

УДК 618.3-06:616.98:578.828НIV]-07

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD98476>

# Анемии и тромбоцитопении у ВИЧ-инфицированных беременных

О.Л. Мозалева<sup>1</sup>, А.В. Самарина<sup>1,2</sup>, В.В. Рассохин<sup>2,3,4</sup><sup>1</sup> Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;<sup>3</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия;<sup>4</sup> Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

**Обоснование.** При беременности и в родах у ВИЧ-инфицированных женщин анемия и тромбоцитопения встречаются в 2 раза чаще, чем в общей популяции. Степень влияния ВИЧ-инфекции на развитие данных цитопений определена в недостаточной степени, необходимо дальнейшее изучение зависимости частоты их развития от количества РНК ВИЧ и CD4-лимфоцитов в крови у ВИЧ-инфицированных беременных, а также роли антиретровирусной терапии.

**Цель** — изучить влияние количества РНК ВИЧ и CD4-лимфоцитов на частоту развития анемий и тромбоцитопений у ВИЧ-инфицированных беременных.

**Материалы и методы.** Проанализированы социально-демографические характеристики, эпидемиологический анамнез, частота осложнений беременности и родов, сроки начала антиретровирусной терапии у 303 ВИЧ-инфицированных беременных, а также данные обследования на ВИЧ-инфекцию рожденных ими детей. В исследование были включены 27 пар мать – ребенок с перинатальной передачей ВИЧ и 276 пар мать – ребенок без перинатального заражения ВИЧ. Все беременные были разделены на группы в зависимости от количества CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ. В группах проведен сравнительный анализ по частоте выявления анемий и тромбоцитопений.

**Результаты.** Установлена прямая корреляционная зависимость между частотой развития анемий и тромбоцитопений у ВИЧ-инфицированных беременных с маркерами прогрессирования ВИЧ-инфекции: тяжелым иммунодефицитом ( $CD4 \leq 200$  кл/мкл,  $p < 0,01$ ), высоким уровнем РНК ВИЧ (более 100 000 копий/мл,  $p < 0,01$ ) в периферической крови.

**Заключение.** Подтверждена высокая встречаемость цитопений при ВИЧ-инфекции у беременных, превышающая общепопуляционный уровень, а также эффективность назначения антиретровирусной терапии женщинам репродуктивного возраста, планирующим или не исключающим наступления беременности (не применяющим эффективную контрацепцию), в качестве профилактики развития анемий и тромбоцитопений во время беременности.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфицированные беременные; иммуносупрессия; анемия беременных; тромбоцитопения беременных; осложнения беременности и родов; антиретровирусная терапия у беременных.

## Как цитировать:

Мозалева О.Л., Самарина А.В., Рассохин В.В. Анемии и тромбоцитопении у ВИЧ-инфицированных беременных // Журнал акушерства и женских болезней. 2022. Т. 71. № 2. С. 69–78. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD98476>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD98476>

# Anemia and thrombocytopenia in HIV-positive pregnant women

Olga L. Mozaleva<sup>1</sup>, Anna V. Samarina<sup>1,2</sup>, Vadim V. Rassokhin<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup> Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Saint-Petersburg Pasteur Institute, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** During pregnancy and childbirth, anemia and thrombocytopenia are twice as common among HIV-positive women as in the general population. It has not been yet clear to what extent HIV affects the incidence of cytopenias, therefore, the correlation between the incidence and the HIV RNA level and CD4 count in HIV-positive pregnant women, as well as the role of antiretroviral therapy, requires further study.

**AIM:** The aim of this study was to assess the effect of the HIV RNA level and CD4 count on the frequency of anemia and thrombocytopenia in HIV-positive pregnant women.

**MATERIALS AND METHODS:** In this study, we analyzed social and demographic features, epidemiological personal history data, the frequency of pregnancy and delivery complications, and the timing of the initiation of antiretroviral therapy in 303 HIV-positive pregnant women, as well as the data of screening for HIV infection of their children. The study included 27 mother-child pairs with perinatal HIV transmission and 276 mother-child pairs without mother-to-child transmission of HIV. All pregnant women were divided into groups depending on the CD4 count and HIV RNA level. A comparative analysis of anemia and thrombocytopenia frequencies was carried out in the study groups.

**RESULTS:** A direct correlation was revealed between the frequency of anemia and thrombocytopenia in HIV-positive pregnant women and markers of HIV infection: severe immunodeficiency ( $CD4 \leq 200$  cells/ $\mu$ l,  $p < 0.01$ ) and high HIV RNA levels (more than 100,000 copies / ml,  $p < 0.01$ ) in peripheral blood.

**CONCLUSIONS:** We confirmed the high frequency of cytopenias in HIV-positive pregnant women, which exceeds the general population level. In addition, we demonstrated the effectiveness of prescribing antiretroviral therapy among women of reproductive age who planned to become pregnant or did not exclude the possibility of pregnancy (who did not use the effective methods of contraception), as a means of anemia and thrombocytopenia prevention during pregnancy.

**Keywords:** HIV-positive pregnant women; immunosuppression; anemia in pregnancy; thrombocytopenia in pregnancy; pregnancy and delivery complications; antiretroviral therapy during pregnancy.

