

ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН: ВКЛАД СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ В ФОРМИРОВАНИЕ ПАТОЛОГИИ БЕРЕМЕННОСТИ

А. Э. Каспарова^{1,2}, Л. В. Коваленко¹, Т. Н. Соколова³,
С. В. Лескова⁴, В. С. Шелудько¹, Л. В. Зварич⁵

¹ Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

² Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия

³ Сургутская городская клиническая поликлиника № 2, Сургут, Россия

⁴ Сургутская городская клиническая поликлиника № 1, Сургут, Россия

⁵ Центр профилактики и борьбы со СПИД (филиал в городе Сургуте), Сургут, Россия

Цель – изучить вклад системного воспаления в развитие преждевременных родов у беременных с ВИЧ, проживающих на территории Югры. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ течения гестации и ее исходов у 106 ВИЧ-негативных и ВИЧ-позитивных беременных, наблюдавшихся за период 2016–2018 гг. в женских консультациях г. Сургута. Контрольную группу I составили 20 историй болезни беременных женщин без ВИЧ. В основную группу II включены истории болезни 81 ВИЧ-позитивной беременной пациентки, в том числе 65 женщин – с родами после 37 недель гестации (подгруппа IIA), и 16 женщин – с родами до 37 недель беременности (подгруппа IIB). В процессе анализа исключены истории болезни 5 женщин с самопроизвольным прерыванием беременности и замершей беременностью до 22 недель. Сравнению подвергались клинико-анамнестические данные, анализ течения беременности и ее исходов, лабораторные показатели крови, в том числе Т-клеточного звена иммунитета, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, лейкоцитарные индексы интоксикации, вирусной нагрузки. Результаты обрабатывались с использованием программной системы Statistica 10.0. Критический уровень статистической значимости принимался при $p < 0,05$. **Результаты.** В группе II у женщин с преждевременными родами и ВИЧ на фоне длительной виремии отмечено цитопатическое действие вируса на CD4+ лимфоциты, изменение формулы крови в сторону агранулоцитов – лимфоцитов. Длительная иммунная активация с нарастающей потерей Т-клеточного звена иммунитета могла способствовать формированию дополнительного инфицирования бактериальной инфекцией плаценты и ее структур, активизации системного воспалительного ответа, выбросу медиаторов воспаления и простагландинов и запуску преждевременных родов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, виремия, лейкоцитарные индексы интоксикации, иммунитет.

Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология;

14.01.01 Акушерство и гинекология.

Автор для переписки: Каспарова Анжелика Эдуардовна, e-mail: anzkasparova@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемия ВИЧ, учитывая ее масштабы, увеличение в структуре заболевших доли женщин детородного возраста, половой путь передачи и отсутствие специфической защиты от данной вирусной инфекции, остается медицинской и социальной проблемой во всем мире. Согласно официальной статистике Росстата и показателям Минздрава РФ, в 2018 г. в нашей стране зарегистрированы 712,5 тыс. человек с ВИЧ с приростом заболеваемости за 10 лет на 214 %; 485,4 больных на 100 тыс. человек с приростом показателя на 208,1 %; 58,6 тыс. человек с впервые выявленным диагнозом, прирост за 10 лет на 165 % [1]. За время эпидемии к концу 2018 г. в России родилось 189 504 детей от ВИЧ-инфицированных женщин, при этом показатель вертикальной передачи ВИЧ составил 5,6 % [1].

Численность населения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры ежегодно увеличивается и на 01.01.2019 насчитывает 1 664 089 человек. Доля женщин в структуре населения составляет 51,3 %, более половины из них – женщины фертильного возраста. При этом пораженность ВИЧ-инфекцией в г. Сургуте на начало 2019 г. имеет один из самых высоких показателей в автономном округе – 1 321,7 на 100 тыс. населения, с приростом заболеваемости ВИЧ по сравнению с 2017 г. на 10 % [2].

Несмотря на то, что эпидемиологический процесс, обусловленный ВИЧ, претерпел ряд изменений, связанных с внедрением новых эффективных схем антиретровирусной терапии, которые при условии комплаентности к лечению позволяют снизить вирусную и микробную транслокацию у пациенток с ВИЧ до

неопределяемой, на сегодняшний день остается ряд нерешенных вопросов [3–4].

Одним из них является наличие сопутствующих коинфекций у женщин с ВИЧ и их влияние на течение заболевания и органы иммунной защиты [5–6]. По мнению А. Bouloudouga и др. [7], ВИЧ в большей степени, чем другое инфекционное заболевание, имеет право называться «болезнью коинфекции» и связан с хроническими вирусными гепатитами, прежде всего, гепатитом В и С, сифилитической инфекцией, туберкулезом, наркоманией и другими заболеваниями.

На фоне длительного течения эпидемиологического периода ВИЧ отмечено увеличение доли женщин репродуктивного возраста с поздними стадиями заболевания [8], а также числа пациенток с сопутствующими СПИД-неассоциированными болезнями [9]. В исследовании Н. А. Белякова [10] у 59 % женщин с ВИЧ были диагностированы коморбидные инфекционные и неинфекционные заболевания. При этом наличие коморбидной патологии способствует усилению активации иммунитета [7], истощению органов иммунной защиты и риску прогресса заболевания и смертности [11–12].

Современная схема лечения ВИЧ – тритерапия – позволяет добиться подавления репликации вируса, восстановить параметры органов иммунобиологиче-

ской защиты – Т-специфического иммунитета, снизить риск развития вторичных инфекций и сопутствующих СПИД-неассоциированных болезней. У женщин репродуктивного возраста применение тритерапии активно используется с целью профилактики вертикальной передачи ВИЧ [13–14]. Однако существуют причины низкой приверженности к лечению, связанные с социальным статусом пациента, а также медицинскими факторами (развитие побочных реакций и осложнений лечения) [15]. Эти причины не позволяют добиться полной элиминации вируса у пациенток с ВИЧ-инфекцией, способствуют развитию вирусрезистентности, присоединению патологической микробной транслокации и усилению проявлений системной воспалительной реакции у беременной и, как следствие, развитию плацентарных нарушений и других патологических состояний во время беременности [14]. Среди осложнений беременности у ВИЧ-инфицированных женщин достаточно часто встречаются преэклампсия (ПЭ), плацентарная недостаточность и преждевременные роды (ПР) [14, 16]. По данным отечественных исследователей из Санкт-Петербурга, наиболее частыми осложнениями беременности являются: железодефицитная анемия (40,2 %), хроническая плацентарная недостаточность (35,5 %), ПР (23,5 %) [17]. По мнению авторов,

PREMATURE LABOR IN HIV INFECTED WOMEN: CONTRIBUTION OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE TO FORMATION OF PATHOLOGY IN PREGNANCY

