

УДК 616.98:578.828НIV:616-053.2-084

Профилактика заражения детей от матерей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека

О.А. Теслова¹, Е.И. Барановская¹, С.В. Жаворонок², Г.В. Баранова³, И.В. Сержанин³

Гомельский государственный медицинский университет¹, Гомель, Беларусь

Белорусская медицинская академия последипломного образования², Минск, Беларусь

Светлогорская центральная районная больница³, Светлогорск, Беларусь

The prophylaxis of perinatal HIV-infection

O.A. Teslova, E.I. Baranovska, S.V. Zhavoronok, G.V. Baranova, I.V. Serzanin

Gomel Medical University, Gomel, Belarus

Аннотация

Проведен ретроспективный анализ перинатальной передачи ВИЧ среди 144 детей г. Светлогорска 1996–2003 года рождения в зависимости от методов антиретровирусной профилактики и способов родоразрешения их матерей. Исследование показало, что самым эффективным мероприятием профилактики перинатального инфицирования вирусом иммунодефицита человека является плановое родоразрешение путем операции кесарева сечения ($\chi^2=4,49$, $p<0,001$). Прогностическим критерием антенатального инфицирования является состоятельность плацентарного барьера, что подтверждается большей частотой структурной неполноценности при ее отделении в группе позитивных детей ($\chi^2=2,55$, $p<0,02$). Отсутствие статистически значимых различий в частоте перинатальной передачи ВИЧ при различных режимах АРП объясняется малой эффективностью монопрофилактики AZT, непоследовательностью этапов её проведения.

Ключевые слова

ВИЧ-инфекция, кесарево сечение, азидотимидин.

Summary

We performed the retrospective analysis of perinatal HIV transmission amongst children of Svetlogorsk city born in 1996–2003 depending on antiretroviral prophylaxis and mode of delivery. The study has shown that the most efficient preventive method of perinatal HIV-infection is elective caesarean section ($\chi^2=4,49$, $p<0,001$). Prognosis criterion of antenatal transmission of HIV is a sufficiency of a placenta, as evidenced by greater frequency of its structure abnormalities in group of positive children ($\chi^2=2,55$, $p<0,02$). Absence of statistically significant difference in frequency of perinatal HIV-transmission under different mode of ARP is explained by small efficiency of monoprophylaxis with AZT, inconsequence its undertaking.

Key words

HIV-infection, cesarean section, AZT.

По данным мировой статистики к 2005 году численность перинатально инфицированных ВИЧ детей в мире достигла показателя 700 тысяч [1].

Наиболее пострадавшей от ВИЧ-инфекции в Беларуси является Гомельская область – пока-

затель инфицированности на конец июня 2008 года составляет 284 на 100 тыс. населения. В г.Светлогорске Гомельской области ВИЧ-инфекцией поражено 1-2% населения, что характерно для генерализованной стадии эпидпроцесса [2], там же рождается наибольшее коли-

чество ВИЧ-экспонированных и ВИЧ-инфицированных детей.

Всего в Гомельской области на конец июня 2008 года зарегистрировано 1163 беременности у ВИЧ-позитивных женщин, из них прервано 482 (41,44%), доношено до срока родов 679 (58,38%), родилось 675 живых детей, в перинатальном периоде погибло 17. Динамику исходов беременностей у ВИЧ-позитивных женщин и отношение шансов внутри групп по годам мы представили на рисунке 1.

Начиная с 2004 года статистически значимо большее число женщин решает пролонгировать беременность: так OR в 2004 году составило 3,14, 95% CI 1,9-5,17, $p < 0,001$, в 2005 – OR 2,05, 95% CI 1,27-3,29, $p = 0,004$, в 2006 – OR 3,37, 95% CI 2,12-5,37, $p < 0,001$, в 2007 – OR 4,43, 95% CI 2,57-7,65, $p < 0,001$, за 6 мес. 2008 года – OR 3,47, 95% CI 1,67-7,23, $p = 0,001$.