**To cite this article:**

Mozaleva OL, Samarina AV, Rassokhin VV. Anemia and thrombocytopenia in HIV-positive pregnant women. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2022;71(2):69–78. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD98476>

## ВВЕДЕНИЕ

Течение беременности у инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) женщин характеризуется высокой частотой акушерских осложнений, включая патологические изменения показателей периферической крови. Если частота анемий у беременных, не инфицированных ВИЧ, составляет от 15 до 50 %, а в России в среднем 32 % [1], то у ВИЧ-инфицированных беременных анемия встречается в 1,5 раза чаще, чем в общей популяции [2]. Такая же ситуация наблюдается в отношении тромбоцитопений, которые в группе ВИЧ-серонегативных беременных встречаются в 6,6–11,6 % наблюдений, а у пациенток с ВИЧ-инфекцией — в 10–15 % случаев [3, 4].

К причинам, способствующим развитию анемий у ВИЧ-инфицированных беременных, можно отнести прямое вирусное поражение костного мозга, хроническое системное воспаление, прием ряда антиретровирусных препаратов (зидовудин, фосфазид) [5, 6].

Последний механизм крайне важен при оценке риска развития анемии у ВИЧ-инфицированных беременных, поскольку в международных и национальных клинических рекомендациях, посвященных профилактике перинатальной передачи ВИЧ, на протяжении многих лет в предпочтительную схему лечения беременных был включен зидовудин — препарат, оказывающий токсическое действие на костный мозг и эритропоэз в частности [7–10]. Данный препарат применяют с целью быстрого снижения вирусной нагрузки в крови матери, в результате его использования развивается анемия, особенно у беременных с низким или пограничным исходным уровнем гемоглобина. Из-за такого неблагоприятного эффекта зидовудин в схеме лечения часто заменяют на препараты, не оказывающие токсического действия на костный мозг. Чаще всего показания для изменения схемы антиретровирусной терапии (АРТ) появляются в конце II или в III триместре, когда снижение уровня гемоглобина усугубляется увеличением объема циркулирующей крови в организме беременной [11].

Во время беременности ВИЧ-инфицированные пациентки предрасположены к мальабсорбции, которая, по-видимому, обладает сложным генезом с участием самого ВИЧ, что может приводить к дефициту нутриентов, микроэлементов, витаминов, в первую очередь  $B_{12}$  и фолиевой кислоты [12].

Развитие анемии на фоне ВИЧ-инфекции может быть связано с хроническим системным воспалением, негативно влияющим на гемопоэз в костном мозге. В основе патогенетического механизма лежит действие провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-1-бета и др.), под влиянием которых резко возрастает уровень гепсидина, блокирующего всасывание железа из желудочно-кишечного тракта [5]. Длительное существование воспалительного процесса ведет к формированию железодефицитного гипопролиферативного гемопоэза,

а также снижению продолжительности жизни эритроцитов [13]. Наличие оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированной беременной усиливает хроническое воспаление, может ускорить формирование анемии или усугубить ее течение [5].

У ВИЧ-инфицированных беременных не исключены и другие факторы риска развития железодефицитной анемии, характерные и для пациенток, не инфицированных ВИЧ. В большинстве случаев (до 90 %) у беременных диагностируют анемию, связанную с увеличением потребности в железе или с нарушением обмена железа в организме будущей матери [14]. Осложнять течение анемии могут такие алиментарные факторы, как снижение поступления железа с пищей вследствие несбалансированного питания, нарушение процессов всасывания железа в связи с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, рвота беременных в I триместре, кровотечения при предлежании плаценты [1]. Осложнить течение анемии может гиперводемическая гемодилюция (возрастание объема циркулирующей крови на 30–33 % к концу беременности) [12].

Тромбоцитопении, развивающиеся при ВИЧ-инфекции, могут быть первичными (вследствие прямого поражения ВИЧ клеток гемопоэза — мегакариоцитов и микроокружения) и вторичными, служить маркером прогрессирования заболевания. Вследствие повреждающего действия ВИЧ в костном мозге не только снижается выработка мегакариоцитов — предшественников тромбоцитов, но и нарушается их дифференцировка, снижается функциональная активность, что определяет их ускоренную гибель. Из вторичных тромбоцитопений в первую очередь необходимо выделить группу приобретенных иммунных цитопений. В основе их развития лежат иммунные реакции, реализующиеся в виде сложного многоступенчатого циклического процесса с участием В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов, НК-клеток, макрофагов, цитокинов, которые приводят к образованию различных классов антитромбоцитарных антител. Связывание антител с тромбоцитами вызывает опосредованное рецептором  $Fc\gamma$  ( $Fc\gamma R$ ) разрушение тромбоцитов фагоцитами, а сами антитромбоцитарные антитела ускоряют клиренс элиминации тромбоцитов из циркуляции [15]. Тромбоцитопения может быть индикатором запущенного прогрессирующего заболевания печени, например, хронических вирусных гепатитов, часто протекающих совместно с ВИЧ-инфекцией. Повышенное разрушение тромбоцитов в этом случае помимо аутоиммунного механизма связано с синдромом гиперспленизма и портальной гипертензией, в результате чего разрушаются форменные элементы в гипертрофированной селезенке [16]. Известно также влияние на снижение уровня тромбоцитов некоторых антиретровирусных препаратов. Так, в первые недели приема препаратов из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, которые могут оказывать токсическое действие на костный мозг и печень,

активируется фибринолиз, снижается выработка антиплазмина [17].