A. E. Kasparova^{1,2}, L. V. Kovalenko¹, T. N. Sokolova³,
S. B. Leskova⁴, V. S. Sheludko¹, L. V. Zvarich⁵

¹ Surgut State University, Surgut, Russia

² Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

³ Surgut City Clinic No. 2, Surgut, Russia

⁴ Surgut City Clinic No. 1, Surgut, Russia

⁵ Center for the Prevention and Control of AIDS, Surgut Branch, Surgut, Russia

The study aims to study the contribution of the systemic inflammatory response to the development of premature labor in pregnant women with HIV living in the territory of Ugra. **Material and methods.** A retrospective analysis of the course of gestation and its outcomes in 106 HIV-negative and positive pregnant women is made. These patients contacted Women's Health Organizations in the city of Surgut in 2016–2018. Control group I consisted of 20 case histories of pregnant women without HIV. The main group II included medical histories of 81 HIV-positive pregnant patients, including 65 women with childbirth after 37 weeks of gestation (subgroup IIA), and 16 women with childbirth before 37 weeks of gestation (subgroup IIB). During the analysis, five cases with inevitable miscarriage and missed abortion up to 22 weeks are identified and excluded. The control group (group I) consisted of 20 cases of pregnant women without HIV. Clinical and anamnestic data, analysis of the course of pregnancy and its outcomes, laboratory blood parameters, including the T cells, leukocytes, white blood cell differential, leukocytes intoxication index, and viral load are compared. The results are processed using the Statistica-10 software system. The critical level of statistical significance is taken at $p < 0.05$. **Results.** In the group II in women with premature labor and HIV affected by prolonged viremia, a cytopathic effect of the virus on CD4 + cells and a change in the white blood cells towards agranulocytes (lymphocytes) were noted. Long-term immune activation with an increasing loss of the T cells could contribute to the formation of additional bacterial infection of the placenta and its structures, activation of the systemic inflammatory response, release of inflammatory mediators, and prostaglandins, and triggering of premature labor.

Keywords: HIV infection, viremia, leukocytes intoxication index, immunity.

Code: 14.03.03 Pathophysiology;

14.01.01 Obstetrics and Gynaecology.

Corresponding Author: Anzhelika E. Kasparova, e-mail: anzkasparova@yandex.ru

хроническая плацентарная недостаточность чаще наблюдается у женщин с сопутствующей инфекционной и экстрагенитальной патологией, а также ПЭ.

Известно, что на фоне беременности изменяются гомеостаз (в том числе функция органов иммунологической защиты), цитокиновый профиль интерлейкинов и другие параметры. Очень важную роль в осуществлении нормального гомеостаза играет функция плаценты. На фоне хронической плацентарной недостаточности развиваются системные нарушения у женщины: синдром системного воспалительного ответа, эндотелиальная дисфункция, активация перекисного окисления липидов, гемодинамические и микроциркуляторные нарушения и др. [18].

Согласно руководству для врачей [19], ведущими механизмами развития плацентарной недостаточности на фоне ВИЧ-инфекции выступают плацентарно-мембранозное повреждение синцитио-капиллярной мембраны и гибель эндотелиоцитов, что сопровождается нарушением многочисленных функций плаценты. При этом экологическое неблагополучие и неблагоприятные климатические условия проживания (к которым можно отнести субарктический регион Ханты-Мансийского автономного округа – Югры), инфекционная патология являются факторами повышенного риска плацентарных нарушений [20].

Поражение органов иммунобиологической защиты при ВИЧ-инфекции имеет свои специфические особенности. При ВИЧ-инфекции на внедрение вируса стимулируется типичный иммунный ответ, который инициируется клетками системы врожденного иммунитета, в частности Толл-рецепторами. При этом поражение иммунной системы носит системный характер, проявляясь глубокой супрессией Т- и В-клеточных звеньев иммунитета [21]. По мнению В. В. Покровского и др. [22], активная репликация ВИЧ происходит в интенсивно делящихся CD4⁺-лимфоцитах, иммунная активация приводит к прогрессированию ВИЧ-инфекции, индуцирует апоптоз и гибель CD4⁺-клеток, развивается лимфопения. Стойкая активация провоспалительных цитокинов увеличивает проницаемость сосудов, миграцию лейкоцитов и моноцитов из кровеносного русла в очаги воспаления и приводит к нарушению микроциркуляции, а также способствует возникновению ряда заболеваний и осложнений беременности [18].

Развитие преждевременных родов у беременных с ВИЧ в округе, вероятно, имеет в своей основе признаки дисфункции органов иммунобиологической защиты и активации системного воспаления, отличные от других территорий РФ, и до конца не изучено.

Цель – изучить вклад системного воспаления в развитие преждевременных родов у беременных с ВИЧ, проживающих на территории ХМАО-Югры.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ течения гестации и ее исходов у 106 ВИЧ-негативных и ВИЧ-позитивных беременных, наблюдавшихся за период 2016–2018 гг. в женских консультациях г. Сургута. Контрольную группу I составили 20 историй болезни беременных женщин без ВИЧ. В основную группу II включены истории болезни 81 ВИЧ-позитивной беременной пациентки, в том числе 65 женщин со срочными родами в 37 и более недель гестации (подгруппа IIА) и 16 женщин с преждевременными родами до 37 недель беременности (подгруппа IIБ). Истории болезни 5 женщин с самопроизвольным прерыванием беременности и за-

мершей беременностью до 22 недель из анализа были исключены. Сравнению подвергались клиничко-анамнестические данные, анализ течения беременности, ее осложнений и исходов, лабораторные показатели крови по триместрам, в том числе Т-клеточного звена иммунитета: Т-лимфоциты CD3⁺/CD4⁺, CD3⁺/CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺, вирусной нагрузки, а также показатели лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, лейкоцитарные индексы (лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ЛГИ), индекс соотношения лимфоцитов к эозинофилам (ИСЛЭ)). Расчет индексов проведен с применением специальных формул.

Критерии включения в исследование: были отобраны истории болезни пациенток с ВИЧ-негативным (контрольная группа I) и ВИЧ-позитивным статусом (основная группа II), наблюдавшихся в женской консультации и закончивших беременность родами. Критерии исключения: в исследование не включались истории болезни женщин с ВИЧ с самопроизвольным выкидышем до 22 недель беременности.

Проведение данного исследования было проведено с разрешения администраций КУ ХМАО-Югры «Центр профилактики и борьбы со СПИД» (филиал в г. Сургуте) и сургутских поликлиник и одобрено комитетом по этике Сургутского государственного университета.