В отсутствие превентивных мероприятий риск перинатальной трансмиссии составляет 25-35%, около 50% всех инфицированных детей приобретают ВИЧ в последние недели гестации и во время родов [3]. К факторам риска, повышающим вероятность заражения новорожденного от инфицированной ВИЧ матери, относятся зависящие от способа, срока и особенностей родоразрешения, применяемых акушерских манипуляций, антиретровирусной профилактики во время беременности и в родах [4].

В настоящее время перинатальные аспекты ВИЧ-инфекции являются управляемыми. В

мире разработаны методы профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку, основанные на доказанных данных:

1. Антиретровирусная терапия во время беременности и родов;
2. Уменьшение времени контакта инфицированной крови и выделений матери с кожей и слизистыми оболочками ребенка в родах, при показаниях – плановое кесарево сечение;
3. Назначение новорожденному антиретровирусной терапии;
4. Отказ от кормления грудью и искусственное вскармливание младенца [5, 6].

Соблюдение режимов обследования и антенатальной профилактики позволяют снизить риск инфицирования до 4% против 22% несоблюдения антенатальных режимов [7]. В развитых странах с высоким уровнем жизни (США, Великобритания) комплекс проводимых мероприятий во время беременности, при родоразрешении и после позволяют удерживать показатели перинатальной трансмиссии на уровне 2% и ниже [8, 9].

Наиболее эффективными методами управления частотой перинатального инфицирования ребенка являются антиретровирусная профилактика (АРП) и родоразрешение путем операции кесарева сечения (КС). До 2006 г. в Республике АРП регламентировалась приказом № 147 [10], наиболее часто использовался азидотимидин (AZT) по короткой (с 36 нед. беременности) либо по длинной (с 14 нед.) схеме,



Рис. 1. Динамика исходов беременностей у ВИЧ-позитивных в Гомельской области за 1996-2008 гг.

прием препарата продолжался и в родах. Эффективность короткого курса AZT-монопрофилактики составляет до 92% [11, 12], удлинение режима приема препарата приводит к снижению риска трансмиссии ВИЧ до 4% [13, 14].

Планово проведенная операция кесарева сечения позволяет снизить риск инфицирования на 50% по сравнению с другими способами родоразрешения, а в комбинации с АРП – на 87% [15, 16]. При родоразрешении беременных с ВИЧ-инфекцией путем планового кесарева сечения вероятность инфицирования ребенка снижается благодаря взаимодействию нескольких определяющих факторов: не происходит излития околоплодных вод и проникновения вируса в полость амниона из нижележащих половых путей, нет длительного контакта слизистых и кожи младенца с вагинальным содержимым и кровью, беременная к моменту операции полностью обследована, компенсированы сопутствующие заболевания, возможно проведение антиретровирусной профилактики во время родоразрешения.

Представленные European Mode of Delivery Collaboration ретроспективные результаты показали, что лишь 1,8% детей, рожденных путем плановой операции кесарева сечения, были ВИЧ-инфицированными по сравнению с 10,5% детей, рожденными через естественные родовые пути [17].

Из акушерских факторов одним из определяющих является время разрыва амниотической оболочки. Длительность безводного промежутка более 4-х часов удваивает риск трансмиссии ВИЧ от матери к плоду [18].

Остается дискуссионным вопрос о взаимном влиянии ВИЧ-инфекции и беременности. Одними исследованиями показано, что течение беременности у ВИЧ-позитивных женщин не соотносится с большей частотой возникновения осложнений [19]. В других – указано повышение вероятности аборт, преждевременных родов [20], мертворождаемости [21], низкой массы тела детей при рождении [22], анемии [23, 24], особенно при недостаточной прибавки массы тела за беременность [25]. Наличие зависимостей повышает вероятность преждевременной отслойки плаценты [26].