Анемии и тромбоцитопении у ВИЧ-инфицированных женщин связаны с увеличением частоты хронической плацентарной недостаточности, преждевременных родов, слабости родовой деятельности, высокой частотой кровотечений в родах и послеродовом периоде, материнской и младенческой смертности [4, 18]. Данные осложнения являются факторами, увеличивающими частоту перинатальной передачи ВИЧ [19]. Таким образом, снижение частоты анемии и тромбоцитопении у ВИЧ-инфицированных беременных может опосредованно влиять на уменьшение случаев перинатальной передачи ВИЧ.

**Цель исследования** — изучить влияние количества РНК ВИЧ и CD4-лимфоцитов на частоту развития анемий и тромбоцитопений у ВИЧ-инфицированных беременных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 303 ВИЧ-инфицированные беременные, у которых беременность завершилась родами в Санкт-Петербурге в 2014–2018 гг. В группе исследования 276 (91,1 %) женщин родили детей без ВИЧ-инфекции, в 27 (8,9 %) случаях была зарегистрирована перинатальная передача ВИЧ ребенку. Все ВИЧ-инфицированные беременные были разделены на четыре группы в зависимости от количества CD4-лимфоцитов: 1-я группа —  $\leq 200$  кл/мкл, 2-я группа — 201–350 кл/мкл, 3-я группа — 351–500 кл/мкл, 4-я группа —  $> 500$  кл/мкл. По количеству РНК ВИЧ беременные были разделены на пять групп: группа А —  $< 40$  копий/мл, группа В — 41–1000 копий/мл, группа С — 1001–10 000 копий/мл, группа D — 10 000–100 000 копий/мл, группа E —  $> 100 000$  копий/мл.

В ходе исследования были проанализированы некоторые социальные, эпидемиологические и клинические характеристики ВИЧ-инфицированных беременных, данные анамнеза, включая длительность инфицирования ВИЧ, схемы и сроки начала АРТ. Всем ВИЧ-инфицированным беременным были выполнены исследования общепринятыми методами: количественное определение РНК ВИЧ и CD4-лимфоцитов в периферической крови, качественное исследование крови на наличие вирусов гепатитов В и С, развернутый общий клинический анализ крови. Все новорожденные от ВИЧ-инфицированных матерей, вошедшие в исследование, были обследованы на наличие ДНК или РНК ВИЧ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Этапы ПЦР-исследования включали отбор плазмы, выделение РНК ВИЧ, обратную транскрипцию ПЦР и детекцию ПЦР-продуктов ферментно-гибридизационным методом и ПЦР в реальном времени. Количественную оценку РНК ВИЧ проводили с применением автоматизированного комплекса Abbott m2000 Real Time System методом ПЦР на обратную транскрипта-

зу (RT-PCR) *in vitro* для определения уровня РНК ВИЧ-1 в диапазоне 20–10 млн копий/мл. Исследование выполняли с помощью тест-систем AbbottRealTime HIV-1. Иммунологическое исследование включало определение количественных показателей клеточного иммунитета: Т-хелперов/индукторов (CD4). В качестве материала использовали сыворотку крови пациентов, полученную стандартным методом. Применяли моноклональные антитела фирмы Berhing в лимфоцитотоксическом тесте (НИН, США). Клинический анализ крови выполняли всем ВИЧ-инфицированным беременным, в том числе определяли количество эритроцитов, лейкоцитов с формулой, тромбоцитов, гематокрит и скорость оседания эритроцитов. Исследование проводили на автоматизированных анализаторах Cell DXN 3700 и SYSMEX 400T. Всем пациенткам определяли маркеры вирусных гепатитов В и С (HBsAg, HBcAg, HBcorAB, HBcAB, HBsAB, HCVAB) методом иммунохемилюминесцентного анализа на автоматическом анализаторе Architect I2000.

Для статистического анализа полученных в процессе исследования клинических данных была использована система STATISTICA for Windows (версия 10) при уровне значимости, соответствующем величине  $p$ , меньшей, чем 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При распределении 303 ВИЧ-инфицированных беременных по группам в зависимости от количества CD4-лимфоцитов было установлено, что менее чем у половины пациенток (140 — 46,2 %), составивших 4-ю группу, к моменту беременности было нормальное количество иммунокомпетентных клеток. В 1-ю группу вошла 31 ВИЧ-инфицированная беременная с тяжелым иммунодефицитом (количество CD4-лимфоцитов  $\leq 200$  кл/мкл), 2-ю группу составили 52 ВИЧ-инфицированные пациентки с выраженным иммунодефицитом (количество CD4-лимфоцитов от 201 до 350 кл/мкл), 3-ю — 80 беременных с умеренным иммунодефицитом (количество CD4-лимфоцитов от 351 до 500 кл/мкл). Подобное соотношение наблюдалось и при распределении женщин по группам в зависимости от количества РНК ВИЧ: группа А ( $< 40$  копий/мл) — 110, группа В (41–1000 копий/мл) — 48, группа С — (1001–10000 копий/мл) — 44, группа D (10 000–100 000 копий/мл) — 45, группа E ( $> 100 000$  копий/мл) — 36 женщин.

