ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL RESEARCH

УДК 618.1:616.98
DOI: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-4-30-39

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И МАТЕРИНСКАЯ СМЕРТНОСТЬ

© [1,2]*М. А. Репина*[*], [3]*Д. А. Павелец*
[1]Клиника Скандинавия, Санкт-Петербург, Россия
[2]Общество с ограниченной ответственностью «Ава-Петер», Санкт-Петербург, Россия
[3]Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования: оценка количества и причин материнской смертности на фоне ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге. *Материалы и методы.* Учтены все случаи материнской смертности с момента начала эпидемии ВИЧ-инфекции в городе. *Результаты.* В Санкт-Петербурге первый случай материнской смертности на фоне ВИЧ-инфекции зарегистрирован в 2002 году. В те же 2002–2015 годы в городе было 164 случая материнских смертей, 31 из них на фоне ВИЧ (18,98±9,4%). Число смертей увеличилось до 31 случая к концу 2015 года. Отмечена высокая частота сочетания ВИЧ-инфекции с применением инъекционных наркотиков (67,0±8,4%) и хроническими формами парентеральных вирусных гепатитов (58,0±8,8%). Наркомания на фоне ВИЧ-инфекции индуцировала высокую частоту развития ангиогенного сепсиса, ставшего самой частой причиной смертности (12 из 31случая). СПИД-индикаторные коинфекции (генерализованные формы туберкулеза, пневмоцистная пневмония) явились причиной смерти еще 12 женщин. Общая доля инфекции как причины материнских смертей составила 80,6±7,2%. У большинства пациенток были отмечены сочетания различных СПИД-индикаторных состояний: генерализованный криптококкоз, некротический токсоплазменный энцефалит, хронический изоспороз, истощение, орофарингеальный кандидоз, кандидоз пищевода и др. Поражения печени вплоть до цирроза выявлены в 14 случаях коинфекций ВИЧ ХВГС+В и ВИЧ/ХВГС. В то же время не отмечено влияния ВИЧ на развитие и утяжеление акушерской патологии. Акушерские осложнения встретились только у двух пациенток, госпитализированных с необратимыми последствиями эклампсии (инсульт и преждевременная отслойка плаценты, осложненная кортикальным некрозом). Эти женщины до момента госпитализации не обращались за медицинской помощью. В целом за медицинской помощью при беременности ни разу не обратились 18 женщин, что свидетельствует о влиянии социальных факторов на исходы беременности и родов.
Ключевые слова: ВИЧ-инфекция и беременность, наркомания и беременность, материнская смертность

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.
Для цитирования: Репина М.А., Павелец Д.А. ВИЧ-инфекция и материнская смертность // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019. № 4. С. 30–39, DOI: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-4-30-39.
Контакт: *Репина Маргарита Александровна, marepina@inbox.ru*

HIV INFECTION AND MATERNAL MORTALITY

© [1,2]*Margarita A. Repina*[*], [3]*Darya A. Pavelets*
[1]Clinic Scandinavia, St. Petersburg, Russia
[2]Ava-Peter limited liability Company, St. Petersburg, Russia
[3]North-Western State Medical University I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

The aim of the study is to assess the incidence and causes of maternal mortality affected by HIV infection in Saint-Petersburg. *Materials and methods.* All cases of the maternal mortality were accounted from the beginning of the epidemic of HIV infection in the city. *Results.* In Saint Petersburg, the first case of maternal mortality due to HIV infection was registered in 2002. Through 2002 to 2015, 164 cases of maternal mortality were registered. 31 of the cases were due to HIV infection (18,98±9,4%). So the number of these cases was 31 by the end of 2015. A high incidence of HIV infection in combination with injecting drugs (67,0±8,4%) and with

chronic forms of parenteral viral hepatitis (58.0±8.8%) was reported. Drug addiction associated with HIV infection induced a high incidence of the angiogenic sepsis progression, which became the most common mortality factor (in 12 out of the 31 cases). AIDS-related co-infections (generalized forms of tuberculosis, pneumocystis pneumonia) caused the death of another 12 women. The total share of the infection as the cause of maternal death was 80,6±7,2%. In most patients, combinations of various AIDS-indicative states were reported: generalized cryptococcosis, necrotic toxoplasma encephalitis, chronic isosporosis, cachexia, oropharyngeal and esophageal candidiasis and more. Liver lesions up to cirrhosis were identified in 14 cases of co-infections of HIV/HCV and HIV/HCV+B. At the same time, the effect of HIV on progression and retrogression of obstetric pathogenic behavior was not reported. Obstetric complications occurred in only two patients hospitalized with the irreversible consequences of eclampsia (stroke and abruptio placentae complicated by cortical necrosis). These pregnant women did not seek medical help until hospitalization. In summatioin, 18 women had never sought medical help during pregnancy, which indicates the importance of social factors in pregnancy and childbirth outcomes.
Key words: HIV infection and pregnancy; drug addiction and pregnancy; maternal mortality

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Repina M.A, Pavelets D.A HIV infection and maternal mortality // *HIV infection and immunosuppression*. 2019. No. 4. pp. 30–39, DOI: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-4-30-39.

