины обнаружена беременность, соответствующая этому сроку), рекомендуется:

- если у женщины имеются показания к началу АРТ – начать АРТ, не дожидаясь окончания I триместра беременности;
- если у женщины выявлена вирусная нагрузка >100 000 копий/мкл (высокий риск заражения плода) – начать АРТ, не дожидаясь окончания I триместра беременности;

- если показания к АРТ (за исключением беременности) отсутствуют – начать АРТ сразу после окончания I триместра беременности (с 13 недели¹²).

Если ВИЧ-инфекция выявлена у женщины со сроком беременности от 13 до 27 недель (или ВИЧ-инфицированная женщина обратилась в эти сроки), рекомендуется начать АРТ независимо от наличия или отсутствия других, помимо беременности, показаний к АРТ.

Если ВИЧ-инфекция выявлена у женщины со сроком беременности 28 недель и более (или ВИЧ-инфицированная беременная обратилась в эти сроки), рекомендуется незамедлительно начать АРТ по схеме Лопинавир/ритонавир (LPV / r)+Зидовудин/ламивудин (ZDV / ЗТС). Прием препаратов следует начать сразу после забора крови для исследований, проводимых перед началом АРТ (определение уровней РНК ВИЧ-инфекции, CD4⁺-лейкоцитов, общий и биохимический анализы крови), не дожидаясь их результатов. В случае необходимости после получения результатов лабораторных исследований (например, выявление низкого уровня гемоглобина) назначенная схема может быть скорректирована. При наличии анемии и/или гранулоцитопении у беременных в схеме АРТ не рекомендуется использовать Зидовудин (ZDV). Рекомендуется использовать в качестве нуклеозидной основы комбинацию препаратов Абакавир (ABC)+Ламивудин (ЗТС).

Во время родов для предотвращения передачи ВИЧ-инфекции используются усиленная химиопрофилактика и (по показаниям) оперативное родоразрешение. В родах всем женщинам следует назначить внутривенно зидовудин, независимо от наличия АРТ и её схемы. Внутривенная инфузия зидовудина проводится при родах через естественные родовые пути – из расчета 2 мг/кг в течение первого часа родовой деятельности, затем из расчета 1 мг/кг/час до пересечения пуповины; при плановом кесаревом сечении расчет дозы – как при естественных родах, введение препарата начинают за 3 часа до операции. Применение невирапина в родах у женщин, получающих АРТ,

нецелесообразно, поскольку не показало дополнительной эффективности. У женщин, не получавших АРТ в период беременности, при невозможности применить в родах внутривенное введение зидовудина в качестве альтернативы можно применить схему, включающую однократный прием невирапина (1 таблетка 200 мг) + зидовудин/ламивудин в стандартной терапевтической дозе в день родов и в течение 7 дней после родов. После завершения беременности рекомендуется продолжить АРТ всем женщинам, независимо от того, были ли у них показания к началу АРТ до беременности, по ранее назначенной схеме (исключение составляет лопинавир/ритонавир: через 2 недели после родов увеличенную в III триместре беременности дозу (по 3 таблетки 2 раза в сутки) рекомендуется снизить до терапевтической дозы (по 2 таблетки 2 раза в сутки)) [76].

Аналогичный подход по срокам проведения АРВТ описан и в Рекомендациях «Применение антиретровирусных препаратов в комплексе мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку» (2015), однако список рекомендуемых схем лечения несколько отличается. В частности, если ВИЧ-инфекция выявлена у женщины со сроком беременности 28 недель и более (или ВИЧ-инфицированная беременная обратилась в эти сроки), рекомендуется незамедлительно начать АРВТ по схеме 2 предпочтительных НИОТ Зидовудин/ламивудин (ZDV+3TC) или Тенофовир/ламивудин (TDF+3TC) или Тенофовир/эмтрицитабин (TDF+FTC) плюс Лопинавир/ритонавир (LPV/r) или Атазанавир/ритонавир (ATV/r) или Эфавиренз (EFV).

У беременных с вирусной нагрузкой 100 000 коп/мл и выше, начавших АРВТ на очень поздних сроках гестации (32 недели и более) в схему ВААРТ может быть включен ралтегравир четвертым препаратом в схеме.

АРВП назначаются беременным только по схемам высокоактивной АРВТ (A1), которая должна включать не менее трех АРВП: 2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ) плюс ингибитор протеазы (ИП)

либо ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ), либо ингибитор интегразы (ИИ) [48].

В Ярославской области с целью профилактики вертикального пути передачи используют схемы, состоящие из наиболее безопасных препаратов, включающих в себя ретровир, комбивир, калетра, тимозид.

На фоне применения АРВТ осуществляется оценка эффективности назначенной схемы терапии. Проводится контроль $CD4^+$ -лейкоцитов, уровень вирусной нагрузки анализ назначается уже через 4 недели. С целью определения дальнейшей тактики родоразрешения рекомендуется определить уровень вирусной нагрузки при сроке беременности 34-36 недель. Количество $CD4^+$ -лейкоцитов в последующем определяется не реже чем через 12 недель от начала лечения [15].

С повышением качества жизни ВИЧ-инфицированных женщин, многие из них все чаще хотят иметь больше одного ребенка. Влияние последующих беременностей на риск инфицирования ВИЧ-ребенка от матери требует особого изучения, особенно в случаях, когда ВИЧ-инфицированная женщина получала недостаточно эффективную схему терапии во время предшествующих беременностей или прерывала прием АРВ препаратов после родов. Эти случаи могут, с одной стороны, увеличивать риск развития резистентности и снижать эффективность схем АРВ терапии для матери в будущем, с другой стороны, в случае передачи устойчивого штамма вируса новорожденному при последующих беременностях, увеличивать риск неэффективности терапии для ребенка [102].

Особый интерес вызывают исследования по изучению резистентности у беременных женщин, получавших недостаточно эффективную схему АРВ терапии во время беременности или схему, содержащую препараты с низким генетическим барьером развития резистентности.

В исследовании А. Hauser и соавт., (2012) была подтверждена опасность использования препаратов с низким генетическим барьером развития

резистентности, как единственного компонента, для профилактики ВИЧ-инфекции [159].

В случае применения высокоактивной комбинированной АРВ терапии для профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку, риск развития резистентности во время беременности стремится к нулю, что было показано в исследовании A. Gintelmaier et al. [156].

Наибольшее количество исследований по изучению риска передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку и развитию резистентности во время второй и последующих беременностей проведено в Ирландии. На основании полученных данных исследователи сделали вывод о том, что нет связи между передачей ВИЧ-инфекции ребенку и последующими беременностями, однако рекомендуют проведение теста по определению резистентности всем женщинам после родов для последующих рекомендаций по назначению АРВ терапии в случае повторных беременностей [146].

Отличие эпидемии ВИЧ-инфекции в России от других стран обусловило распространение по территории России субтипа ВИЧ1, отличного от субтипов Западной и Восточной Европы. 94% ВИЧ-инфицированных пациентов в России имеют субтип А ВИЧ1, остальные 6% распределяются между субтипом В и рекомбинантными субтипами [139, 166]. Лопинавир/ритонавир остается по-прежнему наиболее часто используемым ингибитором протеазы для профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку. Это связано не только с тем, что препарат входит во все международные и российские рекомендации как предпочтительный препарат для применения во время беременности [181], но и с тем, что накоплен максимальный, по сравнению с другими АРВ препаратами, пул данных по изучению фармакокинетики, эффективности и безопасности препарата для профилактики ВИЧ-инфекции ребенку [136, 149, 171].

Используемая трехкомпонентная химиопрофилактика в течение беременности и профилактика в родах позволяет снизить до минимума или исключить инфицирование ребенка от матери [17, 18].

При проведении химиопрофилактики беременной женщине возможно возникновение осложнений, связанных с приемом препаратов, которые тоже необходимо учитывать [138, 142, 144]. К наиболее частым относятся анемия, тошнота, рвота, диарея, кожная сыпь и зуд кожи и ухудшение функции печени в связи с чем, необходимо проводить консультирование пациенток каждые 2 недели, общий и биохимический анализ крови каждые 4 недели. Данную группу беременных целесообразно наблюдать пациенток с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции совместно акушером-гинекологом и инфекционистом центра по профилактике и борьбе со СПИДом.

Вторым этапом химиопрофилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку является назначение АРВ-терапии в родах. С этой целью всем роженицам назначается химиопрофилактика внутривенно. На момент исследования на территории Ярославской области с этой целью назначался ретровир.

Во время родов через естественные родовые пути исключаются все манипуляции, приводящие к дополнительной травматизации родовых путей. Длительность безводного промежутка не должна превышать 4-6 часов так как риск инфицирования значительно увеличивается по истечению этого времени. При преждевременном излитии околоплодных вод безотлагательно решается вопрос о родовозбуждении окситоцином.

У ВИЧ-инфицированных беременных необходимо учитывать особенности клинического течения как самого заболевания, так и изменения, которые могут возникнуть на фоне химиопрофилактики. Имеющиеся литературные данные иллюстрируют особенности течения токсического гепатита и других осложнений на фоне применения антиретровирусных препаратов, характер их влияния на гемокоагуляцию и гемостаз, что диктует необходимость особого подхода к выбору анестезиологического пособия и ведению ВИЧ-инфицированных пациенток в периоперационном периоде [28].

Третьим этапом химиопрофилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку является назначение АРВТ новорожденному. Если

химиотерапия не проводилась на 1 и 2 этапе, курс химиотерапии назначается непосредственно после родов. Если химиопрофилактика применялась только в родах, химиотерапия назначается через 6 часов после рождения. При полном соблюдении схемы лечения на 1 и 2 этапе терапия новорожденному назначается с 8 по 12-й час после рождения. Выбор схемы противовирусных препаратов определяется и продолжительностью применения АРВТ у матери во время беременности и родов. Чем более интенсивно проводится химиопрофилактика на 1-м и 2-м этапах, тем менее агрессивной следует быть тактике в отношении ребенка. На момент исследования для профилактики вертикального пути передачи использовались схемы с зидовудином или невирапином [15, 192].

Несмотря на весь оптимизм медицинских работников, связанный с возможностью рождения ВИЧ-негативных детей от ВИЧ-инфицированных матерей, получающих АРВТ, в более отдаленной перспективе этот способ профилактики ВИЧ-инфекции может создать новые проблемы для медицинской науки. Первая из них заключается в ухудшении жизнеспособности родившихся детей; вторая – в трудно прогнозируемых эволюционных последствиях ВААРТ для человека как биологического вида [167, 168, 169].

В последние годы получены данные, свидетельствующие о том, что ребенок, родившийся от ВИЧ-инфицированной матери, получавшей ВААРТ, рождается с угнетенной иммунной системой, реагирующей на вакцинацию так же, как и у ребенка с ВИЧ-инфекцией на ранней ее стадии. Также установлено, что смертность среди таких детей в постнеонатальном периоде в 5,83 раза выше, чем у здоровых детей. У них имеют место снижение антропометрических показателей, задержка нервно-психического развития, хроническая белково-энергетическая недостаточность, анемия и угнетение иммунной системы с неясным механизмом развития [57, 73, 176, 177, 187].

Остается не решенным вопрос о необходимости планового кесарева сечения с целью вертикального пути передачи ВИЧ-инфицированным с

вирусной нагрузкой больше 1000 копий/мл, беременным с не известной вирусной нагрузкой и беременным, которым химиопрофилактика во время беременности и родов не проводилась.

Некоторые авторы считают необходимым проведение планового кесарева сечения до излития околоплодных вод и начала родовой деятельности [197].

В других исследованиях были получены противоположные результаты. В исследовании, проведенном в Великобритании и Ирландии в 2000-2006 годах, ученые не получили достоверной разницы между группой пациенток, которым выполнялось плановое кесарево сечение, и группой, рожавших через естественные родовые пути [197].

В исследованиях О. А. Тесловой было отмечено, что ввиду практически полного (97,9%) охвата перинатально инфицированных ВИЧ-инфицированных беременных антиретровирусной профилактикой и высокой частоты (71,6%) адекватной вирусной супрессии к родам, досрочное родоразрешение и родоразрешение через естественные родовые пути не ассоциированы с увеличением риска передачи ВИЧ-инфекции ребенку, а соответственно, необходимость проведения планового кесарева сечения отсутствует [110].

Согласно методическим рекомендациям МЗ СР №5955-РХ 06.08.2007г., кесарево сечение может быть рекомендовано в качестве одного из методов интранатальной профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери к плоду:

- при недостаточной эффективности или отсутствии приверженности к химиотерапии во время беременности, при уровне вирусной более 1000 копий/мл;
- в случае, когда АРВ-терапия начата позднее 36 недель;
- при невозможности проведения химиопрофилактики в родах.

В Рекомендациях «Применение антиретровирусных препаратов в комплексе мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку» (2015), в качестве ещё одной ситуации, когда показано

проведение планового кесарева сечения называется неизвестный уровень вирусной нагрузки.

Кесарево сечение повышает вероятность послеродовых осложнений в два раза и, несмотря на преимущества, связанные со снижением вероятности вертикального пути передачи ВИЧ-инфекции от матери к плоду, окончательное решение о способе родоразрешения принимается в индивидуальном порядке учитывая интересы матери и плода согласно приказу МЗ РФ №606.

Необходимость проведения экстренного кесарева сечения как метода интранатальной профилактики до сих пор обсуждается. По результатам последних исследований кесарево сечение снижает риск внутриутробного инфицирования только в том случае, когда операция проведена не позднее 4-х часов от излития вод. Если безводный промежуток более длителен, то риск инфекционных осложнений после операции повышается в 5-7 раз, а эффективность от операции как метода профилактики отсутствует [161, 197].

Отказ от грудного вскармливания входит так же в комплекс мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку. Прикладывание ребенка к груди увеличивает риск заражения ребенка ВИЧ-инфекцией. По оценкам ученых, с грудным молоком каждые сутки выделяется более 60 000 инфицированных клеток и 500 000 свободных вирионов ВИЧ-инфекции. Риск передачи от матери к ребенку ВИЧ-инфекции во время грудного вскармливания повышается на 15-20 % при присоединении мастита, и ещё дополнительно в 2 раза при абсцессе молочной железы. Так же к факторам риска относят появление трещин на сосках, появление стоматита в ротовой полости ребенка, длительное кормление грудью. Поэтому во время беременности необходимо проводить консультирование пациенток о необходимости отказа от грудного вскармливания и замене его на искусственное [12].

Полное исключение грудного кормления и его замена искусственным у младенцев, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, стали обычной

клинической практикой в развитых странах. В развивающихся странах эту проблему решать очень сложно в связи с низким уровнем жизни населения. Ежегодно в результате грудного вскармливания инфицируются 1,7 миллиона детей, но при этом 1,5 миллионов детей умирало бы от голода при отсутствии грудного вскармливания.

В условиях ограниченных ресурсов искусственное кормление может быть небезопасным или не достижимым по экономическим и транспортным причинам, в том числе из-за дефицита чистой воды и, соответственно, высокой заболеваемости и смертности, связанных с искусственным кормлением. Ввиду необходимости продолжения кормления грудью снижение экспозиции и предотвращение передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку ставит вопрос об АРВТ для кормящих женщин и вскармливаемых младенцев [92].

В Ярославской области действует программа по бесплатному обеспечению смесями для искусственного вскармливания ВИЧ-инфицированных пациенток. Специалистами Центра-СПИД проводится консультирование по вопросам искусственного вскармливания.

Использование высокоактивной антиретровирусной профилактики, родоразрешение путем кесарева сечения, отказ от грудного вскармливания позволило снизить передачу вируса от матери к плоду до 2-3% [134, 194]. Однако ВИЧ-инфицированные женщины относятся к группе высокого риска по развитию осложнений беременности, родов и послеродового периода [164].

У ВИЧ-инфицированных беременных в 3 раза чаще отмечаются спонтанные аборты и в 2 раза – преждевременные роды. Также выявлено достоверное учащение случаев мертворождений [51].

При этом выделяют особенности течения ВИЧ-инфицированных беременных в зависимости от способа заражения. В частности, по данным Н. А. Беякова, по сравнению с женщинами, инфицированными ВИЧ при половых контактах и приеме наркотиков, у перинатально инфицированных в 3,39 раза чаще встречаются инфекции, передаваемые половым путем, а течение беременности в 4,76 раза чаще осложняется преэклампсией и в 4 раза

реже – невынашиванием [17, 18]. Перинатально приобретенная ВИЧ-инфекция матери повышает шансы развития маловодия в 5,61 раза и задержки роста плода в 2,77 раза [110].

У детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями в 3 раза чаще диагностируется гипотрофия. Имеются данные о большей частоте синдрома внезапной смерти детей грудного возраста, рождённых от ВИЧ-инфицированных женщин [51, 131, 132, 133].

За последние 15 лет возросла доля женщин с ВИЧ-инфекцией, обращающихся за медицинской помощью в женские консультации, в том числе на ранних сроках беременности. Однако, несмотря на отмеченное улучшение, значительное количество ВИЧ-инфицированных женщин еще не охвачены диспансерным наблюдением во время беременности. В этом плане большое значение имеют совместные координированные действия акушеров-гинекологов, специалистов центров СПИДа, участковых терапевтов, социальных работников.

Проблемой является тот факт, что немалое количество женщин с ВИЧ-инфекцией встают на диспансерный учет в поздние сроки беременности. Так, каждая пятая женщина в РФ обращается за медицинской помощью в III триместре беременности, что не позволяет начинать профилактику в регламентированные сроки (с 22-28-й недели беременности в зависимости от клинической ситуации). Неудовлетворительной остается ситуация по количеству женщин с ВИЧ-инфекцией, выявленной во время родов, которая возрастает с каждым годом [61, 63].

Таким образом, совместная деятельность инфекционной, родовспомогательной, педиатрической и социальной служб направленная на первичную профилактику, выявление ВИЧ-инфицированных беременных и детей и привлечение их к диспансерному наблюдению и лечению, будет способствовать улучшению здоровья будущего поколения [80].

1.3 Особенности гемодинамики у беременных женщин.

С начала 2000-х годов лет было сделано немало публикаций о высокой прогностической ценности исследования показателей гемодинамики женщины при беременности. Снижение объемных гемодинамических параметров и выраженное повышение периферического сосудистого сопротивления могут предшествовать появлению клинических симптомов осложнений беременности, таких как преэклампсия, задержка роста плода, недонашивание, преждевременная отслойка плаценты.

Однако применение показателей центральной гемодинамики матери для прогнозирования осложнений беременности и перинатальных исходов описывается в небольшом числе работ [121]. Например, Д. И. Емельянова и соавт. предлагают использовать анализ состояния центральной гемодинамики в практической деятельности с целью проведения оценки состояния сердечно-сосудистой системы и прогнозирования возможных осложнений гестационного процесса [35].

Так же весьма актуальным является изучение особенностей гемодинамики у беременных женщин, поскольку оно позволяет прогнозировать течение гестации и исход родов [5].

Допплерографическое исследование фетоплацентарного комплекса рекомендуется применять для прогнозирования патологии беременности и выделения групп пациенток высокого риска по данному признаку. Совместная оценка КТГ и доплерометрии сосудов фетоплацентарного комплекса позволяет проанализировать состояние плода и его компенсаторные возможности, что существенно увеличивает прогностическую ценность обоих методов обследования.

Наибольший интерес представляет состояние кровотока в артерии пуповины. В связи с отдаленностью от сердца, генерирующего пульсовую волну, периферическая резистентность приобретает определяющее значение для кровотока в этом сосуде. А поскольку единственным периферическим руслом для этой артерии является микроваскулярная сеть плодовой части

плаценты, состояние кровотока в артерии пуповины представляет собой наиболее информативный показатель сосудистого сопротивления плацентарного микроваскулярного русла [86].

Еще одним важным сосудистым бассейном является маточная артерия. Анализ кровотока в этом сосуде в динамике позволяет оценить процессы формирования маточно-плацентарного кровообращения.

Наиболее важное значение доплерометрия кровотока в сосудах плода и маточной артерии имеет при фетоплацентарной недостаточности, в основе которой лежат нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения.

Наиболее ранний признак фетоплацентарной недостаточности – снижение диастолического кровотока и повышение систоло-диастолического отношения – отражает замедление движения крови в фазу диастолы вследствие повышения сосудистого сопротивления плаценты [86].

Помимо фетоплацентарной недостаточности доплерометрия может диагностировать тяжесть гестозов. В исследовании А. М. Абжуриевой и соавт., 2012г, сравнивавших результаты доплерометрического исследования кровотока в маточных артериях, артерии пуповины и средней мозговой артерии у женщин с гестозом и без было выявлено, что нарушение гемодинамики в системе мать – плацента – плод происходит в большей степени за счет повышения периферической сосудистой резистентности маточной артерии и артерии пуповины. При этом антенатальная кардиотокография позволяет объективно оценить состояние плода, степень тяжести его внутриутробного страдания в условиях хронической гипоксии и дает возможность своевременно корректировать акушерскую тактику [1].

По данным Н. Н. Штель, 2011г., у беременных с гестозом по сравнению с беременными, у которых гестоз не развился, выявлялись более высокие показатели индекса резистентности в маточных артериях и в артерии пуповины [125].

М. В. Хитров, 2005 г., в своём исследовании доказал, что стойкие патологические изменения маточного кровотока являются достоверным фактором риска развития преэклампсии и задержки развития плода при данной беременности [116].

В генезе преждевременных родов так же лежат выраженные нарушения в функционировании гемодинамической системы мать-плацента-плод, затрагивающие центральное и/или периферическое ее звенья [41].

Таким образом, несмотря на многообразие клинической манифестации гестоза, плацентарной недостаточности и преждевременных родов, развитие данных осложнений связано с нарушением в функционировании гемодинамической системы мать-плацента-плод на ранних этапах ее становления. Плацентарная гипоперфузия в результате неполноценной перестройки спиральных артерий приводит к развитию эндотелиальной дисфункции как в материнском организме, так и в фетоплацентарном комплексе, что приводит к системным и локальным изменениям гемодинамики и существенным нарушениям состояния плода и матери [2].

Безусловно, что для своевременной профилактики и лечения описанных изменений важнейшее значение имеет разработка достоверных прогностических и диагностических маркеров, отражающих адекватность функционирования гемодинамической системы мать-плацента-плод [41].

Ранее мы уже упоминали тот факт, что изучение особенностей гемодинамики у беременных женщин с целью прогнозирования течения перинатального периода является весьма перспективным.

Особенно актуально это для беременных с ВИЧ-инфекцией, поскольку вирус может оказывать кардиотоксическое действие, вызывать эндотелиальную дисфункцию, влияя на деятельность сосудов [127]. Соответственно, выявление взаимосвязей между показателями гемодинамики у ВИЧ-инфицированных беременных и течением гестации, исходами родов, перинатальным инфицированием плода позволит проводить раннюю

профилактику осложнений, улучшая прогноз как для самой женщины, так и для её ребёнка.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика наблюдений

Работа выполнялась в течение 2008-2013 гг. на базе кафедры акушерства и гинекологии ЯГМУ ГУЗ ЯО «Областной родильный дом», ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр», ГБУЗ ЯО Клиническая больница №9, ГБУЗ ЯО Клиническая больница №2, ГБУЗ ЯО Клиническая больница №10, ГБУЗ ЯО Клиническая больница №1, ГУЗ ЯО ЦЕНТР СПИД г. Ярославль.

Всего обследовано 377 беременных пациентки в возрасте от 15 до 41 года.

В основную группу вошли 146 беременных женщин, страдающих ВИЧ-инфекцией, которые находились под наблюдением в ГБУЗ ЯО «Областной центр по профилактике и борьбе со СПИД».

Критерии включения в исследование:

- наличие подтверждённого диагноза ВИЧ-инфекция (по данным анамнеза, клинического осмотра, АТ к ВИЧ, иммуноблоттинга, определения CD4⁺-лейкоцитов);
- возможность проведения полноценного обследования.

В основу систематизации пациенток с ВИЧ статусом легла классификация стадий течения ВИЧ-инфекции, предложенная В. И. Покровским в 2001г [69, 81]. Диагностика стадии ВИЧ-инфекции у пациентов проводилась на основании анамнестических, клинических и лабораторных данных.

В течении ВИЧ-инфекции В. И. Покровский предложил выделить 5 стадий:

Стадия 1 (инкубации): длится с момента заражения до манифестации клинических проявлений острой инфекции и/или выработки антител. Её продолжительность составляет от 3 недель до 3 месяцев.

Стадия 2 (первичных проявлений):

2"А" стадия считается бессимптомной, поскольку клинические проявления ВИЧ-инфекции отсутствуют, ответом на внедрение инфекции в организм служит выработка антител.

2"Б" стадия – это острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний (клинические проявления сложно отличить от симптомов других инфекций).

2"В" – острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями (ангина, бактериальная пневмония, кандидоз, герпес – как правило, эти заболевания хорошо поддаются терапии). Длительность клинических проявлений в среднем составляет 2-3 недели.

Стадия 3 (латентная): Постепенное прогрессирование иммунодефицита. Единственное клиническое проявление – лимфаденопатия, которой может и не быть.

Продолжительность латентной стадии составляет от 2 до 20 и более лет, в среднем она длится около 6-7 лет. Во время данной стадии отмечается постепенное уменьшение уровня CD4⁺-лейкоцитов.

Стадия 4 (вторичных заболеваний): Продолжается репликация ВИЧ, которая приводит к гибели CD4⁺-лейкоцитов и формированию на фоне развившегося иммунодефицита оппортунистических заболеваний, инфекционных и/или онкологических. Симптомы на данной стадии обратимы, они могут купироваться самостоятельно или в результате лечения. В зависимости от тяжести оппортунистических заболеваний существуют несколько стадий:

4"А" – характеризуется наличием бактериальных, грибковых и вирусных поражений слизистых оболочек и кожных покровов, патологией верхних дыхательных путей.

4"Б" – в данной стадии наблюдаются более тяжелые кожные поражения, может быть саркома Капоши, потеря массы тела, поражения периферической нервной системы и внутренних органов.

4"В" – характеризуется тяжелыми, угрожающими жизни вторичными заболеваниями.

Стадия 5 (терминальная) – патология органов и систем приобретает необратимый характер. Несмотря на адекватно проводимые противовирусную терапию и лечение вторичных заболеваний, их эффект минимален, и пациент погибает в течение нескольких месяцев.

Важно отметить, что в нашем исследовании не было пациенток с 1-й стадией, поскольку верификация диагноза на данном этапе затруднена, так же отсутствовали больные с 5-й стадией, в виду терминальности состояния.

Среди пациенток со 2-й стадией заболевания, были диагностированы только 2А и 2Б стадии. При проведении анализа мы не стали подразделять вторую стадию на более мелкие формы, поскольку для них характерны одинаковые иммунные изменения: активная репликация ВИЧ продолжается, проявляется первичный ответ организма на проникновение возбудителя в виде клинических проявлений и/или выработки антител.

Аналогичная ситуация была и среди больных с 4-й стадией. Среди обследованных пациенток нами не было выявлено 4В стадии заболевания, и мы так же сочли возможным объединить 4А и 4Б формы в одну.

Помимо деления, согласно классификации В. И. Покровского, основная группа была разделена двумя различными способами: в основу первого легла вирусная нагрузка, а в основу второго – количество CD4⁺-лейкоцитов.

В зависимости от величины вирусной нагрузки во время беременности было выделено 2 подгруппы:

- Первая подгруппа – пациентки с вирусной нагрузкой до 1000 копий/мкл;
- Вторая подгруппа – более 1000 копий/мкл.

В данном случае при делении на подгруппы мы руководствовались тем фактом, что при величине вирусной нагрузки более 1000 копий/мкл необходимо начинать противовирусную терапию.

В зависимости от количества CD4⁺-лейкоцитов ВИЧ-инфицированные женщины так же были разделены на 2 подгруппы:

- Первая подгруппа – CD4⁺-лейкоцитов меньше 350 клеток/мкл;

- Вторая подгруппа – CD4⁺-лейкоцитов больше 350 клеток/мкл.

Уровень CD4⁺-лейкоцитов – 350 клеток/мкл, был выбран нами не случайно, так как именно его достижение обуславливает необходимость лечения ВИЧ-инфекции. Известно, что именно на этом уровне начало лечения наиболее эффективно: иммунная система имеет больше шансов восстановиться до нормального состояния.

Контрольную группу составили 231 женщин – с физиологическим течением одноплодной беременности и отсутствием ВИЧ-инфекции.

Критерии исключения:

- сопутствующие заболевания в стадии обострения;
- многоплодная беременность.

Мы провели тщательную оценку социального анамнеза женщин из обеих групп (табл.1).

Таблица 1 – Особенности социального анамнеза женщин

Признак	Основная группа (N=146)		Контроль (N=231)		Уровень стат. значимости, р
	Абс.	%	Абс.	%	
Возрастной интервал					
15-20	12	8,22%	38	16,45%	0,021*
21-25	56	38,36%	71	30,74%	0,127
26-30	55	38,36%	63	27,27%	0,024*
31-35	18	12,33%	45	19,48%	0,069
36 и старше	4	2,74%	14	6,06%	0,141
Место прописки					
область	116	79,45%	134	58,00%	<0,001*
город	30	20,55%	97	41,99%	<0,001*
Место проживания					
область	91	62,33%	106	45,89%	0,002*
город	55	37,67%	125	54,11%	0,002*
Образование					
начальное	0	0,00%	35	15,15%	<0,001*
среднее	98	67,12%	59	25,54%	<0,001*
средне-специальное	37	25,34%	79	34,19%	0,070

высшее	11	7,53%	57	24,68%	<0,001*
нет	0	0,00%	1	0,43%	0,428
Профессия					
работает	77	52,74%	139	60,17%	0,155
не работает	69	47,26%	92	39,83%	0,155
Брак					
зарегистрирован	85	58,22%	140	60,60%	0,646
не зарегистрирован	61	41,78%	91	39,39%	0,645

* статистически значимое различие между показателями ($p < 0,05$).

При анализе групп, нами было отмечено, что средний возраст женщин достоверно не отличался друг от друга: возраст ВИЧ-инфицированных составил – $25,73 \pm 5,24$ лет, здоровых – $26,31 \pm 5,6$ лет соответственно ($p = 0,322$). Однако, при делении по возрастным интервалам, мы выявили неоднородность групп: среди женщин контрольной группы по сравнению с основной достоверно больше было беременных в возрасте от 15 до 20 лет (16,45% и 8,22% соответственно), в то время как в последней группе преобладали беременные в возрасте 26-30 лет (38,36% и 27,27% соответственно).

В целом можно отметить, что среди ВИЧ-инфицированных женщин более 70% были в возрасте от 21 до 30 лет, что подтверждает актуальность проблемы, поскольку заболеванию подвержены женщины наиболее активного репродуктивного возраста.

При оценке места прописки нами были выявлены высоко достоверные различия между группами – беременные из основной группы были почти в 1,5 раза чаще прописаны в области. Соответственно большинство из них там и проживало, однако различия по месту жительства с контрольной группой были менее выраженными – 62,33% и 45,89% соответственно. Таким образом, среди анализируемых нами ВИЧ-инфицированных женщин преобладают жительницы сельских регионов.

При изучении уровня образования, стоит отметить, что среди представительниц контрольной группы он был ниже, так как там встречались женщины без образования и с его начальным уровнем – 0,43% и 15,15%. В целом, в основной группе подавляющее большинство имело среднее

образование – 67,12%, а в контрольной группе преобладали женщины со средне-специальным образованием – 34,19%.

