

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 618.3:616-097]: 616.98: 578.828 HIV

**ГРОМЬКО**  
Наталья Леонидовна

**ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ У БЕРЕМЕННЫХ: КЛИНИЧЕСКОЕ  
ЗНАЧЕНИЕ ИММУННЫХ ФАКТОРОВ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Минск 2012

Работа выполнена в УО «Гомельский государственный медицинский университет», в ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

**Научные руководители:** **Барановская Елена Игоревна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии УО «Белорусский государственный медицинский университет»

**Жаворонок Сергей Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, первый проректор УО «Белорусский государственный медицинский университет»

**Официальные оппоненты:** **Жукова Наталья Петровна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии УО «Витебский ордена Дружбы народов государственный медицинский университет»

**Цыркунов Владимир Максимович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет»

**Оппонирующая организация:** ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

Защита состоится 21 ноября 2012 года в 12<sup>00</sup> на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, телефон ученого секретаря: 272 55 98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2012 года.

Ученый секретарь совета по защите диссертаций, кандидат медицинских наук



О.Н. Волкова

## ВВЕДЕНИЕ

В нашей стране, как и в других странах мира, наблюдается тенденция к увеличению числа ВИЧ-инфицированных женщин, планирующих беременность, а также рост количества женщин с впервые установленным ВИЧ-статусом во время беременности (О.А. Пересада, 2012; А.Н. Барсуков, 2011; В.Н. Садовникова, 2009; В. Benthem, 2000).

Несмотря на многочисленные исследования по изучению влияния ВИЧ-инфекции на гестационный процесс, остается ряд дискуссионных вопросов, связанных с частотой возникновения осложнений беременности, сроками их появления в процессе гестации, с влиянием антиретровирусной профилактики и возможностью профилактики указанных осложнений (А. Иоанниди, 2006; R. Tuomala, 2005; J. Cailhol, 2009; T. Vouajan, 2012). Нарушение процессов дифференцировки, пролиферации, активации и апоптоза лимфоцитов, характерное для ВИЧ-инфекции, отражается на установлении иммунологической толерантности при беременности, вызывая осложненное течение беременности, неблагоприятное течение заболевания после родов (А. Ярилин, 2007; А. Cagigi, 2008; L. McKinnon, 2011). В свою очередь, осложненное течение беременности тесно связано с заболеваемостью новорожденных, мертворождаемостью, ранней неонатальной смертностью, что приводит к ухудшению демографической ситуации в стране (Л.Ф. Можейко, 2009; О.А. Пересада, 2007). В связи с этим представляется необходимым углубленное изучение нарушений в иммунной системе у ВИЧ-инфицированных пациенток, степени их выраженности в зависимости от срока гестации и применения антиретровирусной профилактики с целью предупреждения реализации возникающих осложнений.

До настоящего времени остается не до конца решенным вопрос о влиянии беременности на течение ВИЧ-инфекции после родов, особенно в условиях применяемой антиретровирусной профилактики (V. Lieve, 2007; J. Tai, 2007; N. Sachdeva, 2008). Дискуссионным остается вопрос о целесообразности прекращения лечения после родов в связи с возможным развитием мутаций резистентности при прекращении лечения (L.E. Soto-Ramirez, 2008) и с развитием побочных эффектов при длительном приеме препаратов (М. Доценко, 2007; А.А. Ключарева, 2011; F. Maggiolo, 2009). В связи с этим значимым представляется изучение факторов, указывающих на прогрессию заболевания после родов и на необходимость в продолжении лечения.

Разработка основных принципов ведения беременности у ВИЧ-инфицированных женщин на основании выявленных особенностей иммунной системы позволит своевременно определять признаки прогрессии

основного заболевания, снизит заболеваемость женщин и ВИЧ-экспонированных детей.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Связь работы с крупными научными программами и темами.** Диссертационное исследование выполнено в 2008–2011 годах в соответствии с утвержденным планом научно-исследовательской работы учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Научно-исследовательская работа соответствует Национальной программе демографической безопасности на 2007–2010 гг. (Указ Президента Республики Беларусь № 135 от 26.03.2007), на 2011–2015 гг. (Указ Президента № 357 от 11.08.2011), Государственным программам профилактики ВИЧ/СПИД в Республике Беларусь на 2006–2010 (постановление Совета Министров № 1068 от 21.08.2006), на 2011–2015 гг. (постановление Совета Министров № 269 от 04.03.2011), приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2011–2015 годы (Указ Президента Республики Беларусь № 378 от 22.07.2010 г).

Работа выполнена по заданию 02.02 «Разработать и внедрить концептуальные и прикладные основы программы многофакторной профилактики, комплексной диагностики и лечения перинатальных и детских инфекций» отраслевой научно-технической программы «Разработать и внедрить комплексную интегрированную систему медицинских технологий, обеспечивающих здоровье матери и ребенка» («Мать и дитя»), номер госрегистрации № 2008347 от 12.03.2008, сроки выполнения работы 01.01.2007–31.12.2009.

### **Цель и задачи исследования**

**Цель исследования:** усовершенствовать тактику ведения ВИЧ-инфицированных беременных на основании разработки иммунологических критериев прогноза гестационных и перинатальных осложнений, а также течения ВИЧ-инфекции после родов с учетом выявленных особенностей иммунной системы.

### **Задачи исследования:**

1. Исследовать медико-социальные аспекты ВИЧ-инфекции у пациенток репродуктивного возраста, особенности клинического течения беременности, послеродового периода при ВИЧ-инфекции, особенности течения перинатального периода и первых 18 месяцев жизни у ВИЧ-экспонированных детей в условиях применения антиретровирусной профилактики.

2. Выявить закономерности изменений основных показателей иммунитета при физиологической беременности и у ВИЧ-инфицированных пациенток, влияние антиретровирусной профилактики вертикальной

передачи ВИЧ на иммунные и вирусологические показатели в течение беременности и после родов.

3. Установить особенности течения ВИЧ-инфекции во время беременности и после родов в условиях профилактического применения антиретровирусных препаратов и обосновать клиническую эффективность их применения в периоде гестации.

4. Разработать прогностические иммунологические критерии клинического течения беременности и ВИЧ-инфекции на основании результатов иммунофенотипирования основных субпопуляций лимфоцитов с обоснованием применения антиретровирусных препаратов после родов с терапевтической целью.

**Объект исследования:** ВИЧ-инфицированные беременные и небеременные пациентки, беременные без ВИЧ-инфекции, рожденные дети.

**Предмет исследования:** характеристика прегравидарного статуса, в т. ч. путь инфицирования и длительность течения ВИЧ-инфекции; клиническое течение беременности, родов и послеродового периода; клиническая и вирусологическая характеристика ВИЧ-инфекции; маркеры инфекций, специфичных для перинатального периода; схемы и длительность антиретровирусной профилактики; показатели основных субпопуляций лимфоцитов, в т. ч. маркеры активации и готовности к апоптозу; концентрации неспецифических иммуноглобулинов в сыворотке крови.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Количественные показатели иммунитета у ВИЧ-инфицированных женщин с I и II стадией заболевания при наличии беременности характеризуются увеличением общего числа лейкоцитов на 50%, снижением относительного содержания лимфоцитов на 30% и естественных киллеров на 40%, увеличением в 2 раза Т-клеток с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> и усилением на 20% экспрессии маркеров готовности к апоптозу CD95<sup>+</sup>, снижением на 30% концентрации IgG в периферической крови по сравнению с небеременными ВИЧ-инфицированными пациентками. В отличие от физиологической беременности ВИЧ-инфицированные женщины имеют на 40% меньше содержание Т-хелперов и естественных киллеров, на 55% меньше количество Т-клеток с маркером CD25<sup>+</sup>, на 60% больше содержание цитотоксических клеток, а также в 2,7 раза более выраженную экспрессию активационных маркеров CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> и в 1,5 раза – маркеров готовности к апоптозу CD95<sup>+</sup>, в 2 раза выше – концентрацию IgG в сыворотке крови.