Contact: *Repina Margarita Alexandrovna, marepina@inbox.ru*

Введение. Согласно данным ВОЗ, общий показатель материнской смертности хотя и снижается (с 1990 по 2015 г.с 385 до 216 на 100 000 живорожденных), но остается достаточно высоким. Более того, анализ большого объема данных, исходивших из 115 стран за 2009–2012 гг., показал, что 73% материнских смертей остаются связанными с прямыми акушерскими причинами (кровотечение, гипертензия при беременности, сепсис, аборт), тогда как косвенные причины значат в общем показателе намного меньше [1, 2].

Одновременно в последние 20 лет увеличилась материнская смертность, связанная с ВИЧ-инфекцией [3].

Согласно отчетам ВОЗ, только в 2008 г. зарегистрировано 42 000 случаев материнской смерти у больных ВИЧ/СПИДом [4].

При использовании дополнительных исходных данных по 181 стране за период с 1980 по 2008 г. и специальных методов их обработки M. C. Hogan и соавт. (2010) показано, что в 2008 г. материнская смертность, связанная с ВИЧ, составила 18%, или 61 400 случаев на 342 900 погибших [5].

Вклад ВИЧ/СПИДа в глобальные показатели материнской смертности продолжает расти и в следующие годы: 5% материнских смертей во всем мире и 25% в странах Африки к югу от Сахары связаны с ВИЧ [6].

В 2015 г. в регионе Южной Африки материнская смертность, связанная с ВИЧ, достигла 32,1% [7].

По данным городской больницы Йоханненсбурга, обслуживающей район с населением свыше 1 800 000 человек, с 1997–2000 до 2009–2012 гг. доля ВИЧ-инфицированных беременных увеличилась с 33 до 63% при неизвестном статусе ВИЧ соответственно у 61 — 14% пациенток [8].

Так как всплеск ВИЧ-инфекции с 1990-х гг. и, следовательно, резкий рост числа ВИЧ-инфицированных женщин произошел в Южной Африке, этот регион является фактическим полигоном для анализа влияния ВИЧ-инфекции на материнскую смертность.

Отмечено 8–10-кратное повышение риска смерти у ВИЧ-инфицированных беременных и родильниц по сравнению с неинфицированными женщинами [6, 9].

Полагают, что у ВИЧ-инфицированных беременных женщин риск смерти повышен как за счет прямого влияния болезни, так и в связи с неправильным лечением [10].

Материалы и методы. Проанализированы все случаи материнской смертности по Санкт-Петербургу с момента начала эпидемии ВИЧ-инфекции в городе. До 2002 г. в Санкт-Петербурге не было случаев материнских смертей у ВИЧ-инфицированных женщин.

В 2002–2005 гг. погибли шесть, в 2006–2010 гг.— девять, в 2011–2015 гг.— 16 ВИЧ-инфицированных беременных и родильниц. За этот же период (2002–2015) у ВИЧ-инфицированных женщин родилось 8253 живых детей. Таким образом, коэффициент МС на 100 000 живорождений в группе женщин с ВИЧ составил 375,6 на 100 000.

Результаты и их обсуждение. В те же 2002–2015 гг. в городе было 164 случая материнских смертей, 31 из них на фоне ВИЧ (18,98±9,4%).

Возраст ВИЧ-инфицированных погибших существенно не различался по трем пятилетиям и в среднем составлял 29,1 года (19–35 лет).

По неполным сведениям, начало половой жизни указано пациентками в интервале 14–19 лет, ИППП в анамнезе отмечены у 17, том числе острая гонорея (один случай) и сифилис (два случая).

Жительницами Санкт-Петербурга были 20 женщин. Остальные приехали из других стран, городов, Ленинградской области или не имели определенного места жительства.

Социальный профиль подавляющего большинства погибших был крайне низким: занятыми работой, не требовавшей высокой квалификации, были семь женщин. Остальные не работали. В регистрированном браке состояли шесть, двое имели постоянных сожителей, ВИЧ-инфицированных наркопотребителей.

Пять женщин страдали алкоголизмом, еще 21 — наркоманией, как правило, с парентеральным введением психоактивных препаратов.

Как следствие парентерального пути заражения у 18 наркозависимых женщин были положительными результаты серодиагностики гепатита С, у 6 женщин дополнительно гепатита В.

Помимо гепатита, в соматическом анамнезе отмечены хронические болезни почек (11 случаев), хронический панкреатит (женщины с алкогольной зависимостью), ранее перенесенные тяжелые травмы головы, малого таза, легкого и почек (пять случаев), врожденный порок сердца, NYHA IV стадии.

Из 31 погибшей две впервые подверглись врачебному осмотру, находясь уже в терминальном состоянии, поэтому анамнестические сведения собраны только у 29 женщин. Из них первобеременными были восемь, самопроизвольные или искусственные аборты соответственно имели пять и 14 женщин. Роды в анамнезе (1–3) были у 16 женщин, из них кесаревым сечением — у пяти, показания: ВИЧ, акушерские осложнения.

Последняя беременность была по счету второй или третьей — у шести (3 и 3 случая), пятой — у двух, шестой — у трех, седьмой и восьмой — у двух женщин.