В исследованиях, проведенных российскими акушерами и неонатологами доказано, что ВИЧ-экспонированные новорожденные достоверно отличаются от детей, рожденных ВИЧ-негативными матерями по морфометрическим показателям и оценке по шкале Апгар [27, 20].

Материнским фактором, определяющим биометрические показатели ВИЧ-экспонированных новорожденных, является дефицит массы тела: дети, рожденные такими матерями, имеют меньшие показатели длины, веса, индекса массы тела и окружности головы [28]. Низкий вес при рождении является независимым прогностическим критерием младенческой смертности в популяции ВИЧ-экспонированных новорожденных [29].

Целью настоящего исследования явилось оценить эффективность профилактических мероприятий в предотвращении перинатального инфицирования детей вирусом иммунодефицита

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй родов, обменных карт и историй новорожденных 144 пар мать-дитя г.Светлогорск за 1996-2003 гг.: впоследствии у 36 детей ВИЧ-инфекция подтверждена (группа «+»), у 108 – исключена (группа «-»).

Статистическую обработку количественных данных проводили методом вариационной статистики Фишера – Стьюдента с определением доли (Р%) изучаемого признака и стандартной ошибки доли (Sp%). При анализе качественных признаков рассчитано отношение шансов (OR) и его 95% доверительный интервал (CI), критерий χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

ВИЧ-инфекцией заразились при половых контактах 68 женщин ($47,22 \pm 4,16\%$), при внутривенном введении зараженных наркотиков – 76 ($52,78 \pm 4,16\%$). В группе «+» наркоманками были 23 ($63,89 \pm 8,01\%$), в группе «-» – 53 ($49,07 \pm 4,81\%$), причем признаки активной наркомании во время беременности (свежие следы инъекций, признаки наркотического опьянения, самостоятельное указание на прием наркотиков) были выявлены у 28 ($36,84 \pm 5,53\%$) женщин.

На диспансерном учете в женской консультации не состояли 34 ($23,61 \pm 3,54\%$) беременные, встали на учет в сроке беременности более 12 недель 53 ($48,18 \pm 4,76\%$ от числа наблюдавшихся).

Диагноз был верифицирован впервые при обследовании во время беременности у 73 ($50,69 \pm 4,16\%$) женщин: у 16 ($44,44 \pm 8,28\%$) группы «+» и 57 ($52,78 \pm 4,8\%$) группы «-».

Аттестация в родах при поступлении необследованной беременной произведена в 34 (44,74±5,7%) случаях.

Первобеременными были 21 (58,33±8,22%) женщина, родившие ВИЧ-инфицированных детей и 47 (37,96±4,67%) родивших неинфицированных детей, невынашивание предыдущих беременностей было только в последней группе – 17 (27,87±5,84%) случаев, что возможно связано с отторжением инфицированных плодов. Медицинские аборт в анамнезе производились 13 (86,67±8,78%) повторнобеременным группы «+» против 35 (57,38±6,33%) группы «-».

По данным обменных карт были проанализированы состояния, сопровождавшие беременность у изучаемых женщин (рис. 2).

Наиболее частыми состояниями, диагностируемыми во время беременности у ВИЧ-позитивных женщин, были анемии (70,91±4,93%) и вагиниты (65,45±4,54%), частота их была сравнима между группами. Нередко анемия и вагинит диагностировались при первичном обращении, что свидетельствует об их прегравидарном характере и непосредственной связи с ВИЧ-инфекцией. Преждевременная отслойка плаценты произошла в трех случаях, два из которых – у женщин-наркоманок. Частота банальных инфекций мочеполовых органов была в 3 раза выше в группе женщин, заразившихся ВИЧ при половых контактах.