2. Применение комбинаций антиретровирусных препаратов (схемы: 2 НИОТ+1 ННИОТ, 2 НИОТ+1 ИП, 2 НИОТ) с 28 недель беременности и после родов снижает вирусную нагрузку ( $p < 0,001$ ), что повышает содержание Т-хелперов и иммунорегуляторный индекс ( $p = 0,023$ ), уменьшает число

цитотоксических лимфоцитов ( $p=0,033$ ), экспрессию маркеров поздней активации лимфоцитов ( $p=0,018$ ), концентрацию IgG, IgA, IgM ( $p<0,001$ ), обеспечивает уменьшение частоты осложнений в перинатальном периоде и предотвращает прогрессирование ВИЧ-инфекции у матери после родов.

3. После родов ВИЧ-инфицированные пациентки в I и II стадии заболевания нуждаются в применении антиретровирусных препаратов, что препятствует возрастанию вирусной нагрузки, снижению числа Т-хелперов и иммунорегуляторного индекса. Протективный эффект антиретровирусной профилактики, проведенной при беременности, наиболее выражен в течение 6–8 месяцев после родов, когда лишь 10% женщин нуждаются в химиотерапии с последующим возрастанием их доли до 30% через 12 месяцев и 50% – через 18 месяцев.

4. Прогностическими критериями возникновения патологических состояний при беременности и ВИЧ-инфекции являются показатели клеточного иммунитета: патологическое течение беременности наблюдается при уровне Т-хелперов менее 27% в начале беременности, цитотоксических клеток более 43%, иммунорегуляторном индексе менее 0,69; факторами риска прогрессии ВИЧ-инфекции и необходимости старта антиретровирусной терапии после родов являются содержание перед родами Т-хелперов менее 28% (менее 460 кл/мкл), цитотоксических клеток – более 51%, Т-клеток с фенотипом естественных киллеров – более 8,6%, иммунорегуляторный индекс – менее 0,5. При сочетании клинических (плацентарная недостаточность, угроза прерывания беременности, анемия, инфекции мочевыводящих путей, вульвовагинальный кандидоз, послеродовые осложнения) и иммунных факторов прогрессии заболевания необходимо продолжение приема антиретровирусных препаратов после родов.

**Личный вклад соискателя.** Под руководством научных руководителей выбрана тема диссертации, определены цели и задачи исследования, намечены характеристики и объемы выборок, базы и методы исследования. Соискателем самостоятельно проведен патентно-информационный поиск по проблеме исследования, разработаны алгоритмы обследования для женщин из разных групп. Соискатель консультировала и курировала ВИЧ-инфицированных беременных и беременных без ВИЧ-инфекции в женских консультациях, родильных домах. Обследование и консультирование ВИЧ-инфицированных небеременных пациенток, женщин после родов проводила совместно с врачом-инфекционистом консультативно-диспансерного кабинета ВИЧ/СПИД У «Гомельская областная инфекционная клиническая больница» Е.П. Казначеевой. Диспансерное наблюдение за ВИЧ-экспонированными детьми осуществлялось совместно с врачом-эпидемиологом отдела профилактики ВИЧ/СПИД ГУ «Гомельский

областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья»  
Л.Г. Купрейчик.

Автор диссертационного исследования принимала непосредственное участие в заборе материала для исследований, проводила пробоподготовку для проведения проточной цитофлюориметрии. Исследование показателей клеточного иммунитета выполнялось совместно с сотрудниками биохимической лаборатории ГНУ «Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси» (мл. науч. сотр. Д.А. Якушев, зав. лаб. Г.Г. Верещако), исследование гуморального иммунитета проводилось совместно с сотрудниками центральной научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет» (Н.М. Голубых, зав. лаб. Е.В. Воропаев). Исследование вирусной нагрузки проводили на базе отдела профилактики ВИЧ/СПИД ГУ «Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» (зав. отделом О.Н. Суетнов).

Статистическая обработка, дизайн графического представления результатов исследования, написание диссертации произведено соискателем самостоятельно. Выводы и положения, выносимые на защиту, обсуждены и сформулированы совместно с научными руководителями.

Основные научные результаты, представленные в диссертации, изложены в статьях. Особенности течения беременности, родов, послеродового периода у ВИЧ-инфицированных женщин, течения 18 месяцев жизни у ВИЧ-экспонированных детей представлены в статьях [1, 2, 3, 6, 8], в монографии [26], в сборниках научных статей [14, 16, 18, 20, 21, 22]. Вклад автора – 80%. Закономерности изменения основных показателей клеточного и гуморального иммунитета в условиях применения профилактики изложены в статьях [2, 3, 4, 5, 6, 7], в монографии [26], в сборниках научных статей [11, 12, 15, 16, 17, 18, 19, 25]. Вклад автора – 75%. Влияние беременности на течение ВИЧ-инфекции после родов, прогностические критерии течения беременности и ВИЧ-инфекции отражены в статьях [6, 7, 8], в монографии [26], в сборниках научных статей [19, 23, 24, 25]. Вклад автора – 80%. По теме диссертации утверждена инструкция МЗ РБ [27].

**Апробация результатов исследования.** Полученные результаты исследования доложены и обсуждены на конференциях и семинарах: республиканская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы медицины» и 17-я итоговая научная сессия Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, 20–22 февраля 2008 г.); областной образовательный семинар «Инфекции перинатального периода» (Гомель, 15 мая 2008 г.); Международная научно-практическая конференция акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь, посвященная

100-летию со дня рождения Л.С. Персианинова (Минск, 23 октября 2008 г.); республиканская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы медицины» и 18-я итоговая научная сессия Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, 26–27 февраля 2009 г.); VII съезд иммунологов и аллергологов СНГ (Санкт-Петербург, Россия, 25–28 апреля 2009 г.); республиканская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы медицины», посвященная 20-летию Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, 24–25 февраля 2011 г.); республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Минск, РНПЦ «Мать и дитя», 5–6 мая 2011 г.); республиканская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы медицины» и 21-я итоговая научная сессия Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, 16–17 февраля 2012 г.).

**Опубликованность результатов диссертационного исследования.** По результатам диссертационного исследования опубликовано 27 печатных работ, в том числе 6 статей (2,4 авторских листа) и 2 тезиса по материалам конференций (0,3 авторских листа) – в журналах, включенных в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований, утвержденный ВАК Республики Беларусь; 1 инструкция по применению (0,6 авторских листа); 1 монография, которая включает материалы диссертационного исследования в объеме 1,8 авторских листа. Опубликовано 17 статей в сборниках научных работ, материалов конференций и съездов (2,3 авторских листа). Общий объем публикаций по теме работы – 7,4 авторских листа.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из титульного листа, оглавления, перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав результатов собственных исследований, заключения, библиографического списка и приложений. Библиографический список занимает 28 страниц и содержит 128 русскоязычных и 162 работы зарубежных авторов. Список публикаций соискателя включает 27 работ.

Текст диссертации занимает 99 страниц, работа иллюстрирована 25 таблицами, 16 рисунками, которые занимают 24 страницы.