По особенностям трудоустройства нами не было выявлено достоверных различий - в обеих группах большинство обследуемых пациенток работало.

Что касается брачных уз-данные в обеих группах не различались и большинство женщин как ВИЧ-инфицированных, так и здоровых находились в зарегистрированном браке.

В ходе исследования нами был подробно изучен и акушерско-гинекологический анамнез женщин основной и контрольной групп (табл.2).

Таблица 2 – Особенности акушерско-гинекологического анамнеза женщин

Признак	Основная группа (N=146)		Группа контроля (N=231)		Уровень статистической значимости, p
	Абс.	%	Абс.	%	
Первородящие	120	82,19%	76	32,90%	<0,001*
Искусственные аборты	72	49,32%	90	38,96%	0,048*
Самопроизвольные выкидыши до 12 недель	24	16,44%	34	14,71%	0,652
Самопроизвольные выкидыши с 12 до 21 недели и 6 дней	11	7,53%	22	9,52%	0,505
Преждевременные роды	27	18,49%	7	3,03%	<0,001*
Первобеременные	53	36,30%	52	34,21%	0,677
2 беременности	34	23,28%	64	27,70%	0,892
3 и более беременности	66	45,20%	114	49,35%	0,965

* статистически значимое различие между показателями ($p < 0,05$).

Согласно представленным данным, для большинства женщин контрольной группы исследуемые роды были повторными (32,9%). В группе ВИЧ-инфицированных пациенток, напротив, большинство рожало впервые (82,19%).

Однако в тоже самое время, в группе ВИЧ-инфицированных женщин достоверно чаще встречались искусственные аборты (49,32% против 38,96%,

$p=0,048$). Возможно, данный факт связан с низким уровнем образования пациенток и отсутствием доступной информации по средствам контрацепции.

Различий между частотой самопроизвольных выкидышей вне зависимости от срока беременности в обеих группах нами выявлено не было. Однако нами было отмечено, что в группе женщин с ВИЧ-инфекцией частота преждевременных родов практически в 6 раз превышает показатели контрольной группы (18,49% и 3,03%), что согласуется с данными других авторов [84].

При анализе паритета обследуемых пациенток, нами не было получено достоверно значимых различий между контрольной и основной группами: количество беременностей было сопоставимым.

Подробный анализ подгрупп ВИЧ-инфицированных женщин будет представлен далее – в 3 и 4 главах.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинические методы обследования

2.2.1.1. Клинические методы обследования беременных

Клиническое обследование беременных включало в себя подробный сбор анамнеза, обследование беременных с последующим ретроспективным анализом течения гестации, исхода родов для матери и плода.

Обследование беременных осуществлялось согласно приказам от 10 февраля 2003г. №50 «О совершенствовании акушерско-гинекологической помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях», и 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).

Согласно Приказу, при физиологическом течении беременности осмотры беременных женщин проводились: врачом-акушером-гинекологом – не менее семи раз, терапевтом – как минимум 2 раза, узкими специалистами: стоматологом – не менее 2 раз, оториноларингологом, офтальмологом – не менее 1 раза.

При клиническом обследовании беременных обеих групп были использованы общепринятые методы: сбор анамнеза, анализ жалоб женщин, осмотр беременных.

В ходе сбора анамнеза у беременных основной группы выясняли ВИЧ-статус (уровень вирусной нагрузки, стадию заболевания), а также сведения о проведении химиопрофилактики передачи ВИЧ-инфекции во время беременности (начало химиопрофилактики или химиотерапии, количество препаратов), путь инфицирования ВИЧ-инфекцией, длительность течения ВИЧ-инфекции, наличие АРВТ или профилактики, наличие сопутствующих оппортунистических инфекций.

Оказание медицинской помощи женщинам с ВИЧ-инфекцией в период беременности, родов и в послеродовом периоде осуществляется аналогично здоровым женщинам.

2.2.1.2 Клинические методы обследования новорождённых

Для комплексной оценки новорожденных были использованы несколько критериев, включавших в себя оценку по Апгар на 1 и 5 минуте после рождения, физикальный осмотр новорожденного неонатологом, факт перевода новорожденного на 2 этап или выписки новорожденного, рН пуповинной крови младенца при рождении.

2.2.2. Лабораторные методы исследования

Проведение лабораторных методов исследования у женщин основной и контрольной групп проводилось согласно действующим на момент проведения исследования приказам от 10 февраля 2003г. №50 «О

совершенствовании акушерско-гинекологической помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях», и 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.

Тем пациенткам, которые о своем ВИЧ-статусе узнали только вовремя настоящей беременности для подтверждения диагноза проведено тестирование на антитела к ВИЧ, методами иммуноферментного анализа и иммунного блоттинга.

У женщин с установленным диагнозом ВИЧ проводилось измерение CD4⁺-лейкоцитов и количественное измерение вирусной нагрузки – после установления факта беременности, для оценки эффективности назначенной схемы АРВТ через 4 недели от начала применения химиопрофилактики. С целью определения дальнейшей тактики родоразрешения определялся уровень вирусной нагрузки и CD4⁺-лейкоцитов в сроке беременности 34-36 недель.

Количество копий РНК ВИЧ в 1мкл плазмы крови определяли методом ПЦР с помощью разрешенных для использования в РФ коммерческих тест-систем «Abbott Real Time HIV-1» на автоматическом ПЦР-анализаторе с детекцией результатов в режиме «времени» АВБОТТ m2000rt («Abbott», США).

2.2.3. Ультразвуковые методы исследования

Согласно действующему приказу, всем женщинам было проведено скрининговое ультразвуковое исследование (далее – УЗИ): в сроках беременности 11-14, 18-21 и 30-34 недели.

При достижении 11-14 недель гестации беременная женщина направлялась в медицинскую организацию, осуществляющую пренатальную диагностику, в целях проведения УЗИ для исключения врожденных аномалий развития плода.

В 18-21 неделю беременности женщины там же проходили УЗИ повторно для исключения поздно манифестирующих врожденных аномалий развития плода. В сроке беременности 30-34 недели УЗИ проводилось по месту наблюдения каждой из пациенток. Ультразвуковое исследование выполняли на аппарате Envisor HD (Philips, Голландия) с частотой датчика 3,5 МГц у всех беременных. В ходе исследования определяли предлежание, позицию, вид позиции плода, количество и качество околоплодных вод, локализацию, толщину и зрелость плаценты, длину шейки матки. Регистрировали следующие фетометрические показатели: бипариетальный размер головки (БПР), длину бедра (ДБ), окружность живота (ОЖ), окружность головы (ОГ), оценивали сердечную и дыхательную деятельность плода, фиксировали фетометрические показатели в соответствии с приказом Минздрава РФ №457 от 28.12.2000 г.

Оценка гемодинамических показателей проводилась в сроках 21-24, 28-32, 33-34 недели. Допплерометрическое исследование проводили с помощью ультразвуковой диагностической системы Envisor HD (Philips, Голландия). Использовали фильтр 200 Гц и датчик с частотой 3,5МГц. Исследование центральной гемодинамики проведено методом доплерэхокардиографии. В ходе исследования определялась скорость кровотока в правой и левой маточных артериях, средней мозговой артерии и артерии пуповины плода.

Для оценки показателей центральной гемодинамики одновременно с доплерометрическим исследованием проводилось ЭХО-кардиографическое исследование. При проведении доплерэхокардиографии расчет ударного объема производился согласно рекомендациям Н. Шиллера и соавт. [120]. Оценка скорости потока в выносящем тракте левого желудочка осуществлялась из пятикамерной апикальной позиции. Диаметр аорты измерялся на уровне аортального клапана из парастерального доступа.

Минутный объем (МО) был рассчитан по формуле $МО = УО \times ЧСС$, где УО – ударный объем, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Для соотнесения объемных показателей с площадью поверхности тела был рассчитан сердечный индекс (СИ).

СИ вычислялся по следующей формуле: $СИ = MO / BSA$, где BSA – площадь поверхности тела. СИ выражается в л/мин/м².

В свою очередь BSA рассчитана по формуле Дюбуа и Дюбуа (DuBois & DuBois): $BSA = 0,007184(W \times H)$, где W – вес в кг, H- рост в см.

Для отражения резистентности сосудов большого круга кровообращения кровотоку рассчитан показатель ОПСС по формуле $ОПСС = АД_{ср} \times 80 / MO$, где 80 – эмпирический коэффициент. Выражается ОПСС в динах×с×см³.

Одним из фундаментальных параметров гемодинамики, обеспечивающих должный уровень тканевой перфузии, является величина среднего артериального давления.

СрАД – среднее артериальное давление, рассчитывалось по формуле: $СрАД = (2 \times АДД + АДС) / 3$, где АДД – диастолическое АД, АДС – систолическое АД. Выражается СрАД в мм рт. ст.

Для исключения влияния на результаты исследования снижения венозного возврата к сердцу в результате сдавления беременной маткой нижней полой вены, обследование проводилось в положении лежа на левом боку после 15 мин отдыха и с приподнятым головным концом. Измерение артериального давления проводилось трехкратно и при различии в результатах вычислялось среднее арифметическое.

2.3. Статистические методы исследования

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием программ STATISTICA StatSoft, Inc. (2014). (data analysis software system), version 12. www.statsoft.com., MedCalc Statistical Software version 15.8 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2015), WinPepi version 11.39, Copyright G. H. Abramson, October 16, 2013.

В ходе исследования нами использовались следующие статистические параметры: средняя величина исследуемых показателей μ , стандартное отклонение σ .

При сравнении количественных данных нами использовались критерии Манна-Уитни и Краскелла-Уоллиса.

Для анализа различия частот в двух независимых группах объектов исследования и проверки нулевой статистической гипотезы использовался критерий хи-квадрата.

Хи-квадрат (χ^2) – это непараметрический метод, который позволяет оценить значимость различий между фактическим (выявленным в результате исследования) количеством исходов.

Для дихотомических переменных были рассчитаны отношения шансов (ОШ). Расчет отношения шансов (OR) с 95%-ным доверительным интервалом выполнен с использованием WinPepi version 11.39.

Если $ОШ > 1$, фактор имеет прямую связь с вероятностью наступления исхода.

Если $ОШ < 1$, фактор имеет обратную связь с вероятностью наступления исхода.

Если $ОШ = 1$, фактор не оказывает никакого воздействия на вероятность исхода.

Оценка диагностической эффективности клинических тестов проводилась с использованием метода ROC-анализа с построением кривых при помощи программы «MedCalc».

ROC-кривая представляет собой графическую характеристику качества бинарного классификатора, зависимость доли верных положительных классификаций от доли ложных положительных классификаций при варьировании порога решающего правила.

При характеристике ROC-кривых использовались следующие показатели:

AUC (Area Under Curve) – площадь под кривой – является агрегированной характеристикой качества классификации, не зависящей от соотношения цен ошибок;

AC – точка отсечения – пороговое значение вероятности, разделяющее классы;

Sensitivity – чувствительность;

Specificity – специфичность.

Модель с высокой чувствительностью часто дает истинный результат при наличии положительного исхода (обнаруживает положительные примеры). Наоборот, модель с высокой специфичностью чаще дает истинный результат при наличии отрицательного исхода (обнаруживает отрицательные примеры).

Positive likelihood ratio (+LR) – положительное отношение правдоподобия: соотношение между вероятностью положительного результата, учитывая наличие болезни и вероятность положительного результата при отсутствии заболевания.

Negative likelihood ratio (-LR) – отрицательное отношение правдоподобия: соотношение между вероятностью отрицательный результат теста, с учетом наличия заболевания и вероятность отрицательного результата при отсутствии заболевания.

Прогностическая ценность положительного результата (PV+) – доля правильных положительных результатов диагностического теста.

Прогностическая ценность отрицательного результата (PV-) – доля правильных отрицательных результатов диагностического теста.

Прогностическая мощность модели (точность модели) (Accuracy) – доля правильных результатов теста в общем количестве результатов.

Полученные результаты оценивались нами с помощью величины p (p -value) – это вероятность того, что получаемый в исследовании эффект носит случайный характер. Величина p оценивает общую статистическую

значимость различия между группами. Значение величины $p \leq 0,05$ было принято условием статистической значимости.

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН

3.1. Особенности клинического анамнеза ВИЧ-инфицированных беременных женщин, возможности дифференциального подхода к их ведению

Ситуацию с ВИЧ-инфекцией в мире можно охарактеризовать как пандемическую и поставить в один ряд с мировыми войнами, как по числу потерянных жизней, так и по ущербу, который она наносит обществу. Особенно актуальна проблема ВИЧ-инфекции у беременных, поскольку она представляет угрозу для будущих поколений. В Российской Федерации, принимая во внимание рост заболеваемости среди населения и низкую рождаемость, эту проблему, несомненно, можно отнести к числу приоритетных [88].

В главе II нами была приведена сравнительная характеристика ВИЧ-положительных и здоровых женщин. В данной главе будет дан подробный клинический анализ женщин с ВИЧ-инфекцией.

При исследовании данных анамнеза ВИЧ-инфицированных женщин было выявлено, что средний возраст пациенток составил $25,73 \pm 5,24$ лет. Срок беременности на момент постановки на учёт колебался от 8 до 38 недель, при этом средний составил – $13,95 \pm 9,0$ недель.

У большинства пациенток давность инфицирования составила от 1 до 3 лет. Менее года были инфицированы 15,07% женщин, более 10 лет – 10,96%. Таким образом, чаще всего встают на учёт женщины с недавно выявленной инфекцией. При этом у подавляющего количества женщин давность постановки иммуноблота составила менее 1 года, что подчеркивает растущую роль в передаче ВИЧ-инфекции именно полового пути (табл.4).

Таблица 3 – Особенности постановки диагноза ВИЧ-инфекция у
исследуемых женщин

Признак	Количество женщин, n	Доля женщин, %
Давность постановки иммуноблота		
До года	70	47,95
От 1 до 3 лет	29	19,86
От 4 до 6 лет	25	17,12
От 7 до 9 лет	16	10,96
От 10 до 12 лет	6	4,10
Давность инфицирования		
До года	22	15,07
От 1 до 3 лет	52	35,62
От 4 до 6 лет	32	21,92
От 7 до 9 лет	20	13,69
От 10 до 12 лет	16	10,96
Не установлена	4	2,74
Место выявления инфекции		
СПИД-центр	6	4,10
Обследование по поводу бер- ти	98	67,12
СИЗО	8	5,48
Контакт с ВИЧ-пациентом	6	4,10
При лечении в другом стационаре	28	19,18
Путь заражения		
Половой	110	75,34
Парентеральный	32	21,92
Смешанный	4	2,74

Из 146 женщин только у 48 (32,88%) беременность наступила на фоне диагностированной ВИЧ-инфекции: данные женщины состояли на диспансерном учете и знали о наличии у них заболевания. Большая часть этих женщин имели 4-ю стадию заболевания и принимали АРВТ ещё до наступления беременности. Оставшиеся 98 женщин (67,12%) узнали о ВИЧ-статусе только во время беременности.

Основным путём заражения ВИЧ-инфекцией у 2/3 женщин был половой путь.

Распределение пациенток по стадиям заболевания представлено в табл. 5. Из нее видно, что преобладали женщины с 3-ей стадией – 92 (63,01%). Пациенток со 2-й стадией было – 28 бер. (19,18%), с 4-й 26 (17,81%) бер.

Таблица 4 – Распределение ВИЧ-инфицированных женщин по стадиям

Стадия ВИЧ	Количество женщин, n	Доля женщин, %
2А	16	10,96
2Б	12	8,22
3	92	63,01
4А	24	16,43
4Б	2	1,37

При оценке репликативной активности вируса с количественной его оценкой (вирусная нагрузка), нами было выявлено, что у большинства женщин (79,45%) зарегистрирован высокий её уровень – более 1000 копий/мкл. У 50,74% пациенток выявлено и снижение показателей уровня CD4⁺-лимфоцитов до 350.

Течение ВИЧ-инфекции нередко сопряжено с присоединением оппортунистических заболеваний (табл. 6).

Таблица 5 – Наличие IgG к оппортунистическим инфекциям

Наличие инфекции	Количество женщин, n	Доля женщин, %
Цитомегаловирус	135	92,47
Туберкулёз	4	2,74
Хламидии	40	27,70
Герпес	76	52,05
Токсоплазмоз	54	36,99
Сифилис	28	12,33
Гепатит В	0	0,00
Гепатит С	52	35,62

Наиболее часто у исследуемых женщин диагностировались IgG к цитомегаловирусной инфекции. Достаточно часто так же встречались IgG к вирусу простого герпеса (52,05%), токсоплазмозу (36,99%), вирусному гепатиту С (35,62%). Большое количество женщин с высоким титром антител является индикатором иммуносупрессии, ассоциированной с беременностью и усиленной ВИЧ-инфекцией.

Согласно нашим данным, среди исследуемых женщин преобладал половой путь передачи инфекции (54,9%), у оставшихся 45,1% отмечался парентеральный (инъекционный) путь.

При первичном исследовании общего анализа крови у трети пациенток была диагностирована анемия (35,61%), у 15,06% – тромбоцитопения, у 9,6% – лейкоцитопения. Отмеченные нами изменения в формуле крови вполне укладываются в типичные при ВИЧ-инфицировании.

Главной целью дородового наблюдения ВИЧ-инфицированных беременных является своевременное назначение специфической профилактики. Среди исследуемых женщин в положенный срок препараты антиретровирусной терапии получили 85,07% (124 женщины).

Выявленное нами распределение препаратов во многом обусловлено имевшимися на момент исследования рекомендациями по лечению ВИЧ-инфекции и наименьшими побочными свойствами (рис. 1).

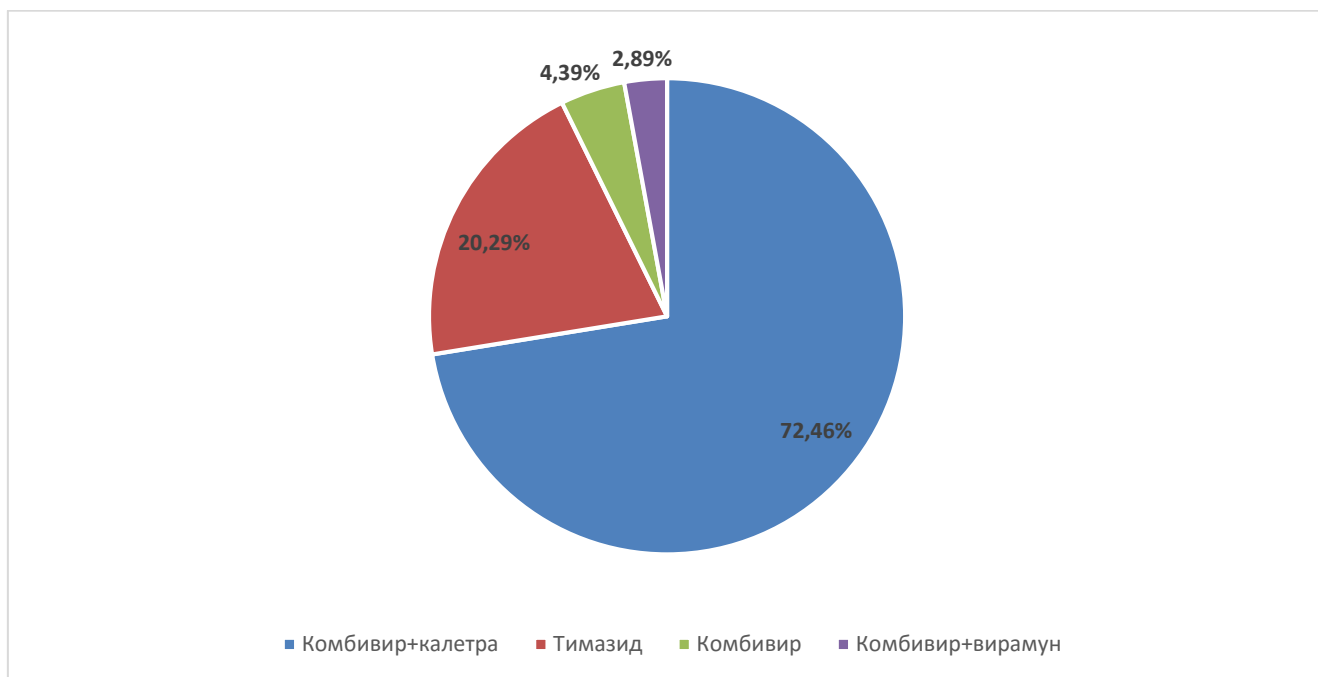


Рисунок 1 – Особенности антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациенток

В нашем исследовании наиболее популярной АРВТ была комбинация комбивира (ламивудин+зидовудин – Zidovudinum+Lamivudinum) и калетры (лопинавир+ритонавир – Lopinavirum+Ritonavirum).

На втором месте по частоте использования находился тимазид, действующим веществом в котором является зидовудин. Наименее

популярными схемами была монотерапия комбивиром (4,39%) и его комбинация с вирамуном (2,89%) (ниверапин – Nevirapinum).

На момент исследования монотерапия рекомендовалась пациенткам с сохранным иммунным статусом CD4⁺ выше 350 клеток/мкл. и вирусной нагрузкой ниже 1000 копий/мкл. Так же важным условием для применения монотерапии являлось назначение АРВТ впервые.

В нашем наблюдении по итогам применения АРВТ были отмечены следующие положительные изменения: вирусная нагрузка уменьшилась до нормальных цифр (менее 1000 копий/мкл) у 62,97% пациенток, количество CD4⁺ лимфоцитов увеличилось до нормальных цифр (более 350) у 29,41% женщин.

На первом УЗИ ни у одной женщины, как и в группе контроля, не было выявлено отклонений, однако уже на втором исследовании у 18 бер. было диагностировано маловодие (Код О41 по МКБ-10), а у 3 бер. – замедленный рост и недостаток питания плода (ЗРП – код Р05 по МКБ-10). В результате третьей диагностической процедуры изменения были обнаружены ещё у большего количества женщин, чем в группе контроля: особенно возросло число выявленных ЗРП ($p \leq 0,05$) (рис.2).

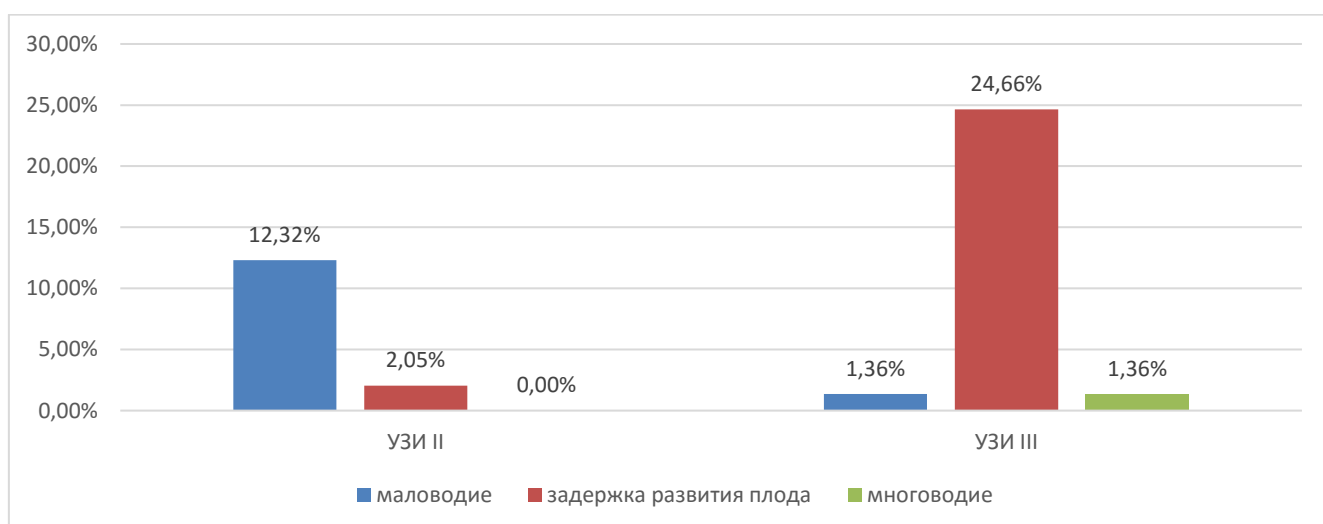


Рисунок 2 – Особенности выявления отклонений на УЗИ у ВИЧ-инфицированных

Структура основных осложнений у женщин основной группы представлена на рис.3. Наиболее частым осложнением было преждевременное излитие околоплодных вод и длительный прелиминарный период, которые достоверно ($p \leq 0,05$) отличались от группы контроля. Реже всего встречалось тазовое предлежание плода, которое, как и другие осложнения от группы контроля достоверных отличий ($p \geq 0,05$) не имели.

Средний срок гестации на момент родов составил $37,93 \pm 1,79$ недель в основной группе и $39,05 \pm 2,02$ ($p = 0,056$) в группе контроля.



Рисунок 3 – Структура основных осложнений у ВИЧ-инфицированных женщин

У ВИЧ-инфицированных женщин обращает на себя внимание количество преждевременных родов – 18,49%, что достоверно больше, чем в группе здоровых – 3,47% ($p < 0,001$).

Оценка количества проведённых оперативных родоразрешений показала, что частота выполнения кесарева сечения была сопоставима в обеих группах (рис.4).

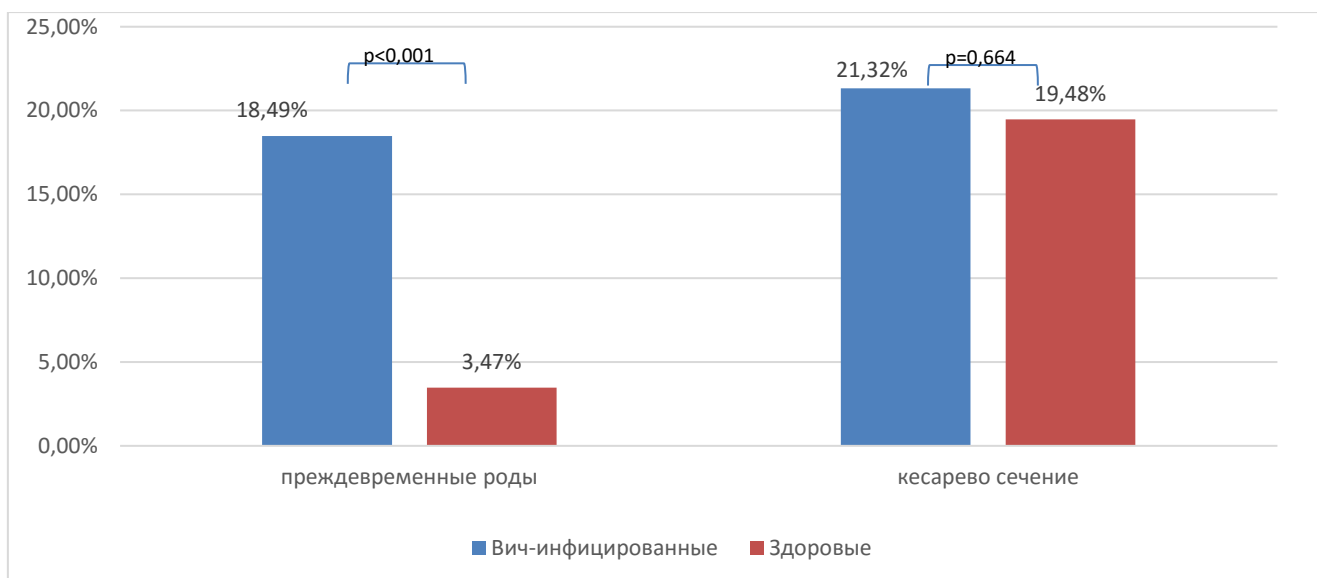


Рисунок 4 – Частота осложнений в родах у ВИЧ-инфицированных женщин основной и контрольной групп

Детей рожденных с задержкой роста плода в основной группе было 18%, а 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).

Анализ состояния здоровья и антропометрических характеристик детей, производился в двух вариантах – с учетом детей, рожденных преждевременно и без них. В результате выявлено наличие достоверных различий в двух группах. При оценке антропометрических характеристик с учетом недоношенных детей (табл.7) в основной группе и группе контроля мы получили, что дети, рожденные у женщин с ВИЧ-инфекцией, имели достоверно меньшую массу при рождении ($2772,97 \pm 538,27$ гр. против $3460 \pm 475,92$ гр., $p < 0,001$), длину тела при рождении ($48,84 \pm 3,06$ см. против $50,71 \pm 2,21$ см., $p < 0,001$) и более низкую оценку по Апгар на 1 минуте (7 против 9, $p = 0,038$)

Таблица 6 – Оценка показателей состояния здоровья и антропометрических характеристик детей, рожденных женщинами основной и контрольной групп

Показатели	Показатели всех детей		p
	ВИЧ-инфицированные женщины	Здоровые женщины	
Масса тела, г	2772,97±538,27	3460±475,92	<0,001*
Длина тела, см	48,84 ±3,06	50,71±2,21	<0,001*
Оценка по шкале Апгар (1 мин)	7±1	9±0,5	0,038*
Оценка по шкале Апгар (5 мин)	8±1	9±0,5	0,756
pH	7,20±0,12	7,19±0,12	0,869

* статистически значимое различие между показателями (p<0,05).

Различия между доношенными детьми обеих групп были выявлены только в показателях массы тела (таб. 8) (3108,43±355,54гр. и 3472±475,92гр., p<0,001)

Все остальные показатели были сопоставимы.

Таблица 7 – Оценка показателей состояния здоровья и антропометрических характеристик детей, рожденных женщинами основной и контрольной групп

Показатели	Показатели доношенных детей		p
	ВИЧ-инфицированные женщины	Здоровые женщины	
Масса тела, г	3108,43±355,54	3472±475,92	<0,001*
Длина тела, см	49,54±1,63	50,76±1,21	<0,05*
Оценка по шкале Апгар (1 мин)	7±0,5	8±0,5	0,876
Оценка по шкале Апгар (5 мин)	8±0,5	8±0,5	0,634
pH	7,22±0,15	7,20±0,11	0,812

Более подробно особенности состояния новорожденных представлены на рис. 2.

