

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ

Анастасия Андреевна Штейман<sup>1</sup>\*, Михаил Борисович Охупкин<sup>2</sup>, Юлия Владимировна Ершова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Областной перинатальный центр, г. Ярославль, Россия;

<sup>2</sup>Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль, Россия

### Реферат

DOI: 10.17750/КМЖ2015-182

**Цель.** Выявить факторы риска, позволяющие прогнозировать развитие преждевременных родов у женщин, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-положительных).

**Методы.** Проанализирован клинический анамнез 146 беременных с подтверждённым диагнозом «ВИЧ-инфекция». Исследуемые были разделены на две группы: первая группа – 60 пациенток, у которых роды произошли до 37-й недели гестации, вторая группа – 86 женщин, родивших в срок. Для выявления факторов риска преждевременных родов была использована методика подсчёта отношения шансов.

**Результаты.** Согласно полученным данным, к факторам риска преждевременных родов относятся: давность инфицирования менее 1 года [отношение шансов (ОШ) = 2,6; 95% доверительный интервал (ДИ) = 1,04–6,49]; 4А стадия ВИЧ-инфекции (ОШ=2,67; 95% ДИ=1,08–6,60); начало профилактики антиретровирусной терапией на 28-й неделе (ОШ=5,12; 95% ДИ=2,37–11,02); маловодие по данным второго ультразвукового исследования на 21–22-й неделе гестации (ОШ=29,0; 95% ДИ=3,73–158,8) и внутриутробная задержка развития по результатам третьего ультразвукового исследования на сроке 32–33 нед (ОШ=16,84; 95% ДИ=5,46–51,93). Количество CD4-лимфоцитов (ОШ=0,42; 95% ДИ=0,16–1,02) и вирусная нагрузка (ОШ=0,43; 95% ДИ=0,17–1,03) являются показателями иммунного статуса пациенток, но не могут прогнозировать риск развития преждевременных родов.

**Вывод.** Определены факторы, которые могут быть рассмотрены в качестве предикторов преждевременных родов; внедрение комплекса мероприятий, направленного на более раннее начало лечения ВИЧ-позитивных беременных с выявленными факторами риска, позволит снизить количество недоношенных, рождённых от данного контингента женщин.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция у беременных, преждевременные роды, факторы риска.

### PREDICTING THE RISK FOR PRETERM DELIVERY IN HIV-INFECTED

A.A. Shteyman<sup>1</sup>, M.B. Okhapkin<sup>2</sup>, Yu.V. Ershova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Regional Perinatal Center, Yaroslavl, Russia

<sup>2</sup>Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

**Aim.** To outline the risk factors for preterm delivery in HIV-positive women.

**Methods.** Clinical histories of 146 pregnancies with a confirmed diagnosis of HIV infection were analyzed. All patients were allocated to 2 groups. The first group included 60 patients who had a preterm delivery prior to 37<sup>th</sup> week of pregnancy. The second group included 86 patients who delivered at term. To identify the risk factors for preterm delivery, odds ratios were calculated.

**Results.** Risk factors for preterm birth include: infection duration less than 1 year (OR=2.6, 95% CI=1.04–6.49); 4A stage of HIV infection (OR=2.67, 95% CI=1.08–6.60); antiretroviral treatment started on 28<sup>th</sup> week of pregnancy (OR=5.12, 95% CI=2.37–11.02); oligohydramnios according to the results of second scheduled ultrasonography at 21–22<sup>th</sup> week of pregnancy (OR=29.0, 95% CI=3.73–158.8) and data for intrauterine growth restriction according to the results of third scheduled ultrasonography at 21–22<sup>th</sup> week of pregnancy (OR=16.84, 95% CI=5.46–51.93). CD4 count (OR=0.42, 95% CI=0.16–1.02) and viral load (OR=0.43, 95% CI=0.17–1.03) are indicators of patient's immune status, but do not allow predict the risk of preterm birth.

**Conclusion.** Factors that might be considered as preterm delivery predictors are outlined. Introducing the package of measures aimed at early treatment of HIV-positive pregnant women with the risk factors would allow to reduce the number of preterm deliveries in such patients.