В приложениях представлены инструкция по применению, алгоритм клинико-иммунологического мониторинга, акты о внедрении результатов исследования, справки о возможном практическом использовании результатов исследования.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования

В соответствии с целью и задачами исследования проведено комплексное обследование 158 женщин. Пациентки составили 3 группы: 1 группа – ВИЧ-инфицированные беременные (72 человека), 2 группа – беременные без ВИЧ-инфекции (44 человека), 3 группа – ВИЧ-инфицированные небеременные (42 человека). Период динамического наблюдения за женщинами составил не менее 24 месяцев, включая беременность, роды и 24 месяца после родов для первой группы; 24 месяца после первого осмотра для третьей группы.

В работе использованы клинико-лабораторный, бактериоскопический, бактериологический, иммунологический, молекулярно-генетический и гистологический методы исследования. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов определен с помощью проточной лазерной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител с двойной и тройной меткой («Beckman Coulter», Франция).

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ STATISTICA for Windows 6.0 («Stat-Soft», США) и MedCalc 10.2.0.0 («MariaKerke», Бельгия) с использованием непараметрических методов статистики.

### Результаты собственных исследований

*Социальная адаптация, репродуктивное здоровье ВИЧ-инфицированных женщин.* Среди ВИЧ-инфицированных женщин чаще встречались пациентки, получившие только общее базовое образование (60%;  $p=0,024$ ), не имеющие постоянного места работы (36%;  $p<0,001$ ) в сравнении с женщинами без ВИЧ-инфекции. Часть женщин с ВИЧ-инфекцией пребывала в местах лишения свободы, в том числе во время настоящей беременности (3%; 0,3–10). Женщины с диагнозом ВИЧ-инфекция, верифицированным во время беременности, в 63% (44–80) случаев имели высшее или среднее специальное образование, в 83% (65–94) случаях имели постоянное место работы, что статистически значимо чаще по сравнению с женщинами, аттестованными до беременности (24%; 12–39 и  $\chi^2=9,9$ ;  $p=0,002$ ; 50%; 34–66 и  $\chi^2=7,0$ ;  $p=0,008$  соответственно).

В структуре экстрагенитальной патологии у ВИЧ-инфицированных беременных отмечены заболевания дыхательной (19%), пищеварительной (49%), мочевыделительной системы (18%), хронический сальпингоофорит (21%) с маркерами хламидийной инфекции (35%), частота встречаемости которых значимо выше по сравнению с женщинами без ВИЧ-инфекции ( $p=0,029$ ;  $p=0,038$ ;  $p<0,001$  соответственно). Во время беременности у ВИЧ-инфицированных женщин значимо чаще, чем у женщин без ВИЧ-инфекции

диагностированы инфекции половых путей (57% и 9%;  $p=0,031$ ), вульвовагинальный кандидоз (53% и 25%;  $p=0,007$ ), инфекции мочевыводящих путей (28% и 9%;  $p=0,043$ ), анемия (76% и 39%;  $p<0,001$ ), плацентарная недостаточность (40% и 16%;  $p=0,10$ ). ВИЧ-экспонированные дети, несмотря на установленный в последующем ВИЧ-отрицательный статус, имели более низкие антропометрические характеристики при рождении ( $p<0,001$ ), чаще требовали дополнительного стационарного лечения по сравнению с детьми, рожденными во 2 группе.

*Влияние беременности на течение ВИЧ-инфекции.* Смена стадии ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ во время беременности произошла у 1 женщины с III на IV стадию при выявлении туберкулеза легких в 28 недель. Через 24 месяца после родов доля пациенток с I стадией ВИЧ-инфекции значимо ( $p=0,012$ ) уменьшилась преимущественно за счет увеличения доли пациенток с III стадией ( $p=0,032$ ). Всего за период наблюдения усугубление заболевания выявлено у 21 (36%; 24–50) пациентки. В 3 группе изменение стадии ВИЧ-инфекции отмечено у 16 (39%; 24–56) женщин за счет уменьшения доли пациенток с I стадией ( $p=0,042$ ).

Без применения антиретровирусных препаратов у женщин вне беременности уровень вирусной нагрузки не отличался от такового у беременных. Применение препаратов с целью терапии и профилактики снизило количество вируса в крови ( $p<0,001$ ). У женщин, прекративших прием препаратов после родов, определен статистически значимый рост ( $U=5$ ;  $p=0,001$ ) количества вирусной нагрузки к 3-6 месяцу после родов по сравнению с уровнем, определяемым перед родами. На фоне продолжающейся терапии уровень вирусной нагрузки остался равным как перед родами, так и через 3-6 месяцев после родов, и значимо ниже уровня пациенток, прекративших лечение ( $U=0,1$ ;  $p=0,001$ ). К концу первого года химиотерапии после родов уровень вирусной нагрузки несколько возрос по сравнению с показателем в период 3–6 месяцев после родов ( $U=1$ ;  $p=0,016$ ), однако не достиг уровня женщин, прекративших лечение ( $U=8$ ;  $p=0,037$ ). Уровень вирусной нагрузки был выше у женщин с угрозой прерывания беременности ( $U=0,1$ ;  $p=0,020$ ), анемией ( $U=3$ ;  $p=0,028$ ), в том числе стойкой ( $U=56$ ;  $p=0,050$ ) по сравнению с женщинами без указанной патологии.

Различий в скорости снижения доли лиц без показаний к антиретровирусной терапии в течение периода наблюдения среди женщин с I стадией заболевания между 1 и 3 группой не выявлено. Женщинам со II стадией заболевания в 1 группе статистически значимо позже требовалось назначение терапии по сравнению с женщинами той же стадии в 3 группе ( $Me_1=23$  мес.,  $Me_3=7$  мес.;  $p=0,025$ ). Более медленная скорость снижения доли женщин без старта лечения в 1 группе была связана с приемом

антиретровирусных препаратов для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку. В целом к концу периода наблюдения женщины, принимавшие и не принимавшие профилактику, не отличались по кумулятивной доле оставшихся без терапии женщин. Протективный эффект антиретровирусных препаратов был наиболее выражен в первые 6–8 месяцев. В срок 6–8 месяцев после родов 90% женщин не потребовалось назначение антиретровирусной терапии в сравнении с 70% – в 12 месяцев и 50% – в 18 месяцев.

Риск прогрессии заболевания и связанная с этим необходимость в назначении антиретровирусной терапии были в 2,6 раза выше при наличии плацентарной недостаточности ( $p=0,009$ ), в 3 раза выше в случае угрозы прерывания беременности и при наличии послеродовых осложнений ( $p=0,013$  и  $p=0,015$ ), в 2 раза выше при диагностике анемии перед родами ( $p=0,050$ ), в 6 раз выше у женщин с инфекциями мочевыводящих путей ( $p=0,018$ ), а также в 2,6 раза выше при вульвовагинальном кандидозе ( $p=0,030$ ).

Отсутствие антиретровирусной профилактики во время беременности способствовало ухудшению течения заболевания, в т. ч. возникновению туберкулеза ( $p=0,042$ ) и развитию неблагоприятного исхода (смерти) ( $p=0,033$ ).

*Связь показателей иммунитета с клиническим течением беременности и ВИЧ-ассоциированной патологией.* Полученные результаты содержания основных популяций и субпопуляций лимфоцитов у пациенток в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции и беременности представлены в таблице.