Средний срок родоразрешения не различался при сравнении групп и составил 38,39±2,43 нед. в группе «+» и 38,67±2,16 нед. – в группе «-». Недоношенными родились 7 (19,44±6,6%) ВИЧ-позитивных детей и 10 (9,26±2,79%) ВИЧ-

негативных, переносимыми – 2 (5,56±3,82%) и 5 (4,63±2,02%) соответственно.

Случаев родов на дому было 2 только в группе негативных детей – по одному случаю при недоношенной и доношенной беременностях. Средняя продолжительность периодов родов статистически не различалась при сравнении групп и составила: I периода родов – 457,8±185,2 мин. в группе «+» и 477,6±224,2 мин. – в группе «-», II периода – 20,1±11,2 и 23,6±11,6 мин. соответственно. Также не было выявлено статистически значимых различий при сравнении продолжительности безводного промежутка: в группе позитивных детей $M_e=207,5$ (97,5-420), в группе негативных – $M_e=164$ (30-339) мин. ($p=0,22$); длительность безводного промежутка более 4-х часов была в 15 (41,67±8,22%) и 42 (39,62±4,75%) случаях соответственно ($OR=1,09$, 95% CI 0,5-2,35, $p=0,985$).

Амниотомия в родах производилась у 18 (50,0±8,33%) женщин, родивших инфицированных детей и 52 (48,15±4,81%) родивших неинфицированных ВИЧ детей. Травматизм мягких тканей родовых путей произошел в 24 (75,0±7,65%) и 67 (67,68±4,7%) случаях соответственно при позитивном и негативном статусе детей. Статистически значимых различий при сравнении показателей не выявлено.

Различалась частота возникновения осложнений в послеродовом периоде при сравнении матерей позитивных и негативных детей: 14 (43,75±8,77%) случаев задержки частей последа в полости матки против 19 (19,19±3,96%) соответственно ($\chi^2=2,55$, $p<0,02$), по 2 случая

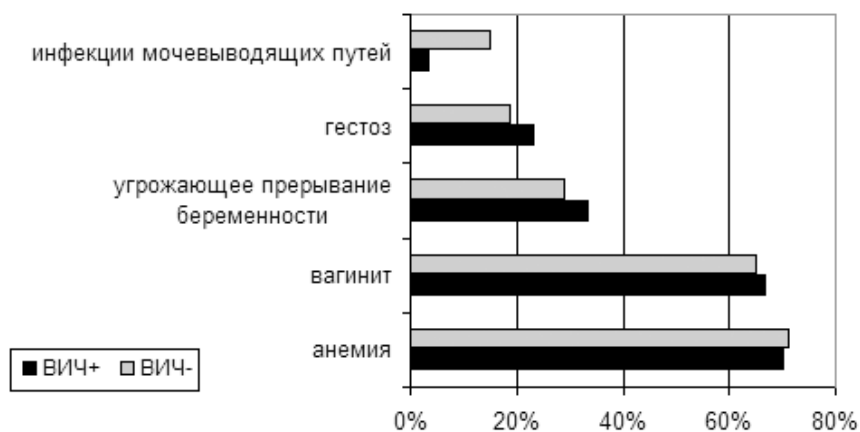


Рис. 2. ВИЧ-статус детей и осложнения гестации

нарушений тонуса матки ($6,25 \pm 4,28\%$ против $2,02 \pm 1,41\%$ соответственно), что объясняется нарушением морфологии плаценты, возможно связано с антенатальной вирусной колонизацией.

Кесарево сечение было произведено в 23 ($15,97 \pm 3,05\%$) случаях, только 4 женщины, родившие ВИЧ-позитивных детей были родоразрешены этим методом. Оперативное родоразрешение произведено в плановом порядке и до начала родовой деятельности у 12 женщин, что составило $52,17 \pm 10,42\%$ от общего числа операций, показания приведены в таблице.