**Keywords:** HIV infection in pregnant women, preterm delivery, risk factors.

В Российской Федерации из-за сохраняющейся высокой заболеваемости, особенно у лиц репродуктивного возраста, тяжёлых экономических и демографических последствий проблема инфекции, обусловленной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), относится к числу приоритетных [4]. Серьёзную тревогу вызывает увеличение доли ВИЧ-инфицированных женщин (феминизация эпидемии), которая составляет 44% [5]. Многим из них предстоит материнство, а наличие ВИЧ-инфекции у беремен-

ных представляет значительную угрозу для здоровья будущих поколений [1].

Помимо непосредственной передачи ВИЧ-инфекции от матери, здоровью детей угрожают и другие факторы, ассоциированные с данным заболеванием. В частности, у ВИЧ-позитивных матерей достоверно чаще происходят преждевременные роды [3]. Это не может не вызывать тревогу, поскольку перинатальная смертность недоношенных в 6–10 раз выше, чем доношенных, а перинатальная заболеваемость составляет от 70 до 80% [2].

Соответственно изучение основных

Особенности анамнеза ВИЧ-статуса у женщин, родивших в срок и преждевременно

Фактор риска	Доля среди преждевременно родивших, %	Доля среди, родивших в срок, %	ОШ	95% ДИ
Давность инфицирования				
До 1 года	23,33	9,88	2,6	(1,04; 6,49)*
От 1 до 3 лет	25	43,21	0,44	(0,21; 0,91)**
От 4 до 6 лет	20	22,22	0,91	(0,48; 1,72)
От 7 до 9 лет	16,67	12,35	1,42	(0,55; 3,66)
От 10 до 12 лет	11,67	9,88	1,2	(0,41; 3,52)
Не установлена	3,33	2,47	1,35	(0,18; 9,96)
Путь заражения				
Половой	65	82,57	0,52	(0,25; 1,09)
Парентеральный	28,33	16,27	2,03	(0,91; 4,53)
Смешанный	6,67	1,16	5,7	(0,62; 52,49)
Место выявления инфекции				
СПИД-центр	3,33	4,94	0,66	(0,12; 3,75)
Обследование по поводу беременности	68,33	65,43	1,14	(0,56; 2,32)
В следственном изоляторе	3,33	7,41	0,43	(0,08; 2,21)
Контакт с ВИЧ-инфицированным	6,67	2,47	2,82	(0,49; 15,94)
При лечении в другом стационаре	18,33	19,75	0,91	(0,39; 2,13)

Примечание: ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; СПИД – синдром приобретённого иммунодефицита; \*ОШ >1, данный фактор экспозиции встречается чаще в группе пациентов с исходом, то есть данный фактор является фактором риска; \*\*ОШ <1, данный фактор экспозиции встречается реже в группе пациентов с исходом, то есть данный фактор является протективным.

факторов, влияющих на развитие преждевременных родов у ВИЧ-инфицированных, позволит проводить их своевременную коррекцию и будет способствовать укреплению здоровья детей.

Работа выполнялась в течение 2008–2013 гг. Всего были обследованы 146 беременных с подтверждённым диагнозом «ВИЧ-инфекция» (по данным анамнеза, клинического осмотра, наличия антител к ВИЧ, результатов иммуноблоттинга, определения количества CD4-лимфоцитов).

Для выявления факторов риска преждевременных родов нами была использована методика подсчёта отношения шансов (ОШ), которая определяет шансы наличия фактора экспозиции (фактора риска) в группе с изучаемым исходом по сравнению с группой, у которой данного исхода нет.

В качестве первой группы (группы с исходом) были рассмотрены ВИЧ-инфицированные, у которых роды произошли до 37-й недели гестации. Таких пациенток было 60 (41,09%). Вторую группу (без изучаемого исхода) составили ВИЧ-инфицированные, родившие в срок, их было 86 (58,91%).

В первой группе средний возраст составил 26,09±4,43 года, во второй группе –

25,88±4,38 года ( $p > 0,05$ ). Также значимо не различались и сроки постановки на учёт в женскую консультацию – 13,95±9,06 и 13,51±8,98 нед соответственно ( $p > 0,05$ ).

При анализе особенностей анамнеза ВИЧ-статуса нами были выявлены следующие отличия (табл. 1).