Таблица – Количественные характеристики показателей иммунитета в исследуемых группах (Me (25–75%), n – количество исследований)

Показатель иммунитета	1 группа	2 группа	3 группа
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/мкл	6,6 (5,8–7,8) n=72	8,0 (6,8–9,2) n=44	4,4 (3,8–6,4) n=42**
Лимфоциты, %	26 (21–30) n=72	24 (18–28) n=44	36 (27–47) n=42**
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , кл/мкл	463 (287–685) n=72*	773 (679–1050) n=44	397 (243–557) n=42
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , кл/мкл	750 (570–1021) n=72*	462 (387–635) n=44	860 (612–1060) n=42
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> 56 <sup>+</sup> , %	4,9 (3,3–8,1) n=62*	8,2 (5,3–11,0) n=31	8,2 (5,0–10,3) n=30**
CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> , %	2,5 (1,4–4,8) n=65*	0,9 (0,5–1,2) n=32	3,3(2,5–4,9) n=31
CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> , %	0,9 (0,6–1,4) n=29*	2,0 (1,5–3,3) n=20	0,4 (0,2–0,8) n=20**
CD95 <sup>+</sup> , %	56 (42–63) n=63*	38 (23–54) n=35	47 (35–54) n=31**
IgG, г/л	21 (17–28) n=68*	10 (9–12) n=36	29 (23–43) n=31**

Примечание – \* статистически значимые отличия со 2 группой; \*\* статистически значимые отличия с 1 группой.

ВИЧ-инфицированные беременные с I и II стадией заболевания имели следующие отличия в содержании основных субпопуляций лимфоцитов по

сравнению с небеременными пациентками: увеличение лейкоцитов на 50% ( $p < 0,001$ ), снижение относительного содержания лимфоцитов на 30% ( $p < 0,001$ ), снижение  $CD3^+CD16^+56^+$  на 40% ( $p = 0,015$ ), повышение на 20% экспрессии  $CD95^+$  ( $p = 0,016$ ) и в 2 раза маркеров  $CD25^+$  ( $p < 0,001$ ), уменьшение концентрации неспецифических Ig ( $p < 0,001$  для IgG,  $p = 0,003$  для IgM и IgA).

У ВИЧ-инфицированных беременных выявлены следующие отличия в содержании основных субпопуляций лимфоцитов по сравнению с беременными без ВИЧ-инфекции: снижение на 40%  $CD3^+CD4^+$  клеток ( $p < 0,001$ ),  $CD3^+CD16^+56^+$  клеток ( $p < 0,001$ ) и количества  $CD3^+CD25^+$  ( $p < 0,001$ ), увеличение на 60%  $CD3^+CD8^+$  ( $p < 0,001$ ) и в 1,5 раза лимфоцитов с маркерами  $CD95^+$  ( $p < 0,001$ ), усиление в 2,7 раза экспрессии  $CD3^+HLA-DR^+$  ( $p < 0,001$ ), гиперпродукцию сывороточных иммуноглобулинов класса IgG ( $p < 0,001$ ).

Женщины, получившие антиретровирусную профилактику (схемы: 2 НИОТ+1 ННИОТ; 2 НИОТ+1 ИП; 2 НИОТ) с 28 недель беременности имели сдвиг в положительную сторону в относительном и абсолютном содержании  $CD3^+CD4^+$  клеток по сравнению с началом беременности ( $T=7$ ;  $p < 0,001$ ). В результате применения профилактики беременные к концу периода гестации имели больше Т-хелперов при сравнении с пациентками 3 группы, не нуждающимися в терапии ( $U=574$ ;  $p=0,002$  для % и  $U=696$ ;  $p=0,037$  для кл/мкл) и находящимися на терапии ( $U=97$ ;  $p=0,037$  для % и  $U=108$ ;  $p=0,068$  для кл/мкл). Беременные, не получившие профилактику, не отличались по уровню  $CD3^+CD4^+$  от небеременных пациенток. Наибольший эффект от назначения препаратов отмечен у женщин со II стадией заболевания. У беременных с I и III–IV стадией ВИЧ-инфекции прием препаратов не вызвал значимого сдвига Т-хелперов. Также беременные, получившие профилактику, имели значимо меньше  $CD3^+CD8^+$  клеток ( $p=0,033$ ), менее выраженную экспрессию  $CD3^+HLA-DR^+$  ( $p=0,018$ ), более низкую концентрацию неспецифических иммуноглобулинов ( $p < 0,001$ ) по сравнению с беременными, не применявшими профилактику.

Прекращение антиретровирусной профилактики после родов привело к снижению числа  $CD3^+CD4^+$  клеток ( $p=0,004$  для % и  $p=0,015$  для кл/мкл). К концу первого года после родов женщины, имевшие изначально лучшие иммунные характеристики, не отличались по содержанию основных субпопуляций лимфоцитов от небеременных пациенток, а также женщин, которым было назначено лечение во время беременности.

Количественные характеристики основных субпопуляций лимфоцитов были связаны с возникновением угрозы прерывания беременности ( $p=0,025$ ), развитием плацентарной недостаточности ( $p < 0,001$ ), с появлением сопутствующих инфекции мочевыводящих путей ( $p=0,035$ ), неспецифических

инфекций половых путей ( $p=0,021$ ), вульвовагинального кандидоза ( $p=0,004$ ), острых респираторных инфекций ( $p=0,014$ ), анемии ( $p=0,011$ ), а также с нарушениями в послеродовом периоде ( $p=0,030$ ) и в течение первых 18 месяцев жизни у ВИЧ-экспонированных детей ( $p=0,044$ ).

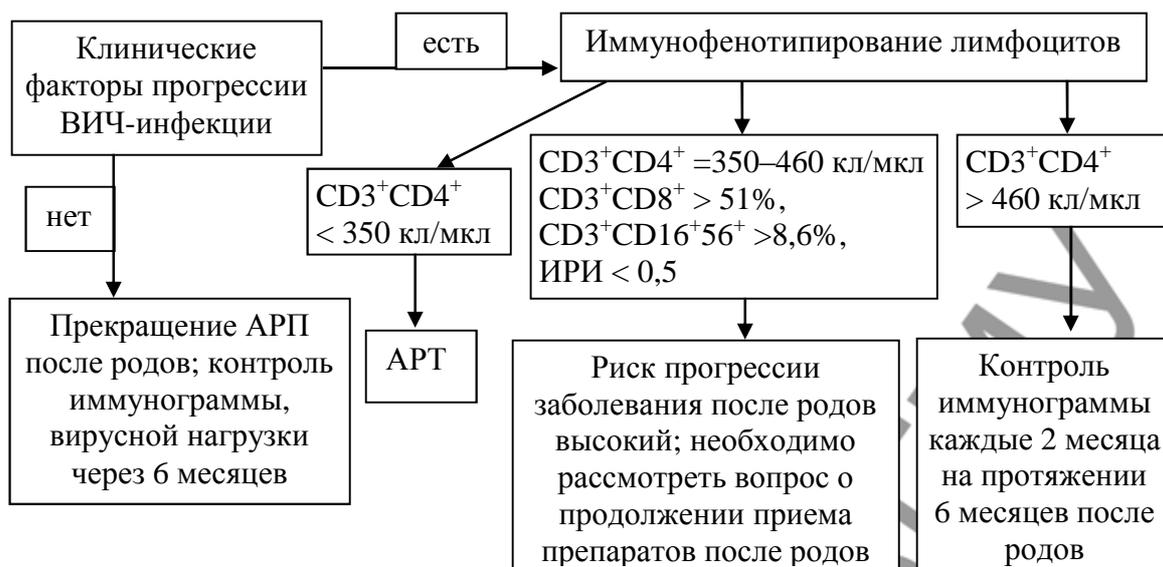
*Критерии прогноза возникновения и особенностей клинического течения патологических состояний у ВИЧ-инфицированных беременных.* Иммунофенотипирование основных субпопуляций лимфоцитов **в I триместре** у ВИЧ-инфицированных пациенток показало следующие результаты:

1. Иммуносупрессия, проявляющаяся снижением  $CD3^+CD4^+$  до **12–18%** и менее (или менее **350** кл/мкл), повышением содержания  $CD3^+CD8^+$  клеток более **60%**, уменьшением иммунорегуляторного индекса (ИРИ) менее **0,25**, связана с присоединением персистирующих инфекций половых путей, рецидивирующего вульвовагинального кандидоза, инфекций мочевыводящих путей, стойкой анемии. Рекомендации для данной категории беременных: 1) назначение антиретровирусной терапии согласно клиническим протоколам; 2) динамическое наблюдение согласно протоколам диагностики и лечения болезней беременных, рожениц, родильниц (приказ МЗ РБ № 66 от 05.02.2007), а также клиническому протоколу профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку (приказ № 1008 от 24.10.2010) со следующими дополнениями: а) бактериоскопическое исследование отделяемого цервикального канала и заднего свода влагалища – при каждом посещении; б) бактериологическое исследование отделяемого цервикального канала и заднего свода влагалища – при отклонениях в результатах бактериоскопического исследования и/или при клинических проявлениях; в) бактериологическое исследование мочи – 1 раз в месяц; г) обследование на наличие хламидийной, микоплазменной инфекции – дважды в I и II триместре; д) обследование на маркеры герпесвирусных инфекций – дважды в I и II триместре; е) общий анализ крови – 2 раза в месяц; определение сывороточного ферритина – в каждом триместре беременности; ж) биохимический анализ крови – 1 раз в месяц; 3) иммунологический мониторинг в 36-38 недель для контроля проводимой антиретровирусной терапии с определением количества естественных киллеров, содержания неспецифических Ig в крови. При получении результата содержания естественных киллеров менее 4,5%, IgG более 28 г/л и IgA более 3,6 г/л женщину следует отнести к группе высокого риска по развитию послеродовых осложнений и назначить во время и после родоразрешения комбинации антибиотиков широкого спектра в сочетании с метронидазолом на фоне продолжающейся антиретровирусной терапии. При получении IgG более 21 г/л и IgA более 3,6 г/л необходимо информировать

врача-неонатолога о высоком риске рождения ребенка с признаками внутриутробной инфекции и перинатальной энцефалопатии; 4) иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови и контроль вирусной нагрузки через 6 месяцев после родов, далее – согласно протоколам ведения ВИЧ-инфицированных пациентов.

2. Иммуносупрессия, характеризующаяся уровнем  $CD3^+CD4^+$  равным **18–26%** (или **350-550** кл/мкл), содержанием  $CD3^+CD8^+$  клеток на уровне **43–58%** и ИРИ – **0,25–0,69**, связана с возникновением осложнений в III триместре: неспецифических инфекций половых путей, вульвовагинального кандидоза, острых респираторных инфекций, анемии. Рекомендации для данной категории беременных: 1) назначение антиретровирусной профилактики согласно клиническим протоколам; 2) динамическое наблюдение согласно протоколам диагностики и лечения болезней беременных, рожениц, родильниц (приказ МЗ РБ № 66 от 05.02.2007), а также клиническому протоколу профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку (приказ № 1008 от 24.10.2010); 3) клинко-иммунологический мониторинг в 36–38 недель (рисунок). Выявленные особенности течения беременности у данной категории женщин позволяют рекомендовать более активное наблюдение за женщинами в III триместре гестации: а) бактериоскопическое исследование отделяемого цервикального канала и заднего свода влагалища – 1 раз в 2 недели; б) бактериологическое исследование отделяемого цервикального канала и заднего свода влагалища – при отклонениях в результатах бактериоскопического исследования и/или при клинических проявлениях вагинита и вагиноза; в) бактериологическое исследование мочи – 1 раз в месяц; г) повторное исследование на наличие хламидийной и микоплазменной инфекции.

3. Неосложненное течение II и III триметра без присоединения сопутствующих инфекций можно ожидать у женщин с содержанием в начале беременности  $CD3^+CD4^+$  более **27–31%**,  $CD3^+CD8^+$  клеток менее **43%** и ИРИ более **0,69**, но при условии назначения антиретровирусной профилактики в последующем. Рекомендации для данной категории беременных: 1) назначение антиретровирусной профилактики согласно клиническим протоколам; 2) динамическое наблюдение согласно протоколам диагностики и лечения болезней беременных, рожениц, родильниц (приказ МЗ РБ № 66 от 05.02.2007), а также клиническому протоколу профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку (приказ № 1008 от 24.10.2010); 3) клинко-иммунологический мониторинг в 36–38 недель (рисунок).



**Рисунок – Алгоритм клиничко-иммунологического мониторинга в сроке 36–38 недель беременности**

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. Среди ВИЧ-инфицированных женщин сохраняется существенная доля социально дезадаптированных лиц с отсутствием постоянного места работы ( $p < 0,001$ ), пребыванием в местах лишения свободы, наличием зависимостей от психоактивных веществ (25%;  $p = 0,015$ ). В то же время в современных условиях имеет место значительное число ВИЧ-инфицированных беременных с половым механизмом инфицирования (75%;  $p < 0,001$ ) и впервые аттестованных во время беременности (42%, 30–54). При этом у данной категории женщин с большей вероятностью имеется высшее и среднее специальное образование (63%;  $p = 0,002$ ) и постоянное место работы (83%;  $p = 0,008$ ) по сравнению с женщинами, аттестованными до беременности [1, 16, 26 С. 15–19].

2. Беременность у ВИЧ-инфицированных женщин характеризуется высокой частотой экстрагенитальной патологии: дыхательной (19%;  $p = 0,029$ ), мочевыделительной (18%;  $p = 0,038$ ), пищеварительной системы (49%;  $p < 0,001$ ), возрастанием частоты воспалительных заболеваний, как с наступлением беременности, так и в динамике ее развития, и связанных с ними осложнений: неспецифической инфекции половых путей в 13 раз ( $p < 0,001$ ), вульвовагинального кандидоза в 3,3 раза ( $p = 0,006$ ), инфекции мочевыводящих путей в 3,8 раза ( $p = 0,029$ ), герпесвирусной инфекции ( $p = 0,028$ ), а также анемии в 5 раз ( $p < 0,001$ ) и угрозы прерывания беременности в 3 раза ( $p = 0,045$ ). Угрожающее прерывание беременности при ВИЧ-инфекции коррелирует с хламидийной ( $p = 0,008$ ), уреаплазменной

инфекцией ( $p=0,041$ ), вирусным гепатитом С ( $p=0,009$ ), что в совокупности приводит к инволютивно-дистрофическим изменениям плаценты (41%; 29–54), послеродовым осложнениям ( $p=0,003$ ), плацентарной недостаточности (40%;  $p=0,010$ ) и задержке развития плода (15%; 8–26). Течение первых 18 месяцев жизни у ВИЧ-экспонированных детей без реализованной трансмиссии ВИЧ осложняется низкой массой тела при рождении (15%; 8–25), внутриутробной инфекцией (11%; 5–20), перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатией (25%; 15–36) и усугубляется при герпесвирусной инфекции матери – шанс перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии увеличивается в 9 раз ( $p=0,005$ ) и внутриутробной инфекции – в 7 раз ( $p=0,036$ ) [2, 3, 6, 8, 14, 18, 20, 21, 22].

3. Для ВИЧ-инфицированных беременных в отличие от небеременных женщин с ВИЧ-инфекцией характерно увеличение общего числа лейкоцитов ( $Me=6,6$  и  $Me=4,4$ ;  $p<0,001$ ), снижение относительного содержания лимфоцитов ( $Me=26\%$  и  $Me=36\%$ ;  $p<0,001$ ), естественных киллеров ( $Me=4,9\%$  и  $Me=8,2\%$ ;  $p=0,015$ ), увеличение Т-клеток с фенотипом  $CD3^+CD25^+$  ( $Me=0,95\%$  и  $Me=0,4\%$ ;  $p<0,001$ ), усиление экспрессии маркеров готовности к апоптозу  $CD95^+$  ( $Me=56\%$  и  $Me=47\%$ ;  $p=0,016$ ), снижение концентрации IgG в периферической крови ( $Me=21$  г/л и  $Me=29$  г/л;  $p=0,003$ ).