Родоразрешение путем операции КС, проведенное в плановом порядке позволило предотвратить перинатальное инфицирование ВИЧ в 15 ($93,75 \pm 6,05\%$) случаях ($\chi^2=4,49$, $p<0,001$). Случай неуспеха можно объяснить пролонгированием потенциально опасного промежутка беременности в отсутствие превентивной антиретровирусной профилактики.

Антиретровирусная профилактика проводилась азидотимидином (по схеме, регламентиро-

ванной приказом №147) в ante-, intra- и постнатальном периодах. Однако ввиду ряда причин (несвоевременная диагностики ВИЧ-инфекции ввиду поздней явки беременной в женскую консультацию, аттестация в родах, изменение условий закупки и поставки препарата, отсутствие нормативной базы, регламентирующей АРП, низкий комплаенс АРП и др.) полностью прошли ее только 11 ($7,64 \pm 2,21\%$) пар мать-дитя (рис. 3).

Частота инфицирования детей при полном курсе АРП составила 27%, при применении AZT только во время беременности – 18%, только новорожденным – 13%, при других схемах – 22%, в отсутствие АРП – 35%. Рисунок наглядно демонстрирует, что частота применения даже отдельных этапов АРП была примерно в 2 раза выше при негативном статусе детей, хотя статистический анализ различий не выявил.

Примечателен и тот факт, что новорожденные не различались по своим морфо-функциональным характеристикам: вес доношенных позитивных составил $3,176 \pm 0,418$ кг, доношен-

Таблица 1
ВИЧ-статус детей в зависимости от подходов к оперативному родоразрешению

Показания	Статус детей				Общее количество (N=23)	
	позитивный (N=4)		негативный (N=19)			
	n	P±Sp, %	n	P±Sp, %	n	P±Sp, %
экстренные						
клинически узкий таз	2	50,0±25,0	2	10,53±7,04	4	17,39±7,9
преждевременная отслойка плаценты	1	25,0±2,65	2	10,53±7,04	3	13,04±7,02
всего	3	75,0±21,65	4	21,05±9,35	7	30,43±9,59
плановые						
ВИЧ-инфекция	-	-	11	57,89±11,33	11	47,83±10,42*
переношенная беременность при «незрелой» шейке матки	1	25,0±2,65	-	-	1	4,35±4,25
тазовое предлежание плода	-	-	2	10,53±7,04	2	8,7±5,87
двойня при неправильном положении плодов	-	-	1	-	1	4,35±4,25
оперированная матка	-	-	1	5,26±5,12	1	4,35±4,25
всего	1	25,0±2,65	15**	78,95±9,35	16	69,57±9,59

Примечания

1. * - достоверно чаще при сравнении с другими плановыми показаниями внутри группы ($\chi^2=2,19$, $p<0,05$);
2. ** - достоверно больше при сравнении с позитивными ($\chi^2=4,59$, $p<0,001$).