У пациенток с давностью инфицирования менее 1 года преждевременные роды встречались статистически значимо чаще, чем у женщин с более длительным сроком заражения. Стаж заболевания от 1 до 3 лет, наоборот, выступал протективным фактором. Выявленные нами особенности, вероятно, связаны с развитием в течение первого года заболевания острого ретровирусного синдрома, характеризующегося лимфопенией и резким скачком вирусной нагрузки. Однако в период первичной острой инфекции организм способен вырабатывать достаточно эффективный иммунный ответ, что приводит к стиханию симптомов и временной адаптации организма к вирусу.

В настоящем исследовании путь заражения и учреждение, где был установлен диагноз, не влияли на риск преждевременных родов.

При оценке особенностей распределения пациенток по стадиям ВИЧ-инфекции

Таблица 2

**Особенности распределения ВИЧ-инфицированных по стадиям в зависимости от срока родов**

Стадия ВИЧ	Доля среди преждевременно родивших, %	Доля среди родивших в срок, %	ОШ	95% ДИ
2А	11,67	9,88	1,2	(0,41; 3,52)
2Б	13,33	4,94	2,96	(0,85; 10,34)
3	48,33	77,78	0,27	(0,12; 0,55)**
4А	25	11,11	2,67	(1,08; 6,60)*
4Б	1,67	2,47	0,67	(0,06; 7,56)

Примечание: ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; \*ОШ >1, данный фактор экспозиции встречается чаще в группе пациентов с исходом, то есть данный фактор является фактором риска; \*\*ОШ <1, данный фактор экспозиции встречается реже в группе пациентов с исходом, то есть данный фактор является протективным.

Таблица 3

**Особенности срока родов в зависимости от вирусной нагрузки и количества CD4-лимфоцитов (в мкл) у ВИЧ-инфицированных**

Фактор риска	Доля среди преждевременно родивших, %	Доля среди родивших в срок, %	ОШ	95% ДИ
Вирусная нагрузка до лечения				
До 1000	25	12,35	2,36	(0,98; 5,72)
Больше 1000	75	87,65	0,43	(0,17; 1,03)
Вирусная нагрузка после начала терапии				
До 1000	76,67	69,14	1,47	(0,68; 3,14)
Больше 1000	23,33	30,86	0,68	(0,31; 1,46)
Количество CD4-клеток до лечения				
До 350	31,67	55,56	0,42	(0,16; 1,02)
Свыше 350	68,33	44,44	1,89	(0,98; 5,42)
Количество CD4-клеток после начала терапии				
До 350	28,33	35,8	0,79	(0,34; 1,46)
Свыше 350	71,67	64,2	1,41	(0,69; 2,90)

Примечание: ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4

**Особенности срока родов в зависимости от наличия оппортунистических инфекций**

Инфекция	Доля среди преждевременно родивших, %	Доля среди родивших в срок, %	ОШ	95% ДИ
ЦМВИ	88,33	100	0,095	(0,01; 0,79)**
Туберкулёз	3,33	2,47	1,362	(0,17; 9,95)
Хламидиоз	30	27,16	1,15	(0,55; 2,40)
Герпетическая инфекция	56,67	45,68	1,55	(0,79; 3,05)
Токсоплазмоз	36,67	39,51	0,89	(0,45; 1,77)
Сифилис	16,67	7,41	2,5	(0,85; 7,31)
Гепатит С	36,67	30,86	1,29	(0,64; 2,62)

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция; \*\*ОШ <1, данный фактор экспозиции встречается реже в группе пациентов с исходом, то есть данный фактор является протективным.

Таблица 5

**Особенности срока родов в зависимости от применения препаратов антиретровирусной терапии**

Препарат	Доля среди преждевременно родивших, %	Доля среди родивших в срок, %	ОШ	95% ДИ
Зидовудин + ламивудин (комбивир), лопинавир + ритонавир (калетра)	73,33	64,2	1,53	(0,73; 3,18)
Зидовудин (тимазид)	26,67	23,46	1,19	(0,55; 2,56)

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 6

**Особенности срока родов в зависимости от изменений, выявленных при ультразвуковом исследовании (УЗИ)**

Изменения по данным УЗИ	Доля среди преждевременно родивших, %	Доля среди родивших в срок, %	ОШ	95% ДИ
Патология по данным второго УЗИ (на сроке 20–22 нед)				
Маловодие	26,67	1,23	29,09	(3,73; 158,8)*
Задержка развития плода	3,33	1,23	2,76	(0,24; 31,15)
Патология по данным третьего УЗИ (на сроке 32–34 нед)				
Задержка развития плода	46,67	4,94	16,84	(5,46; 51,93)*

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; \*ОШ >1, данный фактор экспозиции встречается чаще в группе пациентов с исходом, то есть является фактором риска.