Статистическая обработка проведена с использованием программной системы Statistica 10.0 на основе принципов математического анализа медико-биологических исследований [23]. Перед началом статистической обработки была проведена проверка распределения данных с использованием критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка и выявлено отсутствие соответствия большинства числовых множеств критерию нормальности распределения. Математическая обработка материала проведена непараметрическими методами с расчетом медианы (Me), ее нижнего и верхнего квартилей Q1 и Q3. Сравнение средних величин проведено методом Манна – Уитни и методом углового преобразования Фишера. Критический уровень статистической значимости принимался при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст обследованных беременных с ВИЧ-инфекцией в подгруппах IIА и IIБ был сопоставим и составил 32,30 (31,0–35,0) года и 29,5 (27,0–33,0) года, длительность проживания на территории округа – 22,52 (14,0–32,0) года и 23,43 (13,5–33,0) года соответственно ($p > 0,05$). Женщины с ВИЧ-инфекцией рано начинали жить половой жизнью – в 16,81 (16,0–18,0) и 16,81 (15,5–18,0) года соответственно; из них на момент исследования решили реализовать репродуктивную функцию первыми родами 18,46 % ($n = 12$) и 68,75 % ($n = 11$) женщин соответственно ($p < 0,01$), двое и трое родов имели 21,4 % ($n = 14$) и 6,2 % ($n = 1$) пациенток; каждая вторая женщина имела аборт – 47,7 % ($n = 31$) и 56,2 % ($n = 9$) соответственно ($p > 0,05$).

При оценке социального статуса беременных с ВИЧ-инфекцией 41,5 % ($n = 27$) женщин подгруппы IIА и 56,2 % ($n = 9$) подгруппы IIБ курили и употребляли наркотические средства, в том числе во время беременности – 12,3 % ($n = 8$) и 18,7 % ($n = 3$) соответственно. Среди беременных с ВИЧ общее среднее образование имели большинство женщин – 56,9 % ($n = 37$) и 56,2 % ($n = 9$), среднее профессиональное образование – 11 % ($n = 7$) и 19 % ($n = 3$) соответственно, остальные – высшее образование.

Беременные контрольной группы I имели средний возраст 27,15 (24,0–31,0) года ($p < 0,01$ в сравнении с подгруппой IIA), средняя длительность их проживания в округе – 18,45 (6,0–27,5) года (статистическое отличие показателя в сравнении с обеими подгруппами женщин с ВИЧ – $p < 0,01$), они более образованны – каждая третья (35,0 %, $n = 7$) имела высшее образование, остальные – среднее профессиональное образование (65 %, $n = 13$). Эти беременные не курили (100 %) и не имели эпизодов употребления наркотических средств (100 %) в анамнезе жизни. Дебют половой жизни у них пришелся на более поздний период – 19,3 (18,0–19,5) года ($p < 0,01$), большая часть из них состояли в браке – 85 % ($n = 17$) ($p > 0,05$), первые роды в анамнезе имели 35,0 % ($n = 7$) женщин со статистически значимыми отличиями от женщин с ВИЧ ($p < 0,05$ – $0,01$). Трети женщин предстояли первые роды (35 %, $n = 7$), вторые роды – 10,0 % ($n = 2$), такое же количество имели аборты – 35 %, ($n = 7$), со статистическими отличиями между группой I и подгруппой IIB ($p < 0,05$).

По мнению А. Boulougouira и соавт. [7], ВИЧ-инфекция часто является болезнью коинфекций. Так, у беременных с ВИЧ в подгруппах IIA и IIB чаще всего среди коинфекций были выявлены: гепатит С – у 36,9 % ($n = 24$) и 62,5 % ($n = 10$) женщин ($p < 0,05$); гепатит В – у 6,2 % ($n = 1$) ($p < 0,05$); сифилис в анамнезе – у 6,1 % ($n = 4$) и 6,2 % ($n = 1$) пациенток, (отличие между группами I–IIA – $p < 0,05$); туберкулез легких в анамнезе – у 3,0 % ($n = 2$)

и 12,5 % ($n = 2$) соответственно без статистически значимых отличий.

Беременные с ВИЧ в обеих подгруппах имели хронический пиелонефрит – у 15,3 % ($n = 10$) и 12,5 % ($n = 2$) обследованных соответственно (без статистически значимых отличий от женщин контрольной группы I – 10,0 % ($n = 2$)); а также вульвовагинальные инфекции: трихомониаз у 4,8 % ($n = 3$) и 13,3 % ($n = 2$); генитальные микоплазмы – у 30,2 % ($n = 19$) и 93,3 % ($n = 14$) ($p < 0,05$); грибы рода кандиды – у 9,5 % ($n = 6$) и 20,0 % ($n = 3$); неспецифическую флору в цервикальном канале (один возбудитель в 10^6) – у 17,4 % ($n = 11$) и 33,3 % ($n = 5$) беременных соответственно; хламидии – у 6,7 % ($n = 1$) пациенток только подгруппы IIB; ассоциации микробной флоры – у 7,7 % ($n = 5$) только в подгруппе IIA ($p < 0,05$). У женщин контрольной группы урогенитальные инфекции выявлены не были.

Полученные данные совпадают с мнением К. В. Шмагеля и В. А. Черешнева [5] о том, что из всех инфекций, сопутствующих ВИЧ, именно гепатит С является ведущим заболеванием, которое имеет совпадение путей передачи вирусов и взаимное отягощение течения обеих инфекций за счет активации иммунитета и вносит вклад в увеличение СПИД-неассоциированной заболеваемости и смертности пациентов с ВИЧ.

Клиническая характеристика беременных с ВИЧ-инфекцией в обеих подгруппах представлена в таблице 1.

Таблица 1

Данные о ВИЧ и приверженность беременных к химиотерапии (ХТ) (%)

Показатели	Основная группа II (беременные с ВИЧ)	
	Подгруппа IIA срок гестации > 37 недель	Подгруппа IIB срок гестации < 37 недель
	n = 65	n = 16
Полных лет заражения ВИЧ, Me (Q1–Q3)	4 (1–7)	8 (1–16)**
Заражение во время беременности	10,7 % (7)	0 % (0)
Парентеральный	7,6 % (5)	18,7 % (3)
Половой	60,0 % (39)	43,7 % (7)
Неизвестный	32,3 % (21)	37,5 % (6)
2-я стадия заболевания	1,5 % (1)	12,5 % (2)*
3-я стадия заболевания	75,3 % (49)	62,5 % (10)
4-я стадия заболевания	23,0 % (15)	25,2 % (4)
ХТ назначена впервые во время беременности	26,1 % (17)	43,7 % (7)
ХТ назначена во время беременности после 12 недель	56,9 % (37)	37,5 % (6)
в том числе высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ)	89,2 % (58)	75,0 % (12)
Срок назначения ХП в неделях беременности, Me (Q1–Q3)	15 (12–17)	11 (9–13)*
Приверженность к лечению – нет	12,3 % (8)	12,0 % (2)
Приверженность к лечению – есть	84,6 % (55)	81,2 % (13)
Приверженность к лечению сомнительная	1,5 % (1)	6,3 % (1)

Примечание: по угловому преобразованию Фишера различия между группами статистически значимы при * $p < 0,05$ и ** $p < 0,01$ и получены между подгруппами IIA–IIB по длительности заражения ВИЧ ($p < 0,01$); по количеству женщин со 2-й стадией заболевания ($p < 0,05$); по срокам назначения ХТ ($p < 0,05$). По остальным показателям статистически значимых показателей не получено.