Группы с различным уровнем РНК ВИЧ и количеством CD4-лимфоцитов были сопоставимы по возрасту, средний возраст ВИЧ-инфицированных беременных составил  $32,4 \pm 5$  лет. Доля желанных беременностей была выше в группе с отсутствием иммунодефицита (97,1 %,  $n = 136$ ), по мере нарастания тяжести иммунодефицита уменьшалось количество желанных беременностей (80,6 %,  $n = 25$ ) ( $p < 0,01$ ). Группы ВИЧ-инфицированных беременных с различной степенью выраженности иммунодефицита

отличались высокой долей распространения парентерального пути инфицирования ВИЧ (48,4 %,  $n = 18$  в группе с тяжелым иммунодефицитом) ( $p < 0,001$ ) по сравнению с группой беременных без иммунодефицита (25 %,  $n = 35$ ). Пациентки с тяжелым иммунодефицитом реже были привержены наблюдению и АРТ по сравнению с ВИЧ-инфицированными беременными без иммунодефицита ( $p < 0,05$ ). В женскую консультацию обратились 135 ВИЧ-инфицированных беременных без иммунодефицита (96,4 %) и лишь 26 ВИЧ-инфицированных беременных с тяжелым иммунодефицитом (83,9 %). В Центре СПИД встали на учет 134 ВИЧ-инфицированные беременные без иммунодефицита (95,1 %) и 22 — с тяжелым иммунодефицитом (71 %). В группе с тяжелым иммунодефицитом хронический гепатит В был зарегистрирован у 3 пациенток (9,7 %), хронический гепатит С — у 17 (54,8 %); в группе женщин без иммунодефицита хронический гепатит В был зарегистрирован у 7 пациенток (5 %), а хронический гепатит С — у 51 (36,4 %),  $p < 0,001$ . В группе ВИЧ-инфицированных беременных с тяжелым иммунодефицитом было больше потребителей инъекционных наркотиков, чем в группе с нормальными показателями иммунограммы (32,3 и 6,5 % соответственно,  $p < 0,001$ ) (табл. 1).

С увеличением длительности ВИЧ-инфицирования отмечался рост числа женщин, вступивших в беременность с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ в крови на фоне АРТ ( $p < 0,001$ ). В группе с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ у всех женщин беременность была желанной. Самая большая доля нежеланных беременностей была в группе женщин с уровнями РНК ВИЧ

10 001–100 000 копий/мл — 14,6 % ( $n = 16$ ), что достоверно выше, чем в любой другой группе ( $p < 0,001$ ). В группе с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ преобладали женщины с половым путем инфицирования (63,4 %,  $n = 101$ ), а у ВИЧ-инфицированных женщин с парентеральным путем чаще выявляли высокий уровень РНК ВИЧ ( $p < 0,001$ ). Так, парентеральным путем были инфицированы 39,8 % ВИЧ-инфицированных беременных из группы с уровнем РНК ВИЧ >100 000 копий/мл ( $n = 14$ ). С повышением уровня РНК ВИЧ увеличивалась частота отказов от наблюдения при беременности ( $p < 0,001$ ).

В группе с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ в Центре СПИД наблюдались 100 % ( $n = 110$ ) беременных, а в группе с уровнем РНК ВИЧ >100 000 копий/мл — 83,3 % ( $n = 30$ ). Частота коинфекции хронического гепатита С была выше в группе с высоким уровнем РНК ВИЧ (52,8 %,  $n = 19$ ), чем в группе с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ (35,6 %,  $n = 48$ ) ( $p < 0,001$ ). Активные потребители инъекционных наркотиков составили 3 % в группе с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ ( $n = 9$ ), а в группе с РНК ВИЧ более 100 000 копий/мл — 27,8 % ( $n = 10$ ) ( $p < 0,001$ ). Нарушение приверженности АРТ при беременности чаще встречалось в группе с высоким уровнем РНК ВИЧ — 12,8 % (2,8 % в группе с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ,  $p < 0,001$ ) (табл. 2).

Анемию чаще всего диагностировали у беременных 1-й группы (64,5 %,  $n = 20$ ) и в группе Е (63,9 %,  $n = 23$ ), то есть у пациенток с тяжелым иммунодефицитом и уровнем РНК ВИЧ >100 000 копий/мл. Меньшая частота анемии отмечена у беременных без иммунодефицита

**Таблица 1.** Социально-эпидемиологические характеристики групп ВИЧ-инфицированных женщин в зависимости от количества CD4-лимфоцитов,  $n = 303$

Показатель	Группы с различным количеством CD4-лимфоцитов, кл/мкл				p	
	≤200	201–350	351–500	>500		
Доля желанных беременностей, %	80,6	84,5	93,8	97,1	<0,01	
Путь инфицирования ВИЧ, %	половой	41,9	59,6	68,8	73,6	<0,001
	парентеральный	48,4	36,5	28,7	25	<0,001
	нет данных	9,4	3,9	2,5	1,4	
Доля ВИЧ-инфицированных женщин с дородовым наблюдением в Центре СПИД, %	71	73,1	87,5	95,1	<0,05	
Доля ВИЧ-инфицированных женщин с дородовым наблюдением в женских консультациях, %	83,9	78,9	91,3	96,4		
Частота коинфицирования ХГС, %	54,8	50	37,5	36,4	<0,001	
Частота коинфицирования ХГВ, %	10,3	5,6	6,3	5	<0,001	
Доля активных потребителей наркотических веществ при беременности, %	32,3	17,3	11,3	6,5	<0,001	
Сроки старта АРТ, %	до беременности	0,8	33,3	46,8	84,3	<0,001
	при беременности	83,3	47,1	49,4	13,7	<0,001
	без АРТ при беременности	15,9	19,6	3,8	2	<0,001

Примечание. ХГС — хронический гепатит С; ХГВ — хронический гепатит В; АРТ — антиретровирусная терапия.