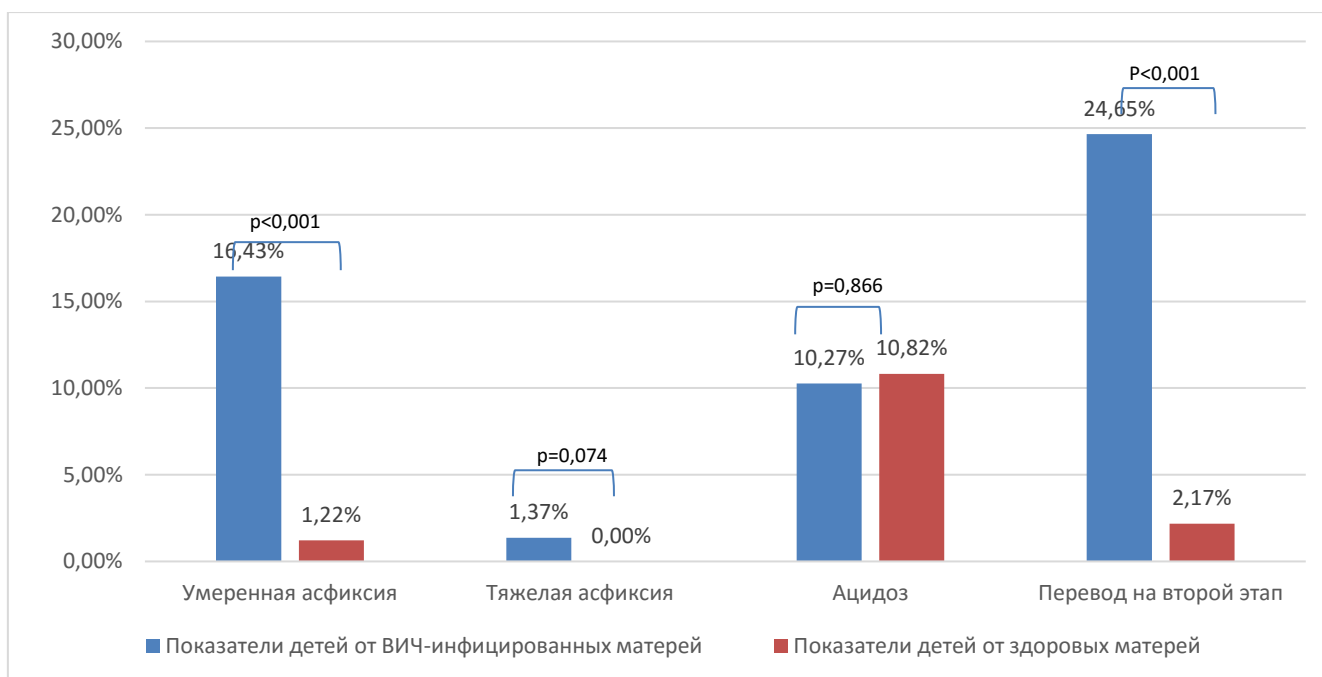


Рисунок 2 – Особенности состояния здоровья детей основной и контрольной группы

Остановимся подробнее на детях, которые родились в состоянии асфиксии. Двое среди них родились в состоянии, расценённом как тяжелая асфиксия (оценка по шкале Апгар на первой минуте – 1-3 балла), у них так же был выявлен ацидоз, и они потребовали первичной реанимации в родильном зале. Антропометрические показатели одного ребёнка соответствовали норме, у второго имелись признаки ЗРП. Примечательно, что в обеих ситуациях – дети были доношенными, беременность протекала без осложнений, однако на 3-м УЗИ были выявлены признаки маловодия. В дальнейшем оба ребенка переведены на 2 этап и выписаны домой на 30 сутки выписаны.

С умеренной асфиксией было 24 ребенка. Так как оценка тяжести асфиксии проводится на 1-й минуте, следует отметить, что к 5-й минуте все дети восстановились и далее не потребовали реанимационных мероприятий. Шестеро детей, (25,0%) далее были переведены на 2 этап выхаживания, трое – родились недоношенными, необходимость дальнейшего лечения у них обусловлена в первую очередь низкой массой тела.

ВИЧ-инфекция была диагностирована у 3 новорождённых (2,05%), что соответствует цифрам вертикальной трансмиссии инфекции от матери

ребёнку по России. У всех этих женщин химиопрофилактика была начата после 36 недель, при этом у 2-х – первый прием препарата был только в 36 недель. Вероятно, позднее лечение и стало основной причиной инфицирования детей. Так же стоит отметить, в настоящее время высокая вирусная нагрузка и позднее начало проведения химиопрофилактики является показанием к родоразрешению беременных с ВИЧ-инфекцией путем большого кесарева сечения, что снижает вероятность трансмиссии вируса от матери к плоду, однако не было выполнено.

Высокая вирусная нагрузка матери является показанием к проведению кесарева сечения, однако, к сожалению, этим женщинам операция не была проведена, вероятно нерациональный подход к родовспоможению и послужил причиной инфицирования.

Подробный анализ рождённых ВИЧ-инфицированных детей показал, что все они отличались достаточно низкими антропометрическими показателями: средняя масса тела составила – 2473 ± 532 гр., средний рост – $49,3 \pm 2,49$ см. Двое детей были рождены на 38-й неделе, а один – на 37 неделе. Оценка по шкале Апгар и на 1-й и на 5-й минуте была достаточно высокой – не ниже 7 баллов.

Таким образом, анализируя клинико-anamнестические данные беременных женщин и особенности беременности и родов у них, мы отметили, что, несмотря на наличие иммунодефицитного состояния, сопутствующих патологий, большого количества преждевременных родов, основная часть родов у них проходит успешно, без трансмиссии инфекции новорождённому.

Учитывая высокий процент преждевременных родов у беременных с ВИЧ-инфекцией, был проведён анализ факторов, влияющих на их развитие.

Согласно нашим данным – женщин, родивших преждевременно было – 60 (41,09%), родивших в срок – 86 (58,91%). Достоверных различий в их среднем возрасте нами отмечено не было. В первой группе он составил – $26,09 \pm 4,43$ лет, во второй – $25,88 \pm 4,38$ лет ($p=0,311$). Не было нами выявлено

различий и в сроке постановки на учёт в женскую консультацию – $13,95 \pm 9,06$ недель и $13,51 \pm 8,98$ недель соответственно ($p=0,313$).

При анализе частоты факторов риска преждевременных родов у беременных с ВИЧ-инфекцией, нами были выявлены следующие особенности (табл.8).

Таблица 8 – Факторы риска преждевременных родов у беременных с ВИЧ-инфекцией

	Доля среди преждевременно родивших женщин, %	Доля среди женщин, родивших в срок, %	χ^2	P
Давность инфицирования				
До 1 года	23,33	9,88	4,740	0,029*
От 1 до 3 лет	25,00	43,21	4,994	0,025*
От 4 до 6 лет	20,00	22,22	0,102	0,750
От 7 до 9 лет	16,67	12,35	0,529	0,467
От 10 до 12 лет	11,67	9,88	0,116	0,733
Не установлена	3,33	2,47	0,093	0,760
Путь заражения				
Половой	65,00	82,72	5,797	0,016*
Парентеральный	28,33	17,28	2,453	0,117
Смешанный	6,67	0,00	5,558	0,018*
Место выявления инфекции				
СПИД-центр	3,33	4,94	0,218	0,641
Обследование по поводу беременности	68,33	65,43	0,131	0,718
СИЗО	3,33	7,41	1,069	0,301
Контакт с ВИЧ-инфици.	6,67	2,47	1,491	0,222
При лечении в других стац.	18,33	19,75	0,045	0,832

* статистически значимое различие между показателями ($p < 0,05$).

По нашим данным, среди основных факторов риска развития преждевременных родов можно выделить: давность инфицирования – менее 1 года, 4 стадия ВИЧ-инфекции, начало профилактических мероприятий после 23 недели гестации, задержка роста плода в 33-34 недели, отношение шансов каждого из них приведены в таблице 1.

При оценке особенностей распределения пациенток по стадиям ВИЧ-инфекции нами было отмечено, что среди женщин, родивших

преждевременно, достоверно чаще регистрировалась 4 стадия, что объясняется наличием вiremии и иммуносупрессии (табл. 9).

Таблица 9 – Особенности распределения ВИЧ-инфицированных женщин по стадиям в зависимости от срока родов

Стадия ВИЧ	Доля среди преждевременно родивших женщин, %	Доля среди женщин, родивших в срок, %	χ^2	P
2	13,33	9,88	0,409	0,522
3	61,70	79,01	13,179	<0,005*
4	25,00	11,11	4,708	0,030*

* статистически значимое различие между показателями ($p < 0,05$).

Анализ особенностей вирусной нагрузки и количества CD4⁺-лимфоцитов до и после лечения не выявил существенных различий (табл.10). При этом необходимо заметить, что CD4⁺-лимфоциты говорят об особенностях иммунного статуса, но не указывают даже косвенно на степень поражения репродуктивной системы.

Таблица 10 – Особенности срока родов в зависимости от вирусной нагрузки и количества CD4⁺-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных женщин

	Доля среди преждевременно родивших женщин, %	Доля среди женщин, родивших в срок, %	χ^2	P
Вирусная нагрузка до лечения				
До 1000	25,00	12,35	3,784	0,052
Больше 1000	75,00	87,65	3,784	0,052
Вирусная нагрузка после начала терапии				
До 1000	76,67	69,14	0,977	0,323
Больше 1000	23,33	30,86	0,977	0,323
Количество CD4 ⁺ до лечения				
до 350	31,67	55,56	3,568	0,056
Свыше 350	68,33	44,44	3,568	0,056
Количество CD4 ⁺ после начала терапии				
до 350	28,33	35,80	0,875	0,350
Свыше 350	71,67	64,20	0,875	0,350

* статистически значимое различие между показателями ($p < 0,05$).

Исследование наличия оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных беременных показало наличие достоверной разницы лишь в присутствии цитомегаловирусной инфекции (табл. 11).

Таблица 11 – Особенности срока родов в зависимости от наличия оппортунистических инфекций у женщин

Инфекция	Доля среди преждевременно родивших женщин, %	Доля среди женщин, родивших в срок, %	χ^2	P
ЦМВ	88,33	100,00	9,944	0,002*
Туберкулёз	3,33	2,47	0,093	0,760
Хламидии	30,00	27,16	0,137	0,712
Герпес	56,67	45,68	1,665	0,197
Токсоплазмоз	36,67	39,51	0,118	0,732
Сифилис	16,67	7,41	2,938	0,087
Гепатит С	36,67	30,86	0,522	0,470

* статистически значимое различие между показателями ($p < 0,05$).

Согласно нашим данным, одну из основных ролей в предупреждении преждевременных родов играет антиретровирусная терапия. Нами была рассмотрена частота досрочных родов в зависимости от времени начала профилактики (табл.12). В соответствии с полученными данными было выявлено, что начало профилактических мероприятий на 28-й неделе является фактором риска преждевременных родов.

К сожалению, механизм влияния вируса ВИЧ на плод и на плаценту остается до конца не изученным, хотя это направление является весьма перспективным, и, несомненно, требует дальнейших научных изысканий, поскольку четко прослеживается, что чем раньше начата профилактика, тем меньше вирусная нагрузка и повреждающее действие вируса, а соответственно лучше и исход родов.

Таблица 12 – Особенности срока родов в зависимости от времени начала специфической профилактики

Срок начала профилактики	Доля среди преждевременно родивших женщин, %	Доля среди женщин, родивших в срок, %	χ^2	P
С 22 по 23 нед.	48,33	82,72	18,752	<0,0001*
С 28 нед.	51,67	17,28	18,752	<0,0001*

* статистически значимое различие между показателями ($p < 0,05$).

Нами было отмечено, что срок родов не связан с применением конкретных препаратов антиретровирусной терапии. Достоверность различий в частоте преждевременных родов при использовании комбинации виромуна и комбивира связана с тем, что у женщин, родивших преждевременно, он не применялся (табл. 13).

Таблица 13 – Особенности срока родов в зависимости от применения препаратов антиретровирусной терапии

Препарат	Доля среди преждевременно родивших женщин, %	Доля среди женщин, родивших в срок, %	χ^2	P
Комбивир, калетра	73,33	64,20	1,324	0,250
Тимозид	26,67	23,46	0,190	0,663
Комбивир	0,00	3,70	2,271	0,132
Виромун, Комбивир	0,00	7,41	4,642	0,031*

* статистически значимое различие между показателями ($p < 0,05$).

Как уже ранее нами было сказано, на первом УЗИ отклонений выявлено не было. Поэтому мы проанализировали частоту выявлений отклонений при последующих исследованиях (табл. 14).

Таблица 14 – Особенности срока родов в зависимости от выявленных изменений на УЗИ

	Доля среди преждевременно родивших женщин, %	Доля среди женщин, родивших в срок, %	χ^2	P
Осложнения по УЗИ в сроке 20-22 нед.				
маловодие	26,67	1,23	24,365	<0,0001*
ЗРП	3,33	1,23	0,729	0,393
Осложнения по УЗИ в сроке 33-34 нед.				
ЗРП	46,67	4,94	34,209	<0,0001*

* статистически значимое различие между показателями ($p < 0,05$).

Как видно из представленных данных, риск развития преждевременных родов повышается при наличии внутриутробной задержки развития плода (ЗРП) на третьем. По нашему мнению, маловодие, выявленное только на втором ультразвуковом исследовании и не подтвержденное в последующем на третьем ультразвуковом исследовании не может рассматриваться как фактор риска преждевременных родов.

Таким образом, обобщив полученные нами данные, среди факторов риска развития преждевременных родов можно выделить: давность инфицирования – менее 1 года, смешанный путь передачи инфекции, 4 стадия ВИЧ-инфекции, начало профилактических мероприятий на 28-й неделе гестации, наличие маловодия и ЗРП – по УЗИ. Соответственно, для профилактики преждевременных родов должен быть разработан комплекс мероприятий, направленных на коррекцию данных факторов. При этом залогом успешной профилактики является слаженная работа врачей женской консультации и специалистов СПИД-центра.

С целью количественной оценки описанных ранее факторов, нами было просчитано для них отношение шансов (табл. 15).

Таблица 15 – Количественная оценка факторов риска

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)*

*ОШ >1, данный фактор экспозиции встречается чаще в группе пациентов с исходом, т.е. данный фактор является фактором риска.

Такие фактор риска, как смешанный путь передачи, не представляется возможным выразить в количественном значении, поскольку в группе женщин, родивших в срок, он не был зафиксирован. Однако факт того, что смешанный путь передачи влияет на срок родов несомненен.

3.2. Анализ течения беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин

На сегодняшний день существует много работ, доказывающих влияние течения ВИЧ-инфекции (стадия, вирусная нагрузка, количество CD4⁺-лимфоцитов) на наличие осложнений в процессе беременности и родов.

Для их уточнения мы так же провели сравнительную характеристику особенностей гестационного периода и родов в зависимости от характеристик ВИЧ-инфекции у женщин.

Рассмотрим влияние стадии ВИЧ инфекции на анализируемые показатели. При оценке стадии заболевания, нами выявлено, что женщин с 2 стадией ВИЧ было – 28 бер. (19,18%), с 3 стадией – 92 бер. (63,01%), с 4-й – 26 бер. (17,81%). Анамнестические данные женщин представлены в табл.16.

Средний возраст беременных с различной стадией ВИЧ был сопоставимым во всех группах ($p < 0,05$). При сравнении возраста женщин с различной вирусной нагрузкой отмечено, что пациентки у которых обнаружено более 1000 копий/мкл, были достоверно младше – $25,64 \pm 6,96$ и $31,55 \pm 7,53$ соответственно ($p = 0,008$). Достоверных различий в возрасте пациенток с количеством CD4⁺-лимфоцитов не выявлено – $26,34 \pm 8,32$ и $26,55 \pm 6,50$ ($p = 0,898$).

Оценка среднего срока беременности при постановке показала, что раньше всего на учёт встают женщины с 3-ей стадией, а позже – со 2-й стадией, но статистически эти различия не достоверны ($p > 0,05$). При сравнении сроков постановки на учет в зависимости от вирусной нагрузки и количества CD4+-лимфоцитов статистически значимых различий также не выявлено – $15,46 \pm 10,52$ нед и $17,72 \pm 8,44$ нед ($p = 0,468$) и $15,22 \pm 9,44$ нед и $16,53 \pm 7,56$ нед ($p = 0,544$).

Таблица 16 – Возраст женщин и срок постановки на учёт ВИЧ-инфицированных беременных женщин в зависимости от стадии заболевания

	Стадии ВИЧ			p
	2 стадия	3 стадия	4 стадия	
Средний возраст беременных, лет	$25,93 \pm 4,52$	$25,65 \pm 4,84$	$27,84 \pm 4,33$	0,316
Средний срок постановки на учёт, нед.	$16,78 \pm 9,06$	$12,56 \pm 9,10$	$15,76 \pm 9,23$	0,094

При диагностике репликативной активности вируса с количественной его оценкой (вирусная нагрузка), нами было выявлено, что у пациенток со 2-й и 3-й стадией ВИЧ регистрировался высокий уровень вирусной нагрузки (более 1000 копий/мкл). У обследуемых женщин с 4-й стадией заболевания, наоборот, чаще диагностировалась небольшая вирусная нагрузка – менее 1000 копий/ мкл.

Аналогичная тенденция отмечалась и при оценке уровня CD4+-лимфоцитов (табл. 17).

Таблица 17 – Оценка уровня CD4⁺-лимфоцитов

	2 стадия	Достоверность различий с 3-й стадией	3 стадия	Достоверность различий с 4-й стадией	4 стадия	Достоверность различий с 2-й стадией
Вирусная нагрузка более 1000 копий/мкл	82,14%	0,502	76,09%	0,002*	12,5%	<0,001*
Кол-во CD4 ⁺ менее 350 клеток/мкл	57,14%	0,058	45,65%	0,225	31,25%	0,053

Оценка показателей общего анализа крови при постановке женщин на учёт выявила, что наличие числа пациенток с анемией уменьшается со стадией (рис. 3).

Уменьшение количества тромбоцитов и лейкоцитов наиболее часто встречалось у женщин с 3-й стадией и соответственно. Частота тромбоцитопении среди пациенток с 2 и 4 стадиями была сопоставима между собой ($p=0,939$). Аналогичные показатели были получены и при диагностике лейкопении ($p=0,165$).

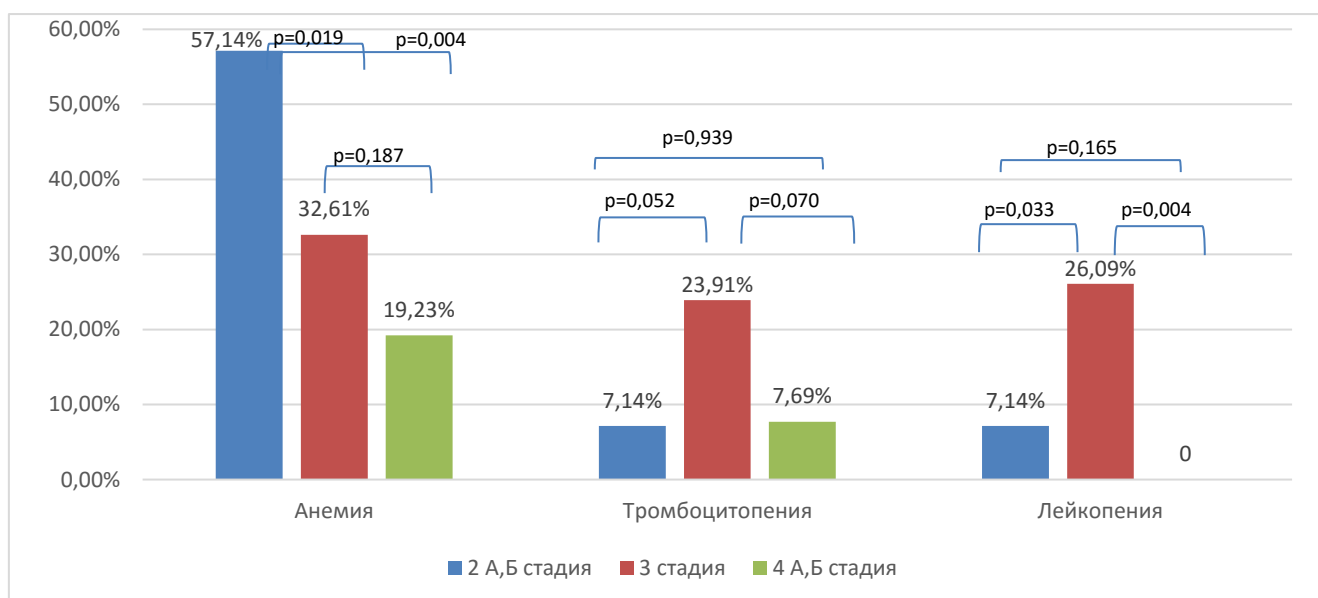


Рисунок 3 – Особенности общего анализа крови ВИЧ-инфицированных беременных женщин в зависимости от стадии заболевания

Показатели общего анализа крови при постановке на учёт пациенток с высокой вирусной нагрузкой не отличались от таковых у женщин с низкой

вирусной нагрузкой. Распространённость анемии составила – 39,81% (43 бер.) и 28,95% (11 бер.) ($\chi^2=1,424$, $p=0,233$), тромбоцитопении – 18,52% (20 бер.) и 15,79% (6 бер.) ($\chi^2=0,143$, $p=0,705$), лейкопении – 7,41% (8 бер.) и 5,25% (2 бер.) ($\chi^2=0,203$, $p=0,653$) соответственно. Не было выявлено различий в выявлении отклонений в общем анализе крови у женщин с различным количеством CD4+-лимфоцитов. Частота анемии составила 35,14% и 36,11% в группе с низким и высоким показателем соответственно ($p=0,902$), частота тромбоцитопении составила – 29,73% и 8,33% ($p=0,001$), частота лейкопении – 10,81% и 1,39% ($p=0,018$).

Проведение ВААРТ показано всем пациенткам вне зависимости от стадии ВИЧ, однако нами отмечена тенденция, что с повышением стадии заболевания, количество беременных, получивших препараты в положенные сроки уменьшается. Особенности АРВТ представлены на рис. 4.

Нами отмечено, что своевременность получения терапии уменьшается с прогрессированием стадии заболевания.

Самыми популярными препаратами для антиретровирусной терапии была комбинация комбивира и каретры, наиболее часто её получали женщины с 4А, Б стадией (рис. 4).

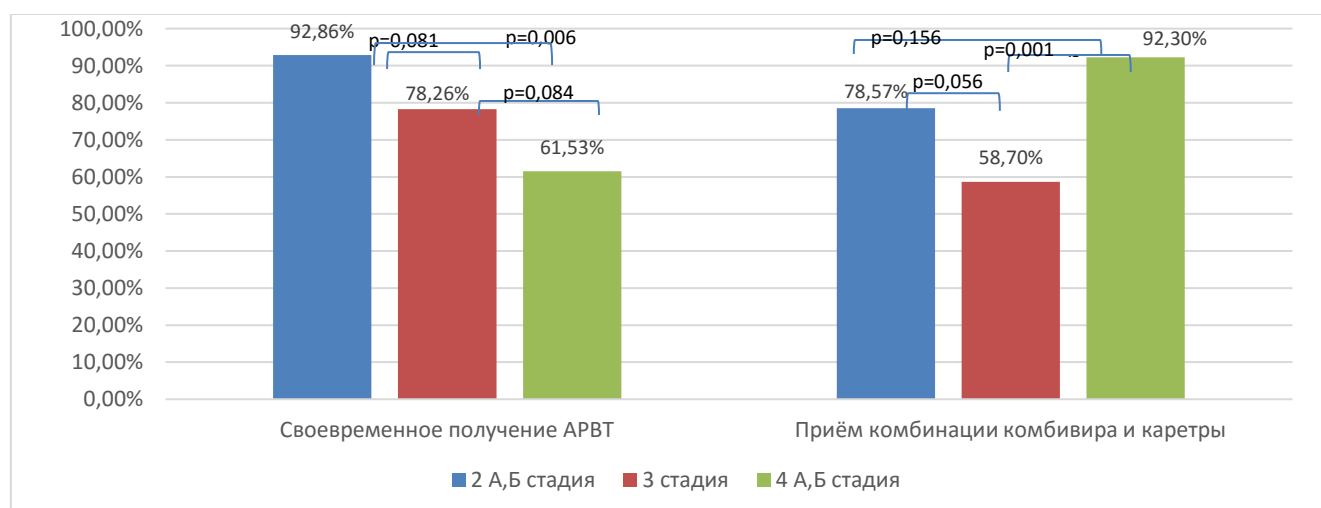


Рисунок 4 – Особенности АРВТ у ВИЧ-инфицированных беременных женщин в зависимости от стадии заболевания

На фоне проведённой терапии повторное определение вирусной нагрузки показало, что количество пациенток с высокой репликативной активностью вируса было сопоставимым во всех трёх группах: их количество среди женщин с 2 стадией составило 28,57%, а с 3 стадией – 26,09% ($p=0,795$ по сравнению со второй стадией и $p=0,755$ по сравнению с 4-й стадией), с 4 стадией – 23,07% ($p=0,645$ по сравнению со 2-й стадией).

Определение уровня CD4⁺-лимфоцитов на фоне химиопрофилактики продемонстрировало рост числа пациенток с низким их количеством среди представительниц 4 стадии – 76,92%. В остальных группах количество таких женщин уменьшилось и составило 28,57% в группе с 2 стадией ($p<0,001$ по сравнению с 4-й стадией) и 19,57% в группе с 3 стадией ($p<0,001$ по сравнению с 4-й стадией и $p=0,311$ по сравнению со 2-й стадией).

В процессе беременности гестационная артериальная гипертензия, диагностировалась наиболее часто у женщин с 4 стадией – в 15,38% случаев, у женщин с 2 стадией – в 7,14% случаев ($p=0,36$ по сравнению с 4-й стадией), женщин с 3 стадией – в 2,17% случаев ($p=0,006$ по сравнению с 4-й стадией и $p=0,176$). Рост распространённости высокого артериального давления, по нашему мнению, может быть с развитием эндотелиальной дисфункции на фоне прогрессирования заболевания.

Достоверных различий в частоте гестационной артериальной гипертензии в зависимости от уровня вирусной нагрузки не обнаружено – у пациенток с нагрузкой более 1000 копий /мкл высокое давление выявлялось с частотой – 12,95% (14 бер.), у пациенток с небольшой вирусной нагрузкой – у 10,53% (4 бер.) ($p=0,694$). Частота АГ у женщин с разным количеством CD4⁺-лейкоцитов достоверно не различалась, составив 2,7% и 8,33% соответственно ($p=0,135$).

На УЗИ в 22-23 недели основной патологией, выявленной у женщин было маловодие, которое выявлялось во всех группах с сопоставимой частотой.

На УЗИ в 33-34 недели главной проблемой стала внутриутробная задержка развития плода: чаще всего она встречалась у пациенток с 4 стадией (рис.5).

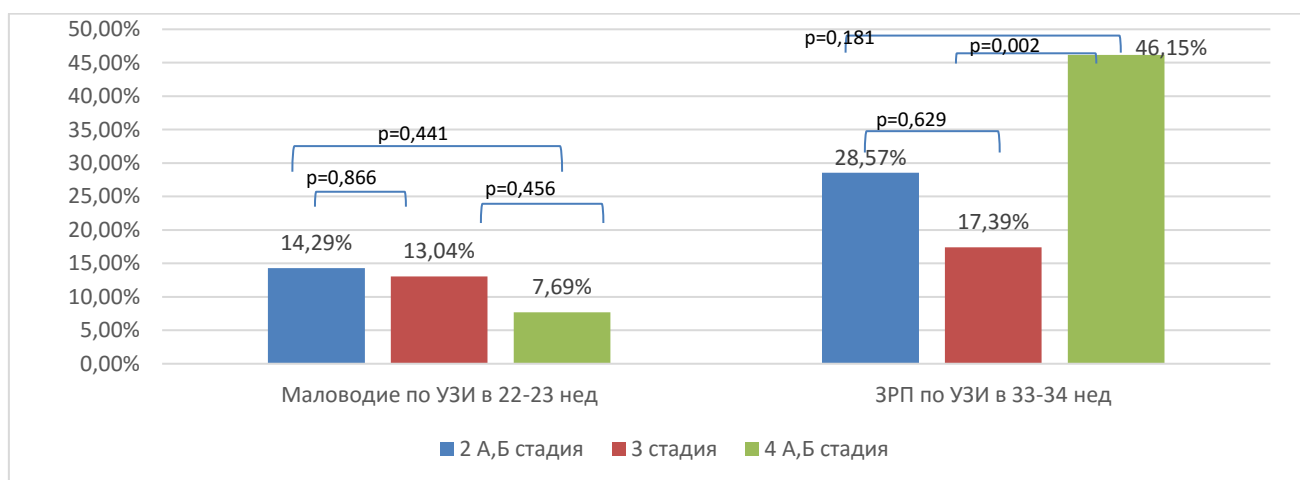


Рисунок 5 – Особенности выявления отклонений на УЗИ у ВИЧ-инфицированных беременных женщин в зависимости от стадии заболевания

При делении пациенток в зависимости от уровня вирусной нагрузки в сроке 22-23 нед выявлялось маловодие, частота которого не различалась у женщин двух подгрупп – 9,26% и 15,79% ($p=0,268$). У женщин с различным количеством $CD4^+$ -лейкоцитов распространённость патологии была сопоставимой ($p=0,160$).

В сроке 33-34 по результатам УЗИ у пациенток с низкой вирусной нагрузкой достоверно чаще выявлялась ЗРП – 20,37% и 36,84% соответственно ($p=0,268$). Эта патология так же превалировала у пациенток с низким уровнем $CD4^+$ -лейкоцитов 28,38% и 13,89% соответственно ($p=0,032$).

Анализ осложнений, возникающих в родах показал, что преждевременные роды наиболее часто встречались на начальных стадиях заболевания (табл. 18).

Таблица 18 – Частота осложнений беременности у ВИЧ-инфицированных женщин в зависимости от стадии заболевания

	Стадии ВИЧ					
	2 стадия	Достоверность различий с 3-й стадией	3 стадия	Достоверность различий с 4-й стадией	4 стадия	Достоверность различий со 2-й стадией
Преждевременные роды	42,86 %	0,013*	19,57%	0,224	30,77%	0,358
Слабость родовой деятельности	7,14%	0,010*	4,35%	0,009*	15,38%	0,001*
Преждевременное излитие околоплодных вод	14,29 %	0,799	16,30%	0,0001*	7,69%	0,001*
Маловодие	14,29 %	0,904	15,22%	0,984	15,38%	0,910
Длительный прелиминарный период	0,00%	0,007*	2,17%	0,009*	0,00%	--

Слабость родовой деятельности была обнаружена достоверно чаще у пациенток с 4 стадией, а вот преждевременное излитие вод встречалось у них наоборот почти в 2 раза реже. Частота маловодия была сопоставимой во всех группах. Длительный прелиминарный период был отмечен только у 2 женщин с 3-ей стадией заболевания.

При делении пациенток в зависимости от уровня вирусной нагрузки в сроке 22-23 нед выявлялось маловодие, частота которого не различалась у женщин двух подгрупп – 9,26% и 15,79% ($p=0,268$). У женщин с различным количеством $CD4^+$ -лейкоцитов распространённость патологии была сопоставимой ($p=0,160$).

В сроке 33-34 по результатам УЗИ у пациенток с низкой вирусной нагрузкой достоверно чаще выявлялась ЗРП – 20,37% и 36,84% соответственно ($p=0,268$). Эта патология так же превалировала у пациенток с низким уровнем $CD4^+$ -лейкоцитов – 28,38% и 13,89% соответственно ($p=0,032$).

Нами не было выявлено существенных различий при оценке средней массы тела и роста у детей, рождённых пациентками с разными стадиями (табл. 19). Не было отмечено различий в антропометрических показателях детей у женщин с разными вирусной нагрузкой и количеством CD4⁺-лейкоцитов. Масса плода у детей, рожденных женщинами с низкой вирусной нагрузкой составила – 2746,20±589,04гр., с высокой – 2660,87±582,02гр. (p=0,244), рост – 48,55±3,05см. и 47,82±3,01см. (p=0,332) соответственно. Масса плода у детей, рожденных женщинами с низким уровнем CD4⁺-лейкоцитов – 2815,20±563,14гр., с высоким - 2715,66±581,90гр. (p=0,454), рост – 48,15±3,05см. и 47,66±3,01см. (p=0,510) соответственно.