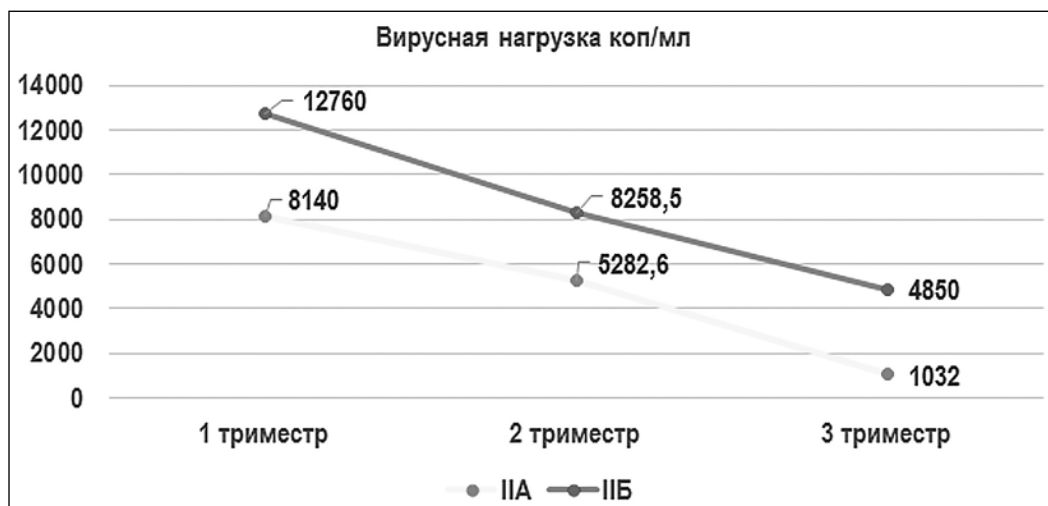


Рис. 1. Показатели вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных женщин при постановке на учет и в динамике беременности на фоне ВААРТ

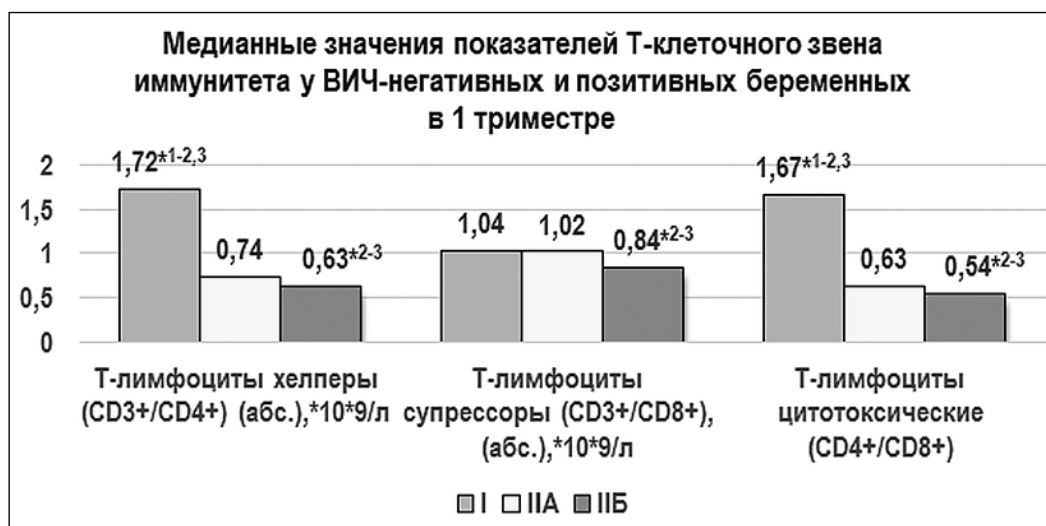


Рис. 2. Медианные показатели Т-клеточного звена иммунитета у пациенток с ВИЧ-инфекцией на сроке 11–14 недель

На основании анализа особенностей заражения и течения вирусной инфекции выявлено, что наибольшее количество беременных имели 3-ю и 4-ю стадии заболевания ВИЧ – 98,5 % (n = 64) и 87,5 % (n = 14) в обеих подгруппах соответственно.

Вирусная нагрузка была самой высокой у пациенток с ВИЧ подгруппы IIB при постановке женщин на учет по беременности в женскую консультацию – 12 760,0 (3 260,0–27 400,0) коп/мл (p > 0,05), и ее уровень превышал параметры у женщин из подгруппы IIA в 1,5 раза (рис. 1).

Иммунологические показатели крови имели статистически значимое снижение уровня Т-лимфоцитов у пациенток основной группы II по отношению к контрольной группе I, а также статистически значимое снижение уровня хелперов индукторов (CD3+/CD4+), Т-цитотоксических лимфоцитов CD3+/CD8+ между подгруппами у беременных с ВИЧ. Наихудшие показатели имели женщины с ПР на фоне высокого уровня инфицирования. Данные представлены на рисунке 2.

У женщин с ВИЧ уровень Т-супрессоров (CD3+/CD8+) превышал показатели (CD3+/CD4+) с наихудшими показателями у женщин с досрочным родоразрешением и был ниже единицы (p < 0,05).

Во 2-м и 3-м триместрах беременности на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) сохранялись иммунологические показатели крови, которые соответствовали хронической системной воспалительной реакции (табл. 2, рис. 3).

Анализ морфологического состава клеток периферической крови, которые осуществляют функцию неспецифической защиты, являются наряду с Т-лимфоцитами клетками-мишенями для специфической инфекции и могут выступать в качестве резервуара ВИЧ, представлен в таблице 3 и на рисунке 4.

При постановке на учет наихудшие результаты снижения уровня лейкоцитов (*10⁹/л) выявлены у женщин с ПР – 5,9 (4,3–6,7). В этой же группе женщин отмечено статистически значимое изменение формулы крови с максимальным повышением лимфоцитов (%) до 25,9 (24,0–28,0) и снижение нейтрофильных лейкоцитов (%) – 59,1 (56,0–62,7), что косвенно указывает на вирусную этиологию заболевания и активацию вирусной инфекции на фоне вiremии.

Во 2-м и 3-м триместрах беременности данные тенденции сохранялись. К 36 неделям с учетом изменений гомеостаза и показателей крови при бере-

Показатели Т-клеточного звена иммунитета и уровень вирусной нагрузки во 2-м триместре у беременных с ВИЧ-инфекцией

Показатели	Основная группа II (беременные с ВИЧ)		Критерий Манна –Уитни (U)
	Подгруппа IIA, срок гестации > 37 недель	Подгруппа IIB, срок гестации < 37 недель	
	Me (Q25–Q75)	Me (Q25–Q75)	
	n = 651	n = 162	
2-й триместр			
Т-хелперы (CD3+/CD4+) (абс.),*10*9/л	0,67 (0,38–0,88) *1-2	0,56 (0,37–0,74)	1–2 U < 0,05
Т-супрессоры (CD3+/CD8+), (абс.),*10*9/л	1,21 (1,11–1,65) *1-2	0,72 (0,69–0,77)	1–2 U < 0,05
Т-лимфоциты цитотоксические (CD4+/CD8+)	0,64 (0,55–0,79) *1-2	0,46 (0,41–0,52)	1–2 U < 0,05

Примечание: получена статистическая значимость всех показателей клеточного звена иммунитета во 2-м и 3-м триместрах между группами с доношенной и недоношенной беременностью, Манн – Уитни (U) *p < 0,05.