Время постановки диагноза ВИЧ и длительность заболевания из пятилетия к следующему нарастали: в 2002–2005 гг. диагноз ВИЧ был установлен за 1–2 года до наступления последней беременности в двух случаях, при поступлении в стационар — в одном, выявлен после смерти по имевшимся документам — в трех случаях.

В 2006–2010 гг. длительность заболевания с момента постановки диагноза была 4–8 лет у пяти женщин. Две из них получали лечение в Городском центре СПИД. У одной женщины диагноз поставлен при обращении пациентки в связи с беременностью, у двух — при поступлении в стационар, у одной, приезжей из другого государства — после смерти по поступившим документам.

В 2011–2015 гг. длительность заболевания составила 9,5 лет (2–15) у 12 женщин, две из них получали лечение в Центре СПИД.

У остальных четырех женщин диагноз ВИЧ был поставлен при обращении в связи с беременностью (один случай), при поступлении в стационар (два случая), посмертно (одна). За медицинским наблюдением в связи с беременностью не обратились десять женщин этого временного интервала. Четыре из шести вставших на учет женщин умерли в сроках 15–19 недель беременности.

Отмеченный низкий социальный статус погибших женщин отразился на дородовом наблюдении: 18 из них не обратились в женскую консультацию в связи с беременностью, четыре встали на учет только во II триместре (табл. 1).

Госпитализированы ранее 22 недель 15 женщин, в 22–35 недель — еще 13 и в 36–38 недель — три пациентки (табл. 2).

Четыре женщины были доставлены в стационары после родов (24 и 27 недель) и самопроизвольных абортов (19 и 20 недель). Три родильницы самовольно покинули больницы и госпитализированы повторно в крайне тяжелом (терминальном) состоянии спустя 2–11 дней.

Две пациентки, не наблюдавшиеся в консультации во время беременности, были доставлены 1) с обильным кровотечением в связи с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (ПОНРП) и 2) геморрагическим инсультом после приступов эклампсии.

В обоих случаях в течение 15–30 мин от поступления выполнена операция кесарева сечения. В первом случае дополнительно произведена пангистерэктомия в связи с развитием синдрома ДВС и продолжающимся массивным кровотечением. В связи с острой недостаточностью почек в дальнейшем были проведены шесть сеансов ультрафильтрации крови.

Три пациентки поступили со схватками. Через 30 мин — 3 ч от поступления произошли роды без осложнений в сроках 35–37 недель. Дети 1910/44–2550/48–2800/49 с оценкой по Апгар 6/7–7/8–

Таблица 1. **Обстоятельства последней беременности у ВИЧ-инфицированных женщин**

Table 1. **The circumstances of the last pregnancy in HIV-infected women**

Показатель	Количество, абс.	Срок окончания беременности			
		до 12 нед	13–21 нед	22–35 нед	36–38 нед
Не обращались в женскую консультацию	18	2	8	8	0
На учете с I триместра	9	0	4	4	1
На учете со II триместра	4	—	1	1	2
Итого	31	2	13	13	3

7/8 баллов переведены на 2-й этап выхаживания. У этих пациенток имелись: 1) ТБ в фазе прогрессирования, инфильтрации, обсеменения с казеозной пневмонией; 2) ангиогенный сепсис; 3) распространенный облитерирующий панартериит ветвей легочной артерии с легочной гипертензией, легочным сердцем (синдром Такаясу). Все три погибшие учтены в соответствующих группах.

Таблица 2. **Показания к госпитализации и основные причины смерти беременных иродильниц, отягощенных ВИЧ-инфекцией**

Table 2. **Indications for hospitalization and the main causes of death of pregnant and maternity women complicated with HIV infection**

Причины госпитализаций	Число	Причины смерти	Число
Родовая деятельность	3	Ангиогенный сепсис	12
Состояние после родов, аборта	4	Хориоамнионит — сепсис	1
ПОНРП, эклампсия	2	Генерализованный ТБ	7
Флегмоны, лихорадка	9	Пневмоцистная пневмония	5
Симптомы СПИДа	6	Острая сердечная недостаточность	2
Пневмония	5	Острая патология брюшной полости	2
ВПС, декомпенсация	1	Исход преэклампсии	2
Острый панкреатит	1		

В крайне тяжелом состоянии были госпитализированы 6, в тяжелом состоянии — 14, в состоянии средней тяжести — 11 пациенток. Тяжесть состояния в основном определяли СПИД-индикаторные болезни и ангиогенный сепсис. Соответственно основными причинами смерти стали сепсис и СПИД.

В 12 случаях сепсис был индуцирован парентеральным введением наркотических средств (ангиогенный сепсис), в одном — хориоамнионитом на фоне длительного безводного промежутка.

В этой группе СПИД-индикаторные состояния были выражены в меньшей степени, включали неспецифический лимфаденит, атрофию и лимфоидное опустошение трахеобронхиальных, паховых, парааортальных, перипортальных, забрюшинных, подмышечных и других групп лимфоузлов. Также в разных сочетаниях были выявлены ЦМВ инфекция, ангулярный хейлит, истощение, кандидоз пищевода и полости рта, по одному случаю — гематогенный диссеминированный ТБ и ВИЧ-энцефалит.