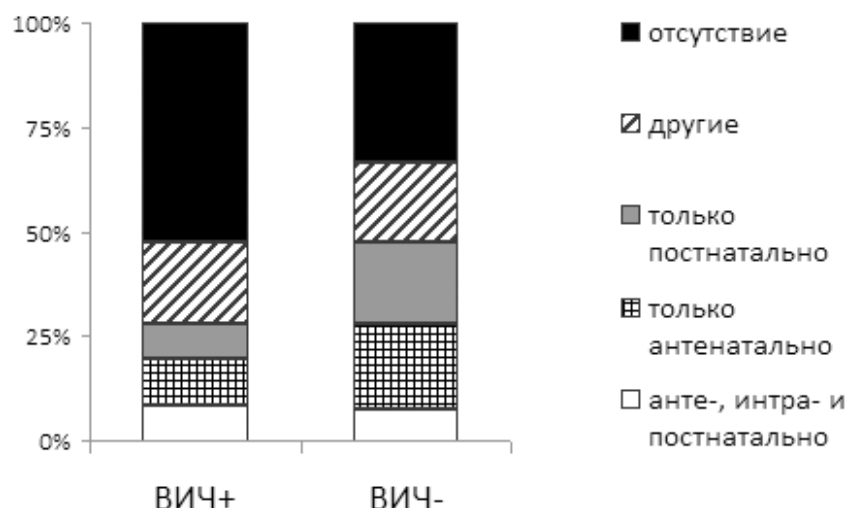


Рис. 3. ВИЧ-статус детей при различных схемах АРП

ных негативных - $3,077 \pm 0,518$ кг, оценки по шкале Апгар на 1-ой и 5-ой минутах – соответственно $7,4 \pm 1,1$ - $8,4 \pm 0,9$ против $7,4 \pm 1,1$ - $8,6 \pm 0,7$.

Заключение

Настоящее исследование показало, что самым эффективным мероприятием профилактики перинатального инфицирования вирусом иммунодефицита человека является плановое родоразрешение путем операции кесарева сечения ($\chi^2=4,49$, $p<0,001$). Прогностическим критерием антенатального инфицирования является состоятельность плацентарного барьера, что подтверждается большей частотой струк-

турной неполноценности при ее отделении в группе позитивных детей ($\chi^2=2,55$, $p<0,02$).

Отсутствие статистически значимых различий в частоте перинатальной передачи ВИЧ при различных режимах объясняется малой эффективностью монопрофилактики AZT, непоследовательностью этапов её проведения.

Расширение показаний для планового оперативного родоразрешения при ВИЧ-инфекции, применение длительных курсов многокомпонентной антиретровирусной профилактики являются резервами снижения частоты перинатального инфицирования детей вирусом иммунодефицита человека.

Литература

1. Scarlatti, G. Mother-to-Child Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1. Perspectives in Medical Virology. 2006. Vol. 13: p. 89-108.
2. Рытик П.Г. и др. Эпидемиологические и социальные аспекты ВИЧ-инфекции в Беларуси. Здоровоохранение. 2005. № 5. с. 15-18
3. Kourtis, A.P. et al. Mother-to-child transmission of HIV-1: timing and implication for prevention. Lancet Infectious Diseases. 2006. Vol. 6: p. 726-732
4. ВИЧ при беременности: Объединенная программа организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДУ, ЮНЕЙДС/ВОЗ. 1999. 236 с.
5. Дмитриева Е.В., Рюмина И.И., Олесина И.Л. и др. Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку: пособие для медицинских работников. Проект «Здоровая Россия 2020». Москва, 2004: 36 с.
6. Gray, G.E. HIV and pregnancy. British Medical Journal. 2007. Vol. 334: p. 950-953
7. Peters, V. et al. Missed opportunities for perinatal HIV prevention among HIV-exposed infants born 1996-2000, pediatric spectrum of HIV disease cohort. Pediatrics. 2003. Vol. 111: p. 1186-1191
8. Fowler, M.G. Reducing the risk of mother-to-child human immunodeficiency virus transmission: past successes, current progress and challenges, and future directions. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2007. Vol. 197. Is. 3: p. S3-S9
9. Foster, C.J., Lyall E.G.H. Preventing mother-to-child transmission of HIV-1. Paediatrics and Child Health. 2007. Vol. 17. Is. 4: p. 126-131
10. «Об утверждении перечня документов по оказанию медицинской помощи ВИЧ-инфицированным женщи-

нам и детям». Министерство здравоохранения Республики Беларусь. Приказ №147. 2003: 18 с.