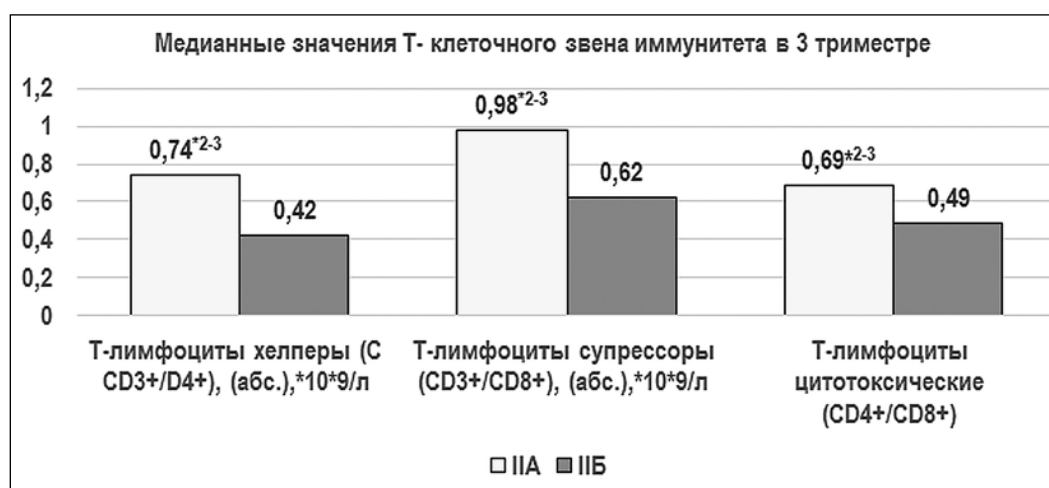


Рис. 3. Медианные показатели Т-клеточного звена иммунитета у пациенток с ВИЧ-инфекцией на сроке 36 недель

менности у женщин с ВИЧ в основной группе II не произошло повышения уровня лейкоцитов и стабилизации показателей лейкоцитарной формулы крови (рис. 4). Отмечено статистически значимое снижение: моноцитов – 6,0 (6,0–8,0) в контрольной группе, 6,8 (5,7–8,0) и 5,5 (4,5–6,5) в обеих подгруппах с ВИЧ (p < 0,05); СОЭ – 42,0 (39,0–48,0) в контрольной группе, 40,0 (36,0–47,0) и 49,0 (42,0–52,0) в подгруппах женщин с ВИЧ (p < 0,05).

Анализ микробицидных систем нейтрофилов выявил повышение показателей легочной гиперинфляции (ЛГИ) (p < 0,01), наиболее выраженное в подгруппе IIB во все триместры беременности. Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) не имел однотипных изменений между группой ВИЧ-негативных и ВИЧ-позитивных беременных с исходами в срочные и преждевременные роды. Индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ) имел тенденцию к повышению без статистически значимой разницы.

В контрольной группе выявлена противоположная тенденция индексов крови, связанная с повышением гранулоцитов, что, возможно, обусловлено перестройкой гомеостаза при физиологической беременности. Результаты анализа представлены в таблице 4 и на рисунке 5.

Изменение показателей индексов в сторону лимфоцитов на фоне сочетанных неблагоприятных влияний, возможно, связано с повышением продукции лимфоцитов на фоне персистенции ВИЧ и отражает активацию системного воспалительного ответа при имеющейся вiremии. Выявленные изменения лейкоцитарных индексов крови не исключали признаков аутоинтоксикации на фоне специфического воспаления.

Результаты исследования показали, что уровень вирусной нагрузки снижается на фоне антиретровирусной терапии, однако при неполной элиминации вируса и сохранении вiremii в случае низкой

Показатели лейкоцитарной формулы крови у ВИЧ-инфицированных женщин при постановке на учет по беременности; Ме (Q1–Q3)

Показатели	Контрольная группа I	Основная группа II (беременные с ВИЧ)	
	Беременные без ВИЧ	Подгруппа IIA, срок гестации >37 недель	Подгруппа IIB, срок гестации < 37 недель
	n = 20	n = 65	n = 16
WBC Лейкоциты, *10 ⁹ /л	8,6 (7,7–9,2)	6,8(52–8,12)	5,9 (4,3–6,7)
по U-критерию Манна – Уитни I–IIA p < 0,01; I–IIB p < 0,01			
Нейтрофилы, %	70,0 (66–74)	61,9 (56,2–68,8)	58,0 (52,9–64,0)
по U-критерию Манна – Уитни I–IIA p < 0,01; I–IIB p < 0,01			
Лимфоциты, %	21,9 (18,1–23,0)	26,0 (21,0–30,0)	27,0 (24,0–33,0)
по U-критерию Манна – Уитни I–IIA p < 0,01; I–IIB p < 0,05			
Моноциты, %	6,4 (5,35–8,0)	7,2 (5,9–8,65)	7,0 (5,0–8,0)
по U-критерию Манна – Уитни I–IIA p > 0,05; I–IIB p > 0,05			
Эозинофилы, %	2,4 (1,2–3,0)	2,0 (1,0–3,0)	3,0 (2,0–3,0)
по U-критерию Манна – Уитни I–IIA p > 0,05; I–IIB p > 0,05			
Базофилы, %	0,7 (0,6–1,0)	2,1 (0,6–1,4)	1,0 (1,0–1,0)
по U-критерию Манна – Уитни I–IIA p > 0,05; I–IIB p < 0,01			
СОЭ мм/ч	23,0 (19,0–27,0)	26,0 (15,0–39,0)	22,0 (15,0–27,0)
по U-критерию Манна – Уитни I–IIA p > 0,05; I–IIB p > 0,05			