В то же время у большинства пациенток с ангиогенным сепсисом имелись значительные повреждения печени как следствие парентеральных вирусных гепатитов: гепатомегалия (от 2050 до 3450 г) или снижение массы печени (980–1300 г), стеатогепатоз, цирротическая стадия гепатита и обострение его течения. Эти изменения сопровождала характерная для вирусных гепатитов спленомегалия (460–600–750 г).

У части из них на разных участках тела имелись инфицированные раны после внутривенных инъекций, множественные рубцы после вскрытых абсцессов, кожно-сосудистые фистулы с тромбозом и гематомами, глубокие язвы кожи с переходом к флегмонам, гнойно-некротический целлюлит и фасциит.

Кроме того, у шести пациенток с ангиогенным сепсисом имелся гнойный эндометрит, в одном случае — с двусторонним гнойным сальпингитом и абсцессом яичника, в другом — в сочетании с двусторонним гнойным маститом.

В большинстве случаев развивалась двусторонняя, часто сливная вирусно-бактериальная пневмония, у части больных — с абсцедированием, участками гнойного расплавления плевры, гнойным или фибринозным плевритом, пневмотораксом.

В половине случаев ангиогенный сепсис сопровождался септическим эндокардитом с острым полипозно-язвенным поражением клапанов, миокардитом с формированием абсцессов в стенках желудочков, увеличением массы сердца (в одном наблюдении до 530 г), гнойным и фибринозно-гнойным перикардитом.

Также в половине случаев отмечен апостематозный двусторонний или правосторонний нефрит: абсцессы, как правило, носили множественный характер.

В трех случаях картину ангиогенного сепсиса на фоне ВИЧ-инфекции дополнял гнойный менингоэнцефалит с развитием множественных абсцессов в правом полушарии головного мозга. Еще в одном наблюдении был выявлен ВИЧ-энцефалит.

У всех больных ангиогенным сепсисом посевы крови, мочи, отделяемого из ран, зева, носа носили полимикробный характер с обильным ростом *Staphylococcus aurens, Acinetabacter baumannii, Streptococcus viridans, Proteus mirabilis* и другой микрофлоры. Из полости рта во многих случаях получен рост грибов рода *Candida*.

По жизненным показаниям у одной беременной с ангиогенным сепсисом выполнена операция кесарева сечения. Ручное обследование полости матки проведено в двух случаях 1) с целью контроля состояния рубца на матке (операция кесарева сечения в анамнезе) и 2) в связи с дефектом последа.

Кровотечение, связанное с развитием синдрома ДВС, осложнило двое родов на фоне сепсиса. В связи с недостаточной эффективностью консервативных методов остановки кровотечения произведены операции пангистерэктомии, дренирования брюшной полости и релапаротомии с левосторонней аднексэктомией.

У пациентки с гнойным сальпингитом и гнойным аппендицитом выполнены операции тубэктомии, аппендэктомии, дренирования брюшной полости.

Восемь беременных, больных ТБ, госпитализированы по разным причинам: начало аборта, родов, длительная лихорадка, боли в области живота и др. Все они находились в терминальной стадии ВИЧ, проявленной клинической картиной ТБ. Одна беременная этой группы одновременно страдала ангиогенным сепсисом (случай рассмотрен выше). У всех имелась генерализация процесса с милиарно-очаговой диссеминацией во всех долях легких, иногда с множественными казеозными очагами нагноения по всем полям легких и специфическим экссудативным плевритом. В разных сочетаниях были поражены практически все группы лимфоузлов (трахеобронхиальные, бронхолегочные, забрюшинные, бифуркационные, мезентериальные, внутрибрюшные, парааортальные и др.). Также отмечены абсцедирование лимфоузлов, развитие бронхонодулярных свищей. Туберкулезные высыпания имелись в селезенке, печени, почках, с нагноением и развитием КУМ (+) уретеропиелита.

Картину генерализованного ТБ дополнял казеозный некроз кишки с диффузным язвенным энтеритом, колитом, множественными перфорациями стенки и разлитым перитонитом (у двух беременных). Клинической картине генерализованного ТБ сопутствовали другие СПИД-индикаторные болезни: истощение, орофарингеальный кандидоз, кандидоз пищевода, генерализованный кандидоз, хронически текущий генитальный герпес.

Оперативные вмешательства в этой группе преимущественно были связаны с перитонитом, индуцированным повторными перфорациями казеозных язв тонкой кишки. В одном случае выполнено кесарево сечение при беременности 20 недель, в одном случае произошел самопроизвольный аборт, в трех — роды в сроке 24–33 недель. Две пациентки умерли беременными.

Отягощенными СПИД-индикаторными состояниями оказались все беременные, у которых была диагностирована пневмоцистная пневмония. По тяжести состояния три пациентки этой группы разрешены с кесаревым сечением в сроки 17–35 недель. Две женщины в сроках 17 и 19 недель умерли беременными.

Помимо пневмоцистной пневмонии, у одной из них был генерализованный криптококкоз с поражением мозга, у второй некротический токсоплазменный энцефалит правого полушария мозга. Две женщины страдали хроническим, длительно текущим изоспорозом кишечника, три — истощением. У части больных этой группы имелись гепатомегалия, спленомегалия, орофарингеальный кандидоз, кандидоз пищевода и другая патология.