Оценка по шкале Апгар была высокой во всех группах как на 1-й, так и на 5-й минуте, и достоверно не различалась в зависимости от стадии заболевания и других характеристик инфекции. Оценка по Апгар I у детей, рожденных женщинами с низкой вирусной нагрузкой составила – 7±1, с высокой – 8±1 (p=0,644), Апгар II – 9±0,5 и 8±1 (p=0,502) соответственно. Апгар I у детей, рожденных женщинами с низким уровнем CD4⁺-лейкоцитов – 8±1, с высоким – 7±0,5 (p=0,882), Апгар II – 8±1 и 8±1 (p=0,642) соответственно.

Таблица 19 – Особенности показателей детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами в зависимости от стадии заболевания

	Стадии ВИЧ			P
	2 стадия	3 стадия	4 стадия	
Средний рост, см	48,14±3,08	49,32±3,01	47,88±3,03	0,656
Средняя масса тела, кг	2659,64±533,05	2849,18±534,98	2625,38±530,67	0,132
Оценка по шкале Апгар I	7,56±1,14	7,72±1,10	7,96±1,13	0,868
Оценка по шкале Апгар II	8,57±1,16	8,50±1,12	8,61±1,14	0,934

Осложнения у ребёнка: асфиксия у 2 детей, рождённых от пациенток с 3-й стадией ВИЧ (2,17%) и у 2-х детей, рождённых от пациенток с 4-й стадией

ВИЧ (7,69%), $p=0,170$. В группе женщин с разным уровнем вирусной нагрузки и количеством $CD4^+$ -лейкоцитов, число детей, рождённых в асфиксии было равным – по 2 ребенка.

Все ВИЧ-инфицированные дети были рождены матерями с 3-й стадией, по нашему мнению, это обусловлено поздним началом АРВТ, и неправильной тактикой ведения пациенток в родах, поскольку, учитывая наличие высокой вирусной нагрузки у матерей, им должно было быть выполнено кесарево сечение, в то время как из родов прошли естественным путём.

По результатам проведённого анализа нами выявлено, что по сравнению с пациентками со 2-й и 3-й стадией у женщин с 4-й стадией показатели иммунного статуса оказались лучше – у них было зафиксировано более высокое количество $CD4^+$ -лейкоцитов и сниженный уровень вирусной нагрузки, что вероятно обусловлено эффективностью длительного применения химиотерапии.

Таким образом, нам выявлены следующие особенности течения беременности в зависимости от стадии ВИЧ: у беременных со 2-й стадией ВИЧ-инфекции достоверно чаще встречалась анемия, преждевременные роды. Для 3-й стадии ВИЧ-инфекции была характерна высокая частота лейкопении. У женщин с 4-й стадией достоверно чаще по сравнению с 3 стадией беременность осложнялась гестационной артериальной гипертензией, задержкой роста плода, слабостью родовой деятельности.

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 и лейкоцитопения. 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. Других особенностей гестационного периода и

родов в зависимости от статуса ВИЧ-инфекции у беременных с данной патологией выявлено не было.

3.3. Влияние комбинированного инфицирования ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С на течение беременности и родов

В условиях эпидемиологического неблагополучия, когда наблюдается значительный рост хронических форм парентеральных вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции, опасность вовлечения женщин фертильного возраста в эпидемический процесс этих инфекций является весьма высокой [48].

Принимая во внимание тот факт, что в организме беременной женщины взаимодействие вирусов может влиять на течение и исход беременности, мы решили установить степень его воздействия. Для этого мы проанализировали особенности течения беременности и родов у женщин с ВИЧ-инфекцией в моноварианте и в сочетании с вирусным гепатитом С (ВГС), вне зависимости от пути заражения гепатитом С и ВИЧ.

В нашем исследовании пациенток с ко-инфекцией было 52 бер. (35,62%), женщин с ВИЧ-инфекцией без вирусного гепатита С – 94 бер. (64,38%).

Средний возраст пациенток обеих групп достоверно различался, однако наличие сопутствующей инфекции не сказалось на сроках постановки на учёт по беременности (табл. 20).

Таблица 20 – Возраст женщин и срок постановки на учёт ВИЧ-инфицированных беременных женщин в зависимости от наличия ко-инфекции вирусного гепатита С

	Ко-инфекция (ВИЧ+гепатит С)	Моноинфекция ВИЧ	р
Средний возраст беременных, лет	27,26±4,26	24,89±5,55	0,008*
Средний срок постановки на учёт, нед	13,69±9,43	14,09±8,90	0,797

* статистически значимое различие между показателями ($p < 0,05$).

При мониторинге беременности у ВИЧ-инфицированных женщин важнейшими показателями, определяющими тактику и прогноз заболевания, являются вирусная нагрузка и количество CD4⁺-лейкоцитов.

Среди женщин с ко-инфекцией количество пациенток, у которых вирусная нагрузка была более 1000 копий/ мкл, составило 34 бер. (65,39%). Среди ВИЧ-инфицированных без вирусного гепатита С таких женщин было 74 бер. (78,72%) ($\chi^2=3,094$, $p=0,079$). Таким образом, достоверных различий в уровне вирусной нагрузки в обеих группах до начала лечения нами выявлено не было.

Не было обнаружено нами влияния присоединения ВГС к ВИЧ-инфекции на уровень CD4⁺-лейкоцитов. Количество женщин с уровнем CD4⁺-лейкоцитов менее 350 составило 22 бер. (42,31%) в группе без гепатита С и 46 бер. (48,94%) с наличием микст-инфекции ($\chi^2=0,591$, $p=0,442$).

При оценке общего анализа крови при постановке на учёт, нами не было выявлено достоверных различий в частоте анемии, тромбоцитопении и лейкопении (табл. 21).

Таблица 21 – Частота отклонений в общем анализе крови у ВИЧ-инфицированных беременных женщин в зависимости от наличия ко-инфекции вирусного гепатита С

	Ко-инфекция (ВИЧ+гепатит С)	Моноинфекция ВИЧ	χ^2	p
Анемия	26,92%	40,43%	2,662	0,103
Тромбоцитопения	15,38%	21,28%	0,750	0,387
Лейкопения	19,23%	23,40%	0,341	0,559

Таким образом, достоверных различий в результатах общего анализа крови в зависимости от наличия, сопутствующего ВГС у пациенток с ВИЧ нами обнаружено не было.

При оценке особенностей химиопрофилактики у пациенток обеих групп нами не было выявлено никаких существенных различий. Количество

пациенток, получивших антиретровирусную терапию, было сопоставимо в обеих группах (42 бер. (80,77%) и 64 бер. (68,09%) ($\chi^2=2,708$, $p=0,100$). Не было выявлено нами и различий в сроках введения и назначении лекарственных средств: большинство пациенток обеих групп получили АРВТ на 22-23 неделе, препаратом выбора была комбинация комбивира и каретры.

Мы проанализировали, влияет ли комбинация инфекций на результаты химиотерапии и выявили, что при повторном определении вирусной нагрузки количество женщин с высоким показателем (более 1000 копий/мкл) сопоставимо в обеих группах.

Оценка уровня $CD4^+$ -лейкоцитов на фоне приема антиретровирусных препаратов показала наличие высокодостоверных различий: в группе женщин без гепатита эффективность лечения оказалась значительно выше (табл. 22).

Таким образом, наличие коинфекции в виде ВГС негативно сказывается на иммунном статусе у ВИЧ-инфицированных пациенток.

Таблица 22 – Оценка уровня $CD4^+$ -лейкоцитов на фоне приема антиретровирусных препаратов

	Ко-инфекция (ВИЧ+гепатит С)	Моноинфекция ВИЧ	χ^2	p
Вирусная нагрузка более 1000 копий/мкл	19,32%	431,91%	2,708	0,100
Кол-во $CD4^+$ -лейкоцитов менее 350 клеток/мкл	50,00%	23,40%	10,730	0,001*

* статистически значимое различие между показателями ($p<0,05$).

Наличие ВГС никак не отражалось на клиническом течении беременности, и такие осложнения, как анемия, артериальная гипертензия, отёки встречались в обеих группах с сопоставимой частотой.

Однако нами были выявлены достоверные различия в наличии изменений на УЗИ. Так, на втором УЗИ маловодие достоверно чаще встречалось у женщин с ВГС, у них же чаще выявлялась ЗРП, однако в последнем случае статистические различия не были значимыми. На УЗИ в 33-34 недели маловодие было выявлено у 2 беременных с ВГС (3,85%), среди

женщин с моноинфекцией оно не встречалось, но в двух случаях было зарегистрировано многоводие. Таким образом, нами выявлено повышение распространённости отклонений на УЗИ у женщин с ко-инфекцией на ранних сроках (21-24 недели) (табл. 23).

Принимая во внимание тот факт, что частота маловодия на 3-м УЗИ гораздо ниже, чем на 2-м, данное отклонение мы не можем рассматривать как негативное влияние инфекции на гестацию.

Таблица 23 – Частота отклонений на УЗИ у ВИЧ-инфицированных беременных женщин в зависимости от наличия ко-инфекции вирусного гепатита С

		Ко-инфекция (ВИЧ+гепатит С)	Моноинфекция ВИЧ	χ^2	р
УЗИ в 28-32 нед	Маловодие	17,30%	5,32%	5,129	0,047*
	ЗРП	3,85%	2,67%	3,129	0,077
УЗИ в 33-34 нед	Маловодие	3,85%	0,00%	3,666	0,056
	Многоводие	0,00%	2,67%	1,122	0,290

* статистически значимое различие между показателями ($p < 0,05$).

Средний срок гестации на момент родов составил $36,34 \pm 1,77$ недель в группе женщин с ко-инфекцией и $38,88 \pm 1,74$ недель в группе женщин с моноинфекцией ($p = 0,046$).

Так же нами выявлены различия и в частоте преждевременных родов – в первой группе их распространённость составила 38,47% (20 бер.), а во второй – почти в 2 раза реже. Таким образом, при сочетании двух инфекций наблюдается более неблагоприятный исход беременности.

Основным осложнением в родах в обеих группах стало преждевременное излитие околоплодных вод, отмечавшееся у 8 пациенток с ВГС и у 13 без него ($\chi^2 = 0,066$, $p = 0,798$). Крайне редко и с сопоставимой частотой встречались и другие осложнения, такие как первичная слабость родовой деятельности и маловодие.

Количество ситуаций, связанных с угрозой жизни матери или плода, и проведённых по этому поводу оперативных родоразрешений в обеих группах достоверно не различалось (табл. 24).

Таблица 24 – Количество ситуаций, связанных с угрозой жизни матери или плода

	Ко-инфекция (ВИЧ+гепатит С)	Моноинфекция ВИЧ	χ^2	p
Преждевременные роды	38,47%	22,64%	6,094	0,039*
Преждевременное излитие околоплодных вод	15,38%	13,83%	0,066	0,798
Кесарево сечение	11,54%	24,47%	3,516	0,061

* статистически значимое различие между показателями ($p < 0,05$).

Мы так же не зафиксировали влияния присоединения ВГС к ВИЧ на состояние плода и его антропометрические параметры (табл. 25).

Таблица 25 – Особенности показателей детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами в зависимости от стадии заболевания

	Ко-инфекция (ВИЧ+гепатит С)	Моноинфекция ВИЧ	p
Средний рост, см	48,28 ±3,08	49,14±3,05	0,453
Средняя масса тела, кг	2639,80±522,57	2846,64± 538,28	0,654
Оценка по шкале Апгар I	7±1	8±1	0,566
Оценка по шкале Апгар II	8±0,5	8±0,5	0,545

Достоверных различий в состоянии здоровья детей нами не выявлено.

Что касается осложнений у ребёнка, среди детей, рождённых от женщин с моноинфекцией ВИЧ, в 13,46% была зафиксирована умеренная гипоксия, среди детей от матерей, инфицированных и гепатитом она наблюдалась в 16 случаях (17,02%), ($\chi^2=0,320$; $p=0,572$). Тяжелая гипоксия была отмечена только у двух детей с микст инфекцией – (3,84%) ($\chi^2=3,666$; $p=0,056$).

ВИЧ-инфекция была зарегистрирована всего у 3-х детей (3,19%), и все они были рождены от матерей с моноинфекцией ВИЧ ($\chi^2=5,537$; $p=0,019$).

В соответствии с имеющимися данными о том, что присоединение вирусного гепатита к ВИЧ-инфекции у беременных, может увеличивать частоту неблагоприятных исходов [124], нами было выявлено повышение частоты преждевременных родов у женщин с ко-инфекцией. Кроме того, отмечено, что наличие микст-инфекции ухудшает результаты антиретровирусной терапии.

Заключение по главе: таким образом, оценивая особенности течения беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин, мы выявили, что по сравнению со здоровыми женщинами были отличия как в анамнезе, так и в особенностях соматического здоровья – в частности у ВИЧ-инфицированных женщин заболеваемость оппортунистическими инфекциями была в несколько раз выше.

Изучение акушерского анамнеза позволило установить, что у ВИЧ-инфицированных женщин чаще в анамнезе были искусственные аборты, однако данные роды были для них первыми. Дети от матерей с ВИЧ-инфекцией имели более низкие масса-ростовые показатели при рождении, по сравнению с группой контроля.

Оценка особенностей гестационного периода и родов так же была проведена внутри основной группы. У беременных со 2-й стадией ВИЧ-инфекции достоверно чаще встречалась анемия, преждевременные роды. Для 3-й стадии ВИЧ-инфекции была характерна высокая частота лейкопении. У женщин с 4-й стадией достоверно чаще по сравнению с 3 стадией беременность осложнялась гестационной артериальной гипертензией, задержкой роста плода, слабостью родовой деятельности. 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 наблюдались тромбоцитопения и

лейкоцитопения. 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. 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, были установлены факторы, влияющие на их развитие. По нашим данным, среди основных факторов риска развития преждевременных родов можно выделить: давность инфицирования – менее 1 года, 4 стадия ВИЧ-инфекции, начало профилактических мероприятий после 23 недели гестации, задержка роста плода в 33-34 недели.

Анализ особенностей течения беременности и родов у женщин с ВИЧ-инфекцией в моноварианте и в сочетании с вирусным гепатитом С выявил, 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, а так же достоверно чаще беременность в данной группе заканчивается преждевременными родами. Вместе с тем, достоверных различий у детей, рожденных в основной и контрольной группе получено не было ($p>0,05$).

Таким образом, знание этих особенностей течения ВИЧ-инфекции у беременных женщин может быть положено в основы дифференцированного подхода к их ведению с целью уменьшения осложнения во время беременности и родов и улучшения состояния здоровья будущих детей.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ, ФЕТО- И МАТОЧНОГО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВОТОКА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Гемодинамические процессы в маточно-плацентарном бассейне играют важную роль в регуляции уровня трансплацентарного обмена, а соответственно, в росте и развитии плода [98].

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.

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.

Для выявления особенностей фето-плацентарного и маточного кровотока женщинам проводилось доплерометрическое исследование, являющееся на сегодняшний день основным методом оценки состояния плацентарного кровообращения и гемодинамики маточных артерий [94].

По данным исследования нами были в динамике оценены основные показатели фето-плацентарного и маточного кровотока на 21-24 нед, 28-32 нед и 33-34 нед у ВИЧ-инфицированных и здоровых женщин (Рисунок 6-8).

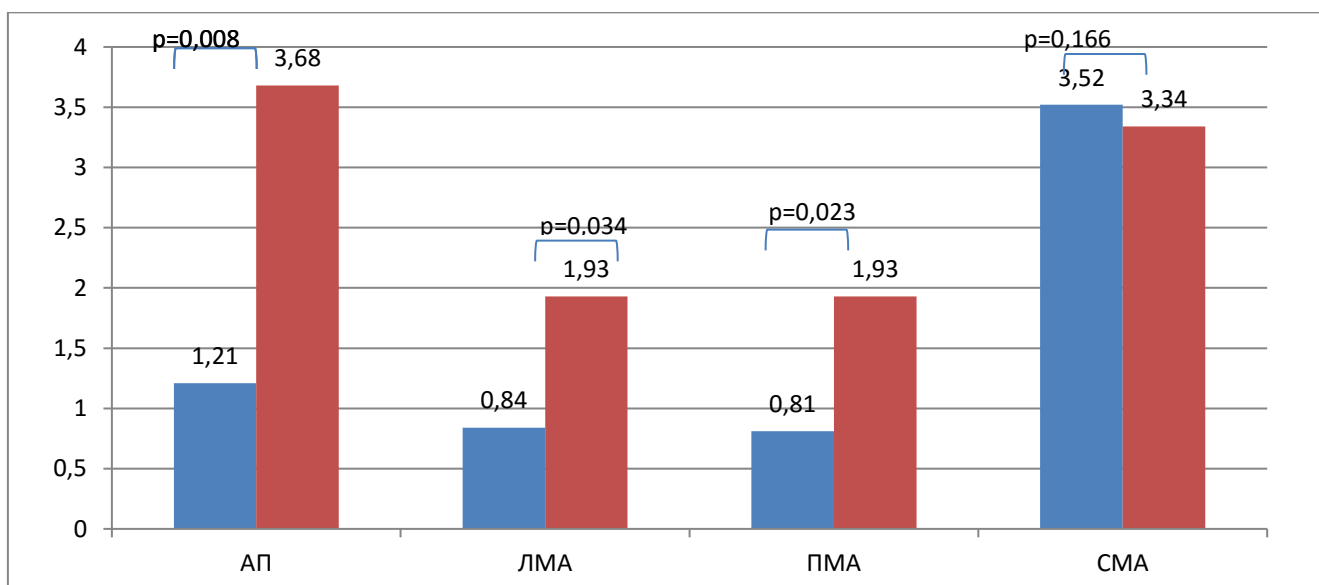


Рисунок 6 – Основные показатели фето- и маточно-плацентарного кровотока ВИЧ-инфицированных и здоровых женщин на 21-24 нед

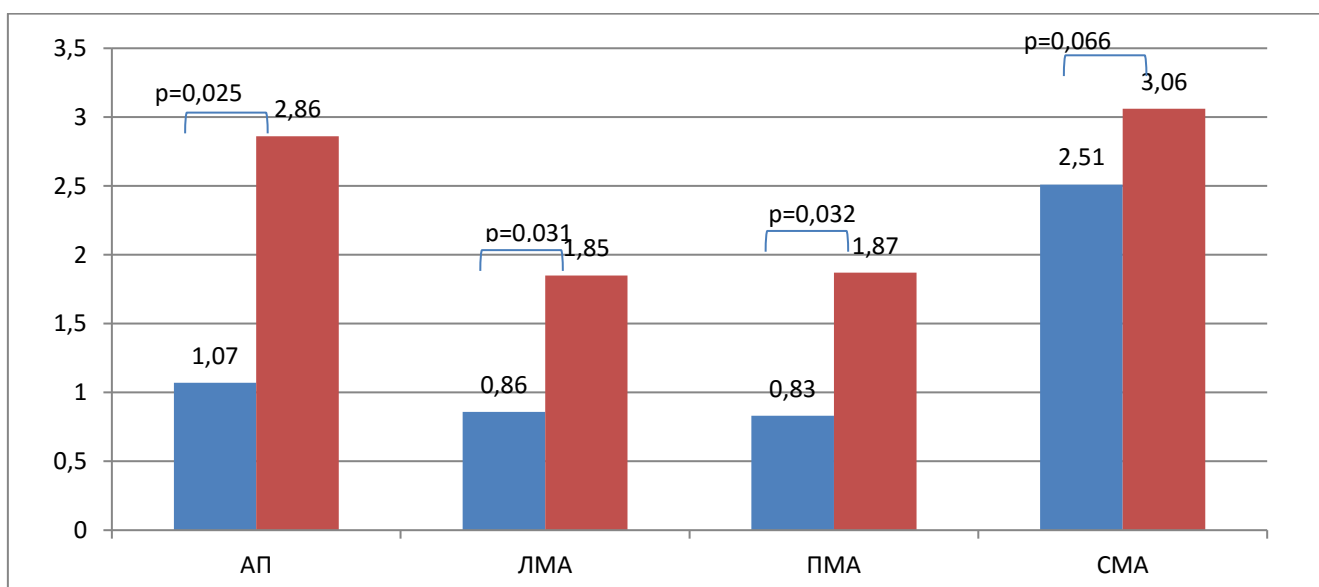


Рисунок 7 – Основные показатели фето- и маточно-плацентарного кровотока ВИЧ-инфицированных и здоровых женщин на 28-32 нед

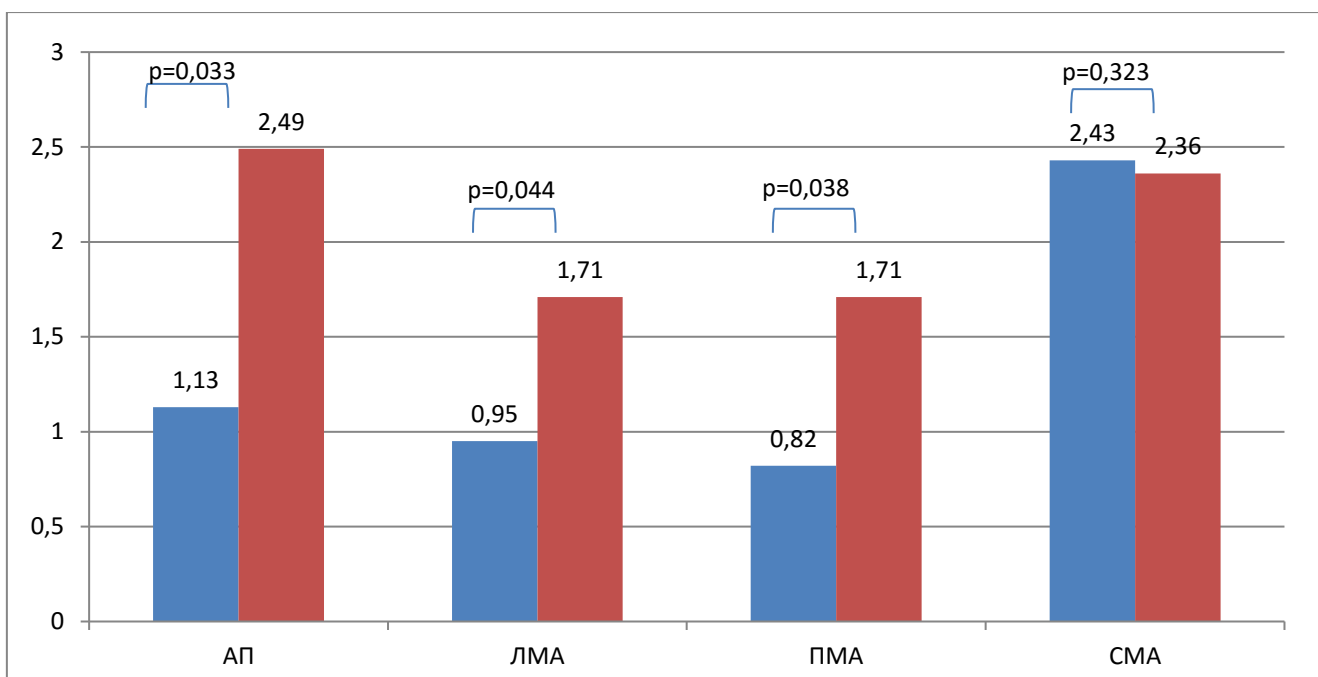


Рисунок 8 – Основные показатели фето- и маточно-плацентарного кровотока ВИЧ-инфицированных и здоровых женщин на 33-34 нед

Согласно полученным данным, кровотоки в артерии пуповины (АП) у женщин основной группы на 21-24 нед был равен $1,21 \pm 0,12$ см/с, в то время как в группе контроля он был в 3 раза выше – $3,68 \pm 0,16$ см/с ($p=0,008$). В дальнейшем, в сроке 28-32 нед произошло некоторое нивелирование различий, показатели отличались не более, чем в 2 раза, однако эта разница оставалась статистически достоверной – $1,07 \pm 0,19$ см/с и $2,86 \pm 0,28$ см/с ($p=0,025$) соответственно. В сроке 33-34 нед эта тенденция сохранилась – показатели были соответственно равны – $1,13 \pm 0,09$ см/с и $2,49 \pm 0,21$ см/с ($p=0,033$).

Скорость кровотока в левой и правой маточных артериях (ЛМА и ПМА) ВИЧ-инфицированных пациенток вне зависимости от срока проведения диагностической процедуры так же почти в 2 раза уступала значениям у здоровых женщин, при этом различия были достоверны на всех сроках. В сроке 21-24 нед показатель скорости кровотока левой маточной артерии составил – $0,84 \pm 0,22$ см/с у ВИЧ-инфицированных женщин и $1,93 \pm 0,14$ см/с – у здоровых женщин ($p=0,034$). В сроке 28-32 нед показатели были равны –

0,86±0,12см/с и 1,85±0,16см/с (p=0,031), в сроке 33-34 нед – 0,95±0,14см/с и 1,71±0,30см/с (p=0,044) у женщин основной и контрольной групп соответственно.

Показатель скорости кровотока для правой маточной артерии в сроке 21-24 нед был равен – 0,81±0,19см/с у ВИЧ-инфицированных женщин и 1,93±0,25см/с – у здоровых женщин (p=0,023). В сроке 28-32 нед показатели были равны – 0,83±0,19см/с и 1,87±0,20см/с (p=0,032), в сроке 33-34 нед – 0,82±0,16см/с и 1,71±0,20см/с (p=0,038).

Скорость кровотока в средней мозговой артерии (СМА) у ВИЧ-инфицированных беременных женщин на разных сроках достоверно не различалась. В сроке 21-24 она была равна – 3,52±0,28см/с у ВИЧ-инфицированных женщин и 3,34±0,26см/с – у здоровых женщин (p=0,166). В сроке 28-32 нед показатели были равны – 2,51±0,19см/с и 3,06±0,21см/с (p=0,066), в сроке 33-34 нед – 2,43±0,20см/с и 2,36±0,22см/с (p=0,323).

Полученные данные демонстрируют, что у значительной части ВИЧ-инфицированных беременных женщин на всех изучаемых сроках гестации показатели гемодинамики отстают от нормы, рост ОЦК идет более медленно, что возможно является причиной врожденной задержки роста плода и гестационной артериальной гипертензии.

Сравнение показателей центральной гемодинамики здоровых и ВИЧ-инфицированных женщин выявило наличие достоверных различий (табл.26).

Таблица 26 – Сравнение показателей гемодинамики ВИЧ-инфицированных и здоровых беременных женщин

Срок беременности Показатель		21-24 нед	28-32 нед	33-34 нед
		ВИЧ	2,91±0,63	2,80±0,59
СИ, л/мин/м ²	Здоровые	3,37±0,62	3,30±0,61	3,38±0,63
	Достоверность различий, p	0,034*	0,027*	0,168
	ВИЧ	1244,19±378,89	1188,36±384,19	1187,7±381,64

ОПСС, дин × с × см ⁻⁵	Здоровые	1191,18±285,05	1180,32±247,22	1181,55±245,13
	Достоверность различий, р	0,018*	0,452	0,576
МО, л/мин	ВИЧ	5,25±1,29	5,00±1,28	6,33±1,34
	Здоровые	5,92±1,00	5,83±1,01	6,02±1,15
	Достоверность различий, р	0,048*	0,042*	0,062
УО, мл	ВИЧ	64,45±12,89	66,25±12,88	76,22±13,33
	Здоровые	70,69±11,61	69,70±11,98	72,60±10,34
	Достоверность различий, р	0,112	0,345	0,046*

* статистически значимое различие между показателями ($p < 0,05$).

При оценке динамики сердечного индекса отмечено его снижение в сроке 28-32 нед в обеих группах. В целом СИ женщин основной группы в 21-24 нед и 28-32 нед был достоверно ниже показателей пациенток группы контроля, $p \leq 0,05$. В сроке 33-34 нед гестации различия между группами перестали статистически различаться, $p > 0,05$.

Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) ВИЧ-инфицированных женщин было выше показателей женщин контрольной группы только в сроке 21-24 нед, $p \leq 0,05$. К 28-32 нед беременности в обеих группах наблюдалось снижение ОПСС, в дальнейшем в контрольной группе показатель продолжил незначительно снижаться, а в группе ВИЧ-инфицированных – повышаться. Несмотря на столь разнонаправленную динамику, и в сроке 28-32 нед и в сроке 33-34 нед различия между группами были 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 МО, так же, как и СИ, в обеих группах снизился, при этом статистические различия показателей здоровых и ВИЧ-инфицированных женщин сохранились, $p \leq 0,05$. К 33-34 нед у всех пациенток наблюдался рост показателя, однако в группе ВИЧ-инфицированных он вырос более

существенно, в результате различия между основной и контрольной группой перестали быть значимыми, $p > 0,05$.

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. На этом сроке гестации УО в группе ВИЧ-инфицированных становится достоверно выше, чем в группе контроля, $p \leq 0,05$.

Для выявления внутригрупповых различий среди ВИЧ-инфицированных женщин мы оценили основные показатели гемодинамики, фето-плацентарного и маточного кровотока в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции, уровня вирусной нагрузки и количества $CD4^+$ -лейкоцитов.

Стадия ВИЧ-инфекции обуславливает наличие определённых изменений в организме, согласно нашим представлениям, они могут затрагивать и систему мать-плацента-плод. Для уточнения степени влияния различных стадий ВИЧ-инфекции на гемодинамику маточно-плацентарного бассейна, мы проанализировали средние значения скорости кровотока в артерии пуповины, маточных артериях и средней мозговой артерии (табл. 27).

Таблица 27 – Показатели маточно-плацентарного кровотока в зависимости от стадии ВИЧ

Показатель		Срок беременности		
		21-24 нед	28-32 нед	33-34 нед
АП, см/с	2 Стадия ВИЧ	1,40±0,24	1,21±0,22	1,09±0,16
	3 Стадия ВИЧ	1,11±0,10	1,08±0,17	1,07±0,28
	4 Стадия ВИЧ	1,28±0,19	0,93±0,21	0,95±0,21
	Достоверность различий, р между 2 и 3-й стадией	0,312	0,432	0,985
	Достоверность различий, р между 3 и 4-й стадией	0,613	0,505	0,545
	Достоверность различий, р между 2 и 4-й стадией	0,326	0,348	0,744

ЛМА, см/с	2 Стадия ВИЧ	0,85±0,07	0,83±0,10	0,87±0,17
	3 Стадия ВИЧ	0,81±0,16	0,76±0,13	0,84±0,22
	4 Стадия ВИЧ	1,42±0,20	0,98±0,18	0,92±0,32
	Достоверность различий, р между 2 и 3-й стадией	0,861	0,865	0,884
	Достоверность различий, р между 3 и 4-й стадией	0,045*	0,560	0,456
	Достоверность различий, р между 2 и 4-й стадией	0,051	0,432	0,612
ПМА, см/с	2 Стадия ВИЧ	0,83±0,20	0,85±0,23	0,78±0,17
	3 Стадия ВИЧ	0,82±0,35	0,77±0,31	0,76±0,23
	4 Стадия ВИЧ	0,89 ±0,17	0,86±0,20	0,81±0,27
	Достоверность различий, р между 2 и 3-й стадией	0,916	0,314	0,901
	Достоверность различий, р между 3 и 4-й стадией	0,732	0,318	0,602
	Достоверность различий, р между 2 и 4-й стадией	0,238	0,888	0,810
СМА, см/с	2 Стадия ВИЧ	1,01±0,33	1,65±0,30	1,71±0,19
	3 Стадия ВИЧ	0,98±0,21	1,50±0,22	1,61±0,24
	4 Стадия ВИЧ	1,67±0,10	2,09±0,22	2,15±0,20
	Достоверность различий, р между 2 и 3-й стадией	0,912	0,054	0,830
	Достоверность различий, р между 3 и 4-й стадией	0,110	0,048*	0,046*
	Достоверность различий, р между 2 и 4-й стадией	0,126	0,796	0,055

* статистически значимое различие между показателями ($p < 0,05$).