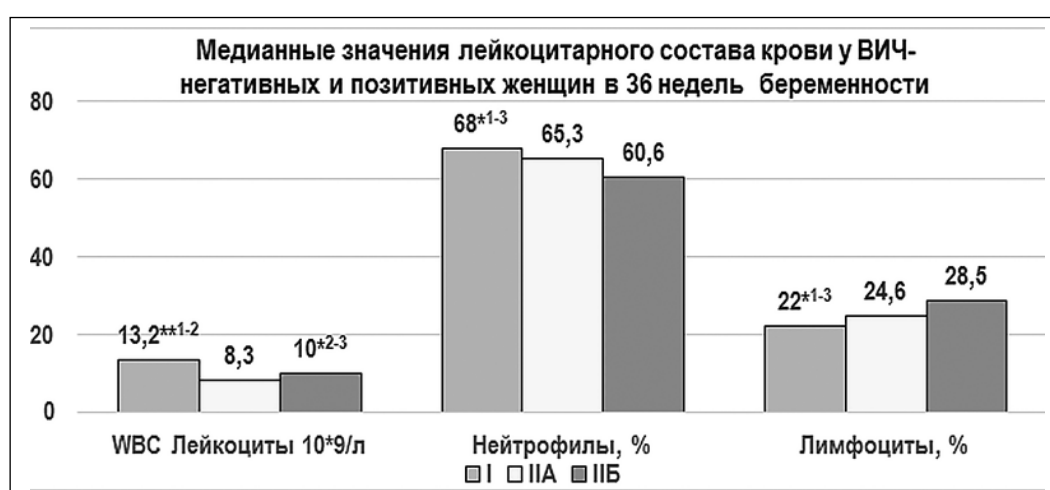


Рис. 4. Медианнные значения лейкоцитов и лейкоцитарного состава крови у ВИЧ-негативных и ВИЧ-позитивных беременных на сроке 36 недель

приверженности пациенток к лечению развивается гиперактивация иммунной системы. Следствием иммунной активации является нарастающее снижение CD4+ лимфоцитов и нарушение ВИЧ-специфического иммунитета. При этом маркеры активации иммунной системы и системного воспаления остаются повышен-

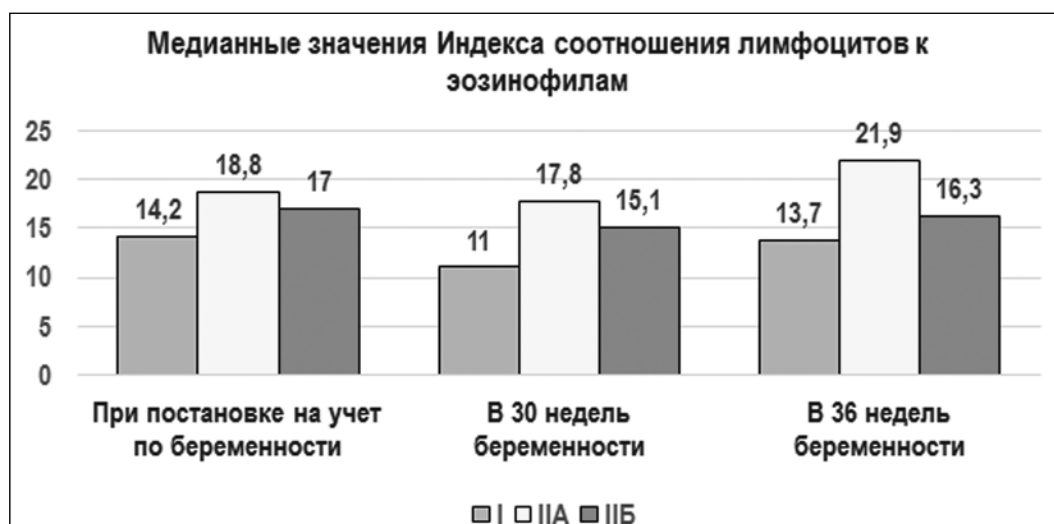
ными по сравнению с беременными без ВИЧ. На этом фоне не исключается возможное инфицирование плаценты к третьему триместру. Данные процессы способствуют у 31,2 % ВИЧ-положительных женщин развитию плацентарных нарушений и у 19,8 % – высокой частоте преждевременных родов.

Индексы крови у ВИЧ-негативных и ВИЧ-позитивных женщин в динамике беременности; Ме (Q1–Q3)

Показатели	Контрольная группа I	Основная группа II (беременные с ВИЧ)	
	Беременные без ВИЧ	Подгруппа IIA, срок гестации >37 недель	Подгруппа IIB, срок гестации < 37 недель
	n = 20	n = 65	n = 16
При постановке на учет по беременности			
ЛГИ	3,1 (2,4–3,3)	4,2 (3,0–5,1)	4,7 (3,3–5,6)
по U-критерию Манна – Уитни I–IIA $p < 0,01$; I–IIB $p < 0,01$; IIA–IIB $p > 0,05$			
ЛИИ	11,4 (8,5–12,5)	9,3 (5,6–10,3)	12,1 (6,4–12,9)
по U-критерию Манна – Уитни I–IIA $p < 0,05$; IIA–IIB $p > 0,05$			
ИСЛЭ	14,2 (6,2–15,0)	18,8 (7,5–24,9)	17,0 (9,3–17,6)
В 30 недель беременности			
ЛГИ	2,7 (2,5–3,2)	3,9 (2,8–3,9)	4,1 (2,5–5,2)
по U-критерию Манна – Уитни I–IIA $p < 0,05$; I–IIB $p < 0,05$; IIA–IIB $p > 0,05$			
ЛИИ	2,8 (2,5–3,0)	2,99 (2,5–3,3)	2,7 (2,4–2,9)
ИСЛЭ	11,0 (5,0–16,0)	17,8 (7,8–23,0)	15,1 (7,9–17,8)
В 36 недель беременности			
ЛГИ	3,2 (2,6–3,3)	3,7 (2,9–4,4)	4,9 (3,2–5,2)
по U-критерию Манна – Уитни I–IIA $p < 0,05$; I–IIB $p < 0,05$; IIA–IIB $p > 0,05$			
ЛИИ	2,8 (2,5–2,9)	2,99 (2,5–3,4)	2,7 (2,5–2,8)
ИСЛЭ	13,7 (6,2–19,0)	21,9 (7,0–30,2)	16,3 (10,3–23,2)

Примечание: остальные показатели не имели статистически значимых отличий.





б

Рис. 5 а, б. Индексы крови у ВИЧ-негативных и ВИЧ-позитивных женщин в динамике беременности (индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов без статистически значимых отличий)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на фоне продолжающейся персистенции вируса, развития и активизации системного воспалительного ответа наступают истощение функциональных резервов органов иммунологической защиты, срыв адаптации, декомпенсация плацентарных нарушений, дальнейший выброс медиаторов воспаления и простагландинов. На этом фоне, с высокой вероятностью, запускается процесс преждевременных родов.