Для ВИЧ-инфицированных беременных в отличие от женщин без ВИЧ-инфекции характерно снижение количества Т-хелперов ( $Me=463$  кл/мкл и  $Me=773$  кл/мкл;  $p<0,001$ ), ИРИ ( $Me=0,7$  и  $Me=1,6$ ;  $p<0,001$ ) и числа естественных киллеров ( $Me=4,9$  и  $Me=8,2$ ;  $p<0,001$ ), увеличение цитотоксических лимфоцитов ( $Me=750$  кл/мкл и  $Me=462$  кл/мкл;  $p<0,001$ ), гиперпродукция сывороточного IgG ( $Me=21$  г/л и  $Me=11$  г/л;  $p<0,001$ ). Изменения клеточного иммунитета сопровождаются особенностями фенотипа лимфоцитов: снижением числа Т-клеток с маркером  $CD25^+$  ( $Me=0,9\%$  и  $Me=2\%$ ;  $p<0,001$ ), усилением экспрессии маркеров хронической активации лимфоцитов  $CD3^+HLA-DR^+$  ( $Me=2,5\%$  и  $Me=0,95$ ;  $p<0,001$ ), увеличением числа лимфоцитов с маркерами готовности к апоптозу  $CD95^+$  ( $Me=43\%$  и  $Me=26\%$ ;  $p<0,001$ ) [2, 3, 4, 5, 6, 7, 11, 12, 15, 16, 17, 18, 19, 26 С. 33–46].

4. При наличии приверженности у 81% (69–89) беременных, принимавших антиретровирусные препараты для профилактики перинатальной передачи ВИЧ (комбинированные схемы: 2 НИОТ+1 ННИОТ, 2 НИОТ+1ИП, 2НИОТ), установлено увеличение числа Т-хелперов ( $p<0,001$ ), иммунорегуляторного индекса, снижение экспрессии маркеров поздней активации лимфоцитов ( $p=0,018$ ), нормализация концентрации иммуноглобулинов в крови ( $p<0,001$ ) и снижение вирусной нагрузки ( $p<0,001$ ) [3, 6, 17, 25].

5. После родов наступает прогрессирование ВИЧ-инфекции со снижением доли женщин с I стадией заболевания (с 39% до 17%;  $p=0,012$ ) и увеличением доли с III стадией (с 14% до 31%;  $p=0,032$ ). При отсутствии антиретровирусной профилактики во время беременности в последующем у пациенток выше вероятность выявления туберкулеза ( $p=0,042$ ) и наступления смерти ( $p=0,033$ ) в отличие от женщин, принимавших препараты. Вирусная нагрузка прямо ассоциирована с угрозой прерывания беременности ( $p=0,026$ ), анемией ( $p=0,018$ ), плацентарной недостаточностью ( $p=0,032$ ), осложнениями в послеродовом периоде ( $p=0,044$ ). Прекращение приема антиретровирусных препаратов после родов способствует росту вирусной нагрузки к 3–6 месяцу после родов ( $p=0,001$ ), что связано с прогрессивным течением заболевания и требует назначения химиотерапии спустя 18 месяцев после родов у 50% женщин. Срок начала антиретровирусной терапии после родов связан со стадией ( $p<0,001$ ) и длительностью заболевания ( $p=0,033$ ), механизмом инфицирования ( $p=0,028$ ), а также с патологическим течением беременности – плацентарной недостаточностью ( $p=0,009$ ), угрожающим прерыванием беременности ( $p=0,013$ ), анемией ( $p=0,050$ ), инфекцией мочевыводящих путей ( $p=0,018$ ), вульвовагинальным кандидозом ( $p=0,030$ ) и послеродовыми осложнениями ( $p=0,015$ ) [7, 23, 24, 25].

6. Результаты иммунофенотипирования основных субпопуляций лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных беременных могут быть прогностическими критериями клинического течения беременности и ВИЧ-инфекции:

– при содержании в начале беременности Т-хелперов более 27–31% (более 550 кл/мкл), цитотоксических клеток менее 43% и ИРИ более 0,69 в условиях применения антиретровирусной профилактики следует ожидать неосложненное течение II и III триместра без сопутствующих инфекций;

– уровень Т-хелперов 18–26% (350–550 кл/мкл), цитотоксических клеток 43–59%, ИРИ – 0,25–0,69 связаны с неспецифическими инфекциями половых путей, вульвовагинальным кандидозом, острыми респираторными инфекциями, анемией в III триместре;

– уровень Т-хелперов 12–18% и менее (менее 350 кл/мкл), цитотоксических клеток более 60%, ИРИ менее 0,25 связаны с персистирующими неспецифическими инфекциями половых путей, рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом, инфекциями мочевыводящих путей во II триместре, стойкой анемией;

– факторами риска прогрессии ВИЧ-инфекции и необходимости старта антиретровирусной терапии после родов являются содержание перед родами  $CD3^+CD4^+$  менее 28% и менее 460 кл/мкл,  $CD3^+CD8^+$  более 51%,

CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> более 8,6%, ИРИ менее 0,5. При сочетании клинических и иммунных факторов прогрессии заболевания после родов необходимо рассматривать вопрос о продолжении приема антиретровирусных препаратов после родов [6, 8, 19, 23, 24, 26 С. 37–38].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

Результаты диссертационного исследования показали связь иммунных изменений, обусловленных сочетанием ВИЧ-инфекции и беременности, с характером течения беременности, послеродового периода. Выявлены закономерности изменений основных показателей иммунитета при физиологической беременности и у ВИЧ-инфицированных пациенток в условиях применения антиретровирусных препаратов. Установлена прогностическая значимость показателей иммунитета в возникновении патологии гестации, а также при прогрессии заболевания после родов.

На основании полученных результатов разработаны инструкция «Ведение ВИЧ-инфицированных беременных», алгоритм клинико-иммунологического мониторинга ВИЧ-инфицированных беременных «Прогностические критерии течения беременности и ВИЧ-инфекции», которые предназначены для диспансерного наблюдения за беременными. При постановке на учет по беременности необходимо проведение иммунофенотипирования периферической крови с целью прогнозирования клинического течения беременности и ВИЧ-инфекции. Проведение иммунофенотипирования возможно в учреждениях здравоохранения, имеющих проточный цитофлюориметр и входит в стандарты оказания помощи ВИЧ-инфицированным пациентам.

В зависимости от результатов иммунофенотипирования в начале беременности необходимо осуществлять дифференцированный подход при ведении беременности с активным выявлением возникающих осложнений гестации. При сочетании клинических и иммунных факторов, значимых для прогрессии заболевания после родов необходимо решать вопрос о необходимости продолжения приема антиретровирусных препаратов после родов.

Результаты исследования используются в учебном процессе при проведении лекций и практических занятий по акушерству и гинекологии со студентами, клиническими ординаторами, аспирантами. Результаты исследования внедрены в клинических учреждениях: «Гомельская областная клиническая больница», «Гомельская городская клиническая больница № 2», «Гомельская городская клиническая больница № 3», «Светлогорская центральная районная больница». Результаты исследования могут быть рекомендованы к использованию в кабинетах инфекционных заболеваний поликлиник, в женских консультациях.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

### Статьи в журналах

1. Громыко, Н.Л. Антиретровирусные препараты в профилактике вертикальной передачи ВИЧ / Н.Л. Громыко, О.А. Теслова, Е.И. Барановская // Рецепт. – 2008. – № 3. – С. 132–137.