В двух случаях смерть родильниц через 9 часов после срочных родов и 37 часов после кесарева сечения в 28 недель была следствием синдрома Такаясу и врожденного порока сердца IV стадии по NYHA. У погибшей от синдрома Такаясу имелись сосудистые расстройства в ткани печени (масса 2050 г) и истощение, что возможно при указанном синдроме. У погибшей от тяжелой сердечной недостаточности на фоне врожденного порока сердца не было СПИД-индикаторных симптомов,

аутопсию не проводили. Число CD4-лимфоцитов у этих больных составляло 22–39%.

Вследствие острой патологии брюшной полости, не связанной с ТБ, погибли две пациентки. Одна поступила с начавшимся абортом в сроке 19 недель и обострением хронического панкреатита. Вторая госпитализирована после внебольничного аборта в таком же сроке, с кровотечением из острых язв пищевода и желудка на фоне портальной гипертензии и асцита (20 л). Обе пациентки, помимо героиновой наркомании, страдали алкоголизмом.

Трудно обсуждать сроки длительности госпитализации, которые в основном зависели от тяжести основного патологического процесса и не были связаны с выбором акушерской тактики (спонтанные роды, оперативное родоразрешение). В целом наибольшее число койко-дней (в среднем 13,6 суток, 4–26) отмечено в группе пациенток с генерализованным туберкулезом. Длительность пребывания больных пневмоцистной пневмонией составила 2–20 дней (в среднем 8,6). Наиболее короткий койко-день наблюдался в случаях ангиогенного сепсиса (4,1 сут, 6 ч — 18 дней).

Половина беременностей (15) прервалась до 22 недель. Роды в 22–39 недель произошли лишь у 16 женщин. Четверо из них поступили *с антенатально погибшими плодами*. В одном случае (роды в 28 недель) *плод погиб интранатально* в период развития бактериально-токсического шока. Двое детей умерли *в раннем неонатальном периоде*: 1) роды дома в 26 недель, множественные пороки развития; 2) роды в 31 неделю на фоне терминального состояния, связанного с пневмоцистной пневмонией, плод 1350/39, оценка по Апгар 0/1 балл.

Девять живых детей (при рождении 1350/38–3250/49, оценка по шкале Апгар 5/6–7/8 баллов) были переведены на второй этап выхаживания в детские больницы для дальнейшего наблюдения и лечения.

Таким образом, наряду с прогрессивным снижением показателя материнской смертности в последние десятилетия ее структура значительно меняется: крайне редкими становятся случаи смерти от акушерских осложнений, но растет доля социальных факторов, включая наркоманию и ВИЧ-инфекцию.

В Санкт-Петербурге и Северо-Западном федеральном округе, к которому относится город, число родов у ВИЧ-инфицированных женщин выше, чем в большинстве других регионов России. В Северо-Западном округе и Москве в 2015 г. этот показатель соответственно составил 8,21 и 4,75 на 1000 родов [11].

О росте числа ВИЧ-инфицированных беременных свидетельствуют данные центра СПИД Санкт-Петербурга за 19 лет (1995–2013), согласно которым треть всех детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции (2044 ребенка) родилась в 2011–2013 годах, то есть за последние три года отмеченного периода [12].

Показано, что основным индуктором распространения ВИЧ в Санкт-Петербурге является применение инъекционных наркотиков, а половой путь способствует передаче инфекции лицам, не употребляющим этих средств [13]. Потребителями психоактивных веществ в большинстве оказались и ВИЧ-инфицированные погибшие беременные и роженицы. Именно поэтому представлялось целесообразным оценить социальную составляющую материнской смертности и, в частности, влияние ВИЧ-инфекции и наркомании на танатогенез во время беременности.

Анализу были подвергнуты все случаи материнских смертей среди ВИЧ-инфицированных женщин, произошедшие в Санкт-Петербурге, включая 2015 год (31 случай). Результаты проведенного исследования позволили сделать несколько выводов.

Первый из них подтверждает сохранение значимой роли парентерального пути заражения ВИЧ, о чем свидетельствует крайне высокая частота сочетания

Таблица 3. **Исходы беременностиу ВИЧ-инфицированных женщин**

Table 3. **Pregnancy outcomes in HIV-infected women**

Сроки окончания беременности	Умерли беременными	Выкидыш	Кесарево сечение ранее 22 недель	Роды	Кесарево сечение в 22 недели и более
До 12 недель	2				
13–21 неделя	6	5	2		
22–35 недель	1			8	3+1*
35–39 недель				2	1
Итого	9	5	2	10	5

* Пангистерэктомия с плодом.

Fn. * Panhysterectomy with the fetus.

ВИЧ-инфекции с применением инъекционных наркотиков (в анализируемой группе 67,0±8,4%, возможно больше) и хроническими формами парентеральных вирусных гепатитов (58,0±8,8%). Тяжелые повреждения печени с исходом в цирроз были выявлены такжеу лиц, страдавших алкоголизмом.

Обескураживает социальная составляющая танатогенеза. Несмотря на абсолютную доступность бесплатного наблюдения беременных в женских консультациях и эффективную работу Центра СПИД с пациентками, инфицированными ВИЧ, более половины погибших (18 женщин) ни разу не обратились за медицинской помощью во время беременности.