было зафиксировано, что среди женщин, родивших преждевременно, достоверно чаще регистрировалась 4А стадия, в тоже время наличие 3-й стадии, по нашим данным, было протективным фактором (табл. 2).

Анализ особенностей вирусной нагрузки и количества CD4-лимфоцитов до и после лечения не выявил статистически значимых различий (табл. 3).

При обследовании пациенток на оппортунистические инфекции у ВИЧ-инфицированных беременных выявлено наличие статистически значимых различий частоты преждевременных родов лишь при цитомегаловирусной инфекции (табл. 4).

В исследуемой нами группе женщин профилактику вертикального пути передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребёнку в зависимости от тяжести заболевания назначали с 22 или 28 нед беременности. Среди пациенток, родивших преждевременно, доля женщин, получавших химиопрофилактику с 22 нед, составила 48,33% (ОШ=0,19; 95% ДИ=0,09–0,42), а с 28 нед – 51,67% (ОШ=5,12; 95% ДИ=2,37–11,02).

В группе, где пациенткам была назначена профилактика вертикального пути передачи ВИЧ-инфекции с 28 нед, количество преждевременных родов было статистически значимо выше, чем в группе пациенток

с началом профилактики с 22 нед. Это указывает на негативное влияние ВИЧ-инфекции на доношивание беременности до срока родов, а также на важность своевременного проведения антиретровирусной терапии.

Нам не удалось выявить влияния различных схем препаратов, назначаемых для профилактики вертикального пути передачи, на рождение детей в срок или преждевременно, однако следует подчеркнуть, что среди анализируемых пациенток спектр применяемых средств был ограничен (табл. 5).

Ещё один фактор риска преждевременных родов – наличие ультразвуковых изменений. Во время первого ультразвукового исследования патологии выявлено не было, поэтому мы проанализировали частоту отклонений при последующих исследованиях (табл. 6).

Как видно из представленных данных, риск преждевременных родов повышается при наличии маловодия при втором ультразвуковом исследовании и внутриутробной задержки развития плода при третьем.

**ВЫВОДЫ**

1. Беременность на фоне ВИЧ-инфекции 4А стадии, давность инфицирования менее

1 года, позднее начало профилактических мероприятий (на 28-й неделе гестации), наличие маловодия по результатам ультразвукового исследования в 21–22 нед и задержки развития плода на сроке 32–33 нед могут быть рассмотрены в качестве предикторов преждевременных родов.

2. Количество CD4-лимфоцитов и вирусная нагрузка являются показателями иммунного статуса пациенток, но не сказываются на риске преждевременных родов.

3. Внедрение комплекса мероприятий, направленного на более раннее начало лечения ВИЧ-положительных беременных с выявленными факторами риска, позволит уменьшить вероятность преждевременных родов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Латышева И.Б., Воронин Е.Е. Мониторинг и оценка мероприятий по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери ребёнку на территории РФ в 2006–2012 годах: информ. бюл. — СПб.: МЗ, 2013. — 43 с. [Latsheva I.B., Voronin E.E. *Monitoring i otsenka meropriyatiy po profilaktike peredachi VICH-infektsii ot materi rebenku na territorii RF v 2006–2012 godakh: informatsionnyy byulleten.* (Monitoring and estimation of measures for prevention of mother-to-child HIV-infection transmission in Russian Federation in 2006–2012: Information bulletin.) Saint-Petersburg: MZ. 2013; 43 p. (In Russ.)]