**Таблица 2.** Социально-эпидемиологические характеристики групп ВИЧ-инфицированных женщин в зависимости от уровня РНК ВИЧ,  $n = 303$ 

Показатель	Группы с различным уровнем РНК ВИЧ, копий/мл					$p$	
	$\leq 40$	41–1000	1001–10 000	10 001–100 000	$> 100 000$		
Доля желанных беременностей, %	100	96,8	86,4	91,5	90,2	$< 0,001$	
Путь инфицирования ВИЧ, %	половой	63,4	61,8	54,5	53,9	48,2	$< 0,001$
	парентеральный	26,1	29,8	33,3	34,1	39,8	$< 0,001$
	нет данных	10,5	8,4	12,2	12	12	
Доля ВИЧ-инфицированных женщин с дородовым наблюдением в Центре СПИД, %	100	97,9	79,6	64,6	83,3	$< 0,001$	
Доля ВИЧ-инфицированных женщин с дородовым наблюдением в женских консультациях, %	100	97,9	86,4	70,8	94,4		
Частота коинфицирования ХГС, %	35,6	43,5	38,6	46,2	52,8	$< 0,001$	
Частота коинфицирования ХГВ, %	5,1	4,3	4,5	7,7	8,3		
Доля активных потребителей наркотических веществ при беременности, %	3	5,3	10,9	23,1	27,8	$< 0,001$	
Сроки старта АРТ, %	до беременности	99,3	53,8	4,5	0	0	$< 0,001$
	при беременности	0,7	46,2	79,5	86,9	83,3	$< 0,001$
	без АРТ при беременности	0	0	16	13,1	16,7	$< 0,001$

Примечание. ХГС — хронический гепатит С; ХГВ — хронический гепатит В; АРТ — антиретровирусная терапия.

**Таблица 3.** Частота выявления анемий и тромбоцитопений в группах беременных с различным количеством CD4-лимфоцитов и уровнями РНК ВИЧ,  $n = 303$ 

Группа	Группа (количество CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ в группах), $n$	Анемия, абс. (%)	Тромбоцитопения, абс. (%)
ВИЧ-инфицированные беременные с различным исходным количеством CD4-лимфоцитов, $n = 303$	1-я (CD4 $\leq 200$ кл/мкл), $n = 31$	20 (64,5)*	13 (41,9)*
	2-я (CD4 = 201–350 кл/мкл), $n = 52$	26 (50)	11 (21,2)
	3-я (CD4 = 351–500 кл/мкл), $n = 80$	42 (52,5)	21 (26,3)
	4-я (CD4 $> 500$ кл/мкл), $n = 140$	61 (43,6)	39 (27,9)
ВИЧ-инфицированные беременные с различным исходным уровнем РНК ВИЧ, $n = 303$	A (РНК ВИЧ $\leq 40$ копий/мл), $n = 110$	38 (34,6)**	38 (34,6)**
	B (РНК ВИЧ = 40–1000 копий/мл), $n = 48$	27 (56,3)	9 (18,8)
	C (РНК ВИЧ = 1001–10 000 копий/мл), $n = 44$	28 (63,4)	13 (29,6)
	D (РНК ВИЧ = 10 001–100 000 копий/мл), $n = 45$	33 (50,8)	15 (23,1)
	E (РНК ВИЧ $> 100 000$ копий/мл), $n = 36$	23 (63,9)	9 (25)

Примечание. ХГС — хронический гепатит С; ХГВ — хронический гепатит В; АРТ — антиретровирусная терапия.

\* $p < 0,01$  между 1-й и 2, 3, 4-й группами, \*\* $p < 0,01$  между группой А и группами В, С, D, E.

и с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ — 4-я группа и группа А (43,6 %,  $n = 61$  и 34,6 %,  $n = 38$  соответственно) ( $p < 0,01$ ) в сравнении с 1-й группой и группой Е.

Тромбоцитопения чаще встречалась в группе с тяжелым иммунодефицитом — 41,9 % ( $n = 13$ ) ( $p < 0,01$  по сравнению со 2, 3, 4-й группами) и у ВИЧ-инфицированных беременных с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ — 34,6 % ( $n = 38$ ) ( $p < 0,01$  по сравнению с группами В, С, D, E). В табл. 3 представлена частота гематологических

нарушений в группах ВИЧ-инфицированных беременных с различными уровнями РНК ВИЧ и количеством CD4-лимфоцитов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что частота развития анемий в группах ВИЧ-инфицированных беременных с нормальным количеством CD4-лимфоцитов

(43,6 %) и неопределяемым уровнем РНК ВИЧ (34,6 %) была сопоставима с частотой выявления данной патологии у беременных в Санкт-Петербурге (47–51 %) и РФ (32 %) [1, 20]. Полученные нами данные не согласуются с результатами некоторых исследований других авторов, которые указывают на значительно большую частоту анемии у ВИЧ-инфицированных беременных по сравнению с ВИЧ-серонегативными [11, 21, 22]. Данные исследования проводили на Африканском континенте, где, в отличие от РФ, у основной доли людей был другой генотип ВИЧ, низкий уровень жизни, снижена доступность медицинской помощи, в том числе и при беременности.