Беременность называют иммунологическим и биологическим парадоксом, поскольку иммунная система не только не отторгает наполовину чужеродный для матери организм, но и допускает сплавление двух разных типов эпителиальной ткани (эндометрий и плодное яйцо).

Эту возможность обеспечивает изменение вектора взаимодействия системы эфферентных Т-лимфоцитов. В результате профиль влияния клеточного иммунного ответа, контролируемый Th1-лимфоцитами, смещается в пользу усиления влияния регуляторных клеток-хелперов Th2. То есть беременность является состоянием повышенного врожденного иммунного ответа и сниженного клеточного ответа [14, 15].

Активация лимфоцитов происходит за счет экспрессии на их поверхность гликопротеиновых корецепторов. Для клеток Th1 это CD8, для клеток Th2 это CD4. Таким образом, ответ, обусловленный регуляторными клетками, в том числе и прежде всего CD4-лимфоцитами, способствует развитию иммунной совместимости организмов матери и плода [16].

Согласно данным Heffron и соавт. (2014), у ВИЧ-инфицированных беременных число CD4-клеток ниже, чем вне беременности и повышается после родов [17].

Представленные данные свидетельствуют, что на этапе клинических проявлений ВИЧ-инфекции с нарастающим дефицитом регуляторных лимфоцитов беременность крайне нежелательна не только для матери, но и для плода, и вероятность ее вынашивания будет снижена.

Анализ показал, что в итоге 31 беременности родилось только девять живых детей, семь из которых находились в сроках 28–33 недели и лишь двое были доношенными. До 35 недель беременность прервалась спонтанно в 13 случаях, девять женщин умерли беременными.

Отмечая снижение числа CD4-клеток у ВИЧ-инфицированных женщин, Heffron и соавт. (2014) связывают этот процесс со свойственной беременности гемодилюцией и полагают, что нарастание числа лимфоцитов после окончания беременности является свидетельством, что она не способствует ускорению течения ВИЧ-инфекции.

Такое объяснение кажется малодоказательным: гемодилюция, развивающаяся при беременности, оказывает некоторое влияние на гематокрит, но никак не отражается на лимфоцитарной системе. Изменения лимфоцитов во время беременности — сложный процесс, происходящий преимущественно в пограничных для матери и плода тканях, то есть в маточно-плодовом интерфейсе[14]. Исследования иммунного ответа организма матери на беременность только в начале пути и тем более недостаточно данных об ответе поврежденных лимфоцитов. Клинические результаты в этом вопросе опережают науку.

В то же время положение, что ВИЧ-обусловленная иммуносупрессия индуцирует развитие оппортунистических инфекций, четко демонстрирует и настоящий анализ: главной причиной смерти в группе (13 из 31 женщины) оказался сепсис. В 12 случаях он был связан с наркоманией и развился на фоне флегмон и других постинъекционных гнойных процессов, в одном был следствием хориоамнионита. Причиной смерти еще 12 женщин явились туберкулез и пневмоцистная пневмония. То есть инфекция в структуре причин смерти составила 80,6±7,2%.

Согласно клинико-лабораторным данным, подкрепленным результатами аутопсии, у 8 погибших была коинфекция ВИЧ/ХВГС, у 6 — коинфекция ВИЧ/ХВГС+В, у 8 — коинфекция ВИЧ/ТБ. Разные сочетания различных коинфекций имелись фактически у всех погибших, за исключением случаев смерти от акушерской и сердечно-сосудистой патологии (четыре пациентки).

В целом частота причин смерти беременных оказалась во многом аналогичной таковой у лиц, погибающих от ВИЧ-инфекции. Согласно результатам анализа 267 аутопсий, выполненных в городской инфекционной больнице им. С. П. Боткина в Санкт-Петербурге, в танатогенезе ВИЧ-инфекции первое место принадлежит генерализованному ТБ (41% летальных исходов), на втором месте — пневмония без туберкулезного поражения (17%), на третьем — менингоэнцефалит (13%). Последствия ХВГ как

коинфекции ВИЧ являются причиной 11,1% летальных исходов [18].

Коинфекция ВИЧ/ТБ повышает риск материнской смертности в 2–3 раза, а риск младенческой смертности — в 3–4 раза по сравнению с исходами у беременных с ВИЧ, не отягощенных ТБ [19].

Аналогичны данные, полученные А. В. Нестеренко и соавт. (2016), согласно которым коинфекция ТБ резко ухудшает прогноз беременности для матери и плода, что зависит как от отрицательного влияния инфекции, так и от необходимости применения большого числа препаратов широкого спектра действия. По данным авторов, из 24 женщин, наблюдавшихся в Красноярском противотуберкулезном диспансере с 2010 до 2014 г., умерли две. У семи других из 11 обследованных в раннем послеродовом периоде выявлены отрицательные изменения в легких. Авторы полагают, что в период лечения ТБ пациенткам с ВИЧ-инфекцией следует настоятельно рекомендовать контрацепцию [20].

Согласно данным анализа, генерализованные формы туберкулеза явились второй по частоте причиной смерти: восемь случаев, один из которых (диссеминированный ТБ с преимущественным поражением легких) включен в группу ангиогенного сепсиса.