Выраженность системного воспаления у беременных с ВИЧ зависит от уровня вирусной нагрузки и иммунодефицита CD4+ -лимфоцитов, отражается на показателях лейкоцитарной формулы крови в сторону повышения лимфоцитов, а также лейкоцитарных индексов крови (лейкоцитарно-грануляционного индекса и др.) в сторону их роста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом. URL: <http://www.hivrussia.ru/> (дата обращения: 07.03.2020).
2. Здоровье населения ХМАО-Югры и деятельность медицинских организаций в 2018 г. (стат. материалы). Ханты-Мансийск, 2019. 127 с.
3. Гуревич Г. Л., Скрягина Е. М., Астровко А. П., Калечиц О. М., Залуцкая О. М., Дюсмикеева М. И. Комплаентность как одна из проблем лекарственной терапии на примере лечения ТБ и ТБ/ВИЧ // Клинич. инфектология и паразитология. 2014. № 3. С. 86–94.
4. Моисеева М. В., Викторова И. А., Трухан Д. И., Багисева Н. В. Прогноз низкой приверженности к терапии у пациентов с артериальной гипертензией на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи // Трудный пациент. 2018. № 3. С. 16–19.
5. Шмагель К. В., Черешнев В. А. Состояние иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов, коинфицированных вирусом гепатита С // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2018. Т. 10, № 4. С. 25–36.
6. Appay V., Kelleher A. D. Immune Activation and Immune Aging in HIV Infection // Curr. Opin. HIV AIDS. 2016. Vol. 11, No. 2. P. 242–249.
7. Boulougoura A., Sereti I. HIV Infection and Immune Activation the Role of Coinfections // Curr. Opin. HIV AIDS. 2016. Vol. 11, No. 2. P. 191–200.
8. Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Тэфнанц Н. А., Каспарова А. Э. Морфофункциональные изменения в плаценте у пациентов с ВИЧ при вирусном поражении детей инфекцией // Вестник Новгород. гос. ун-та им. Ярослава Мудрого. Медицинские науки. 2018. № 6 (112). С. 4–8. DOI 10.22138/2500-0918-2016-14-2-75-83.

REFERENCES

1. Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS. URL: <http://www.hivrussia.ru/> (accessed: 07.03.2020). (In Russian).
2. Health of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra and the activities of medical organizations in 2018 (statistical materials). Khanty-Mansiysk, 2019. 127 p. (In Russian).
3. Gurevich G. L., Skriagina E. M., Astrovko A. P., Kalechits O. M., Zalutskaia O. M., Diusmikeeva M. I. Komplaentnost kak odna iz problem lekarstvennoi terapii na primere lecheniia TB i TB/VICH // Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya. 2014. No. 3. P. 86–94. (In Russian).
4. Moiseeva M. V., Viktorova I. A., Trukhan D. I., Bagisheva N. V. Prognoz nizkoi priverzhennosti k terapii u patsientov s arterialnoi gipertoniei na etape okazaniya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi // Trudnyi patsient. 2018. No. 3. P. 16–19. (In Russian).
5. Shmagel K. V., Chereshev V. A. Sostoianie immuniteta u VICH-infitsirovannykh patsientov, koinfitsirovannykh virusom gepatita S // VICH infektsiya i immunosupressii. 2018. Vol. 10, No. 4. P. 25–36. (In Russian).
6. Appay V., Kelleher A. D. Immune Activation and Immune Aging in HIV Infection // Curr. Opin. HIV AIDS. 2016. Vol. 11, No. 2. P. 242–249.
7. Boulougoura A., Sereti I. HIV Infection and Immune Activation the Role of Coinfections // Curr. Opin. HIV AIDS. 2016. Vol. 11, No. 2. P. 191–200.
8. Belotserkovtseva L. D., Kovalenko L. V., Tefnants N. A., Kasparova A. E. HIV-infection and Pregnancy. Current Algorithms Prevent Vertical Transmission of HIV // Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. 2018. No. 6 (112). P. 4–8. DOI 10.22138/2500-0918-2016-14-2-75-83. (In Russian).