2. Влияние беременности на иммунный статус ВИЧ-инфицированных женщин / Н.Л. Громыко, О.А. Теслова, Е.И. Барановская, С.В. Жаворонок // Рецепт. – 2008. – Спец. вып. – С. 83–85.

3. Громыко, Н.Л. Значение показателей субпопуляций лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных беременных / Н.Л. Громыко, Е.И. Барановская, Д.Л. Якушев // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2008. – № 3. – С. 63–68.

4. Громыко, Н.Л. Вирусная нагрузка и показатели клеточного иммунитета у ВИЧ-инфицированных беременных / Н.Л. Громыко, Е.И. Барановская, С.В. Жаворонок // Охрана материнства и детства. – 2009. – № 2. – С. 73–75.

5. Неспецифические антитела в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных беременных / Н.Л. Громыко, Е.И. Барановская, С.В. Жаворонок, Н.М. Голубых // Проблемы здоровья и экологии. – 2009. – № 4. – С. 84–89.

6. Громыко, Н.Л. Сочетание иммуносупрессивных состояний – ВИЧ-инфекции и беременности / Н.Л. Громыко, Е.И. Барановская, С.В. Жаворонок // Ars Medica. – 2009. – № 8. – С. 79–86.

7. Иммунологические и клинические факторы прогрессии ВИЧ-инфекции у женщин после родов / Н.Л. Громыко, Е.И. Барановская, Е.И. Козорез, С.В. Жаворонок, Е.П. Казначеева, Е.Н. Ковальчук // Охрана материнства и детства. – 2011. – № 1. – С. 25–30.

8. Громыко, Н.Л. Прогностическое значение иммунных факторов в клиническом течении беременности и ВИЧ-инфекции / Н.Л. Громыко, С.В. Жаворонок, Е.И. Барановская // Мед. журн. – 2012. – № 2. – С. 46–49.

### Статьи в научных сборниках, материалах конференций и съездов

9. Громыко, Н.Л. Профилактика передачи ВИЧ от матери к плоду в Гомельской области за период 1996–2007 гг. / Н.Л. Громыко, О.А. Теслова, О.Н. Суетнов // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 17-й итоговой науч. сес. Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 20–22 февр. 2008 г. : в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А.Н. Лызикив [и др.]. – Гомель, 2008. – Т. 1. – С. 174–177.

10. Способ родоразрешения и антиретровирусная профилактика вертикальной передачи ВИЧ / Н.Л. Громыко [и др.] // Проблемы и

перспективы развития медицины в постчернобыльский период : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых : в 2 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол. : А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2008. – Т. 1. – С. 87–90.

11. Показатели клеточного иммунитета у ВИЧ-инфицированных женщин в первой половине беременности / Н.Л. Громько [и др.] // Проблемы и перспективы развития медицины в постчернобыльский период : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых : в 2 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол. : А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2008. – Т. 1. – С. 85–87.

12. Применение проточной цитофлуориметрии в диагностике иммунодефицитных состояний при беременности / Е.Ф. Конопля, Е.И. Барановская, Г.Г. Верещако, Д.А. Винник, Н.Л. Громько // Сахаровские чтения 2008 года : экологические проблемы XXI века : материалы VIII Междунар. науч. конф., Минск, 22–23 мая 2008 г. / Междунар. гос. экол. ун-т ; под общ. ред. С.П. Кундаса, С.Б. Мельнова, С.С. Позняка. – Минск, 2008. – С. 66–67.

13. Факторы перинатального инфицирования детей вирусом иммунодефицита человека / Н.Л. Громько, Е.И. Барановская, О.А. Теслова, О.Н. Суетнов // Актуальные вопросы инфекционной патологии : материалы Евро-Азиат. конгр. по инфекц. болезням, Витебск, 5–6 июня 2008 г. : в 2 т. / Витеб. гос. мед. ун-т ; редкол. : В.М. Семенов (отв. ред.) [и др.]. – Витебск, 2008. – Т. 1. – С. 257–258.

14. Осложнения беременности, родов и перинатальная трансмиссия ВИЧ / С.В. Жаворонок, Е.И. Барановская, О.А. Теслова, Н.Л. Громько, А.Н. Воронецкий, Е.В. Воропаев // Достижения медицинской науки / Респ. науч. мед. б-ка ; редкол. : И.Н. Семененя (гл. ред.) [и др.]. – Минск, 2008. – Вып. XIII. – С. 167–169.

15. Громько, Н.Л. Фенотип основных субпопуляций лимфоцитов в динамике беременности при ВИЧ-инфекции. / Н.Л. Громько, Е.И. Барановская, Д.А. Винник // Современные подходы к продвижению здоровья : материалы II Междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 23 окт. 2008 г. / Гомел. гос. мед. ун-т ; ред. совет : А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2008. – С. 53–55.

16. Взаимосвязь иммунореактивности, активности факторов гуморального иммунитета и апоптоза при физиологической и патологической иммуносупрессии (беременности и ВИЧ-инфекции) / Е.И. Барановская, С.В. Жаворонок, О.А. Теслова, Н.Л. Громько, В.В. Крупейченко // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. и материалов науч.-практ. конф., Минск, 14 нояб. 2008 г. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол. : К.У. Вильчук [и др.]. – Минск, 2008. – С. 79–95.

17. Активность систем иммунитета и апоптоза, вирусная нагрузка и обнаружение маркеров оппортунистических и сопутствующих инфекций у ВИЧ-инфицированных беременных / С.В. Жаворонок, Е.И. Барановская, О.А. Теслова, Н.Л. Громыко, В.В. Крупейченко, Е.В. Воропаев, А.Н. Кондрачук // Достижения медицинской науки / Респ. науч. мед. б-ка ; редкол. : И.Н. Семененя (гл. ред.) [и др.]. – Минск, 2008. – Вып. XIII. – С. 166–167.

18. Громыко, Н.Л. Натуральные киллеры при ВИЧ-инфекции у беременных / Н.Л. Громыко, Е.И. Барановская, Д.Л. Якушев // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. респ. науч.-практ. конф. и 18-й итоговой науч. сес. Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 26–27 февр. 2009 г. : в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол. : А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2009. – Т. 1. – С. 165–168.

19. Громыко, Н.Л. Клеточный иммунитет и беременность при ВИЧ-инфекции / Н.Л. Громыко, Е.И. Барановская // Аллергология и иммунология. – 2009. – Т. 10, № 2. – С. 241.

20. Громыко, Н.Л. Послеродовые осложнения у ВИЧ-инфицированных беременных / Н.Л. Громыко, Е.И. Барановская, Л.Г. Купрейчик // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. респ. науч.-практ. конф., посвящ. 20-летию Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 24–25 февр. 2011 г. : в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол. : А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2011. – Т. 1. – С. 162–164.

21. Громыко, Н.Л. Маркеры сопутствующих инфекций у ВИЧ-инфицированных беременных / Н.Л. Громыко // Проблемы и перспективы развития современной медицины : сб. науч. ст. III Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием студентов и молодых ученых, 28–29 апр. 2011 г. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2011. – Вып. 3, Т. 1. – С. 119–121.

22. Громыко, Н.Л. Особенности течения периода сероконверсии у ВИЧ-экспонированных детей / Н.Л. Громыко // 25 лет после Чернобыльской катастрофы. Преодоление ее последствий в рамках Союзного государства : материалы Междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 12–13 апр. 2011 г. / Респ. науч.-практ. центр радиац. медицины и экологии человека ; под общ. ред. А.В. Рожко. – Гомель, 2011. – С. 93–94.