Установлена прямая корреляционная зависимость между количеством РНК ВИЧ в крови беременных и частотой развития анемии: при неопределяемой вирусной нагрузке анемию диагностировали у каждой третьей беременной (34,6 %,  $n = 38$ ), а при уровне РНК ВИЧ  $>100\ 000$  копий/мл — в 2 раза чаще (63,9 %,  $n = 23$ ,  $p < 0,01$ ). Обнаружена обратная корреляционная зависимость между частотой выявления анемий в группах беременных в зависимости от количества CD4-лимфоцитов (от 64,5 % у пациенток с количеством CD4-лимфоцитов  $\leq 200$  кл/мкл до 43,6 % у пациенток с количеством CD4-лимфоцитов  $>500$  кл/мкл,  $p < 0,01$ ). Полученные результаты доказывают связь анемии беременных с прогрессированием ВИЧ-инфекции. Аналогичными были наблюдения ряда исследователей за течением беременности у ВИЧ-инфицированных женщин, которые отметили, что высокий уровень РНК ВИЧ и тяжелый иммунодефицит (количество CD4-лимфоцитов  $<200$  кл/мкл) являются факторами риска развития анемии при беременности [11, 23].

В нашем исследовании тромбоцитопению достоверно чаще регистрировали в группе беременных с уровнем CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл (тяжелый иммунодефицит), чем в группах без иммунодефицита ( $p < 0,01$ ). Таким образом, тромбоцитопения у ВИЧ-положительных пациентов служит маркером прогрессирования заболевания на фоне отсутствия АРТ: каждая вторая пациентка с тромбоцитопенией (48 %), нуждавшаяся в специфическом лечении, начала его только при беременности.

Каждая вторая пациентка с тромбоцитопенией, включенная в исследование, была коинфицирована вирусом гепатита С (51,1 %), при этом значимое снижение уровня тромбоцитов отмечено у беременных с сопутствующим течением хронического гепатита С в фазе прогрессирования. Уменьшение количества тромбоцитов может быть обусловлено синдромом гиперспленизма, развившегося на фоне портальной гипертензии из-за длительно текущего патологического процесса в гепатобилиарной системе [16]. Вторичная тромбоцитопения, возникающая на фоне АРТ, обусловлена сниженной выработкой тромбоцитов и ускоренной их деструкцией. Негативное влияние оказывают некоторые антиретровирусные препараты из групп нуклеозидных ингибиторов