Следующими причинами летальных исходов у беременных были пневмоцистная пневмония и менингоэнцефалиты как специфической этиологии, так и связанные с инъекционной наркоманией (ангиогенный сепсис).

Безусловно смертельные состояния нередко сочетались в разных вариантах коинфекций: ангиогенный сепсис+ТБ; ангиогенный сепсис+ЦМВ; пневмоцистная пневмония+генерализованный криптококкоз или +токсоплазменный некротический энцефалит и др.

Аналогичные данные получены на большом статистическом материале N. F. Moran и J. Moodley (2012). Авторы показали, что основная смертность ВИЧ-инфицированных беременных связана с туберкулезом и пневмонией. Кроме того, пациентки имеют более высокий риск смерти от сепсиса и осложнений аборта [9].

В Южной Африке, регионе с наибольшим числом зараженных ВИЧ, в структуре смертности инфицированных вирусом беременных также преобладают туберкулез, пневмония, менингит и сепсис. От этой патологии в 2013–2015 гг. погибли соответственно 44,9 и 12,2% беременных [3].

По другим данным из этого же региона, в группе матерей, умерших от инфекции, не связанной с беременностью, 92% составили ВИЧ-инфицированные больные [8].

Несмотря на отмеченную в группе высокую частоту коинфекции ВИЧ/ВГС и ВИЧ/ВГС+В и развитие в части случаев цирротической стадии гепатоза, поражение печени явилось прямой причиной смерти лишь у одной родильницы. Клинически гепатоз проявился портальной гипертензией с асцитом (20 л) и массивным пищеводно-желудочным кровотечением.

В то же время значение ВИЧ/ВГ в структуре смерти ВИЧ-инфицированных лиц возрастает. Согласно данным аутопсий 155 больных Санкт-Петербургского центра СПИД, у 27,1% погибших в терминальной стадии ВИЧ-инфекции в 2009–2011 гг. причиной летальных исходов был парентеральный вирусный гепатит в стадии цирроза [21].

Полагают, что ВИЧ-инфицированные женщины имеют повышенный риск развития акушерских осложнений [6].

О большой доле акушерских причин в структуре материнской смертности у ВИЧ-инфицированных женщин сообщают Mnyani и соавт. (2017); Buchmann и соавт. (2014) и другие авторы. Согласно обширному исследованию, выполненному в академической больнице Йоханненсбурга в 2013–2015 гг., в структуре материнской смертности ВИЧ-инфицированных женщин гипертензивные расстройства (преэклампсия) составили 18,4%, от кровотечения и проблем в оказании медицинской помощи погибли соответственно 8,2–8,2% беременных и рожениц [3].

В другом исследовании из Южной Африки отмечено, что доля ВИЧ-инфицированных женщин в группе умерших от гипертензивных расстройств составила 30%, в группе погибших от акушерских кровотечений — 61% [8].

Кроме того, не определены параметры и риски поздней материнской смертности [22]. Также полагают, что у ВИЧ-инфицированных женщин повышен риск развития синдрома ДВС, что может объяснить высокую смертность от акушерских кровотечений и другой акушерской патологии. В настоящем анализе определены две ВИЧ-инфицированные пациентки, погибшие вследствие акушерских причин (эклампсия и преждевременная отслойка плаценты) и еще две от сердечно-легочной недостаточности (ВПС и синдром Такаясу). Во всех четырех случаях значимое влияние на исход оказали социальные факторы: отсутствие обращения в лечебные учреждения, личная неустроенность с переездами в другую страну и город, психические и поведенче-

ские расстройства в связи с приемом психоактивных наркотических препаратов.