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, $p=0,045$). К 28-32 нед различия между показателями сгладились и уже не были достоверными ($p>0,05$). Отсутствие статистических различий сохранилось и на 33-34 нед гестации.

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

Скорость кровотока в средней мозговой артерии плода в сроке 28-32 нед и 33-34 нед у женщин с 4-й стадией ВИЧ была достоверно выше, чем при 3 стадии ВИЧ-инфекции ($2,09 \pm 0,22$ см/с против $1,5 \pm 0,22$ см/с, $p=0,048$) и ($1,61 \pm 0,24$ см/с против $2,15 \pm 0,20$ см/с, $p=0,046$) соответственно.

Таблица 28 – Сравнение показателей гемодинамики в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции

Показатель		Срок беременности		
		21-24 нед	28-32 нед	33-34 нед
СИ, л/мин/м ²	ВИЧ Стадия 2	2,60±0,64	2,74±0,58	3,34±0,62
	ВИЧ Стадия 3	3,06±0,70	2,87±0,69	3,46±0,58
	ВИЧ Стадия 4	2,59±0,60	2,68±0,61	3,49±0,68
	Достоверность различий, р между 2 и 3-й стадией	0,110	0,776	0,564
	Достоверность различий, р между 3 и 4-й стадией	0,585	0,642	0,915
	Достоверность различий, р между 2 и 4-й стадией	0,985	0,712	0,347
ОПСС, дин × с × см ⁻⁵	ВИЧ Стадия 2	1302,70±398,90	1258,69±393,82	1302,70±398,90
	ВИЧ Стадия 3	1207,79±378,89	1418,40±388,87	1186,27±354,65
	ВИЧ Стадия 4	1360,32±396,12	1402,10±398,90	1310,90±401,05

	Достоверность различий, р между 2 и 3-й стадией	0,332	0,132	0,068
	Достоверность различий, р между 3 и 4-й стадией	0,057	0,851	0,060
	Достоверность различий, р между 2 и 4-й стадией	0,760	0,244	0,915
МО, л/мин	ВИЧ Стадия 2	4,56±1,27	5,33±1,34	6,15±1,36
	ВИЧ Стадия 3	5,52±1,33	5,13±1,28	6,50±1,26
	ВИЧ Стадия 4	4,64±1,22	4,66±1,25	4,56±1,27
	Достоверность различий, р между 2 и 3-й стадией	0,058	0,732	0,756
	Достоверность различий, р между 3 и 4-й стадией	0,056	0,125	0,055
	Достоверность различий, р между 2 и 4-й стадией	0,886	0,065	0,074
УО, мл	ВИЧ Стадия 2	55,86±12,89	72,81±12,97	78,16±13,01
	ВИЧ Стадия 3	67,20±12,79	66,05±12,65	79,16±13,05
	ВИЧ Стадия 4	57,97±12,91	62,17±12,89	61,79±12,70
	Достоверность различий, р между 2 и 3-й стадией	0,064	0,078	0,876
	Достоверность различий, р между 3 и 4-й стадией	0,058	0,544	0,078
	Достоверность различий, р между 2 и 4-й стадией	0,810	0,67	0,110

*р - Наличие статистически значимых различий с показателями женщин со 2-й стадией ВИЧ (р<0,05).

Сердечный индекс у пациенток с различной стадией ВИЧ-инфекции был сопоставим при всех измерениях, однако имеются различия динамики показателя: при 2-й и 4-стадии наблюдалось нарастание СИ со сроком гестации, в то время, как при 3-й стадии в сроке 28-32 нед отмечался его некоторый спад, с последующим увеличением к 33-34 нед.

При сравнении величины ОПСС у женщин с различными стадиями ВИЧ-инфекции достоверные отличия не выявлены. Однако весьма интересно проследить за динамикой показателя: если при 2-й стадии изменения ОПСС соответствовали физиологическим – в 28-32 нед наблюдался его спад в связи с образованием фето-плацентарного кровообращения, то при 3-й и 4-й стадиях, напротив, отмечалось его увеличение, которое, вероятно, связано с непосредственным воздействием вируса на сосудистую стенку.

Минутный объем крови и ударный объем крови достоверно не отличались у пациенток с разной стадией ВИЧ-инфекции, однако наблюдалась тенденция к уменьшению показателя на сроках 28-32 нед и 33-34 нед при 4-й стадии ВИЧ-инфекции, что может быть ассоциировано с кардиотоксическим действием инфекции.

Анализ влияния величины вирусной нагрузки ВИЧ-инфицированных беременных женщин на показатели фето-плацентарного и маточного кровотока не выявил достоверных различий в скорости кровотока в артерии пуповины, маточных артериях и средней мозговой артерии плода ни на 21-24 нед, ни на 33-34 нед (табл. 29). Таким образом, влияния уровня вирусной нагрузки на гемодинамику в системе «мать-плацента-плод» установить не удалось.

Таблица 29 – Показатели маточно-плацентарного кровотока в зависимости от вирусной нагрузки

Срок беременности		Показатель		
		21-24 недели	28-32 недели	33-34 недели
АП, см/с	Вирусная нагрузка до 1000 копий/мкл	1,08±0,20	1,06±0,18	1,07±0,20

	Вирусная нагрузка больше 1000 копий/мкл	1,21±0,21	1,15±0,22	1,09±0,22
	Достоверность различий, р	0,124	0,646	0,853
ЛМА, см/с	Вирусная нагрузка до 1000 копий/мкл	0,80±0,09	0,83±0,10	0,76±0,21
	Вирусная нагрузка больше 1000 копий/мкл	0,85±0,10	0,84±0,12	0,85±0,24
	Достоверность различий, р	0,385	0,987	0,124
ПМА, см/с	Вирусная нагрузка до 1000 копий/мкл	0,72±0,03	0,80±0,19	0,77±0,19
	Вирусная нагрузка больше 1000 копий/мкл	0,77±0,11	0,82±0,17	0,75±0,17
	Достоверность различий, р	0,379	0,888	0,787
СМА, см/с	Вирусная нагрузка до 1000 копий/мкл	1,33±0,38	1,46±0,38	1,58±0,34
	Вирусная нагрузка больше 1000 копий/мкл	1,38±0,29	1,65±0,36	1,72±0,36
	Достоверность различий, р	0,744	0,334	0,345

*статистически значимое различие между показателями ($p < 0,05$).

Также не было выявлено особенностей показателей центральной гемодинамики в зависимости от уровня вирусной нагрузки (табл. 30).

Таблица 30 – Сравнение показателей гемодинамики в зависимости от вирусной нагрузки

Срок беременности		21-24 недели	28-32 недели	33-34 недели
Показатель				
СИ, л/мин/м ²	Вирусная нагрузка до 1000 копий/мкл	2,76±0,65	2,60±0,58	3,13±0,60
	Вирусная нагрузка больше 1000 копий/мкл	2,97±0,70	2,90±0,63	3,53±0,67
	Достоверность различий, р	0,306	0,220	0,342
ОПСС, дин × с × см ⁻⁵	Вирусная нагрузка до 1000 копий/мкл	1302,70±398,90	1494,93±403,02	1299,72±387,54

	Вирусная нагрузка больше 1000 копий/мкл	1217,30±363,82	1359,40±374,52	1286,27±354,65
	Достоверность различий, р	0,586	0,354	0,887
МО, л/мин	Вирусная нагрузка до 1000 копий/мкл	4,55±1,20	4,74±1,30	5,12±1,31
	Вирусная нагрузка больше 1000 копий/мкл	5,38±1,30	5,16±1,24	6,76±1,20
	Достоверность различий, р	0,255	0,316	0,385
УО, мл	Вирусная нагрузка до 1000 копий/мкл	52,69±11,89	65,97±12,58	68,37±13,01
	Вирусная нагрузка больше 1000 копий/мкл	63,31±12,79	66,84±12,35	81,89±12,67
	Достоверность различий, р	0,140	0,788	0,080

* статистически значимое различие между показателями ($p < 0,05$).

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в показателях, представленные данные отчётливо демонстрируют рост показателей ЦГД с нагрузкой особенно к концу 3 триместра.

Достоверных различий в показателях гемодинамики основных сосудов фето-плацентарного и маточного кровотока в зависимости от уровня CD4⁺-лейкоцитов выявлено не было (табл. 31).

Таблица 31 – Показатели маточно-плацентарного кровотока в зависимости от количества CD4⁺-лейкоцитов

Показатель		Срок беременности		
		21-24 недели	28-32 недели	33-34 недели
АП, см/с	CD4 ⁺ до 350	1,21±0,21	1,15±0,15	1,13±0,20
	CD4 ⁺ больше 350	1,23±0,23	1,24±0,23	1,08±0,18
	Достоверность различий, р	0,894	0,442	0,676
ЛМА, см/с	CD4 ⁺ до 350	0,79±0,38	0,81±0,25	0,85±0,41
	CD4 ⁺ больше 350	1,51±0,41	1,31±0,40	0,83±0,35
	Достоверность различий, р	0,115	0,326	0,982

ПМА, см/с	CD4 ⁺ до 350	0,82±0,24	0,80±0,22	0,78±0,19
	CD4 ⁺ больше 350	1,04±0,19	0,99±0,16	0,74±0,20
	Достоверность различий, р	0,562	0,614	0,885
СМА, см/с	CD4 ⁺ до 350	1,67±0,22	1,69±0,21	1,70±0,43
	CD4 ⁺ больше 350	1,88±0,28	1,80±0,22	1,67±0,32
	Достоверность различий, р	0,578	0,620	0,776

Влияния количества CD4⁺-лейкоцитов на показатели центральной гемодинамики так же не отмечено (табл. 32).

Таблица 32 – Сравнение показателей центральной гемодинамики в зависимости от количества CD4⁺-лейкоцитов

Показатель		Срок беременности		
		21-24 недели	28-32 недели	33-34 недели
СИ, л/мин/м ²	CD4 ⁺ до 350	2,86±0,59	3,09±0,58	3,58±0,60
	CD4 ⁺ больше 350	2,91±0,70	2,95±0,63	3,50±0,67
	Достоверность различий, р	0,821	0,786	0,802
ОПСС, дин × с × см ⁻⁵	CD4 ⁺ до 350	1262,74±398,90	1294,93±400,02	1306,72±369,54
	CD4 ⁺ больше 350	1217,30±363,82	1259,40±374,52	1224,27±354,65
	Достоверность различий, р	0,756	0,714	0,345
МО, л/мин	CD4 ⁺ до 350	5,16±1,19	5,43±1,31	6,54±1,23
	CD4 ⁺ больше 350	5,42±1,30	5,16±1,24	6,06±1,20
	Достоверность различий, р	0,368	0,386	0,272
УО, мл	CD4 ⁺ до 350	62,86±11,92	68,39±12,34	80,16±13,01
	CD4 ⁺ больше 350	66,14±12,79	66,84±12,35	81,89±12,67
	Достоверность различий, р	0,589	0,567	0,673

* статистически значимое различие между показателями (р<0,05).

Ранее нами уже было отмечено влияние сопутствующего гепатита С на течение беременности и родов, поэтому мы посчитали важным оценить

возможный вклад оппортунистической инфекции на изменение показателей маточно-плацентарного кровотока (табл. 33).

Таблица 33 – Показатели маточно-плацентарного кровотока в зависимости от наличия вирусного гепатита С

Показатель		Срок беременности		
		21-24 недели	28-32 недели	33-34 недели
АП, см/с	Есть гепатит С	1,18±0,21	1,08±0,20	1,07±0,21
	Нет гепатита С	1,20±0,21	1,26±0,16	1,17±0,19
	Достоверность различий, р	0,986	0,303	0,453
ЛМА, см/с	Есть гепатит С	0,95±0,44	0,85±0,40	0,74±0,39
	Нет гепатита С	0,85±0,44	0,83±0,44	0,83±0,41
	Достоверность различий, р	0,415	0,987	0,656
ПМА, см/с	Есть гепатит С	0,86±0,20	0,82±0,40	0,78±0,19
	Нет гепатита С	0,95±0,21	0,80±0,44	0,74±0,20
	Достоверность различий, р	0,645	0,966	0,814
СМА, см/с	Есть гепатит С	1,56±0,57	1,52±0,57	1,51±0,53
	Нет гепатита С	1,80±0,58	1,60±0,58	1,23±0,54
	Достоверность различий, р	0,886	0,827	0,512

* статистически значимое различие между показателями ($p < 0,05$).

Влияния сопутствующего вирусного гепатита С при ВИЧ-инфекции на фето-плацентарный и маточный кровоток отмечено не было, поскольку показатели достоверно не различались между собой.

Наличие сопутствующего гепатита С так же не отражается и на показателях центральной гемодинамики ВИЧ-инфицированных беременных женщин (табл. 34).

Таблица 34 – Сравнение показателей центральной гемодинамики в зависимости от имеющегося гепатита С

Показатель		Срок беременности		
		21-24 недели	28-32 недели	33-34 недели
СИ, л/мин/м ²	Есть гепатит С	2,66±0,65	2,66±0,58	3,09±0,60
	Нет гепатита С	3,20±0,70	2,84±0,63	3,48±0,67
	Достоверность различий, р	0,087	0,399	0,459
ОПСС, дин × с × см ⁻⁵	Есть гепатит С	1261,98±398,90	1070,90±403,02	1155,72±387,54
	Нет гепатита С	1220,91±363,82	1224,69±374,52	1166,37±354,65
	Достоверность различий, р	0,786	0,315	0,895
МО, л/мин	Есть гепатит С	5,05±1,20	4,77±1,30	6,30±1,31
	Нет гепатита С	5,52±1,30	5,08±1,24	6,45±1,20
	Достоверность различий, р	0,114	0,383	0,767
УО, мл	Есть гепатит С	63,23±11,74	66,56±12,58	80,07±13,01
	Нет гепатита С	66,04±12,79	66,14±12,35	79,07±12,67
	Достоверность различий, р	0,452	0,858	0,889

* статистически значимое различие между показателями (р<0,05).

Таким образом, наличие комбинации вирусного гепатита С и ВИЧ-инфекции не ухудшает гемодинамические показатели женщин и плода, а значит, медицинское сопровождение этих пациенток во время беременности не должно отличаться от такового при моноинфекции ВИЧ-инфекции.

Исход беременности при ВИЧ-инфекции во многом зависит от сроков начала приёма антиретровирусной терапии [60], соответственно не исключено влияние времени начала химиотерапии на состояние гемодинамики в маточно-плацентарном бассейне. Для проверки данной гипотезы были проанализированы особенности кровотока в основных сосудах маточно-плацентарного бассейна у женщин, начавших приём антиретровирусных препаратов в разные сроки – с 23-й и с 28-й нед (табл. 35).

Таблица 35 – Показатели маточно-плацентарного кровотока в зависимости от сроков начала химиопрофилактики

Показатель		Срок беременности		
		21-24 недели	28-32 недели	33-34 недели
АП, см/с	АРВТ с 23-й нед	1,22±0,20	1,10±0,22	1,05±0,21
	АРВТ с 28-й нед	1,17±0,19	1,15±0,19	1,13±0,19
	Достоверность различий, р	0,789	0,645	0,658
ЛМА, см/с	АРВТ с 23-й нед	1,81±0,41	1,21±0,41	0,82±0,42
	АРВТ с 28-й нед	2,26±0,44	2,14±0,44	1,62±0,41
	Достоверность различий, р	0,565	0,010*	0,097
ПМА, см/с	АРВТ с 23-й нед	0,97±0,19	0,87±0,21	0,76±0,19
	АРВТ с 28-й нед	0,90±0,19	0,75±0,19	0,73±0,20
	Достоверность различий, р	0,785	0,525	0,983
СМА, см/с	АРВТ с 23-й нед	1,35±0,54	1,45±0,55	1,77±0,56
	АРВТ с 28-й нед	1,21±0,58	1,21±0,55	1,61±0,49
	Достоверность различий, р	0,432	0,132	0,285

* статистически значимое различие между показателями ($p < 0,05$).

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 (2,14±0,44 см/с против 1,21±0,41 см/с, $p=0,010$), при этом показатели центральной гемодинамики были сравнимы 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.

Оценка влияния сроков начала антиретровирусной терапии на показатели центральной гемодинамики достоверных различий не выявила (табл. 36).

Таблица 36 – Сравнение показателей центральной гемодинамики в зависимости от сроков начала химиопрофилактики

Показатель		Срок беременности		
		21-24 недели	28-32 недели	33-34 недели
СИ, л/мин/м ²	АРВТ с 23-й нед	2,86±0,59	3,09±0,58	3,58±0,60
	АРВТ с 28-й нед	2,91±0,70	2,95±0,63	3,50±0,67
	Достоверность различий, р	0,884	0,654	0,803
ОПСС, дин × с × см ⁻⁵	АРВТ с 23-й нед	1262,74±398,90	1294,93±400,02	1326,72±369,54
	АРВТ с 28-й нед	1217,30±363,82	1259,40±374,52	1214,27±354,65
	Достоверность различий, р	0,875	0,613	0,312
МО, л/мин	АРВТ с 23-й нед	5,16±1,19	5,43±1,31	6,54±1,23
	АРВТ с 28-й нед	5,42±1,30	5,16±1,24	6,06±1,20
	Достоверность различий, р	0,242	0,241	0,134
УО, мл	АРВТ с 23-й нед	62,86±11,92	68,39±12,34	80,16±13,01
	АРВТ с 28-й нед	66,14±12,79	66,84±12,35	81,89±12,67
	Достоверность различий, р	0,321	0,453	0,534

* статистически значимое различие между показателями (p<0,05).

Одной из актуальных проблем ВИЧ-инфекции у беременных является высокая частота преждевременных родов [87]. Принимая во внимание, что их причиной могут являться нарушения маточно-плацентарного кровотока, гемодинамические показатели были оценены в зависимости от срока родов (вовремя или раньше положенного) (табл. 37).

Таблица 37 – Показатели маточно-плацентарного кровотока в зависимости от сроков родов.

Показатель \ Срок беременности		Срок беременности		
		21-24 недели	28-32 недели	33-34 недели
АП, см/с	Роды в срок	1,19±0,20	1,15±0,20	1,06±0,21
	Преждевременные роды	1,27±0,21	1,32±0,21	1,15±0,19
	Достоверность различий, р	0,513	0,492	0,541
ЛМА, см/с	Роды в срок	2,29±0,41	2,28±0,41	1,63±0,42
	Преждевременные роды	2,11±0,44	2,01±0,43	1,60±0,39
	Достоверность различий, р	0,672	0,516	0,993
ПМА, см/с	Роды в срок	0,97±0,19	0,92±0,19	0,76±0,19
	Преждевременные роды	0,95±0,21	0,81±0,21	0,76±0,20
	Достоверность различий, р	0,842	0,240	0,998
СМА, см/с	Роды в срок	1,38±0,55	1,43±0,55	1,69±0,54
	Преждевременные роды	1,01±0,56	1,41±0,56	1,68±0,51
	Достоверность различий, р	0,512	0,910	0,998

* статистически значимое различие между показателями ($p < 0,05$).

Так же не отмечено достоверных различий в показателях центральной гемодинамики ВИЧ-инфицированных женщин, родивших в срок и преждевременно (табл. 38).

Таблица 38 – Показатели центральной гемодинамики в зависимости от сроков родов

Показатель \ Срок беременности		Срок беременности		
		21-24 недели	28-32 недели	33-34 недели
СИ, л/мин/м ²	Роды в срок	2,61±0,59	3,12±0,58	3,38±0,65
	Преждевременные роды	3,26±0,65	2,80±0,60	3,30±0,67
	Достоверность различий, р	0,213	0,452	0,895
	Роды в срок	1249,74±398,93	1297,93±390,12	1310,62±369,50

ОПСС, дин ×с ×см ⁻⁵	Преждевременные роды	1136,30±356,56	1239,40±368,51	1234,27±354,87
	Достоверность различий, р	0,332	0,763	0,412
МО, л/мин	Роды в срок	4,62±1,19	5,32±1,31	6,08±1,23
	Преждевременные роды	5,32±1,22	5,16±1,08	6,02±1,20
	Достоверность различий, р	0,248	0,712	0,924
УО, мл	Роды в срок	52,79±11,92	60,39±12,34	72,16±13,01
	Преждевременные роды	63,23±12,08	66,84±12,05	73,91±11,69
	Достоверность различий, р	0,078	0,198	0,753

* статистически значимое различие между показателями (р<0,05).

Для исследования влияния показателей фето-плацентарного и маточного кровотока и центральной гемодинамики на особенности развития плода – его антропометрические показатели, рН пуповинной крови плода и оценку по шкале Апгар – мы рассчитали коэффициент корреляции r_{xy} в зависимости от срока гестации (табл. 39).

Таблица 39 – Коэффициенты корреляции показателей фето-плацентарного и маточного кровотока и характеристик плода и новорожденного

		Масса плода	Длина плода	рН	Оценка по шкале Апгар		Количество дней в роддоме
					I	II	
21-24 нед.	АП,см/с	0,12	0,08	0,02	0,24	0,25	0,09
	ЛМА,см/с	0,03	0,01	-0,13	0,17	0,12	0,16
	ПМА,см/с	0,10	0,08	-0,00	0,05	0,07	0,08
	СМА,см/с	-0,36*	-0,16	0,03	-0,02	-0,08	0,01
28-32 нед.	АП,см/с	0,11	0,08	0,03	0,23	0,24	0,09
	ЛМА,см/с	0,04	0,01	-0,14	0,16	0,13	0,17
	ПМА,см/с	0,11	0,09	-0,01	0,05	0,09	0,07
	СМА,см/с	-0,37*	-0,20	0,03	-0,02	-0,09	0,01
	АП,см/с	0,12	0,10	0,02	0,23	0,25	0,11

33-34 нед.	ЛМА,см/с	0,04	0,02	-0,13	0,16	0,12	0,16
	ПМА,см/с	0,10	0,12	-0,00	0,05	0,07	0,08
	СМА,см/с	-0,35*	-0,15	0,03	-0,04	-0,08	-0,01

* статистически значимая корреляционная связь.

Нами выявлены достаточно слабые корреляции между показателями фето-плацентарного и маточного кровотока с длиной, весом плода и его оценкой по шкале Апгар, поскольку все эти показатели взаимосвязаны.

Обнаруженная отрицательная корреляция между скоростью кровотока в средней мозговой артерии и массой плода свидетельствует о том, что с ростом плода его потребности в кислороде увеличиваются.

Величина скорости кровотока в средней мозговой артерии плода в отличие от других показателей обратно пропорциональна антропометрическим показателям и оценке по шкале Апгар. Связь величины скорости кровотока в средней мозговой артерии плода с величиной массы тела ребёнка – умеренная.

Что касается рН пуповинной крови, скорость кровотока в маточных артериях обратно пропорциональна ему, со скоростью кровотока в артерии пуповины и средней мозговой артерии взаимосвязь прямая.

Несмотря на то, что количество дней, проведённых в роддоме – достаточно субъективная характеристика, косвенно она свидетельствует о состоянии здоровья женщины. Достоверных корреляционных связей данного показателя с показателями скорости кровотока сосудов фето-плацентарного и маточного бассейна не выявлено.

Что касается показателей центральной гемодинамики, большинство взаимосвязей оказались слабыми, соответственно, они не значимы. Единственной связью средней силы оказалась обратная взаимосвязь ударного объема на 33-34 нед гестации с оценкой по шкале Апгар на пятой минуте (табл. 40).

Таблица 40 – Коэффициенты корреляции показателей гемодинамики и характеристик плода и новорожденного

		Масса плода	Длина плода	рН	Оценка по шкале Апгар		Количество дней в роддоме
					I	II	
21-24 недели	СИ, л/мин/м ²	0,12	0,23	0,11	-0,06	-0,12	-0,09
	ОПСС, дин × с × см ⁻⁵	0,14	-0,04	-0,01	0,14	0,26	-0,00
	МО, л/мин	0,13	0,19	0,13	-0,17	-0,25	-0,11
	УО, мл	0,08	0,11	0,08	-0,22	-0,28	-0,16
28-32 недели	СИ, л/мин/м ²	0,11	0,21	0,14	-0,06	-0,13	-0,07
	ОПСС, дин × с × см ⁻⁵	0,15	-0,03	-0,09	0,13	0,28	-0,01
	МО, л/мин	0,13	0,17	0,14	-0,14	-0,21	-0,09
	УО, мл	0,08	0,10	0,10	-0,21	-0,26	-0,16
33-34 недели	СИ, л/мин/м ²	0,09	0,22	0,11	-0,05	-0,14	-0,10
	ОПСС, дин × с × см ⁻⁵	0,15	-0,04	-0,01	0,16	0,27	-0,00
	МО, л/мин	0,09	0,17	0,12	-0,16	-0,27	-0,12
	УО, мл	0,04	0,10	0,08	-0,21	-0,31*	-0,17

* статистически значимое различие между показателями ($p < 0,05$).

Ещё одной 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. Поскольку исследование проводилось трёхкратно – на сроках 21-24 нед, 28-32 нед и 33-34 нед гестации, деление исследуемых женщин на группы так же проводилось трижды.

Мы проанализировали особенности течения ВИЧ-инфекции в зависимости от типа гемодинамики. В исследовании О. Ю. Шацкой было показано, что тип гемодинамики формируется в основном к 16 нед беременности, однако он не является постоянной характеристикой и возможен переход из одного типа в другой.

В сроке 21-24 нед распределение женщин по типам гемодинамики было следующим: преобладал эукинетический тип – он был диагностирован у 132 женщины (90,41%), несколько реже встречался гипокинетический тип – у 10 женщины (6,85%). Наименее распространённым оказался гиперкинетический тип – у 4 человек (2,74%).

Как и в исследовании О. Ю. Шацкой, нами были выявлены некоторые различия в распространении типов гемодинамики в зависимости от срока гестации. В частности, в сроке 28-32 нед было отмечено, что количество женщин с гипокинетическим типом несколько увеличилось (12 человек – 8,22%), в то время как женщин с эукинетическим, наоборот, стало чуть меньше (89,04% (130 чел). Число женщин с гиперкинетическим типом не изменилось.

В сроке 33-34 нед – снова возросло число женщин с гипокинетическим типом – до 10,27% (15 чел), женщин с эукинетическим типом стало – 86,97% (127чел). Число женщин с гиперкинетическим типом осталось неизменным.

При анализе сроков беременности, нами отмечено, что при сроке 21-24 нед при гипокинетическом типе гемодинамики пациенток со второй и третьей стадией ВИЧ-инфекции не было, а пациентки с 4-й стадией составили 100% (10 человек). При эукинетическом типе гемодинамики чаще встречалась 3-я стадия ВИЧ-инфекции – у 68,18% пациенток (90 чел). Пациенток с 2 и 4 стадией ВИЧ-инфекции было – 19,70% (26 чел) и 12,12% (16 чел). При гиперкинетическом типе женщины с 4-й стадией не встречались, а 2 и 3 стадия регистрировались с равной частотой – по 50% (по 2 человека). В результате, нами отмечено, что в сроке 21-24 нед 4-я стадия ВИЧ-инфекции достоверно чаще регистрировалась у пациенток с гипокинетическим типом гемодинамики, $p < 0,001$. Достоверных различий в частоте встречаемости этой стадии при гипер- и эукинетическом типе не выявлено.

3 стадия у пациенток с эукинетическим и гиперкинетическим типом встречалась с сопоставимой частотой – 68,18% и 50,0% ($p=0,444$), аналогичная картина наблюдалась и при 2-й стадии ВИЧ – 19,70% при эукинетическом типе и 50,0% при гиперкинетическом ($p=0,140$).

В сроке 28-32 нед и 33-34 нед при гипокинетическом типе так же сохранилось превалирование 4-й стадии, $p < 0,001$ – она фиксировалась в 100% случаев. При эукинетическом типе на 28-32 нед и 33-34 нед 4-я стадия фиксировалась в 10,77% случаев (14 чел) и 8,66% случаев (11 чел) соответственно ($p < 0,001$). При гиперкинетическом – данная стадия не была отмечена ни у одной из пациенток (0%).

Достоверных различий в частоте встречаемости 2-й и 3-й стадии ВИЧ-инфекции при различных типах гемодинамики, как и на более ранних сроках, не выявлено.

В сроке 28-32 нед частота 2-й стадий ВИЧ-инфекции составила- 20,0% (26 чел) – при эукинетическим типе и 50,00% (2 чел) при гиперкинетическом ($p = 0,146$), в сроке 33-34 нед - 20,47% (26 чел) и 50,00% (2 чел) ($p = 0,156$) соответственно.

Частота 3-й стадий ВИЧ-инфекции в сроке 28-32 нед составила – 69,23% (90 чел) – при эукинетическим типе и 50,00% (2 чел) – при гиперкинетическом ($p = 0,414$), в сроке 33-34 нед – 70,87% (90 чел) и 50,00% (2 чел) ($p = 0,369$) соответственно.

Анализ распространённости различных вариантов вирусной нагрузки в зависимости от типов гемодинамики и сроков гестации исследуемых пациенток показал, что в 21-24 нед беременности, при гипокинетическом типе, уровень вирусной нагрузки более 1000 копий/мкл был зарегистрирован в 100% случаев (у 10 чел), в то время, как при эукинетическом типе, высокая вирусная нагрузка, была у 48,48% (64 женщин) ($p = 0,002$). При гиперкинетическом типе регистрировалась только высокая вирусная нагрузка-100% ($p = 0,042$ по сравнению с эукинетическим типом).

Аналогичная ситуация наблюдалась и на дальнейших сроках 28- 32 нед и 33-34 нед. гестации. У 100% пациентов с гипокинетическим типом регистрировалась низкая вирусная нагрузка (12 и 15 человек соответственно), а у пациентов с гиперкинетическим типом наоборот, высокая (4 человека) ($p < 0,001$).

Анализ распространённости различного уровня содержания CD4⁺-лейкоцитов в зависимости от типов гемодинамики и сроков гестации исследуемых пациенток показал, что в сроке 21-24 нед при гипокинетическом типе кровообращения 50,0% (5 пациенток) имели низкий уровень CD4⁺-лейкоцитов до 350 клеток/мкл, при других типах гемодинамики число женщин с аналогичными показателями было сопоставимым – 24,61% (32 чел) при эукинетическом типе ($p=0,074$) и 25,0 % (1 чел) при гиперкинетическом типе ($p=0,972$).

В сроке 28-32 нед при гипокинетическом типе низкое содержание CD4⁺-лейкоцитов сохранилось у 5 чел – 41,67%, при эукинетическом и гиперкинетическом типе число женщин с количеством CD4⁺-лейкоцитов ниже 350 клеток/мкл статистически не отличалось – 24,62% (32 чел) ($p=0,198$) и 25,0 % (1 чел) ($p=0,551$).