обратной транскриптазы (зидовудин, ламивудин, фосфазид), которые нередко подавляют мегакариоцитарный росток красного костного мозга и снижают выработку тромбоцитов [24, 25]. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования О.А. Adesina, который наблюдал увеличение частоты тромбоцитопении у ВИЧ-положительных беременных с уровнем CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл. Авторы связывают это с дерегуляторным действием ВИЧ на функцию гемопозитических клеток-предшественников [26]. Снизить частоту тромбоцитопении у ВИЧ-инфицированных пациенток позволяют своевременное назначение АРТ, включающей препараты с наименее выраженным токсическим действием на костный мозг, а также своевременная терапия хронического гепатита С на этапе планирования беременности [7–10, 26].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВИЧ-инфицированные беременные с коинфекцией хроническими вирусными гепатитами, с низкой приверженностью наблюдению и лечению, не получающих АРТ, употребляющие наркотические вещества, составляют группу риска развития анемий и тромбоцитопений при беременности. В исследовании была установлена прямая корреляционная зависимость между частотой развития анемий и тромбоцитопений у ВИЧ-инфицированных беременных и маркерами прогрессирования ВИЧ-инфекции: тяжелый иммунодефицит ( $p < 0,01$ ) и высокий уровень РНК ВИЧ (более 100 000 копий/мл) в периферической крови ( $p < 0,01$ ). Назначение АРТ женщинам репродуктивного возраста, планирующим или не исключающим наступление беременности (не применяющим эффективную контрацепцию), является профилактикой анемии и тромбоцитопении у ВИЧ-инфицированных беременных. При выборе антиретровирусных препаратов, входящих в схему АРТ, следует отдавать предпочтение препаратам с минимальным токсическим влиянием на костный мозг. Снижение частоты развития анемий у ВИЧ-инфицированных беременных опосредованно уменьшит частоту связанных с ней акушерских осложнений (угрожающие преждевременные и преждевременные роды), а также перинатальной передачи ВИЧ.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Исследование выполнено без использования спонсорских средств и финансового обеспечения.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Короткова Н.А., Прилепская В.Н. Анемия беременных. Принципы современной терапии // Медицинский совет. 2015. № 20. С. 58–63.
2. Phillips U.K., Rosenberg M.G., Dobroszycki J. et al. Pregnancy in women with perinatally acquired HIV-infection: outcomes and challenges // *AIDS Care*. 2011. Vol. 23. No. 9. P. 1076–1082. DOI: 10.1080/09540121.2011.554643
3. Хайретдинов Р.К., Давыдкин И.Л., Куртов И.В. и др. Тромбоцитопения при ВИЧ-инфекции // Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2010. № 3. С. 129–132.
4. Костерина А.В. Диагностика и лечение анемического и тромбоцитопенического синдромов у беременных // Практическая медицина. 2017. № 8 (109). С. 81–84.
5. Горыня Л.А., Мазуров В.И., Мусатов В.Б. Анемия у ВИЧ-инфицированных пациентов. Патогенез и современная терапевтическая тактика // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2014. № 2. С. 54–65.
6. Кравченко Е.Н., Яковлева О.А., Куклина О.А. Акушерские и перинатальные исходы преждевременных родов у ВИЧ-инфицированных женщин // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2019. Т. 11. № 3. С. 16–22.
7. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция: Профилактика перинатальной передачи вируса иммунодефицита человека / Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. МЗ РФ, 2017. [дата обращения 22.02.2022]. Доступ по ссылке: <http://rushiv.ru/wp-content/uploads/2019/03/ppmr-kr411.pdf>
8. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: Recommendations for a public health approach. 2<sup>nd</sup> ed. Geneva: World Health Organization, 2016. [дата обращения 22.02.2022]. Доступ по ссылке: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf)
9. European AIDS Clinical Society (EACS). European guidelines for treatment of HIV-positive adults in Europe. Edition 10.0. [дата обращения 22.02.2022]. Доступ по ссылке: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>
10. Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women with HIV infection and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. [дата обращения 22.01.2022]. Доступ по ссылке: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>
11. Nandlal V., Moodley D., Grobler A. et al. Anaemia in pregnancy is associated with advanced HIV disease // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. No. 9. P. e106103. DOI: 10.1371/journal.pone.0106103
12. Кругова Л.В., Вартанов В.Я., Хуторская Н.Н. и др. Коррекция анемии у ВИЧ-инфицированных беременных, получающих антиретровирусные препараты // Анестезиология и реаниматология. 2012. № 6. С. 17–21.
13. Хасанова Г.Р., Мустафин И.Г. Анемия хронического заболевания у больных ВИЧ-инфекцией: клинико-лабораторная характеристика // Казанский медицинский журнал. 2014. Т. 95. № 5. С. 769–775. DOI: 10.17816/KMJ2233
14. Геворкян М.А., Кузнецова Е.М. Анемия беременных: патогенез и принципы терапии // ПМЖ. Мать и дитя. 2011. № 20. С. 1265.
15. Verhofstede C., Demecheleer E., De Cabooter N. et al. Diversity of the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) env sequence after vertical transmission in mother-child pairs infected with HIV-1 subtype A // *J. Virol.* 2003. Vol. 77. No. 5. P. 3050–3057. DOI: 10.1128/jvi.77.5.3050-3057.2003
16. Бакулин И.Г., Шарабанов А.С., Моляренко Е.В., Яковлева Е.В. Тромбоцитопении у больных хроническим гепатитом С // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 5. С. 52–60.
17. Omoregie R., Adeghe J.E., Ogefere H.O. et al. Haemorrhagic and fibrinolytic activity in Nigerian HIV infected patients // *Afr. Health Sci.* 2008. Vol. 8. No. 4. P. 217–219.
18. Вартанов В.Я., Кругова Л.В., Шифман Е.М. Нарушения гемостаза у ВИЧ-инфицированных беременных на фоне химиопрофилактики антиретровирусными препаратами и пути их коррекции // Анестезиология и реаниматология. 2012. № 6. С. 13–17.
19. Женщина, ребенок и ВИЧ / под ред. Н.А. Белякова, А.Г. Рахмановой, Н.Ю. Рахманиной. СПб.: Балтийский образовательный центр, 2012.
20. Айрапетян М.С., Авалян В.А., Татарова Н.А. Железодфицитная анемия как фактор риска преждевременных родов // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 32. С. 8–10. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-32-8-10
21. Methazia J., Ngamasana E.L., Utembe W. et al. An investigation of maternal anaemia among HIV infected pregnant women on antiretroviral treatment in Johannesburg, South Africa // *Pan. Afr. Med. J.* 2020. Vol. 37. P. 93. DOI:10.11604/pamj.2020.37.93.22244
22. Ohihoin A.G., Musa J., Sagay A.S. et al. Prevalence and determinants of anaemia among HIV positive pregnant women attending ante-natal clinic at the Jos University Teaching Hospital, Jos, North-central Nigeria // *Br. J. Med. Med. Res.* 2014. Vol. 4. No. 34. P. 5348–5356. [дата обращения 22.01.2022]. Доступ по ссылке: <https://journaljamr.com/index.php/JAMMR/article/view/15267/28215>
23. Delicio A.M., Lajos G.J., Amaral E. et al. Adverse effects of antiretroviral therapy in pregnant women infected with HIV in Brazil from 2000 to 2015: a cohort study // *BMC Infect Dis.* 2018. Vol. 18. No. 1. P. 485. DOI: 10.1186/s12879-018-3397-x
24. Шифман Е.М., Ройтман Е.В., Кругова Л.В. и др. Гематологические изменения у ВИЧ-инфицированных беременных на фоне химиопрофилактики антиретровирусными препаратами // Акушерство и гинекология. 2012. № 4/2. С. 39–46.
25. Swindells S., Zheng J., Gendelman H.E. HIV-associated dementia: new insights into disease pathogenesis and therapeutic interventions // *AIDS Patient Care STDS.* 1999. Vol. 13. No. 3. P. 153–163. DOI: 10.1089/apc.1999.13.153
26. Adesina O.A., Fasola F., Adekanbi O. et al. Burden of cytopaenias among HIV positive pregnant women at the university college hospital, Ibadan // *Ann. Ib. Postgrad. Med.* 2018. Vol. 16. No. 2. P. 99–108.