Заключение. Следует отметить, что если вклад продвинутых стадий ВИЧ в материнскую смертность очевиден, то с другими стадиями все намного сложнее. Благополучные исходы родов у подавляющей массы ВИЧ-инфицированных женщин позволяют считать, что беременность в период курируемых стадий болезни и неосложненная наркоманией, видимо, не представляет высокого риска при условии регулярного медицинского наблюдения с контролем состояния системы иммунитета и проведением ВААРТ. Во всех других случаях она сопряжена с вероятностью гибели матери и плода.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *World Health Organization, UNICEF, United Nations Population Fund and The World Bank, Trends in Maternal Mortality: 1990 to 2015*. Geneva: WHO, 2015.
2. Say L., Chou D., Gemmill A. et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis // *Lancet Glob Health*. 2014. Vol. 2 (6). P. 323–333.
3. Mnyani C.N., Buchmann E.J., Chersich M.F. et al. Trends in maternal deaths in HIV-infected women, on a background of changing HIV management guidelines in South Africa: 1997 to 2015 // *J. Int. AIDS Soc*. 2017. Vol. 20 (3).e 25022.
4. *World Health Organization: Trends in Maternal Mortality*: 1990 to 2008. Geneva: WHO, 2010.
5. Hogan M.C., Foreman K.J., Naghavi M. et al. Maternal mortality for 181 countries, 1980–2008: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 5 // *Lancet*. 2010. Vol. 375 (9726). P. 1609–1623.
6. Calvert C., Ronsmans C. The contribution of HIV to pregnancy-related mortality: a systematic review and meta-analysis // *AIDS*. 2013. Vol. 27. P. 1631–1639.
7. Trends in maternal mortality: 1990 to 2015 Estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division.WHO, 2015. 12 p.
8. Buchmann E.J., Mnyani C.N., Frank K.A., Chersich M.F., McIntyre J.A. Declining maternal mortality in the face of persistently high HIV prevalence in a middle-income country // *BJOG*. 2014. Vol. 122 (2). P. 220–227.
9. Moran N.F, Moodley J. The effect of HIV infection on maternal health and mortality // *Int. J.Gynaecol Obstet*. 2012. Vol. 119 (Suppl. 1). P. 26–29.
10. Gorman S.E. A new approach to maternal mortality: the role of HIV in pregnancy // *Int. J. Womens Health*. 2013. Vol. 5. P. 271–274.
11. Волков В.Г. Перинатальная смертность среди ВИЧ-инфицированных беременных женщин // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2017. Т. 9. № 3. С. 98–102. [Volkov V.G. Perinatal mortality among HIV-infected pregnant women. *HIV infection and immunosuppression*, 2017, Vol. 9, No. 3, pp. 98–102 (InRuss.)].
12. Самарина А.В., Беляков Н.А. Реализация подходов по снижению перинатальной передачи ВИЧ // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2014. Т. 6. № 2. С. 7–24. [Samarina A.V., Belyakov N.A. Implementation of approaches to reduce perinatal transmission of HIV. *HIV infection and immunosuppression*, 2014, Vol. 6, No. 2, pp. 7–24 (In Russ.)].
13. Хеймер Р., Миллс Х.Л, Уайт Э. и др. Моделирование эпидемии вируса иммунодефицита человека в СПб // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2014. Т. 6. № 1. С. 50–64. [Heimer R., Mills H.L., White E. et al. Modeling the epidemic of human immunodeficiency virus in St. Petersburg. *HIV infection and immunosuppression*, 2014, Vol. 6, No. 1, pp. 50–64 (In Russ.)].
14. Wegmann T.G., Lin H., Guilbert L., Mosmann T.R. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today*. 1993. Vol. 14 (7). P. 353–356.
15. Morelli S., Mandal M., Goldsmith L.T. et al. The maternal immune system during pregnancy and its influence on fetal development // *Dove Medical Press*. 2015. Vol. 2015 (6). P. 171–189.
16. Piccinni M.P.T cell tolerance towards the fetal allograft // *J. Reprod. Immunol*. 2010. Vol. 85 (1). P. 71–75.
17. Heffron R., Donnell D., Kiarie J. et al. A prospective study of the effect of pregnancy on CD4 counts and plasma HIV-1 RNA concentrations of antiretroviral-naive HIV-1 infected women // *JAIDS*. 2014. Vol. 65 (2). P. 231–236.
18. Хохлова А.В. Вирусные гепатиты в сочетании с ВИЧ-инфекцией на аутопсийном материале // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2015. Т. 7. № 1. С. 77–84. [Khokhlova A.V. Viral hepatitis in combination with HIV infection on autopsy material. *HIV infection and immunosuppression*, 2015, Vol. 7, No. 1, pp. 77–84 (In Russ.)].
19. Grange J., Adhikari M., Ahmed Y. et al. Tuberculosis in association with HIV/AIDS emerges as a major nonobstetric cause of maternal mortality in sub-Saharan Africa // *Int. J.Gynaecol.Obstet*. 2010. Vol. 108. P. 181–183.
20. Нестеренко А.В., Зимина В.Н., Козырина Н.В., Брехова И.С. Особенности течения беременности, перинатальные исходы и результаты лечения туберкулеза в послеродовом периоде у коинфицированных (ВИЧ+ТБ) женщин // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2016. Т. 8.

№ 1. С. 33–38. [Nesterenko A.V., Zimina V.N., Kozyrina N.V., Brekhova I.S. Features of the course of pregnancy, perinatal outcomes and results of treatment of tuberculosis in the postpartum period in co-infected (HIV + TB) women. *HIV infection and immunosuppression*, 2016, Vol. 8, No. 1, pp. 33–38 (In Russ.)].

21. Рассохин В.В., Беляков Н.А., Розенталь В.В., Леонова О.Н., ПантелееваО.В. Вторичные и соматические заболевания при ВИЧ-инфекции // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2014. Т. 6. № 1. С. 7– 18. [Rassokhin V.V., Belyakov N.A., Rosenthal V.V., Leonova O.N., Panteleeva O.V. Secondary and somatic diseases in HIV infection. *HIV infection and immunosuppression*, 2014, Vol. 6, No. 1, pp. 7–18 (In Russ.)].
22. Kassebaum N.J., Bertozzi-Villa A., Coggeshall M.S.et al.Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet*. 2014. Vol. 384 (9947). P. 980–1004.

Поступила в редакцию / Received by the Editor: *15.10.2019 г.*

Сведения об авторах:

*Репина Маргарита Александровна** — доктор медицинских наук, заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор Клиники «Скандинавия» и ООО «Ава-Петер»;191186, Санкт-Петербург,Невский пр., д. 22–24; e-mail:marepina@inbox.ru;

Павелец Дарья Александровна — врач, старший лаборант кафедры репродуктивного здоровья женщин Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» МЗ РФ; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.