В сроке 33-34 нед при низком содержании CD4⁺-лейкоцитов при гипокинетическом типе наблюдалось у 7 пациенток (46,67%), при эукинетическом - у 23,62% (30 человек) ($p=0,054$), при гиперкинетическом – у 25,0% (1 чел) ($p=0,435$). Таким образом распространённость уровня CD4⁺-лейкоцитов ниже 350 клеток/мкл была сопоставимой во всех группах.

Оценка сочетаемости ко-инфекции с вирусным гепатитом С в зависимости от типов гемодинамики и сроков гестации исследуемых женщин продемонстрировала отсутствие достоверных отличий. При гиперкинетическом типе сочетания двух инфекций зарегистрировано не было. В сроке 21-24 нед частота вирусного гепатита С при гипокинетическом типе составила 20% (2 чел), при эукинетическом - 37,88% (50 чел) ($p=0,258$). Сопоставимые данные были получены и на сроках 28-32 нед (38,46% и 16,67%, $p=0,134$) и 33-34 нед (38,58% и 20,00%, $p=0,158$).

Анализ распространенностей типов гемодинамики в зависимости от срока начала химиопрофилактики производился только в сроке 33-34 нед введу, не возможности правильной трактовки полученных результатов в более ранние сроки. С гипокинетическим типом гемодинамики было 15,5%,

эукинетическим типом гемодинамики было 78,5% и гиперкинетическим типом гемодинамики 6%. Так же в связи с невозможностью правильно оценить данные полученные в более поздние сроки между группами, роды у которых произошли преждевременно и в срок мы рассматривали типы гемодинамики только в сроке 21-24 нед. С гипокинетическим типом гемодинамики было 11,4%, эукинетическим типом гемодинамики было 87% и гиперкинетическим типом гемодинамики 1,6%.

Заключение по главе: Анализ центральной гемодинамики, фето-плацентарного и маточного кровотока у ВИЧ-инфицированных беременных женщин позволил выявить ряд особенностей. Отмечено, что у значительной части ВИЧ-инфицированных беременных женщин на всех изучаемых сроках гестации показатели фетоплацентарного и маточного кровотока отстают от нормы.

Имевшиеся различия в показателях центральной гемодинамики в большинстве случаев нивелировались к 33-34 нед. Лишь уровень ударного объёма на поздних сроках был достоверно выше в группе ВИЧ-инфицированных женщин.

Оценка влияния стадии ВИЧ-инфекции на показатели гемодинамики показала, что при 3-й стадии достоверно меньше были показатели кровотока в левой маточной артерии в сроке 21-24 нед и средней мозговой артерии в сроке 28-32 нед и 33-34 нед.

В нашем исследовании влияния уровня вирусной нагрузки и количества CD4⁺-лейкоцитов, наличия сопутствующего вирусного гепатита С на показатели маточно-плацентарного кровотока не обнаружено. Так же, как и не выявлено особенностей гемодинамики маточно-плацентарного бассейна в зависимости от сроков родов. 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.

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

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОСТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ НЕ БЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ ДЛЯ МАТЕРИ И ПЛОДА У ЖЕНЩИН С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

На сегодняшний день прогнозировать по клиническим критериям исходы родов для матери и плода у ВИЧ-положительных пациенток достаточно сложно. Корреляционный анализ, описанный в предыдущей главе, выявил наличие единичных связей слабой силы между показателями центральной гемодинамики, фето- и маточно-плацентарным кровотоком с течением и исходами беременности у инфицированных женщин. Поэтому мы посчитали интересным проведение оценки чувствительности и специфичности данных показателей в прогнозировании осложнений гестации и родов при помощи процедуры ROC-анализа.

Выбор данного статистического метода обусловлен тем, что данный метод позволяет не только оценивать прогностические и операционные характеристики разработанных моделей, но и сравнивать их между собой.

Мы использовали показатели гемодинамики матери и плода для прогнозирования следующих осложнений и неблагоприятных событий – анемия, артериальная гипертензия беременной, преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды, задержка роста и развития плода, умеренная и легкая асфиксия, перевод ребёнка на 2-й этап выхаживания. Последний признак сам по себе не является осложнением или неблагоприятным исходом, однако свидетельствует о наличии у ребёнка тяжелых состояний, требующих наблюдения и лечения в специализированных отделениях.

Данные по осложнениям, в отношении которых производился ROC-анализ представлены в табл. 41.

Таблица 41 – Частота осложнений, по которым проводился ROC-анализ

	Доля пациенток, у которых данное осложнение отсутствовало, %	Доля пациенток, имеющих указанное осложнение, %
Анемия	90,4	9,6
Артериальная гипертензия беременной	94,5	5,5
Преждевременное излитие вод	85,6	14,4
Преждевременные роды	81,5	18,5
Задержка роста и развития плода	81,5	18,5
Умеренная, легкая асфиксия	83,6	16,4
Перевод ребенка на 2 этап	74,66	25,34

Нами произведена последовательная оценка прогностической значимости каждого из показателей центральной гемодинамики: сердечного индекса, ударного объема, минутного объема, общего периферического сосудистого сопротивления, среднего артериального давления и фето- и маточно-плацентарного кровотока: в артерии пуповины, среднемозговой артерии, левой маточной артерии, правой маточной артерии на сроках 21-27 недель в отношении развития описанных выше осложнений.

При использовании ROC-анализа построены графики, отражающие чувствительность, специфичность каждого отдельного параметра. Для оценки качества полученных моделей произведено сравнение их площадей под кривыми (AUC) с экспертной шкалой значений AUC. Интервал 0,9-1,0 – соответствует отличному качеству; 0,8-0,9 – очень хорошему; 0,7-0,8 – хорошему; 0,6-0,7 среднему; 0,5-0,6 – неудовлетворительному. Некоторые показатели центральной гемодинамики фето- и маточно-плацентарного кровотока имели хорошее значение площади под ROC-кривой, но при этом уровень значимости для этих признаков был значительно больше 5%. Прогностически значимыми ($p < 0,05$) в отношении анемии оказались – СИ, СрАД ЛМА, ПМА, артериальной гипертензии – СИ, СрАД, ПМА, ЛМА, АП, СМА, преждевременных родов – СИ, СМА, ЛМА, ПМА, АП, СМА умеренной,

легкой асфиксии – СИ, СрАД, ЛМА, ПМА, АП, СМА, задержки внутриутробного развития плода – УО, СМА, АП, ЛМА, перевода на 2 этап – ЛМА, ПМА, АП, СМА.

По результатам исследования было построено 30 ROC-кривых, однако все они обладали крайне низкой прогностической мощностью, которая не превышала 65%, и недостаточной для какого-либо прогноза площадью под кривой ($AUC < 0,6$).

Затем мы оценили влияние показателей центральной гемодинамики, фето- и маточно-плацентарного кровотока, определённых в 28-34 нед. гестации, на развитие исследуемых осложнений.

Графики, уровень статистической достоверности которых превышал 5%, были сразу же исключены. Значимыми оказались следующие переменные: в отношении преждевременных родов – УО, СрАД, СМА, ЛМА, ПМА, АП, преждевременного излития вод – СрАД, АП, СИ, СМА, задержки внутриутробного развития плода – УО, СМА, АП, ЛМА, ПМА, умеренной, легкой асфиксии – ОПСС, АП, ЛМА, ПМА, СрАД, СМА, перевода на 2 этап – ЛМА, ПМА, АП, СМА. По результатам исследования было построено 25 ROC-кривых. Однако аналогично первому случаю, все построенные кривые обладали крайне низкой прогностической мощностью, которая не превышала 60%, невысокой чувствительностью и специфичностью.

В дальнейшем с целью повышения прогностической мощности, в отношении каждого из рассматриваемых нами осложнений, была предпринята попытка выявления с последующим объединением значимых предикторов при помощи метода логистической регрессии. Подобная методика часто является достаточно продуктивной, так как предикторы в этом случае становятся связанными между собой, и появляется мультипликативный эффект взаимодействия, где каждая из переменных усиливается влиянием друг друга.

Данный метод многомерной статистики позволяет оценить возможность прогнозирования течения беременности, родов и особенностей постнатального периода ребенка по представленным ранее критериям. С этой

целью при помощи регрессионного анализа для каждого из состояний, осложняющих беременность, роды и ранний послеродовый период, созданы одиночные аналитические шкалы прогностических значений и построены ROC-кривые, определена чувствительность, специфичность и площадь под кривой.

Стоит отметить, что сердечный индекс, минутный объем и общее периферическое сосудистое сопротивление являются расчетными показателями и вычисляются по формулам с взаимным использованием, поэтому одновременное их фигурирование в уравнениях логистической регрессии не допускается. Это касается и ударного объема, который используется для вычисления минутного объема. Соответственно, для построения ROC-кривых означенные показатели включались в уравнение по очереди. Далее отбирался наиболее значимый с точки зрения баланса чувствительности, специфичности и площади под кривой результат.

Оценка чувствительности и специфичности показателей центральной гемодинамики, фето- и маточно-плацентарного кровотока в отношении исходов беременности и родов для матери и плода у беременных без ВИЧ-инфекции уже описаны в работе О. Ю. Шацкой, а полученные ей данные используется в работе акушерских стационаров ГБУЗ Клиническая больница №2, ГУЗ Ярославской области «Областной родильный дом» г. Ярославля, который в 2011 году вошел в состав ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр» [119]. Однако стоит отметить, что в её диссертации не использовались методы многомерной статистики, поэтому оценить совокупные взаимосвязи между показателями не представляется возможным. Тем не менее данная группа пациенток не являлась предметом нашего исследования, поэтому регрессионный анализ проводился только в отношении исходов беременности для матери и плода у женщин с ВИЧ-инфекцией.

В основе подсчетов, которые использует программа для вычисления логистической регрессии лежит следующее уравнение:

$$\text{LOG}=\text{const}+k_1*x_1+ k_2*x_2+\dots.k_n*x_n$$

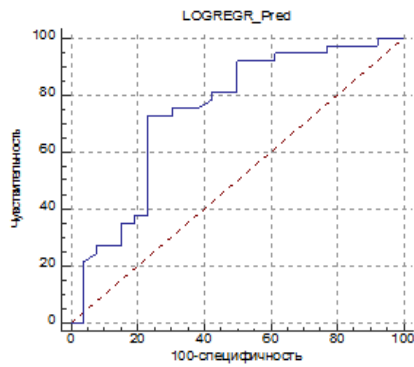
Где:

LOG – вычисленный показатель решаемого регрессионного уравнения;

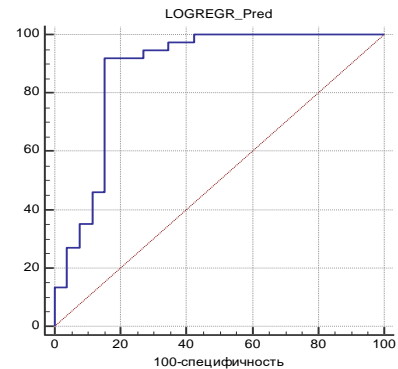
К – вычисленный коэффициент уравнения регрессии;

X – точное значение параметра учитываемого признака.

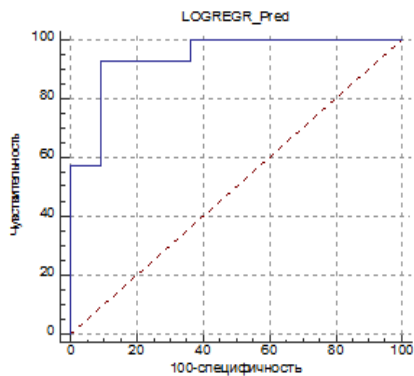
Нами были последовательно выявлены значимые факторы центральной гемодинамики, фето- и маточно-плацентарного кровотока, полученные при сроке 21-27 недель, в отношении отдельных исходов с последующим объединением их в пределах одной регрессионной модели индивидуально для каждого осложнения. В результате мы получили прогностические модели. (рис. 9).



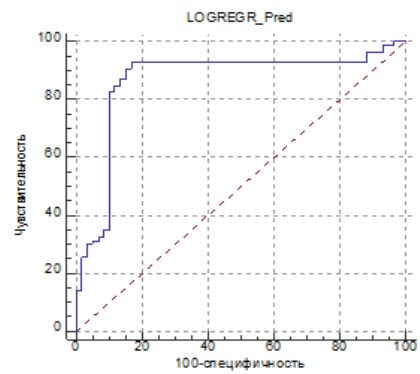
1



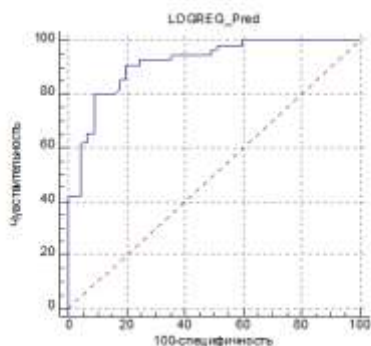
2



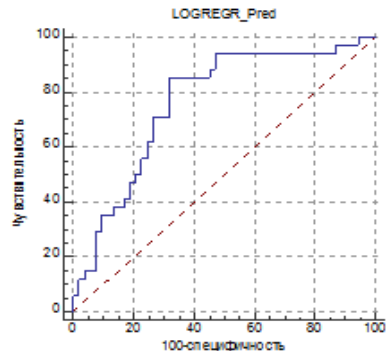
3



4



5



6

Рисунок 9 – ROC-кривые на основании показателей гемодинамики на 21-27 нед. гестации: 1. для прогнозирования гестационной артериальной гипертензии беременных на основании СИ, СрАД, ЛМА, ПМА, АП, СМА; 2 –Для прогнозирования анемии на основании СИ, СрАД, ЛМА, ПМА, 3 – прогнозирования преждевременных родов на основании СИ, СрАД, ЛМА, ПМА, АП, СМА; 4 – для прогнозирования задержки внутриутробного развития на основании УО, СМА, АП, ЛМА, 5 — для прогнозирования перевода ребенка на второй этап выхаживания на основании ЛМА, ПМА, АП, СМА 6 – для прогнозирования умеренной, легкой асфиксии на основании СИ, СрАД, ЛМА, ПМА, АП, СМА;

В таблице 42 представлен уровень прогностической значимости регрессионных моделей для каждого из исследуемых негативных исходов беременности и родов для матери и плода у женщин с ВИЧ-инфекцией.

Таблица 42 – Прогностическая значимость регрессионных моделей на сроке 21-27 недель

	Анемия	Артериальная гипертензия	Преждевременные роды	ЗРП плода	Умеренная, легкая асфиксия	Перевод ребенка на 2 эт.
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
AC	>0,3	>0,59	>-0,761388	>263,8	>-225,13	>73,2
Se	58,82	91,89	92,86	80	93,02	91,89
95% CI	40,7-75,4	78,1-98,3	66,1-99,8	67-89,6	85,4-97,4	78,1-98,3
Sp	77,36	84,62	84,62	91	83,33	50
95% CI	63,8-87,7	65,1-95,6	58,7-99,8	78,8-97,5	71,5-91,7	29,9-70,1
LR+	2,5	5,97	10,21	9	5,58	1,84
LR-	0,53	0,096	0,079	0,22	0,094	0,16
PV+	62,5	89,5	92,9	91,7	88,9	72,3
PV-	74,5	88	90,9	78,8	88,9	81,3

Accuracy	53%	84,62%	90,15%.	71%	88,89%	68,73%
p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

где: AUC – площадь под кривой; AC – точка отсечения; Se – чувствительность; 95% CI – доверительный интервал для чувствительности; Sp – специфичность; 95% CI – доверительный интервал для специфичности; LR+ – положительное отношение правдоподобия; LR- – отрицательное отношение правдоподобия; PV+ – положительная прогностическая ценность; PV- – отрицательная прогностическая ценность; Accuracy – прогностическая мощность модели; p – статистическая достоверность модели.

Наибольшая прогностическая мощность отмечена у модели, созданной для прогнозирования преждевременных родов. Вероятно, это обусловлено тем, что нарушения гемодинамики являются одним из ключевых факторов развития данного осложнения. Предложенная модель имеет большую клиническую значимость, поскольку высокая распространённость преждевременных родов у ВИЧ-инфицированных женщин обуславливает и дальнейшие проблемы со здоровьем у будущего ребенка.

Влияние показателей гемодинамики на прогнозирование гестационной артериальной гипертензии беременных обусловлено тем, что принимаемые в расчёт показатели являются непосредственными патогенетическими факторами формирования исследуемого состояния. Своевременное выделение группы риска будет и проведения у них профилактических мероприятий будет способствовать снижению частоты преэклампсии и эклампсии.

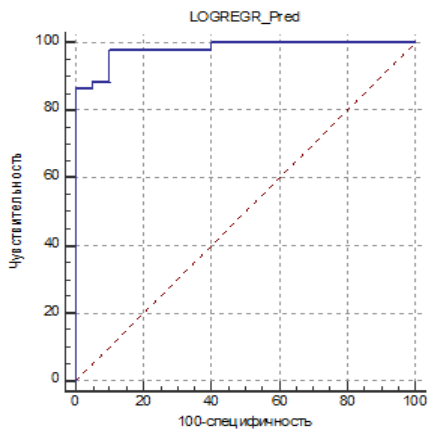
Высокая прогностическая мощность модели в отношении развития асфиксии так же связана с тем, что кровоснабжение плода и его насыщение кислородом определяется рассматриваемыми факторами. Эти же фактом обусловлена возможность прогнозирования анемии плода.

Возможность предсказания ЗРП у будущего ребёнка является весьма перспективной. Мощность данной модели не очень высокая, но высокие показатели специфичности и чувствительности имеют большое клиническое значение.

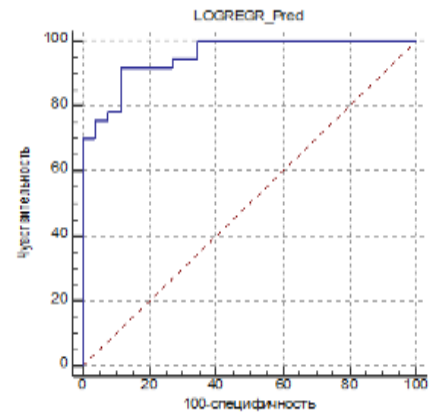
Низкие показатели прогностической мощности модели для предсказания перевода на второй этап обусловлены, на наш взгляд, тем фактом, что группа этих детей- достаточно разнородная и учесть все факторы, влияющие на возникновения денного исхода, не представляется возможным.

Комментируя результаты, отраженные в таблице можно с уверенностью сказать, что методы многомерной статистики, а, в частности, регрессионный анализ выявил достаточно значимые показатели как влияющие друг на друга так и на исходы беременности для матери и плода у женщин с ВИЧ-инфекцией, однако обращает на себя тот факт, что выборка, используемая в отношении исследуемых патологий, крайне мала и требует дальнейшего изучения.

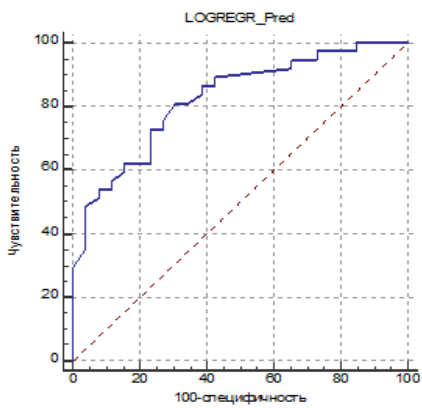
Затем мы провели объединение значимых факторов пределах одной регрессионной модели используя показатели центральной гемодинамики, фето- и маточно-плацентарного кровотока при сроке 28-34 недели получив ROC-кривые конечных прогностических моделей (рисунок 10).



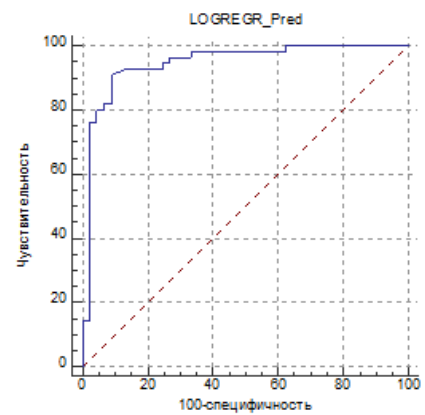
1



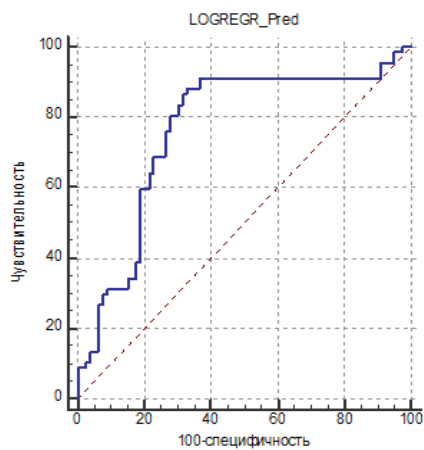
2



3



4



5

Рисунок 10 – ROC-кривые на основании показателей гемодинамики на 28-34 нед. гестации: 1 – для прогнозирования задержки внутриутробного развития плода на основании УО, СМА, АП,

ЛМА, ПМА; 2 – для прогнозирования преждевременных родов на основании УО, СрАД, ЛМА, ПМА, АП, СМА; 3 – для прогнозирования перевода ребенка на второй этап выхаживания на основании ЛМА, ПМА, АП, СМА 4 – для прогнозирования умеренной и легкой асфиксии на основании ОПСС, СрАД, ЛМА, ПМА, АП, СМА; 5– для прогнозирования преждевременного излития околоплодных вод на основании СИ, СрАД, АП, СМА.

В таблице 43 представлен уровень прогностической значимости регрессионных моделей для каждого из исследуемых негативных исходов беременности и родов для матери и плода у женщин с ВИЧ-инфекцией.

Таблица 43 – Прогностическая значимость регрессионных моделей на сроке 28-34 недель

Осложнение беременности, родов для матери или плода	ЗРП плода	Преждевременные роды	Преждевременное излитие вод	Умеренная, легкая асфиксия	Перевод ребенка на 2 этап
Показатели, используемые для конечных 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
AC	>108,9	>-1,04	>18,7	>0,42	>-29,88
Se	90,91	98,08	81,08	91,89	88,06
95% CI	80-97	89,7-100	64,8-92	78,1-98,3	77,8-94,7
Sp	91,1	90	69,23	88,46	67,09
95% CI	78,8-97,5	63,3-98,8	48,2-85,7	69,8-97,6	55,6-77,3
LR+	10,23	9,81	2,64	7,96	2,68
LR-	0,1	0,021	0,27	0,092	0,18
PV+	92,6	96,2	78,8	91,9	69,4
PV-	89,1	94,7	72	88,5	86,9
Accuracy	82%	92%	72,4%	89,14%	77,56%
p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

где: AUC – площадь под кривой; AC – точка отсечения; Se – чувствительность; 95% CI – доверительный интервал для чувствительности; Sp – специфичность; 95% CI – доверительный интервал для специфичности; LR+ – положительное

отношение правдоподобия; LR- – отрицательное отношение правдоподобия; PV+ – положительная прогностическая ценность; PV- – отрицательная прогностическая ценность; Assigasy – прогностическая мощность модели; p – статистическая достоверность модели.

Самой прогностически значимой моделью оказалась модель для прогнозирования преждевременных родов, при этом относительно срока 21-27 недель ее значимость увеличилась. Данный факт указывает на то, что при приближении срока родов прогностическая ценность показателей гемодинамики увеличивается, эта тенденция так же прослеживается относительно всех прогнозов.

Так же нами было отмечено наличие возможности прогнозирования таких серьезных осложнений, как преждевременное излитие околоплодных вод и наличие асфиксии плода, которые зачастую ассоциированы между собой. В данном случае показатели гемодинамики, вероятно, и запускают патогенетические механизмы описанных осложнений.

Развитие задержки плода, безусловно самым прямым образом связано с нарушениями гемодинамики, поскольку недополучение ребенком необходимых веществ с кровотоком влияет на все характеристики роста и развития. Поэтому прогнозирование данного состояния очень важно для дальнейшего прогноза жизни ребёнка.

В отношении перевода ребенка на второй этап выхаживания, так же, как и в предыдущем случае, нами отмечены некоторые изъяны модели, так как невозможно провести учёт всех факторов, кроме того, при данном исходе роль играет и человеческий фактор, который очень трудно прогнозировать.

Таким образом, регрессионный анализ указывает на то, что показатели центральной гемодинамики, фето- и маточно-плацентарного кровотока могут применяться для прогнозирования осложнений и неблагоприятных исходов беременности и родов. При этом их прогностическая значимость со сроком гестации увеличивается. Однако следует отметить, что выборка, используемая

в нашем исследовании, была не очень большой, соответственно необходимы дальнейшие научные изыскания в данном направлении.

Заключение по главе: нами изучены возможности прогнозирования осложнений беременности и неблагоприятных исходов родов у женщин с ВИЧ-инфекцией на основании показателей ЦГД, ФПК и МПК.

Сперва посредством ROC-анализа 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 результате исследования мы получили достоверные данные, что на основании показателей гемодинамики – на сроках 21-27 нед. и 28-34 нед. с высокой прогностической точностью можно предсказывать развитие преждевременных родов, ЗРП. Так же во втором триместре по данным инструментальных методов исследования можно прогнозировать наличие артериальной гипертензии у беременной и асфиксию и анемию у плода; в третьем триместре можно предсказывать развитие преждевременного излития околоплодных вод и асфиксии плода.

Так же на сроках 21-27 нед. и 28-34 нед. возможно предсказывать необходимость дальнейшего перевода ребенка на второй этап выхаживания, однако предложенные модели имеют некоторые изъяны, поскольку при данном исходе провести учёт всех факторов является трудновыполнимой задачей.

Полученные прогностические модели позволяют выделять группы риска по развитию определённой патологии среди ВИЧ-инфицированных беременных женщин для проведения у них профилактических мероприятий. Подобная тактика, по нашему мнению, позволит в дальнейшем улучшить состояние здоровья ВИЧ-инфицированных женщин и их детей и повысить качество их жизни.

Несмотря на то, что выборка, используемая в нашем исследовании, не очень велика, нами намечен вектор для дальнейших научных изысканий в данном направлении.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В последнее время во всём мире наблюдается рост количества ВИЧ-инфицированных женщин, большая часть из которых находится в активном репродуктивном возрасте, соответственно проблема медицинского сопровождения беременности у ВИЧ-инфицированных женщин становится всё актуальнее. Тенденция к осознанному материнству подчеркивает приоритетное значение проблемы профилактики перинатальной передачи ВИЧ-инфекции.

Много вопросов до сих пор вызывает влияние ВИЧ-инфекции на перинатальные исходы, так как, несмотря на наличие большого количества исследований, механизмы воздействия вируса на организм матери и ребёнка полностью ещё не изучены. Так же до конца не известен комплекс факторов, обуславливающих вертикальную трансмиссию инфекции.

Доказано, что особенности функционирования маточного и фетоплацентарного кровотока, центральной гемодинамики оказывают существенное влияние на течение и исходы беременности. В результате чего нами выдвинуто предположение, что у беременных с ВИЧ-инфекцией имеет место взаимосвязь между показателями центральной гемодинамики, детерминирующее развитие возможных осложнений в течение гестации и перинатального периода. Однако, вопросы оценки центральной гемодинамики до настоящего исследования не изучались это и подтолкнуло нас к решению данной задачи.

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.

Сравнительная оценка особенностей анамнеза у ВИЧ-инфицированных и здоровых женщин позволила выявить ряд особенностей. Несмотря на отсутствие достоверных возрастных отличий у представительниц обеих групп, обращал внимание тот факт, что среди ВИЧ-инфицированных женщин более 70% были в активном репродуктивном возрасте (21-30 лет), что соответствует литературным данным о повышении распространённости ВИЧ-инфекции в данной возрастной группе.

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, $p < 0,001$)[37, 60, 92].

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%, $p < 0,001$). Таким образом, ВИЧ-положительные пациентки в более позднем возрасте реализуют свой репродуктивный потенциал, вероятно, более осознанно подходу к решению вопроса о материнстве.

Нами так же выявлен факт, описанный многими авторами, о превалировании частоты преждевременных родов в группе женщин с ВИЧ-инфекцией по сравнению со здоровыми женщинами [87]. Среди исследуемых пациенток частота преждевременных родов практически в 6 раз превышала показатели контрольной группы (18,49% и 3,03%, $p < 0,001$). Высокая распространённость преждевременных родов, вероятно, связана с токсическим действием вируса на организм беременной и плода, однако некоторые исследователи склонны ассоциировать данный феномен с эффектами антиретровирусной терапии [19, 142].

Более подробный анализ клинического анамнеза ВИЧ-инфицированных выявил высокий процент своевременной постановки на учёт беременных женщин с ВИЧ-инфекцией, что обусловлено осознанным желанием реализации своего материнского потенциала [61]. Нельзя не отметить и эффективную работу Центра СПИД, одним из разделов работы которого является планирование семьи, снижение перинатальной передачи ВИЧ-инфекции, улучшение приверженности семей к диспансеризации, профилактике и лечению [92].

Примечательно, что среди 146 женщин две трети (67,12%) были не в курсе наличия у них заболевания, что подтверждает важнейшую медико-социальную значимость обследования беременных на ВИЧ-инфекцию. При

этом у большинства пациенток давность инфицирования составила от 1 до 3 лет, соответственно при отсутствии необходимости сдавать анализы во время беременности, они могли ещё долго оставаться в неведении о наличии у них ВИЧ-инфекции, тем самым представляя большую угрозу заражения для окружающих, в частности их партнёров.

Полученные данные свидетельствуют о важнейшей медико-социальной значимости обследования беременных на наличие ВИЧ-инфекции и проведения образовательных программ по профилактике ВИЧ-инфекции. Своевременная диагностика позволяет выявить заболевание и провести его профилактику у плода, что является залогом сохранения здоровья будущего поколения. А повышение уровня осведомлённости женщин о заболевании делает их более настороженными в отношении инфекции, способствуя её раннему выявлению и своевременному началу терапии.

Проблему поздней диагностики подтвердило и распределение пациенток по стадиям заболевания – преобладали женщины с 3-ей стадией – 92 (63,01%). Пациенток со 2-й стадией было – 28 чел. (19,18%), с 4-й 26 (17,81%) чел. Выявленный нами факт подтверждает проблему поздней диагностики заболевания, когда при отсутствии яркой симптоматики пациентки доживают до 3 стадии ВИЧ-инфекции, не подозревая о наличии заболевания. Примечательно ещё то, что женщины с 4-й стадией ВИЧ-инфекции были осведомлены о наличии у них заболевания, и соответственно, беременность для них – осознанное решение.

Основным путём заражения ВИЧ-инфекцией у 2/3 женщин был половой путь. Полученные нами данные соответствуют результатам последних исследований, в которых признано, что в настоящее время половой путь передачи ВИЧ-инфекции является доминирующим [25].

При оценке репликативной активности вируса с количественной его оценкой (вирусная нагрузка), у большинства женщин (79,45%) зарегистрирован высокий уровень – более 1000 копий/мл. Превышение уровня вирусной нагрузки более 1000 копий/мл свидетельствует о выраженном

иммунодефиците и требует назначения химиопрофилактики [62]. Кроме того, по данным О. А. Тесловой, неадекватная супрессия ВИЧ-инфекции у матери с вирусной нагрузкой более 1000 копий/мл является наиболее значимым ($p=0,067$) предиктором перинатального инфицирования [108]. Об аналогичной тенденции свидетельствует и снижение показателей уровня $CD4^+$ -лейкоцитов до 350 у 50,74% пациенток.