11. Sperling, R.S. et al. Maternal Viral Load, Zidovudine Treatment, and the Risk of Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 from Mother to Infant. *New England Journal of Medicine*. 1996. Vol. 335, Is. 22: p. 1621-1629

12. Connor, E. M. Reduction of Maternal-Infant Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 with Zidovudine Treatment. *New England Journal of Medicine*. 1994. Vol. 331, Is. 18: p. 1173-1180

13. Lalletant, M. A Trial of Shortened Zidovudine Regimens to Prevent Mother-to-Child Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1. *New England Journal of Medicine*. 2000. Vol. 343, Is. 14: p. 982-991

14. Терехина Л.А., Рымашевский А.Н., Бекетова Е.В. и др. Сравнительная характеристика различных схем химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции. *Мать и дитя: материалы IX всероссийского научного форума, Москва, 2-5 октября 2007 г.* ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии»; редкол.: Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепская. Москва, 2007: с. 259-260

15. The International Perinatal HIV Group The Mode of Delivery and the Risk of Vertical Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 — A Meta-Analysis of 15 Prospective Cohort Studies. *The International Perinatal HIV Group*. *New England Journal of Medicine*. 1999. Vol. 340, Is. 13: p. 977-987

16. Brocklehurst, P. Interventions for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002: CD000102

17. The European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *The Lancet*. 1999. Vol.353, Is.9158: p. 1035-1039

18. Landesman, S.H. et al. Factors and the Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 from Mother to Child. *New England Journal of Medicine*. 1996. Vol. 334, Is. 25: p. 1617-1623

19. Burns, D.N. et al. The influence of pregnancy on human immunodeficiency virus type 1 infection: antepartum and postpartum changes in human immunodeficiency virus type 1 viral load. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1998. Vol. 178: p. 355-359

20. Тропынина, О.В. Липатов И.С., Тезиков Ю.В. и др. Влияние ВИЧ-инфекции на течение беременности и родов. *Мать и дитя: материалы V Российского форума, Москва, 6-10 октября 2003 г.* Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии; гл редакт.: Кулаков В.И. Москва, 2003: с. 235-236

21. Carneiro, M. Vertical HIV-1 Transmission: Prophylaxis and Paediatric Follow-Up. *Placenta*. 2001.– Vol. 22. Suppl. 1: p. S13-S18

22. Tuomala, R.E. et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and a risk of an adverse outcome. *New England Journal of Medicine*. 2002. Vol. 346, Is. 24: p. 1863-1870

23. Lambert, J.S. et al. A pilot study to evaluate the safety and feasibility of the administration of AZT/3TC fixed dose combination to HIV infected pregnant women and their infants in Rio de Janeiro, Brazil. *Sexually Transmitted Infections*. 2003. Vol. 79: p. 448-452

24. Eijk, A.M. et al. Pregnancy interval and delivery outcome among HIV-seropositive and HIV-seronegative women in Kisumu, Kenya. *Tropical Medicine and International Health*. 2004. Vol. 9, № 1: p. 15-24

25. Villamor E. et al. Weight loss during pregnancy is associated with adverse pregnancy outcomes among HIV-1 infected women. *The Journal of Nutrition*. 2004. Vol. 134: p. 1424-1431

26. Shankaran, S. et al. Impact of maternal substance use during pregnancy on childhood outcome. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2007. Vol. 12. Is. 2: p. 143-150

27. Афанасьева, Е.С., Полянская Р.Т., Цхай В.Б. Анализ влияния ВИЧ-инфекции как фактора развития задержки внутриутробного развития плода и фетоплацентарной недостаточности. *Мать и дитя: материалы V Российского форума, Москва, 6-10 октября 2003 г.* Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии; гл. редакт.: В.И. Кулаков. Москва, 2003: с. 15-16.

28. Cruz, M.L.S. et al. Association of body mass index of HIV-1-infected pregnant women and infant birth weight, body mass index, length, and head circumference: the National Institute of Child Health and Human Development International Site Development Initiative Perinatal Study. *Nutrition Research*. 2007. Vol. 27. Is. 11: p. 685-691

29. Brahmabhatt, H. et al. Polygyny, maternal HIV status and child survival: Rakai, Uganda. *Social Science & Medicine*. 2002. Vol. 55. Is. 4: p. 585-592

Статья поступила 18.12.2008 г.