9. Chen T. Y., Ding E. L., Seage Iii G. R., Kim A. Y. Meta-Analysis: Increased Mortality Associated with Hepatitis C in HIV-Infected Persons is Unrelated to HIV Disease Progression // Clin Infect Dis. 2009. Vol. 49, No. 10. P. 1605–1615.
10. Беляков Н. А., Рассохин В. В., Боева Е. В., Гутова Л. В., Халезова Н. Б., Сташишкис Т. А., Ковеленов А. Ю., Плавинский С. Л. Женщины с коинфекцией ВИЧ и вирусный гепатит С. Ч. 2. Клинический статус и перспективы противовирусной терапии // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2018. Т. 10, № 4. С. 57–66.
11. Matthews P. C., Geretti A. M., Goulder P. J., Klennerman P. Epidemiology and impact of HIV coinfection with hepatitis B and hepatitis C viruses in Sub-Saharan Africa // J Clin Virol. 2014. Vol. 61, No. 1. P. 20–33.
12. Effros R. B. The Silent War of CMV in Aging and HIV Infection // Mech Ageing Dev. 2016. Vol. 158. P. 46–52.
13. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. 2-е изд. Copenhagen : Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро, 2016. 480 с.
14. Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Тэфнанц Н. А., Каспарова А. Э. Влияние ВИЧ-инфекции на течение беременности и состояние новорожденного на фоне приема АРВ-препаратов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018. Т. 17, № 2. С. 62–66.
15. Patient evaluation and antiretroviral treatment for adults and adolescents. Copenhagen : World Health Organization. Regional Office for Europe. 2012. 85 p.
16. Kreitchmann R., Li S. X., Melo V. H., Fernandes Coelho D., Watts D. H., Joao E., Coutinho C. M., Alarcon J. O., Siberry G. K. Predictors of adverse pregnancy outcomes in women infected with HIV in Latin America and the Caribbean: a cohort study // BJOG. 2014. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.12680/abstract> (дата обращения: 07.03.2020).
17. Ниаури Д. А., Яковлев А. А., Пенчук Т. Е., Радькова Ю. В., Мусатова Е. В., Хубулава Н. В., Кукольников Ю. А. Особенности акушерской клиники и практика родовспоможения ВИЧ-инфицированных женщин в Санкт-Петербурге // Журнал акушерства и женских болезней. 2014. Т. LXIII, № 5. С. 64–72.
18. Серов В. Н., Тютюнник В. Л., Балушкина А. А. Способы терапии угрожающих преждевременных родов // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 18. С. 20–25.
19. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии (синдром потери плода, гестозы, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, тромбозы и тромбоэмболии) : руководство для врачей ; под ред. А. Д. Макацария. Москва : Триада-Х, 2008. 152 с.
20. Колосова О. Н. Особенности адаптации беременных женщин в условиях высоких широт // Природные ресурсы Арктики и Субарктики. 2018. Т. 23, № 1. С. 102–107.
21. Miedema F., Hazenberg M. D. et al. Immune Activation and Collateral Damage in AIDS Pathogenesis // Front Immunol. 2013. No. 4. 298 p.
22. Покровский В. В., Ладная Н. Н., Покровская А. В. ВИЧ/СПИД сокращает число россиян и продолжительность их жизни: демографическое обозрение. 2017. Т. 4, № 1. С. 65–82.
23. Гланс С. Медико-биологическая статистика. М. : Практика. 1999. 459 с.
9. Chen T. Y., Ding E. L., Seage Iii G. R., Kim A. Y. Meta-Analysis: Increased Mortality Associated with Hepatitis C in HIV-Infected Persons is Unrelated to HIV Disease Progression // Clin. Infect. Dis. 2009. Vol. 49, No. 10. P. 1605–1615.
10. Belyakov N. A., Rassokhin V. V., Boeva E. V., Gutova L. V., Khalezova N. B., Stasishkis T. A., Kovelennov A. Yu., Plavinskii S. L. Zhenshchiny s koinfektsiei VICH i virusnyi gepatit S. Chast 2. Klinicheskii status i perspektivy protivovirusnoi terapii // VICH infektsiya i immunosupressii. 2018. Vol. 10, No. 4. P. 57–66. (In Russian).
11. Matthews P. C., Geretti A. M., Goulder P. J., Klennerman P. Epidemiology and impact of HIV coinfection with hepatitis B and hepatitis C viruses in Sub-Saharan Africa // J. Clin. Virol. 2014. Vol. 61, No. 1. P. 20–33.
12. Effros R. B. The Silent War of CMV in Aging and HIV Infection // Mech. Ageing Dev. 2016. Vol. 158. P. 46–52.
13. Svodnoe rukovodstvo po ispolzovaniiu antiretrovirusnykh preparatov dlya lecheniya i profilaktiki VICH-infektsii. Copenhagen: Vsemirnaya organizatsiya zdavookhraneniya. Evropeiskoe regionalnoe byuro. 2016. Iss. 2. 480 p. (In Russian).
14. Belotserkovtseva L. D., Kovalenko L. V., Tefnants N. A., Kasparova A. E. Impact of HIV Infection on Pregnancy and the State of the Newborn Against the Background of Intake of ARV Medication // Vopr. ginekol. akus. perinatol. 2018. Vol. 17, No. 2. P. 62–66. (In Russian).
15. Patient evaluation and antiretroviral treatment for adults and adolescents. Copenhagen: World Health Organization. Regional Office for Europe. 2012. 85 p.
16. Kreitchmann R., Li S. X., Melo V. H., Fernandes Coelho D., Watts D. H., Joao E., Coutinho C. M., Alarcon J. O., Siberry G. K. Predictors of adverse pregnancy outcomes in women infected with HIV in Latin America and the Caribbean: a cohort study. BJOG. 2014. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.12680/abstract> (accessed: 07.03.2020).
17. Niauri D. A., Yakovlev A. A., Penchuk T. E., Radkova Yu. V., Musatova E. V., Khubulava N. V., Kukulnikova Yu. A. Osobennosti akusherskoi kliniki i praktika rodovspomozheniya VICH-infitsirovannykh zhenshchin v Sankt-Peterburge // Zhurnal akusherstvo i zhenskie bolezni. 2014. Vol. LXIII, No. 5. P. 64–72. (In Russian).
18. Serov V. N., Tiutiunnik V. L., Balushkina A. A. Sposoby terapii ugrozhaiushchikh prezhdevremennykh rodov // Effektivnaia farmakoterapiya. 2013. No. 18. P. 20–25. (In Russian).
19. Makatsariia A. D. Profilaktika povtornykh oslozhenii beremennosti v usloviakh trombofilii (sindrom poteri ploda, gestozy, prezhdevremennaia otsloika normalno raspolozhennoi placenty, trombozy i tromboembolii). Rukovodstvo dlia vrachei / A. D. Makatsariia, V. O. Bitsadze, S. M. Baimurova, E. B. Perederiaeva, T. B. Pshenichnikova, D. Kh. Khirzoeva, E. V. Donina, S. V. Akinshina. Moscow: "Triada-Kh", 2008. 152 p. (In Russian).
20. Kolosova O. N. Features of Adaptation of Pregnant Women in High Latitudes // Natural Resources of the Arctic and Subarctic. 2018. Vol. 23, No. 1. P. 102–107. (In Russian).
21. Miedema F., Hazenberg M. D. et al. Immune Activation and Collateral Damage in AIDS Pathogenesis // Front Immunol. 2013. No. 4. 298 p.
22. Pokrovskii V. V., Ladnaya N. N., Pokrovskaya A. V. VICH/SPID sokrashchaet chislo rossiian i prodolzhitel'nost ikh zhizni: demograficheskoe obozrenie. 2017. Vol. 4, No. 1. P. 65–82. (In Russian).
23. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Каспарова Анжелика Эдуардовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия; врач – акушер-гинеколог; профессор кафедры клинических дисциплин, проректор, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия.

ORCID: 0000-0001-7665-2249; SPIN: 7139-3486.

E-mail: anzkasparova@yandex.ru

Коваленко Людмила Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патофизиологии и общей патологии, директор Медицинского института, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0001-5708-7328; SPIN: 7543-8016.

E-mail: lvkhome@yandex.ru

Соколова Татьяна Николаевна – аспирант кафедры патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; врач – акушер-гинеколог; заместитель главного врача, Сургутская городская клиническая поликлиника № 2, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0003-0957-5305; SPIN: 7543-8016.

E-mail: nachmed@surgp2.ru

Лескова Светлана Владимировна – кандидат медицинских наук, врач – акушер-гинеколог; заведующая женской консультацией, Сургутская городская клиническая поликлиника № 1, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0002-7709-5939, SPIN: 9128-6001.

E-mail: svleskova@rambler.ru

Шелудько Виктория Сергеевна – аспирант кафедры патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; врач – акушер-гинеколог, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0002-7814-6005, SPIN: 2169-4439.

E-mail: victoriasheludko@mail.ru

Зварич Людмила Васильевна – заведующая филиалом, врач-инфекционист, Центр профилактики и борьбы со СПИД (филиал в городе Сургуте), Сургут, Россия.

E-mail: Zvarich@spid86.ru

ABOUT THE AUTHORS

Anzhelika E. Kasparova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University; Obstetrician-Gynaecologist; Professor of the Clinical Disciplines Department, Vice-Rector, Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia.

ORCID: 0000-0001-7665-2249; SPIN: 7139-3486.

E-mail: anzkasparova@yandex.ru

Lyudmila V. Kovalenko – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Pathophysiology and General Pathology, Director, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0001-5708-7328; SPIN: 7543-8016.

E-mail: lvkhome@yandex.ru

Tatyana N. Sokolova – Postgraduate, Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University; Obstetrician-Gynaecologist; Deputy Chief Medical Officer, "Surgut City Clinic No. 2", Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0003-0957-5305; SPIN: 7543-8016.

E-mail: nachmed@surgp2.ru

Svetlana V. Leskova – Candidate of Sciences (Medicine), Obstetrician-Gynaecologist; Head, Women's Health Organization, Surgut City Clinic No. 1, Surgut, Russia.

ORCID 0000-0002-7709-5939, SPIN 9128-6001.

E-mail: svleskova@rambler.ru

Victoria S. Sheludko – Postgraduate, Department of Pathophysiology and General Pathology, Director, Medical Institute, Surgut State University; Obstetrician-Gynaecologist, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0002-7814-6005, SPIN: 2169-4439.

E-mail: victoriasheludko@mail.ru

Lyudmila V. Zvarich – Infectious Disease Physician, Branch Manager, Center for the Prevention and Control of AIDS, Surgut Branch, Surgut, Russia.

E-mail: Zvarich@spid86.ru