При определении антител к оппортунистическим инфекциям более чем у 90% женщин диагностировались IgG к цитомегаловирусной инфекции, что может быть объяснено наличием иммуносупрессии, как физиологического характера, ассоциированной с беременностью, так и патологического – вызванного ВИЧ-инфекцией [38, 44, 167].

Однако согласно данным исследователей, цитомегаловирус достаточно часто встречается и у здоровых взрослых. В частности, в работе Т. И. Долгих и соавт. описано выявление иммуноглобулинов А при тестировании образцов крови пациентов в возрасте от 18 лет до 30 лет – у 30% исследуемых [32]. По данным М. Т. Луценко, к возрасту 30 лет, что сопоставимо с возрастом обследуемых нами женщин, антитела к цитомегаловирусу появляются у 50% людей [65], а в целом серопозитивные лица составляют от 32 до 96% городских жителей России [68, 102].

Таким образом, диагностированные нами цифры распространённости IgG к цитомегаловирусу превышают средние показатели, как для популяции, так и для возрастной группы и для беременности [184, 203]. Согласно данным некоторых авторов, распространённость ЦМВ у беременных женщин превышает популяционные показатели, достигая 90%. В работах других исследователей её частота, напротив, сопоставима с показателями остального населения (68%) [4].

Наиболее редко среди обследуемых пациенток диагностировались IgG к микобактериям туберкулёза – в 2,74% случаев (4 человека), что говорит о тяжести ВИЧ-инфекции. При этом, по данным исследователей, цифры выявляемости туберкулёза во время беременности варьируют в пределах от

1,9% до 26,5% среди всех женщин, заболевших туберкулезом в репродуктивном возрасте [52, 74].

Более чем у половины беременных нами были обнаружены IgG к вирусу простого герпеса – 52,05% (76 человек), что сопоставимо с данными других исследователей. В частности, по данным Л. Н. Дороховой и соавт. IgG к вирусу простого герпеса выявляются у 36% беременных женщин [33].

Примерно с одинаковой частотой встречались IgG к токсоплазмозу и вирусному гепатиту С, обнаруженные у трети пациенток. Что касается первого заболевания, то среди здорового населения распространенность токсоплазмоза у лиц в возрасте от 20 до 40 лет составляет по различным данным от 8-10 до 23%, среди беременных женщин – 5-7% [20, 32]. Частота выявления антител к вирусу гепатита С у беременных женщин на территории России составляет 2,7-5,1% [49].

Более чем у 50% женщин, больных вирусным гепатитом С был выявлен половой путь передачи инфекции. Полученные результаты коррелируют с данными многочисленных исследований, согласно которым, начиная с 2000 года в мировом масштабе появляется всё больше доказательств о тенденции роста полового пути передачи и вирусного гепатита С. При этом необходимо подчеркнуть, что сопутствующая ВИЧ-инфекция может являться фактором, способствующим половой передаче вирусного гепатита С, что связано с более высоким уровнем вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных пациентов с сочетанием вирусного гепатита С [26].

Несмотря на имеющиеся тенденции, стоит отметить, что на сегодняшний день гепатит С все же чаще сопряжен с парентеральным путем заражения, что так же коррелирует с полученными нами результатами [139].

Примечательно, что нами не было выявлено ни одного случая вирусного гепатита В, хотя согласно данным статистики в среднем цифры выявляемости АТ к HBsAg составляют порядка 3% [93]. Отсутствие положительных результатов при выявлении вирусного гепатита В вероятно ассоциировано с

лабораторными проблемами. Однако возможно положительный эффект в отношении распространённости заболевания оказала и вакцинация.

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%, что сопоставимо со средними показателями по Российской Федерации [61]. Улучшение показателей охвата первым этапом химиопрофилактики, по нашему мнению, затрудняет в первую очередь поздняя обращаемость за медицинской помощью.

Наиболее часто в 72,5% использовалась комбинация комбивира (ламивудин+зидовудин – Zidovudinum+Lamivudinum) и калетры (лопинавир+ритонавир – Lopinavirum+Ritonavirum). Итогом применения АРВТ стала нормализация вирусной нагрузки у 62,97% пациенток, количества CD4⁺-лейкоцитов у 29,41% женщин. Соответственно, у ВИЧ-инфицированных беременных под влиянием химиопрепаратов в первую очередь происходит уменьшение вирусной нагрузки, восстановление клеточного звена иммунитета требует большего времени. Поскольку решающим фактором трансмиссии ВИЧ-инфекции, как внутриутробно, так и в родах является уровень вирусной нагрузки, выявленный эффект является достаточным для предотвращения заражения плода.

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±355,54гр. и 3472±475,92гр., $p<0,001$), однако длина тела детей рожденных от матерей обеих групп достоверно не различалась (50,54±1,63см. против 50,76±2,21см., $p>0,05$). 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 ($p > 0,05$). Наличие достоверных отличий в антропометрических показателях, соответствует современным представлениям о том, что врожденное ВИЧ-инфицирование может стать причиной задержки роста развития плода [43].

Важной задачей пренатального наблюдения беременных женщин является проведение диагностических исследований, позволяющих своевременно выявить различные отклонения в организме, как женщины, так и ребёнка.

На первом УЗИ ни у одной женщины не было выявлено отклонений, однако уже на втором исследовании у 12,32% (18 человек) было диагностировано маловодие (Код О41 по МКБ-10), а у 2,05% (3 человека) – замедленный рост и недостаток питания плода (ЗРП – код Р05 по МКБ-10). В результате третьей диагностической процедуры изменения были обнаружены ещё у большего количества женщин – почти у четверти пациенток. В целом, по данным отечественных авторов, ЗРП в акушерской практике встречается с частотой от 5,1% до 17,6% в популяции [75], похожие цифры приводятся и по частоте многоводия, а вот распространённость маловодия гораздо меньше – от 0,7% до 5,5% [34].

Одной из нерешённых проблем ВИЧ-инфекции является высокая частота преждевременных родов [67, 87]. 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. Срок инфицирования менее одного года, является фактором риска потому, что на начальной стадии ВИЧ-инфекции происходит резкое увеличение вирусной нагрузки и клеточная гибель, что приводит к

возникновению системного воспалительного ответа, для которого характерны изменение сократительной активности сердечной мышцы, выработка Ig, повышение уровня провоспалительных цитокинов, выступающих, в качестве ко-факторов активации ВИЧ-инфекции, на что указывают зарубежные и отечественные исследователи [103, 141].

Парентеральный путь передачи сопряжен с более тяжёлым течением инфекции и прогрессирующим снижением уровня CD4⁺-лейкоцитов (2 тип течения инфекции). Присоединение к нему инфекции 1-го типа при смешанном пути передачи способствует злокачественному течению ВИЧ-инфекции [31].

Сравнительная характеристика особенностей гестационного периода и родов в зависимости от характеристик ВИЧ-инфекции у женщин способствовала выявлению ряда особенностей.

Диагностика репликативной активности вируса с количественной его оценкой (вирусная нагрузка) показала, что у пациенток со 2-й и 3-й стадией ВИЧ-инфекции регистрировался высокий уровень вирусной нагрузки (более 1000 копий/мл), что свидетельствовало о выраженном иммунодефиците [108]. У обследуемых женщин с 4-й стадией заболевания, наоборот, чаще выявлялась небольшая вирусная нагрузка – менее 1000 копий/мл. Вероятно, это связано с эффектом антиретровирусной терапии, так как из-за тяжести своего состояния подавляющее большинство пациенток с 4-й стадией ВИЧ-инфекции начали прием препаратов ещё до наступления беременности и получали их в непрерывном режиме весь период гестации. В отличие от них, беременным со 2 и 3 стадией заболевания антиретровирусные препараты назначались в основном с профилактической целью, соответственно курс был начат уже в процессе беременности. Именно поэтому, у них эффект препаратов ещё не реализовался, и вирусная нагрузка не успела уменьшиться.

При оценке уровня CD4⁺-лейкоцитов была выявлена схожая тенденция – их среднее количество у пациенток с 4-й стадией было выше, чем у пациенток со 2-й и 3-й стадией, что так же объясняется эффектом

антиретровирусной терапии. Однако, в отличие от вирусной нагрузки, нормализация уровня CD4⁺-лейкоцитов занимает более длительное время, поэтому различия между группами не так велики [3].

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 ($p \leq 0,05$). Согласно литературным данным, несмотря на свою потенциальную гемотоксичность, приём этих препаратов способствует улучшению показателей гемоглобина у всех больных с анемией хронического заболевания, в связи с чем может рассматриваться как основной метод лечения анемии хронического заболевания у пациентов с ВИЧ-инфекцией [113].

Уменьшение количества тромбоцитов и лейкоцитов наиболее часто встречалось у женщин с 3-й стадией 23,91% и 26,09% соответственно. Частота тромбоцитопении среди пациенток с 2А, Б и 4А, Б стадиями была сопоставима между собой и наблюдалась у 7,14% и 7,69% соответственно. Аналогичные показатели были получены и при диагностике лейкопении – 7,14% и 7,69%.

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).

Полученные данные связаны с тем, что до начала 3-й стадии не наблюдается выраженной иммуносупрессии, в 3 стадию происходит плавное снижение $CD4^+$ -лейкоцитов на фоне высокой и еще растущей вирусной нагрузки, с чем и связана отрицательная динамика показателей. Повышение количества тромбоцитов и лейкоцитов у пациентов с 4 стадией вероятно связано с началом пожизненной терапии ВИЧ-инфекции.

Проведение АРВТ показано всем пациенткам вне зависимости от стадии ВИЧ-инфекции, однако нами отмечена тенденция, что с повышением стадии заболевания, количество беременных, получивших препараты в положенные сроки уменьшается: так среди женщин с 2А, Б стадией – своевременно получили терапию 92,86%, с 3 стадией – 78,26%, с 4А, Б стадией – 61,53%.

Низкий комплаенс является причиной прогрессирования заболевания: чем выше стадия, тем больше повреждение организма. Высокая приверженность пациенток к лечению, напротив, свидетельствует о настрое женщин на рождение здорового ребенка и существенно повышает их шансы на это.

На фоне проведённой терапии повторное определение вирусной нагрузки показало, что количество пациенток с высокой репликативной активностью вируса было сопоставимым во всех трёх группах: их количество среди женщин с 2А, Б стадией составило 28,57%, с 3 стадией – 26,09%, с 4А, Б стадией – 23,07%. При этом учитывая факт, что при первоначальном определении данного показателя между вирусная нагрузка женщин со 2-й и 3-й стадией была значительно выше по сравнению с показателями женщин с 4-й стадией, соответственно, эффект антиретровирусной терапии зависит от стадии заболевания – на начальных он выше.

Определение уровня $CD4^+$ -лейкоцитов на фоне химиопрофилактики продемонстрировало рост числа пациенток с низким их количеством среди представительниц 4А, Б стадии – 76,92%. В остальных группах количество таких женщин уменьшилось и составило 28,57% в группе с 2А, Б стадией и

19,57% в группе с 3 стадией. Столь непропорциональное распределение вероятно связано с эффектом от заболевания.

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. Данные особенности мы склонны объяснять с одной стороны – иммунотоксическим действием инфекции, а с другой стороны – направленным ему в противовес эффектом АРВТ.

Среди рождённых детей ВИЧ-инфекция была диагностирована только у 3-х (2,05%), что соответствует общероссийским показателям. Все эти дети были рождены матерями с 3-й стадией, но ввиду малой выборки сложно делать какие-либо выводы, однако не исключена возможность того, что данный факт обусловлен поздним началом АРВТ, и неправильной тактикой ведения пациенток в родах, поскольку, учитывая наличие высокой вирусной нагрузки у матерей, им должно было быть выполнено кесарево сечение, в то время как из родов прошли естественным путём.

В целом следует отметить, что исходы родов и состояние здоровья детей в нашем исследовании не зависели от стадии заболевания матери. Данный факт мы склонны ассоциировать с эффектами антиретровирусной терапии, поскольку все пациентки получали химиопрепараты и длительный их приём, вероятно, нивелировал различия, вызванные самим вирусом.

По нашим данным, присоединение вирусного гепатита к ВИЧ-инфекции у беременных, может увеличивать частоту неблагоприятных исходов. 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 ($p > 0,05$). Таким образом, при наличии у ВИЧ-инфицированной женщины сопутствующего гепатита С, она требует дополнительного наблюдения со стороны специалистов. Принимая во внимание высокий риск осложнений и неблагоприятных перинатальных исходов у женщин с 4-й стадией ВИЧ-инфекции и вирусным гепатитом С, на наш взгляд, они должны быть выделены в отдельную группу высокого риска, для которой необходимо увеличить кратность наблюдения и обследования, на что и указывают ряд исследователей [164, 171].

Исследование гемодинамики сосудов фето-плацентарного и маточного бассейнов у ВИЧ-инфицированных беременных женщин выявило достоверное снижение скорости кровотока в АП, ЛМА и ПМА, что свидетельствует о недостаточном расширении маточно-плацентарных сосудов и является ведущим механизмом в развитии фетоплацентарной недостаточности [119]. 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 ($1,07 \pm 0,19$ см/с против

2,86±0,28см/с, $p \leq 0,05$), (0,86±0,12см/с против 1,85±0,16см/с, $p \leq 0,05$), (0,83±0,19см/с против 1,87±0,20см/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±0,91см/с против 2,49±0,21см/с, $p \leq 0,05$), левой маточной артерии (0,95±0,14см/с против 1,71±0,30см/с, $p \leq 0,05$) правой маточной артерии (0,82±0,16см/с против 1,71±0,20см/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 ($p > 0,05$). Снижение кровотока в АП, вероятно, связано с негативным влиянием ВИЧ-инфекции на ангиогенез в системе мать-плод, поскольку имеются достоверные данные, что вирус резко тормозит миграцию трофобласта в сосуды матки, кроме того, его воздействие ассоциировано с сохранением извитыми маточными артериями морфологической структуры небеременных [7]. Описываемые изменения подтверждают и гистологические работы, показывающие наличие изменений со стороны синцитио- и цитотрофобласта как зрелой, так и незрелой плаценты. В измененных участках отмечаются фокусы нарушения выстилки трофобласта ворсинок с перивиллезными отложениями фибриноида. В децидуальной ткани также определяются многочисленные симпластические структуры, как правило, с крупными светлыми ядрами. Во всех последах имеются проявления хронической плацентарной недостаточности с выраженными в различной степени неспецифическими инволютивно-дистрофическими изменениями и острыми циркуляторными расстройствами [51, 82, 117]. При физиологически протекающей беременности сосуды плаценты находятся в состоянии дилатации, что обеспечивает адекватное поступление кислорода и питательных веществ к плоду вне зависимости от сокращающих воздействий окружающей среды [5]. У исследуемых нами ВИЧ-инфицированных женщин происходит недостаточное расширение маточно-плацентарных сосудов, что может стать причиной фетоплацентарной недостаточности и отклонений в развитии плода.

Сравнение показателей центральной гемодинамики в основной и контрольной группе выявило ряд достоверных различий. 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 отличии 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, $p \leq 0,05$. Так как, согласно имеющимся данным, именно показатели центральной гемодинамики поддерживают адекватную перфузию миометрия, необходимую для нормального развития беременности, именно на их коррекцию должна быть направлена терапия у ВИЧ-инфицированных беременных женщин.

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 ($p > 0,05$), когда идут активные процессы формирования плода, и он достаточно уязвим. [117, 146].

Особенностей влияния вирусной нагрузки и уровня CD4⁺-лейкоцитов нами не выявлено, что говорит о том, что при дифференциации подхода к

ВИЧ-инфицированным женщинами именно стадийность процесса должна быть принята за основу.

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 ($p > 0,05$) [75, 119].

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 обнаружена 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). Полученный результат по всей видимости указывает на необходимость более углубленного подхода к решению поставленной задачи [157, 166].

Посредством ROC-анализа 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 результате исследования мы получили достоверные данные, что на основании показателей гемодинамики – на сроках 21-27 нед можно прогнозировать развитие анемии (AUC 0,73), гестационной артериальной гипертензии (AUC 0,87), преждевременных родов (AUC 0,94), ЗРП и асфиксию плода (AUC 0,92), перинатальной патологии требующей

дальнейшего лечения (AUC 0,742). 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 [19, 72].

Высокую чувствительность, специфичность, а также прогностическую мощность имеет модель, полученная для умеренной и 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 [75, 145].

В результате нелинейного регрессионного анализа на основании показателей гемодинамики – на сроках 28-34 нед можно прогнозировать развитие ЗРП (AUC 0,94), преждевременных родов (AUC 0,98), преждевременного излития вод (AUC 0,82), умеренной, легкой асфиксии (AUC 0,95), перинатальной патологии, требующей дальнейшего лечения ребенка (AUC 0,76).

Модели по развитию умеренной, легкой асфиксии и преждевременных родов увеличивают свою прогностическую мощность 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 [19]. 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 мощность, что делает возможным ее использование для прогноза развития данного осложнения.

Подобная практика использования математического аппарата, по нашему мнению, позволит в дальнейшем улучшить состояние здоровья ВИЧ-инфицированных женщин и их детей и повысить качество их жизни [147, 150].

Таким образом, проведенная работа позволила выявить особенности в течении беременности, родов, а также дать оценку состоянию новорожденных у ВИЧ-инфицированных беременных с учетом показателей центральной гемодинамики, фето- и маточно-плацентарного кровотока с разработанными вариантами прогностических оценок осложнений беременности, родов, перинатальной патологии.

ВЫВОДЫ

1. Беременные с ВИЧ-инфекцией чаще находятся в возрастной группе от 26 до 30 лет, проживают в районах области, имеют среднее образование, искусственные аборт 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 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. Врачу 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абжуриева, А. М. Значение доплерометрического исследования при фетоплацентарной недостаточности у беременных с сочетанием гестоза и миопии / А. М. Абжуриева, Н. М. Омаров, Д. К. Кантаева // Вестник ДГМА. – 2012. – №2 (3). – С. 65-67.
2. Абрамова, Р. М. Анализ периферической пульсовой волны у беременных с физиологическим и патологическим течением процесса гестации : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Р. М. Абрамова. – Архангельск, 2011. – С. 26.
3. Абышев, Р. А. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в популяции ВИЧ-инфицированных пациентов / Р. А. Абышев и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – Т. 3 (3). – С. 24-34.
4. Агзамова, Ш. А. Влияние вирусной инфекции у беременных на жизнеспособность плода / Ш. А. Агзамова, Ф. Т. Махкамова // Детская больница. – 2014. – № 3. – С. 22-25.
5. Алексеева, Л. Л. Состояние фетоплацентарной системы и исходы у беременных с эссенциальной артериальной гипертензией / Л. Л. Алексеева, И. Б. Фаткуллина // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 1 (77). – С.15-18.
6. Арестова, И. М. Диагностика, лечение и профилактика некоторых инфекций, специфичных для перинатального периода. Особенности подготовки к беременности / И. М. Арестова и др. // Охрана материнства и детства. – 2015. – № 1. – С. 41-51.
7. Афанасьева, Е. С. Анализ влияния ВИЧ-инфекции на течение беременности и исход родов / Е. С. Афанасьева, Р. Т. Полянская, В. Б. Цхай // Сибирское медицинское обозрение. – 2002. – № 4. – С. 54-59.
8. Афолина, Л. Ю. Применение антиретровирусных препаратов в комплексе мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку: клинический протокол / Л. Ю. Афолина // Epidemiol. Infectious Diseases. – 2013. – № 1. – С. 1-16.

9. Афонина, Л. Ю. Современные подходы к применению антиретровирусных препаратов в комплексе мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери ребенку / Л. Ю. Афонина и др. // Практические рекомендации. – Москва, 2011. – 52 с.
10. Баранова, О. В. Клинико-морфологические параллели фето-плацентарного комплекса у недоношенных детей / О. В. Баранова и др. // Медицинский альманах. – 2014. – № 5 (35). – С. 194-198.
11. Бартлетт, Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции 2009-2010 / Дж. Бартлетт // М.: – Р. Валент, 2010. – 490 с.
12. Беляева, В. В. Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку / В. В. Беляева, Н. В. Козырина, В. И. Шахгильдян // Пособие для медицинских работников службы детства, родовспоможения, Центров по профилактике и борьбе со СПИДом, а также студентов высших и средних учебных заведений. – М., 2009. – 59 с.
13. Беляков, Н. А. Половой путь в развитии эпидемии / Н. А. Беляков, Т. Н. Виноградова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – Т. 3 (4). – С. 7-19.
14. Беляков, Н. А. Фармакоэкономический анализ высокоактивной антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции. Цена фармакорезистентности / Н. А. Беляков и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – Т. 3 (1). – С. 72-75.
15. Белякова, Н. А. Лечение ВИЧ-инфекции. Изменение схемы ВААРТ: ВИЧ/СПИД /Н. А. Белякова, В. В. Рассохина // Информационно-аналитический бюллетень Балтийского медицинского образовательного центра. – 2012. – № 2. – 34 с.
16. Белякова, Н. А. Вирус иммунодефицита человека / Н. А. Белякова, А. Г. Рахманова // Балтийский медицинский образовательный центр – СПб.: Медицина, 2011. – 656 с.
17. Белякова, Н. А. ВИЧ – медико-социальная помощь / Н. А. Белякова, // Руководство для специалистов. Балтийский медицинский образовательный центр – СПб.: Медицина, 2011. – 356 с.

18. Белякова, Н. А. ВИЧ-инфекция в Санкт – Петербурге / Н. А. Белякова, В. В. Рассохина // информационно-аналитический бюллетень. Балтийский медицинский образовательный центр. – СПб. 2012. – № 1 – 80 с.
19. Богадельников, И. В. Появление новой педиатрической проблемы – неВИЧ-инфицированные дети, рождённые от ВИЧ-позитивных матерей, получавших антиретровирусные препараты во время беременности / И. В. Богадельников и др. // Биопрепараты. – 2014. – № 1 (49). – С. 23-30.
20. Бодня, Е. И. Токсоплазмоз и беременность / Е. И. Бодня // Актуальная инфектология. – 2014. – № 1 (2). – С. 107-116.
21. Бугубаева, М. М. Антиретровирусная профилактика ВИЧ-инфекции от матери ребенку / М. М. Бугубаева // Наука и новые технологии. – 2014. – № 2. – С. 81-82.
22. Бурлеев, В. А. Манифестный дефицит железа у беременных: оценка доплерометрических параметров кровотока и феррокинетических показателей на фоне лечения / В. А. Бурлеев, Ю. В. Федорова, Т. Н. Сокур // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 6. – С. 4-10.
23. Варапетова, Н. В. Состояние репродуктивного здоровья женщин с ВИЧ-инфекцией / Н. В. Варапетова и др. // Медицинская наука и образование Урала. – 2011. – Т. 12 (1). – С. 161-167.
24. Геппе, Н. А. Мероприятия, направленные на профилактику передачи ВИЧ-инфекции от матери ребёнку / Н. А. Геппе и др. // Гинекология. – 2009. – Т. 11 (6). – С. 20-23.
25. Глухова, Е. В. Оказание медицинской помощи ВИЧ-позитивным пациенткам во время беременности, в родах и послеродовом периоде / Е. В. Глухова, И. В. Лаптева, Н. Н. Хуторская // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2012. – № 1 (2). – С. 7-13.
26. Гришина, Ю. Ю. Значение полового пути в развитии эпидемии ВИЧ-инфекции / Ю. Ю. Гришина, Ю. В. Мартынов, Е. В. Кухтевич // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5 (2). – С. 122-126.

27. Громыко, Н. Л. Иммунологические и клинические факторы прогрессии ВИЧ-инфекции у женщин после родов / Н. Л. Громыко и др. // Охрана материнства и детства. – 2011. – № 1 (17). – С. 25.
28. Гусева, Е. С. Особенности кардиогемодинамики у беременных женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Е. С. Гусева и др. // Забайкальский медицинский вестник. – 2013. – № 2. – С. 7-11.
29. Денисенко, В. Б. Материнские факторы, влияющие на течение ВИЧ-инфекции у детей / В. Б. Денисенко, Э. Н. Симованьян // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5 (2). – С. 70-75.
30. Долгих, Т. И. Герпесвирусные инфекции: стратегия диагностики / Т. И. Долгих, Е. Ю., Минакова, Д. А. Сербаяев // Поликлиника. – 2014. – № 4. – С. 4-7.
31. Долгих, Т. И. Содержание в крови больных CD4 лимфоцитов при различных путях инфицирования вирусом иммунодефицита человека / Т. И. Долгих, О. И. Назарова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2009. – Т. 1 (2). – С. 69-72.
32. Долгих, Т. И. Токсоплазмоз: современная стратегия лабораторной диагностики / Т. И. Долгих // Инфекция и иммунитет. – 2011. – Т. 1 (1). – С. 43-50.
33. Дорохова, Л. Н. Клинические и фенотипические предикторы акушерских и перинатальных осложнений у беременных, носителей семейства герпес-вирусов / Л. Н. Дорохова и др. // Медицина в Кузбассе. – 2011. – № 1. – С. 15-19.
34. Дятлова, Л. И. Распространённость патологии околоплодных вод среди беременных Саратовской области / Л. И. Дятлова, Е. Р. Малыбаева // Современные наукоемкие технологии. – 2007. – № 8. – С. 41.
35. Емельянова, Д. И. Особенности центральной гемодинамики при беременности на фоне хронической артериальной гипертензии / Д. И. Емельянова, Н. В. Яговкина, С. А. Дворянский // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2014. – № 11. – С. 98-101.

36. Еременко, Н. Н. Современные подходы в лечении ВИЧ-инфицированных больных / Н. Н. Еременко и др. // Ведомости НЦЭСМП. – 2014. – № 2. – С. 40-45.
37. Ерофеева, Л. Г. Особенности ВИЧ-инфекции у женщин Забайкальского края / Л. Г. Ерофеева и др. // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – № 2. – С. 105-110.
38. Жукова, Л. И. Приобретенная острая манифестная цитомегаловирусная инфекция у иммуносохранных взрослых больных / Л. И. Жукова и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – № 1. – С. 11-16.
39. Зайцева, Н. Н. Профилактика перинатальной передачи ВИЧ в Приволжском Федеральном округе / Н. Н. Зайцева и др. // Медицинский альманах. – 2012. – № 3 (22). – С. 78-81.
40. Запарий, Н. С. Заболеваемость и инвалидность взрослого населения вследствие болезней, обусловленных ВИЧ, и мероприятия по их снижению / Н. С. Запарий // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. – 2012. – № 2. – С. 21-26.
41. Иванова, О. Ю. Механизмы формирования гемодинамической системы мать – плацента – плод при физиологическом и осложненном течении беременности : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. Ю. Иванова. – Москва, 2011. – С. 50.
42. Илатовская, Д. В. Факторы риска рождения детей с задержкой внутриутробного развития / Д. В. Илатовская // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – № 3. – С. 69-72.
43. Исмаилов, С. И. К вопросу о факторах, влияющих на нормальный рост плода в антенатальном периоде / С. И. Исмаилов и др. // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – № 4. – С. 149-153.
44. Ишутина, Н. А. Влияние процессов перекисного окисления липидов на кислородтранспортные свойства гемоглобина в эритроцитах периферической

- крови беременных с цитомегаловирусной инфекцией / Н. А. Ишутина и др. // Бюллетень ВСЦ СО РАМН. – 2014. – № 2. – С. 24-28.
45. Казанцева, Е. В. Современные аспекты патогенеза, диагностики и тактики ведения беременных с синдромом задержки роста плода / Е. В. Казанцева, Н. В. Долгушина // Забайкальский медицинский вестник. – 2012. – № 2. – С. 170-177.
46. Каспарова, А. Э. Современные методы профилактики ВИЧ при вертикальном пути передачи и их эффективность / А. Э. Каспарова, И. И. Мордовина // Вестник СурГУ. Медицина. – 2010. – № 1. – С. 102-108.
47. Кириллова, А. П. Особенности течения беременности и родов при инфицировании: клинко-морфологическое исследование / А. П. Кириллова и др. // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2014. – № 3. – С. 66-67.
48. Ковалев, Е. В. Факторы риска задержки роста плода, связанные с состоянием здоровья и образом жизни беременной женщины / Е. В. Ковалев // Мать и дитя в Кузбассе. – 2014. – № 4 (59). – С. 24-28.
49. Ковалёва, Т. А. Хронический вирусный гепатит С при беременности / Т. А. Ковалёва, К. И. Чуйкова // Лечение и профилактика. – 2012. – № 3 (4). – С. 69-76.
50. Колобов, А. В. Значение структурных изменений плаценты у ВИЧ-инфицированных женщин / А. В. Колобов и др. // ВИЧ-инфекции и иммуносупрессии. – 2012. – № 1. – С. 42-50.
51. Колобов, А. В. Место ретровирусов в перинатальной патологии / А. В. Колобов // Журнал инфектологии. – 2012. – № 4. – С. 13-19.
52. Корецкая, Н. М. Туберкулёз, беременность и материнство / Н. М. Корецкая // Мать и дитя в Кузбассе. – 2012. – № 1. – С. 12-19.
53. Косенкова, Е. Г. Критерии внутриутробного инфицирования новорождённого / Е. Г. Косенкова, И. М. Лысенко // Охрана материнства и детства. – 2014. – С. 35-40.

54. Кудинова, М. Е. Клиническое течение беременности при задержке роста плода в зависимости от экспрессии плацентарного белка pp13 / М. Е. Кудинова и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 384.
55. Кузова, Е. Е. Влияние вирусологических и иммунологических показателей матери и способа родоразрешения на исходы перинатального контакта у детей, рожденных ВИЧ-позитивными матерями в Приволжском федеральном округе в 2006-2011гг. / Е. Е. Кузова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – № 6. – С. 43-48.
56. Кузьмина, М. Н. Попытка иммунокоррекции аффинолейкином нарушений ревакцинаторного ответа на АКДС у ВИЧ-негативных детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями после антиретровирусной химиопрофилактики / М. Н. Кузьмина и др. // Биопрепараты. – 2010. – № 4. – С. 22-30.
57. Ладная, Н. Н. ВИЧ-инфекция и инфекции, передаваемые половым путем, в Российской Федерации в 1993-2008 гг. / Н. Н. Ладная, М. А. Иванова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 3. – С. 4-11.
58. Ладыгин, К. В. Эпидемиологические аспекты хронических гепатитов у ВИЧ-инфицированных женщин во время их беременности / К. В. Ладыгин и др. // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2014. – № 4 (175). – С. 5-10.
59. Латышева, И. Б. Аудит учётных форм государственной статистической отчётности как критерий эффективности диспансеризации беременных женщин с ВИЧ-инфекцией / И. Б. Латышева, К. Н. Додонов, Е. Е. Воронин // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2011. – № 3. – С. 47-51.
60. Латышева, И. Б. Влияние клиничко-социальных факторов ВИЧ-инфицированных женщин на риск перинатальной передачи ВИЧ-инфекции / И. Б. Латышева, К. Н. Додонов, Е. Е. Воронин // РМЖ. – 2014. – № 14. – С. 1034-1038.