2. Наговицына Е.Б., Власова М.А., Ивахнишина Н.М. и др. Результаты диагностики внутриутробных и перинатальных инфекций у недоношенных и маловесных детей // Бюлл. физиол. и патол. дыхания. — 2014. — №54. — С. 87–91. [Nagovitsyna E.B., Vlasova M.A., Ivakhnishina N.M. et al. Diagnostic results of intrauterine and perinatal infections in premature low-weight children. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2014; 54: 87–91. (In Russ.)]

3. Пышкина Т.В., Турищева М.А., Аристанбекова М.С., Новичков Д.А. Преждевременные роды у ВИЧ-инфицированных женщин — пути к решению проблемы // Бюлл. мед. интернет-конференций. — 2013. — Т. 3, №2 — С. 69. [Pyshkina T.V., Turishcheva M.A., Aristanbekova M.S., Novichkov D.A. Preterm deliveries in HIV-infected — ways to solve the problem. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy.* 2013; 3 (2): 69. (In Russ.)]

4. Рассказова В.Н., Лучанинова В.Н., Кривелевич В.Я., Рассказова М.Е. Медико-социальная характеристика особенностей здоровья ВИЧ-положительных беременных и рождённых ими детей // Тихоокеан. мед. ж. — 2011. — №3. — С. 32–33. [Rasskazova V.N., Luchaninova V.N., Krivelevich V.Ya., Rasskazova M.E. Medical and social characteristics of health in HIV-positive pregnant women and their children. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2011; 3: 32–33. (In Russ.)]

5. Фазулзянова И.М., Хораскина А.А. Современные тенденции распространения ВИЧ-инфекции среди беременных женщин и рождённых ими детей // Казанский мед. ж. — 2011. — Т. 92, №3. — С. 376–378. [Fazulzyanova I.M., Khoraskina A.A. Modern trends of HIV infection dissemination among pregnant women and their newborn children. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2011; 92 (3): 376–378. (In Russ.)]

УДК 578.891: 612.017.1: 616.36-002.2: 616.15

## РОЛЬ ИММУННОГО СТАТУСА И ЭНДОГЕННЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Ариф Мустафа оглы Эфендиев<sup>1\*</sup>, Зярянгюль Гуммет кызы Хидаятова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан;

<sup>2</sup>Госпиталь Министерства внутренних дел Азербайджанской Республики, г. Баку, Азербайджан

#### Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2015-186

**Цель.** Исследование иммунологических показателей и концентрации антимикробных пептидов дефензинов, нейтрофильной эластазы, эндотоксина и липополисахарид-связывающего белка у больных хроническим гепатитом С, выявление взаимосвязи между этими изменениями и их роли в патогенезе заболевания.

**Методы.** Была исследована плазма крови 64 пациентов с хроническим гепатитом С: с неосложнённым течением заболевания (31 человек — первая группа) и с хроническим гепатитом С, сопровождающимся бактериальной инфекцией (пневмонией, 33 пациента — вторая группа). Концентрацию общего, прямого и непрямого билирубина определяли по методу Эндрасика, активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы — по методу Райтмана–Френкеля, активность фермента  $\gamma$ -глутамилтрансферазы и содержание общего белка — с использованием коммерческих наборов фирмы «Diasys» (Германия). Определение содержания дефензина, эндотоксина, нейтрофильной эластазы и липополисахарид-связывающего белка проводили с помощью иммуноферментного анализа с использованием набора фирмы «Nucult Biotechnology» (Нидерланды). Для оценки состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета определяли субпопуляционный состав лимфоцитов в непрямои реакции поверхностной иммунофлюоресценции с использованием мышиных моноклональных антител к антигенам лимфоцитов CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>.

**Результаты.** Иммунологические показатели менялись однонаправленно в обеих группах больных. При этом степень повышения антимикробных пептидов оказалась больше во второй группе, что, вероятно, связано с присутствием в организме, помимо вируса, бактериального фактора. В первой группе пациентов число CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов отрицательно коррелировало с уровнем  $\alpha$ -дефензинов ( $p < 0,005$ ). Сильная положительная связь выявлена между содержанием CD8<sup>+</sup>-клеток и уровнем элафина ( $p < 0,001$ ), а также эластазы ( $p < 0,001$ ). Число CD16<sup>+</sup>-клеток показало сильную положительную связь только с уровнем эластазы ( $p < 0,001$ ).