23. Барановская, Е.И. Прогностические критерии послеродовой прогрессии ВИЧ-инфекции / Е.И. Барановская, Н.Л. Громыко // БГМУ : 90 лет в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр. : в 2 т. / Белорус. гос. мед. ун-т ; редкол. : А.В. Сикорский (пред.) [и др.]. – Минск, 2011. – Т. 2. – С. 5.

24. Громыко, Н.Л. Динамика клинико-иммунологических показателей у ВИЧ-инфицированных женщин после родов / Н.Л. Громыко, Е.И. Барановская, Е.П. Казначеева // Мониторинг и оценка мероприятий в области ВИЧ/СПИДа, оценка реализации программ профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку и лечения : сб. тез. респ. конф., Минск, 28 нояб. 2011 г. / Респ. центр гигиены, эпидемиологии и обществ. здоровья. – Минск, 2011. – С. 54–57.

25. Громыко, Н.Л. Влияние антиретровирусной профилактики на вирусологическую и иммунологическую характеристику ВИЧ-инфекции после родов / Н.Л. Громыко // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. респ. науч.-практ. конф и 21-й итоговой науч. сес. Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 16–17 февр. 2012 г. : в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол. : А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2012. – Т. 1. – С. 172–174.

#### **Монография**

26. ВИЧ-инфекция и беременность / Е.И. Барановская, С.В. Жаворонок, О.А. Теслова, А.Н. Воронецкий, Н.Л. Громыко, М.А. Кустова. – Минск : [БК хелс принт], 2012. – 194 с.

#### **Материалы внедрения**

27. Ведение ВИЧ-инфицированных беременных: инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь, 3 окт. 2008 г., № 042-0508 / авт.-разраб. : Е.И. Барановская, С.В. Жаворонок, О.А. Теслова, Н.Л. Громыко, Е.В. Воропаев, О.Н. Суетнов, Е.П. Казанчеева, В.В. Крупейченко, Е.И. Козорез, А.Н. Воронецкий, Н.В. Москалева. – Гомель : Гомел. гос. мед. ун-т, 2009. – 20 с.

## РЭЗЮМЭ

Грамыка Наталля Леанідаўна

### ВІЧ-інфекцыя ў цяжарных: клінічнае значэнне імунных фактараў

**Ключавыя словы:** цяжарнасць, ВІЧ-інфекцыя, субпапуляцыі лімфацытаў, антырэтравірусная прафілактыка, імунафенатыпіраванне, прагнастычныя крытэрыі.

**Мэта даследавання:** распрацаваць імуналагічныя крытэрыі ацэнкі прагнозу гестацыйных і перынатальных ускладненняў ў ВІЧ-інфіцыраваных пацыентак, а таксама цяжэння ВІЧ-інфекцыі пасля родаў на падставе выяўленых асаблівасцяў імуннай сістэмы.

**Метады даследавання:** клініка-лабараторныя, бактэрыяскапічныя, бактэрыялагічныя, імуналагічныя, малекулярна-генетычныя і гісталагічныя метады даследавання.

**Атрыманыя вынікі і іх навуковая навізна:** устаноўлены заканамернасці змены асноўных паказчыкаў клеткавага і гумаральнага звёнаў імунітэту ў ВІЧ-інфіцыраваных пацыентак на працягу цяжарнасці ва ўмовах прафілактычнага прымянення антырэтравірусных прэпаратаў, распрацаваны і ўкаранёны прагнастычныя імуналагічныя крытэрыі клінічнага цяжэння цяжарнасці і ВІЧ-інфекцыі пасля родаў з устанаўленнем іх парогавых значэнняў, з якіх прэдыктарамі паталагічнага цяжэння цяжарнасці з'яўляюцца колькасць Т-хэлпераў перад родамі менш за 27%, цытатаксічных клетак – больш за 43% і ІРІ – менш 0,69, а прэдыктарамі прагрэсіі ВІЧ-інфекцыі пасля родаў – колькасць Т-хэлпераў менш як 28% (меней 460 кл/мкл), цытатаксічных клетак – больш за 51%, Т-клетак з фенатыпам натуральных кілераў – больш 8,6% і ІРІ – менш 0,5.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** распрацаваныя прагнастычныя крытэрыі і алгарытм клініка-імуналагічнага маніторынгу мэтазгодна выкарыстоўваць пры вядзенні цяжарнасці ў ВІЧ-інфіцыраваных жанчын.

**Вобласць прымянення:** акушэрства, перынаталогія, інфекцыйныя хваробы.

## РЕЗЮМЕ

Громыко Наталья Леонидовна

### ВИЧ-инфекция у беременных: клиническое значение иммунных факторов

**Ключевые слова:** беременность, ВИЧ-инфекция, субпопуляции лимфоцитов, антиретровирусная профилактика, иммунофенотипирование, прогностические критерии.

**Цель исследования:** разработать иммунологические критерии оценки прогноза гестационных и перинатальных осложнений у ВИЧ-инфицированных пациенток, а также течения ВИЧ-инфекции после родов на основании выявленных особенностей иммунной системы.

**Методы исследования:** клиничко-лабораторный, бактериоскопический, бактериологический, иммунологический, молекулярно-генетический и гистологический методы исследования.

**Полученные результаты и их научная новизна:** установлены закономерности изменения основных показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациенток в течение беременности в условиях профилактического применения антиретровирусных препаратов, разработаны и внедрены прогностические иммунологические критерии клинического течения беременности и ВИЧ-инфекции после родов с установлением их пороговых значений, из которых предикторами патологического течения беременности являются количество Т-хелперов перед родами менее 27%, цитотоксических клеток – более 43% и ИРИ – менее 0,69, а предикторами прогрессии ВИЧ-инфекции после родов – количество Т-хелперов менее 28% (менее 460 кл/мкл), цитотоксических клеток – более 51%, Т-клеток с фенотипом естественных киллеров – более 8,6% и ИРИ – менее 0,5.

**Рекомендации по использованию:** разработанные прогностические критерии и алгоритм клиничко-иммунологического мониторинга целесообразно использовать при ведении беременности у ВИЧ-инфицированных женщин.

**Область применения:** акушерство, перинатология, инфекционные болезни.

## SUMMARY

Gromyko Nataliya

### **HIV-infection in pregnant women: clinical value of immune factors**

**Key words:** pregnancy, HIV infection, subpopulations of lymphocytes, antiretroviral prophylaxis, immunophenotyping, prognostic criteria.

**Purpose of study:** to develop immunological criteria evaluate the prognosis of gestational and perinatal complications in HIV-infected patients, as well as the course of HIV infection after delivery based on the identified features of the immune system.

**Methods of study:** clinical, laboratory, bacterioscopic, bacteriological, immunological, molecular genetic and histological methods.

**Obtained results and scientific innovation:** the regularities of changes in the basic parameters of cellular and humoral immunity in HIV-infected patients in the course of pregnancy with use of prophylactic antiretroviral drugs are installed, predictive immunological criteria of the clinical course of pregnancy and HIV infection after giving birth are developed and implemented; predictors of pathological course of pregnancy are the number of T-helper cells before birth less than 27%, the number of cytotoxic cells more than 43% and less than 0.69 IRI, and predictors of progression of HIV infection after birth are the number of T-helper cells less than 28% (less than 460 cells/ml), cytotoxic cells more than 51%, the number of T cells with the phenotype of natural killer cells more than 8.6% and less than 0.5 IRI.

**Recommended use:** developed prognostic criteria and algorithm of clinical and immunological monitoring should be used in the management of pregnancy in HIV-infected women.

**Application field:** obstetrics, perinatology, infectious diseases.

Подписано в печать 10.10.12. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Zoom».  
Печать ризографическая. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,4. Тираж 60 экз. Заказ 713.

Издатель и полиграфическое исполнение:  
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».  
ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.