61. Латышева, И. Б. Мониторинг и оценка мероприятий по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку на территории РФ в 2006-2012 гг. / И. Б. Латышева, Е. Е. Воронин // Информационная бюллетень МЗ. СПб. – 2013. – 43 с.
62. Латышева, И. Б. Перинатальная профилактика ВИЧ-инфекции в регионах Российской Федерации / И. Б. Латышева и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т. 4 (3). – С. 71-77.
63. Лахно, И. В. Вариабельность сердечного ритма плода и кровотоков в вене пуповины у беременных с преэклампсией / И. В. Лахно, А. Э. Ткачев // Вестник Харьковского национального университета им. В. Н. Каразина. Серия Медицина. – 2010. – № 20. – С. 40-45.
64. Леонова, О. Н. Итоги этапного лечения больных с ВИЧ-инфекцией из групп риска / О. Н. Леонова, Н. В. Фоменко, Т. Н. Виноградова // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2012. – № 2. – С. 48-52.
65. Луценко, М. Т. Цитомегаловирусная инфекция / М. Т. Луценко // Бюллетень патологии и физиологии дыхания. – 2012. – № 44. – С. 131-136.
66. Любич, О. А. Вегетативный профиль беременных женщин при маловодии / О. А. Любич // Вестник Хакасского государственного университета им. Н. Ф. Катанова. – 2014. – № 8. – С. 59-60.
67. Ляличкина, Н. А. Причинные факторы преждевременных родов (новый взгляд на проблему) / Н. А. Ляличкина, Л. П. Пешев, Г. В. Фоминова // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1. (2). – С. 294-297.
68. Майлян, Э. А. Частота регистрации маркеров цитомегаловирусной инфекции по данным иммунофрементного анализа у жителей донецкого региона / Э. А. Майлян, Д. Э. Майлян // Медико-социальные проблемы семьи. – 2013. – № 2. – С. 123-127.
69. Макаров, И. О. Современный взгляд на ведение беременности на фоне ВИЧ-инфекции / И. О. Макаров, Т. В. Шеманаева // Акушерство, гинекология и репродуктология. – 2012. – № 2. – С. 31-34.

70. Марданлы, С. Г. О необходимости совершенствования эпидемиологического надзора за инфекциями TORCH-группы / С. Г. Марданлы, И. Э. Федотова // Медицинский алфавит. – 2010. – № 20. – С. 39-42.
71. Маринкин, И. О. Особенности течения беременности и родов у ВИЧ-серопозитивных женщин / И. О. Маринкин и др. // Медицина и образование Сибири. – 2015. – № 3. – С. 71.
72. Мац, А. Н. Иммунизабельность ВИЧ-контактных детей и ее коррекция / А. Н. Мац, М. Н. Кузьмина, Е. В. Чепрасова // Saarbrucken: LAP Lambert Academic Publishing; – 2013. – С. 26.
73. Минаева, С. В. Новые технологии развития эпидемии ВИЧ-инфекции и необходимость обновления стандартов антиретровирусной терапии для взрослых пациентов / С. В. Минаева, В. В. Шкарин // Медицинский альманах. – 2011. – № 5. – С. 212-215.
74. Мордык, А. В. Особенности родов и раннего послеродового периода у женщин с клинически излеченным туберкулёзом / А. В. Мордык, Г. А. Валеева, Л. В. Пузырёва // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 1. – С. 11.
75. Охапкин, М. Б. Внутриутробная задержка роста плода / М. Б. Охапкин, М. В. Хитрова // АГ-инфо. – 2008. – № 3. – С. 29-33.
76. Пантелеева, О. В. Медико-социальный портрет больных с хроническими гепатитами и ВИЧ-инфекцией / О. В. Пантелеева и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – Т. 3 (1). – С. 72-75.
77. Переверзева, Э. В. Актуальные вопросы культуры здоровья: ВИЧ-инфекции и СПИД / Э. В. Переверзева, С. Н. Филиппова // Вестник РМАТ. – 2014. – № 1. – С. 21-37.
78. Пивень, Д. В. Инновационные технологии в вопросе профилактики ВИЧ-инфекции / Д. В. Пивень, Г. В. Леннок, Е. В. Попова // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 6. – С. 177-179.

79. Позднякова, Е. А. Клинические и генотипические особенности перинатальной ВИЧ-инфекции в Самаре / Е. А. Позднякова и др. // Практическая медицина. – 2009. – № 7. – С. 95-98.
80. Покровский, В. В. ВИЧ-инфекция и СПИД: клинические рекомендации. Изд. 2-е., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 192 с.
81. Покровский, В. И. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции / В. И. Покровский, В. В. Покровский, О. Г. Юрин // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2001. – № 1. – С. 7-10.
82. Попова, И. А. Профилактика перинатального заражения детей от ВИЧ-инфицированных матерей: предварительные результаты / И. А. Попова, А. Г. Рахманова, В. А. Цинзерлинг // Педиатрия. – 2000. – № 3. – С. 26-32.
83. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.12.2003 № 606 «Об утверждении инструкции по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку и образца информированного согласия на проведение химиопрофилактики ВИЧ» / Консультант Плюс. – 2003. – 11 с.
84. Приходько, В. Б. Маточно-плацентарное кровообращение у беременных с герпес-вирусной инфекцией / В. Б. Приходько // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2008. – № 30. – С. 29-32.
85. Профилактика передачи ВИЧ от матери к ребенку. Оптимизация клинической тактики и эффективные методы ликвидации новых случаев ВИЧ-инфекции у детей / Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2012г.). – Копенгаген, 2012. – 62 с.
86. Пышкина, Т. В. Преждевременные роды у ВИЧ-инфицированных женщин – пути к решению проблемы / Т. В. Пышкина и др. // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – № 2. – С. 69.
87. Пышкина, Т. В. Преждевременные роды у ВИЧ-инфицированных женщин: пути к решению проблемы / Т. В. Пышкина, М. А. Турищева, М. С. Аристанбекова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т. 3 (2). – С. 69.

88. Рассказова, В. Н. Медико-социальная характеристика особенностей здоровья ВИЧ-позитивных беременных и рождённых ими детей / В. Н. Рассказова и др. // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2011. – № 3. – С. 32-33.
89. Рахманина, Н. Ю. Фармакокинетические аспекты перинатальной антиретровирусной терапии (часть I) / Н. Ю. Рахманина и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т. 4 (1). – С. 20-31.
90. Рахманина, Н. Ю. Фармакокинетические аспекты перинатальной антиретровирусной терапии (часть II) / Н. Ю. Рахманина и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т. 4 (2). – С. 19-34.
91. Рахманова, А. Г. Антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге и перспективы её совершенствования / А. Г. Рахманова, Н. Г. Захарова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – № 4. – С. 44-50.
92. Рахманова, А. Г. Организация и результаты медико-социальной помощи женщинам и детям, живущим с ВИЧ / А. Г. Рахманова, Е. Б. Ястребова, А. В. Самарина // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – № 1. – С. 9-19.
93. Ребров, Б. А. Заболевания печени и беременность / Б. А. Ребров, Е. Б. Комарова // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 3. – С. 48-55.
94. Романова, О. А. Гемодинамические реакции маточно-плацентарно-плодового комплекса при использовании иглорефлексотерапии в лечении угрожающих преждевременных родов в зависимости от стереофункциональной специфики системы мать – плацента – плод / О. А. Романова и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 4. – С. 48.
95. Савицкий, А. Г. Миометральные и гемодинамические факторы в патогенезе преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты / А. Г. Савицкий, Г. А. Савицкий // Детская медицина Северо-Запада. – 2011. – Т. 2 (3). – С. 63-75.
96. Садовникова, В. Н. Профилактика вертикальной передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку в Российской Федерации. Современное

состояние проблемы и пути ее решения / В. Н. Садовникова // Вопр. практ. педиатр. – 2008. – № 2. – С. 53-58.

97. Садовникова, В. Н. Эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции у беременных женщин и рожденных ими детей / В. Н. Садовникова // Эпидемиол. инф. бол. – 2010. – № 1 – С. 8-13.

98. Салахова, Л. М. Роль врождённого иммунитета в развитии преждевременных родов – клинические и патоморфологические аспекты / Л. М. Салахова и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С. 1140.

99. Самарина, А. В. Динамика и анализ причин передачи ВИЧ от матери ребенку в Санкт-Петербурге/ А. В. Самарина и др. // ВИЧ-инфекции и иммуносупрессии. – 2012. – № 3. – С. 9-17.

100. Самарина, А. В. Эффективность химиопрофилактики и исследование фармакорезистентности ВИЧ у инфицированных беременных женщин / А. В. Самарина и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т. 4 (3). – С. 28-34.

101. Серов, В. Н. Способы терапии угрожающих преждевременных родов / В. Н. Серов, В. Л. Тютюнник, А. А. Балущкина // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 18. – С. 20-25.

102. Смирнова, А. И. Цитомегаловирусный возбудитель оппортунистических инфекций / А. И. Смирнова, Е. В. Россихина // Вятский медицинский вестник. – 2011. – № 1. – С. 36-44.

103. Сотниченко, С. А. Особенности продукции цитокинов при ВИЧ-инфекции / С. А. Сотниченко // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 5. – С. 13-15.

104. Справка Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН / Центральный НИИ эпидемиологии. – Москва, 2010. – 3 с.

105. Справка Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН / Центральный НИИ эпидемиологии. – Москва, 2015. – 3 с.
106. Супотницкий, М. В. ВИЧ/СПИД – пандемия – проблема, требующая переосмысления к 30-летию открытия вируса иммунодефицита человека / М. В. Супотницкий // Актуальная инфектология. – 2014. – № 3. – С. 80-98.
107. Табаков, В. А. Организация противоэпидемических мероприятий по предупреждению ВИЧ-инфекции в медицинских учреждениях / В. А. Табаков // Медицинский альманах. – 2014. – № 2. – С. 65-67.
108. Теслова, О. А. Врождённая ВИЧ-инфекция в акушерстве / О. А. Теслова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2013. – № 2. – С. 77-83.
109. Тимченко, В. Н. Иммунологические и лабораторные особенности ВИЧ-инфекции у детей первого года жизни / В. Н. Тимченко, Ю. А. Архипова, Н. Д. Джангавадзе // Журнал инфектологии. – 2013. – Т.5 (1). – С. 63-68.
110. Тирская, Ю. И. Стратификация риска внутриутробной инфекции на основании клинико-лабораторного мониторинга / Ю. И. Тирская и др. // Вестник уральской академической науки. – 2011. – № 3. – С. 90-94.
111. Фазулзянова, И. М. Современные тенденции распространения ВИЧ-инфекции среди беременных женщин и рождённых ими детей / И. М. Фазулзянова, А. А. Хораськина // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92 (3). – С. 376-378.
112. Хакназарова, М. А. Репродуктивное здоровье женщин при инфекциях, передающихся половым путем / М. А. Хакназарова // АГ-инфо. – 2011. – № 3. – С. 37-48.
113. Хасанова, Г. Р. Анемия хронического заболевания и ВИЧ-инфекция / Г. Р. Хасанова // Практическая медицина. – 2012. – №1. – С. 49-51.
114. Хитров, М. В. Комплексная оценка гемодинамики матери и плода в прогнозе исходов беременности высокого риска : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М. В. Хитров. – М., 2005. – 40 с.

115. Хунафина, Д. Х. Цитомегаловирусная инфекция / Д. Х. Хунафина, А. Т. Галиева, Э. Я. Агадуллина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – № 5. – С. 128-130.
116. Целкович, Л. С. Особенности акушерско-гинекологического анамнеза у ВИЧ-инфицированных беременных (в условиях сельской местности) / Л. С. Целкович и др. // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2012. – № 5 (6). – С. 45-51.
117. Цинзерлинг, В. А. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений / В. А. Цинзерлинг, В. Ф. Мельникова // Практическое руководство. – СПб.: Элби СПб, 2002. – 352 с.
118. Чащин, В. П. Влияние вредных иммунотоксичных факторов окружающей и производственной среды на клиническое течение ВИЧ-инфекции / В. П. Чащин и др. // Медицина труда и промышленная экология. – 2010. – № 4. – С. 1-6.
119. Шацкая, О. Ю. Показатели центральной гемодинамики в ранние сроки беременности в прогнозе перинатальных исходов : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. Ю. Шацкая. – Иваново, 2009. – С. 26.
120. Шиллер, Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М. А. Осипов // Руководство для кардиологов. 2-е изд. – М.: Практика, 2005. – 344 с.
121. Широкова, В. И. О заболеваемости ВИЧ-инфекцией у беременных женщин и детей и мерах по профилактике перинатальной трансмиссии ВИЧ-инфекции / В. И. Широкова, В. Н. Садовникова, О. В. Чумакова и др. // Методическое письмо Минздравсоцразвития РФ. – М.: ЮНИСЕФ, 2009. – 24 с.
122. Шифман, Е. М. Особенности антиретровирусной терапии у беременных / Е. М. Шифман и др. // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2011. – № 1 (2). – С. 89-96.

123. Штель, Н. Н. Беременность, роды и состояние новорождённых женщин с нарушением становления системы репродукции / Н. Н. Штель, Д. С. Лысяк // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2011. – № 41. – С. 62-65.
124. Шукюрова, Ф. А. Ультразвуковые признаки внутриутробного инфицирования плода / Ф. А. Шукюрова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – № 1. – С. 2104-2107.
125. Якушин, С. С. ВИЧ-инфекция и сердечно-сосудистые осложнения / С. С. Якушин, Е. В. Филлипов // Клиницист. – 2011. – № 2. – С. 6-12.
126. Ястребова, Е. Б. Комплексный подход к оказанию медико - социальной помощи женщинам и детям с ВИЧ-инфекцией / Е. Б. Ястребова и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – Т. 3 (1). – С. 47-51.
127. Ястребова, Е. Б. Пути передачи ВИЧ как факторы риска прогрессирования заболевания у детей / Е. Б. Ястребова, А. Г. Рахманова, Ю. А. Щербук // Детские инфекции. – 2011. – Т. 10 (4). – С. 14-17.
128. Яценко, Д. С. Течение беременности, родов и состояние новорожденных у женщин, инфицированных ВИЧ-инфекцией / Д. С. Яценко // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – № 5. – С. 448.
129. Aebi-Popp, K. Pregnancy and delivery outcomes of HIV-infected women in Switzerland 2003-2008 / K. Aebi – Popp // Journal of Prenatal Medicine. – 2010. – V. 38 (4). – P. 353-358.
130. Asavapiriyanont, S. Prevalence of low birthweight infants in HIV-infected women delivered in Rajavithi Hospital / S. Asavapiriyanont // S. J. Med. Assoc. Thai. – 2011. – Vol. 4 (2). – P. 66-70.
131. Awoleke, J. O. Maternal risk factors for low birth weight babies in Lagos, Nigeria / J. O. Awoleke // Arch. Gynecol. Obstet. – 2012. – Vol. 285 (1). – P. 1-6.
132. Barigye, H. Operational evaluation of a service for prevention of mother to child transmission of HIV in rural Uganda: barriers to uptake of single-dose nevirapine and the role of birth reporting / H. Barigye // Trop. Med. Int. Health. – 2010. – Vol. 15. – P. 1163-1171.

133. Becker, S. Comparing couples and individual voluntary counseling and testing for HIV at antenatal clinics in Tanzania: a randomized trial / S. Becker // *AIDS Behav.* – 2010. – Vol. 14 (3). – P. 558-566.
134. Best, B. M. Lopinavir tablet pharmacokinetics with an increased dose during pregnancy / B. M. Best et al. // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* – 2010. – Vol. 54 (4). – P. 381-388.
135. Beyrer, C. Global epidemiology of HIV infection in men who have sex with men / C. Beyrer et al. // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380. – P. 367-377.
136. Blacher, R. J. How late is too late? Timeliness to scheduled visits as an antiretroviral therapy adherence measure in Nairobi, Kenya and Lusaka, Zambia / R. J. Blacher // *AIDS Care.* – 2010. – Vol. 22. – P. 1323-1331.
137. Bobkov, A. F. Temporal Trends in the HIV-1 Epidemic in Russia: Predominance of Subtype A / A. F. Bobkov // *J. Med. Virol.* – 2004. – Vol. 74. – P. 191-196.
138. Boyajian, T. Risk of preeclampsia in HIV-positive pregnant women receiving HAART: a matched cohort study / T. Boyajian // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2012. – Vol. 34 (2). – P. 136-141.
139. Bradshaw, D. Sexually transmitted hepatitis C infection: the new epidemic in MSM? / D. Bradshaw, G. Matthews, M. Danta // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 26. – P. 66-72.
140. Brown, K. Human immunodeficiency virus infection in advanced maternal age gravidas. / K. Brown // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* – 2012. – Vol. 28 (3). – P. 265-269.
141. Charlebois, E. D. Short-term risk of HIV disease progression and death in Ugandan children not eligible for antiretroviral therapy / E. D. Charlebois // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2010. – Vol. 55 (3). – P. 330-335.
142. Chen, J. Y. Highly active antiretroviral therapy and adverse birth outcomes among HIV-infected women in Botswana. / J. Y. Chen // *J. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 206 (11). – P. 1695-1705.

143. Chetty, T. A retrospective study of Human Immunodeficiency Virus transmission, mortality and loss to follow-up among infants in the first 18 months of life in a prevention of mother to child transmission programme in an urban hospital in KwaZulu-Natal, South Africa. / T. Chetty // *BMC Pediatr.* – 2012. – Vol. 12. – P. 146.
144. Clare, E. F. Are Sequential Pregnancies in HIV-infected Women Associated with an Increased Risk of Mother to Child Transmission? / E. F. Clare et al. // 18th CROI. – Boston, February 2011.
145. Colombini, M. Factors affecting adherence to short-course ARV prophylaxis for preventing mother to child transmission of HIV in sub-Saharan Africa: a review and lessons for future elimination. / M. Colombini, S. H Mayhew // *AIDS Care.* – 2014. – Vol. 26 (7). – P. 914-926.
146. Conkling, M. Couples voluntary counselling and testing and nevirapine use in antenatal clinics in two African capitals: a prospective cohort study. / M. Conkling // *J. Int AIDS Soc.* – 2010. – Vol. 13. – P. 10.
147. Cressey, M. M. Pharmacokinetics and virologic response of zidovudine/lopinavir/ritonavir initiated during the third trimester of pregnancy / M. M. Cressey // *AIDS.* – 2010. – Vol. 24 (14). – P. 38-45.
148. Da, C. T. Comparison of pregnancy characteristics and outcomes between HIV-infected and HIV-non-infected women in Brazil / C. T. Da, M.C. Leal, J.C. Mota // *AIDS Care.* – 2013. – Vol. 25 (6). – P. 686-690.
149. Duan, R.F. A Pilot Study on Feeding and Malnutrition Status of Infants Born to HIV-positive Mothers in High HIV Prevalence Areas of Yunnan Province / R. F. Duan // Kunming Medical University (Yunnan Province, China). – 2014. – P. 73.
150. Dyke, V. Life Sciences Mother to child transmission of HIV-1 in the era prior to the availability of combination antiretroviral therapy / V. Dyke, B. Russell // *Peer Reviewed Journal.* – 2011. – Vol. 88 (21). – P. 922-925.
151. Ebuy, H. Level of adherence and predictors of adherence to the Option B+ PMTCT programme in Tigray, northern Ethiopia / H. Ebuy, H. Yebyo, M. Alemayehu // *Int. J. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 33. – P.123-129.

152. Ekama, S. Pattern and determinants of antiretroviral drug adherence among Nigerian pregnant women / S. Ekama, E. Herbertson, E. Addeh et al // *Journal of Pregnancy*. – 2012. – P. 851-860.
153. Ezechi, O. C. Pregnancy, obstetric and neonatal outcomes in HIV-positive Nigerian women / O. C. Ezechi, C.V. Gab-Okafor, D.A. Oladele // *Afr. J. Reprod. Health*. – 2013. – Vol. 17 (3). – P. 160-168.
154. Gingelmaier, A. Protease Inhibitor Based Antiretroviral Prophylaxis during Pregnancy and the Development of Drug Resistance / A. Gingelmaier // *Clinical. Infectious Diseases*. – 2010. – Vol. 50. – P. 890-894.
155. Gourlay, A. Barriers and facilitating factors to the uptake of antiretroviral drugs for prevention of mother to child transmission of HIV in sub-Saharan Africa: a systematic review / A. Gourlay, I. Birdthistle, G. Mburu et al. // *J. Int. AIDS Soc.* – 2013. – Vol. 16 (1). – P. 185-188.
156. Halfon, P. Algorithm based on CMV kinetics DNA viral load for preemptive therapy initiation after hematopoietic cell transplantation / P. Halfon et al. // *J. Med. Virol.* – 2011. – Vol. 83 (3). – P. 490-495.
157. Hauser, A. Emergence of Minor Drug Resistant HIV-1 Variants after Triple Antiretroviral Prophylaxis for Prevention of Vertical HIV-1 Transmission / A. Hauser et al. // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7 (2). – P. 320-355.
158. He, L. L. Analysis of pregnancy outcomes for 58 HIV-infected women / L. L. He, Z. W. Tang // *J. Youjiang Med. Univ. Natio.* – 2013. – Vol. 35 (03) – P. 317.
159. Hillis, S. Antiretroviral Prophylaxis to Prevent Perinatal HIV Transmission in St. Petersburg, Russia: Too Little, Too Late / S. Hillis // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* – 2010. – Vol. 154 (3). – P. 304-310.
160. Johnson, V. A. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: December 2009 / V. A. Johnson // *Top. HIV. Med.* – 2009. – Vol. 17 (5). – P. 138-145.
161. Kamuyango, A. A. One year outcomes of women started on antiretroviral therapy during pregnancy before and after the implementation of Option B+ in Malawi: a retrospective chart review / A. A. Kamuyango, L. R. Hirschhorn, W. Wang et al. // *World J. AIDS*. – 2014. – Vol. 4 (3). – P. 332-337.

162. Kim, H. Y. Pregnancy loss and role of infant HIV status on perinatal mortality among HIV-infected women / H. Y. Kim, P. Kasonde, M. Mwiya // *BMC Pediatr.* – 2012. – Vol. 12. – P. 138.
163. Kirsten, I. Adherence to combination prophylaxis for prevention of mother to child-transmission of HIV in Tanzania / I. Kirsten, J. Sewangi, A. Kunz et al. // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6. – P. 210-220.
164. Kumar, S. B. Different regions of HIV-1 subtype C-env are associated with placental localization and in utero mother to child transmission / S. B. Kumar, S. K. Handelman, I. Voronkin // *J. Virol.* – 2011. – Vol. 85 (14). – P. 7142-7152.
165. Le Doare, K. Neurodevelopment in children born to HIV-infected mothers by infection and treatment status / K. Le Doare, R. Bland, M. L. Newell // *Pediatrics.* – 2012. – Vol. 130 (5). – P. 1326-1344.
166. Lopez, M. Association of HIV infection with spontaneous and iatrogenic preterm delivery: effect of HAART / M. Lopez, F. Figueras, S. Hernandez // *AIDS.* – 2012. – Vol. 26 (1). – P. 37-43.
167. Luvira, V. Seroprevalence of latent cytomegalovirus infection among elderly Thais / V. Luvira // *Southeast Asian J. Trop. Med. Publ. Hlth.* – 2012. – Vol. 43 (6). – P. 1419-1425.
168. Macdonald, E. M. Adverse neonatal outcomes among women living with HIV: a population – based study / E. M. Macdonald, R. Ng, A. M. Bayoumi // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2015. – Vol. 37 (4). – P. 302-309.
169. Maroldo, L. XVIII IAC / L. Maroldo, A. Lawal, R. Rivero et al. // *AIDS.* – Austria, 2010. http://www.aids2010.org/WebContent/File/AIDS2010_Abstracts/Vol_1_Tuesday_20July_web.pdf.
170. McDonald, S. J. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes / S. J. McDonald et al. // *Evid. Based Child Health.* – 2014. – Vol. 9 (2). – P. 303.
171. McGrath, C. J. The Prevalence of Stunting Is High in HIV-1. Exposed Uninfected Infants in Kenya / C. J. McGrath, R. Nduati, B. A. Richardson // *J. Nutr.* – 2012. – Vol. 142 (4). – P. 757-763.

172. Megazzini, K. M. A cluster-randomized trial of enhanced labor ward-based PMTCT services to increase nevirapine coverage in Lusaka, Zambia / K. M. Megazzini, M. Sinkala, S. H. Vermund et al. // *AIDS*. – 2010. – Vol. 24. – P. 447-455.
173. Mephram, S. Challenges in PMTCT antiretroviral adherence in northern KwaZulu – Natal, South Africa / S. Mephram, Z. Zondi, A. Mbuyazi et al. // *AIDS Care*. – 2011. – Vol. 23 (6). – P. 741-747.
174. Mirkuzie, A. H. Current status of medication adherence and infant follow up in the prevention of mother to child HIV transmission programme in Addis Ababa: a cohort study / A. H. Mirkuzie, S. G. Hinderaker, M. M. Sisay et al. // *J. Int. AIDS Soc.* – 2011. – Vol. 14. – P. 50.
175. Muhangi, L. Maternal HIV infection and other factors associated with growth outcomes of HIV-uninfected infants in Entebbe Uganda / L. Muhangi, S. A. Lule, H. Mpairwe // *Public Health Nutr.* – 2013. – Vol. 16 (9). – P. 1548-1557.
176. Ndirangu, J. Maternal HIV infection associated with small for gestational age infants but not preterm births: evidence from rural South Africa / J. Ndirangu, M. L. Newell, R. M. Bland et al. // *Hum. Reprod.* – 2012. – Vol. 27 (6). – P. 1846-1856.
177. Nkhoma, E. T. Effect of HIV infection and Plasmodium falciparum parasitemia on pregnancy outcomes in Malawi / E. T. Nkhoma, L. Kalilani-Phiri, V. Mwapasa et al. // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2012. – P. 29-34.
178. Olagbuji, B. N. Obstetric and perinatal outcome in HIV-positive women receiving HAART in urban Nigeria / B. N. Olagbuji, M. C. Ezeanochie, A. B. Ande et al. // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2010. – Vol. 281 (6). – P. 991-994.
179. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV // *Transmission in the United States*. – 2011. – P. 1-207.
180. Papp, E. HIV-protease inhibitor use during pregnancy is associated with decreased progesterone levels, suggesting a potential mechanism contributing to

- fetal growth restriction / E. Papp, H. Mohammadi, M. R. Loutfy // *J. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 211 (1). – P. 10-18.
181. Patil, S. Impact of maternal human immunodeficiency virus infection on pregnancy and birth outcomes in Pune India / S. Patil, R. Bhosale, P. Sambarey // *AIDS Care.* – 2011. – Vol. 23 (12). – P. 1562-1569.
182. Pattinson, R. C. The effect of maternal HIV infection on maternal conditions and perinatal deaths in southwest Tshwane / R. C. Pattinson, M. H. Hulsbergen, L. Van Hoorick // *Facts Views Vis. Obgyn.* – 2010. – Vol. 2 (4). – P. 227-231.
183. Peltzer, K. Factors associated with short-course antiretroviral prophylaxis (dual therapy) adherence for PMTCT in Nkangala district, South Africa / K. Peltzer, E. Sikwane, M. Majaja // *Acta. Paediatr.* – 2011. – Vol. 100. – P. 1253-1257.
184. Rahbar, A. Human cytomegalovirus infection levels in glioblastoma multiforme are of prognostic value for survival / A. Rahbar et al. // *J. Clin. Virol.* – 2013. – Vol. 57 (1). – P. 36-42.
185. Salihu, H. M. HIV infection and its impact on fetal outcomes among women of advanced maternal age: a propensity score weighted matching approach / H. M. Salihu, M. F. Mogos, E. M. August // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* – 2013. – Vol. 29 (3). – P. 581-587.
186. Santini-Oliveira, M. Incidence of antiretroviral adverse drug reactions in pregnant women in two referral centers for HIV prevention of mother to child – transmission care and research in Rio de Janeiro Brazil / M. Santini – Oliveira, R. K. Friedman, V. G. Veloso // *Braz. J. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 18 (4). – P. 372-378.
187. Shapiro, R. L. Antiretroviral Regimens in Pregnancy and Breast – Feeding in Botswana / R. L. Shapiro et al. // *N. Engl J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 2282-2294.
188. Shargie, M. B. Prophylactic treatment uptake and compliance with recommended follow up among HIV-exposed infants: a retrospective study in Addis Ababa, Ethiopia / M. B. Shargie, F. Eek, A. Abaychew // *BMC Res. Notes.* – 2011. – Vol. 4. – P. 563.

189. Sibiude, J. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy: role of the ritonavir boost? / J. Sibiude, J. Warszawski, R. Tubiana // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 54 (9). – P. 1348-1360.
190. Stringer, E.M. Coverage of nevirapine – based services to prevent mother to child HIV transmission in 4 African countries / E. M. Stringer, D. K. Ekouevi, D. Coetzee et al. // *JAMA.* – 2010. – Vol. 304 (3). – P. 293-302.
191. Surah, A. Sequential pregnancies in HIV-infected women / A. Surah // 12th European AIDS Conference. – Cologne, 2009. – Vol. 9.
192. Tang, J. HIV and Pregnancy in Resource – Poor Settings / J. Tang, M. Nawal // *Reviews in obstetrics and gynecology.* – 2010. – Vol. 3 (2). – P. 66-71.
193. Tanton, C. Correlates of HIV-1 genital shedding in Tanzanian women / C. Tanton, H. A. Weiss, J. Le Goff // *PLoS ONE.* – 2011. – Vol. 6 (3). – P. 174-180.
194. Tomasik, T. Congenital cytomegaly in one twin – a case report / T. Tomasik et al. // *Med. Wieku. Rozwoj.* – 2012. – Vol. 16 (3). – P. 252-260.
195. Townsend, C. L. Low rates of mother to child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006 / C. L. Townsend et al. // *AIDS.* – 2008. – Vol. 22 (8). – P. 973-981.
196. Tubiana, R. Factors Associated with Mother to Child Transmission of HIV-1 Despite a Maternal Viral Load <500 Cpies/ml at Delivery: A Case-Control Study Nested in the French Perinatal Cohort (EPF-ANRS CO1) / R. Tubiana et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 50. – P. 585-596.
197. UNAIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2012. – Geneva, 2012. – 364 p.
198. Van der Merwe, K. Birth outcomes in South African women receiving highly active antiretroviral therapy: a retrospective observational study / K. Van der Merwe, R. Hoffman, V. Black // *J. Int. AIDS Soc.* – 2011. – Vol. 14 (42). – 9 p.
199. Vella, V. Retrospective study on the critical factors for retaining patients on antiretroviral therapy in KwaZulu-Natal, South Africa / V. Vella, T. Govender, S. Dlamini et al. // *J. AIDS.* – 2010. – Vol. 55. – P. 109-116.

200. Wang, S. F. Analysis of 50 cases for HIV-positive pregnant women / S. F. Wang // *Xinjiang Med. J.* – 2009. – Vol. 39 (04). – P. 34-35.
201. Weinberg, A. Resistance to anti-retrovirals in HIV-infected pregnant women / A. Weinberg // *J. Clin. Virol.* – 2009. – Vol. 45 (1). – P. 39-42.
202. Zeng, X. Series four of Meta-analysis: quality assessment tools for observational study / X. Zeng // *Chin. J. Evid. Based. Cardiovasc. Med.* – 2012. – Vol. 312 (04). – P. 297-299.
203. Zhang, X. Monitoring of human cytomegalovirus infection in bone marrow and liver transplant recipients by antigenaemia assay and enzyme-linked immunosorbent assay / X. Zhang // *J. Int. Med. Res.* – 2009. – Vol. 37 (1). – P. 31-36.