## REFERENCES

1. Korotkova NA, Prilepskaya VN. Anemiya beremennyh. Principy sovremennoj terapii. *Medical Council*. 2015;(20):58–63. (In Russ.)
2. Phillips UK, Rosenberg MG, Dobroszycki J, et al. Pregnancy in women with perinatally acquired HIV-infection: outcomes and challenges. *AIDS Care*. 2011;23(9):1076–1082. DOI: 10.1080/09540121.2011.554643
3. Chairetdinov RK, Davydkin IL, Kurtov IV, et al. Thrombocytopenia in HIV-infection. *Vestnik RUDN. Seriya: Meditsina*. 2010;(3):129–132. (In Russ.)
4. Kosterina AV. Some issues of diagnostics and treatment of anemia and thrombocytopenia in pregnancy. *Practical medicine*. 2017;8(109):81–84. (In Russ.)
5. Gorynya LA, Mazurov VI, Musatov VB. Anemia in patients with HIV and AIDS. Pathogenesis and modern therapeutic strategy. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2014;(2):54–65. (In Russ.)
6. Kravchenko EN, Yakovleva OA, Kuklina LV. Obstetric and perinatal outcomes of preterm labor in women living with HIV. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2019;11(3):16–22. (In Russ.). DOI: 10.22328/2077-9828-2019-11-3-16-22
7. Klinicheskie rekomendatsii. VICH-infektsiya: Profilaktika perinatal'noy peredachi virusa immunodefitsita cheloveka / Natsional'naya assotsiatsiya spetsialistov po profilaktike, diagnostike i lecheniyu VICH-infektsii. MZ RF, 2017. (In Russ.). [cited 2022 Jan 22]. Available from: <http://rushiv.ru/wp-content/uploads/2019/03/ppmr-kr411.pdf>
8. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: Recommendations for a public health approach. 2<sup>nd</sup> ed. Geneva: World Health Organization; 2016. [cited 2022 Jan 22]. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf)
9. European AIDS Clinical Society (EACS). European guidelines for treatment of HIV-positive adults in Europe. Edition 10.0. [cited 2022 Jan 22]. Available from: [http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines.html](http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html)
10. Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women with HIV infection and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. [cited 2022 Jan 22]. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>
11. Nandlal V, Moodley D, Grobler A, et al. Anaemia in pregnancy is associated with advanced HIV disease. *PLoS One*. 2014;9(9):e106103. DOI: 10.1371/journal.pone.0106103
12. Krugova LV, Vartanov VYa, Hutorskaya NN, et al. Anaemia correction in HIV positive pregnant women receiving antiretroviral therapy. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2012;(6):17–21. (In Russ.)
13. Hasanova GR, Mustafin IG. Anemia of chronic disease in patients with HIV infection: clinical and laboratory characteristics. *Kazan medical journal*. 2014;95(5):769–775. DOI: 10.17816/KMJ2233. (In Russ.)
14. Gevorkyan MA, Kuznecova EM. Anemiya beremennyh: patogenez i principy terapii. *RMZH. Mat' i ditya*. 2011;(20):1265. (In Russ.)
15. Verhofstede C, Demecheleer E, De Cabooter N, et al. Diversity of the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) env sequence after vertical transmission in mother-child pairs infected with HIV-1 subtype A. *J Virol*. 2003;77(5):3050–3057. DOI: 10.1128/jvi.77.5.3050-3057.2003
16. Bakulin IG, Sharabanov AS, Molyarenko EV, Yakovleva EV. Trombocitopenii u bol'nyh hronicheskim gepatitom C. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2010;(5):52–60. (In Russ.)
17. Omoregie R, Adeghe JE, Ogefere HO, et al. Haemorrhagic and fibrinolytic activity in Nigerian HIV infected patients. *Afr Health Sci*. 2008;8(4):217–219.
18. Vartanov VYa, Krugova LV, Shifman NM. Haemostasis disturbances and ways of its correction in HIV – positive pregnant women receiving antiretroviral therapy. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2012;(6):13–17. (In Russ.)
19. Zhenshchina, rebenok i VICH. Ed. N.A. Belyakov, A.G. Rahmanova, N.Yu. Rahmanina. Saint Petersburg: Baltiyskiy obrazovatel'nyy tsentr; 2012. (In Russ.)
20. Ayrapetyan MS, Avalyan VA, Tatarova NA. Iron-deficiency anemia as a risk factor of premature birth. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019;15(32):8–10 (In Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-32-8-10
21. Methazia J, Ngamasana EL, Utembe W, et al. An investigation of maternal anaemia among HIV infected pregnant women on antiretroviral treatment in Johannesburg, South Africa. *Pan Afr Med J*. 2020;37:93. DOI: 10.11604/pamj.2020.37.93.22244
22. Ohihoin AG, Musa J, Sagay AS, et al. Prevalence and determinants of anaemia among HIV positive pregnant women attending antenatal clinic at the Jos University Teaching Hospital, Jos, North-central Nigeria. *Br J of Med Med Res*. 2014;4(34):5348–5356. cited 2022 Jan 22]. Available from: <https://journaljamr.com/index.php/JAMMR/article/view/15267/28215>
23. Delicio AM, Lajos GJ, Amaral E, et al. Adverse effects of antiretroviral therapy in pregnant women infected with HIV in Brazil from 2000 to 2015: a cohort study. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):485. DOI: 10.1186/s12879-018-3397-x
24. Shifman EM, Roitman EV, Krugova LV, et al. Hematological changes in HIV-infected pregnant women during chemoprevention with antiretroviral agents. *Obstetrics and Gynecology*. 2012;(4/2):39–46. (In Russ.)
25. Swindells S, Zheng J, Gendelman HE. HIV-associated dementia: new insights into disease pathogenesis and therapeutic interventions. *AIDS Patient Care STDS*. 1999;13(3):153–163. DOI: 10.1089/apc.1999.13.153
26. Adesina OA, Fasola F, Adekanbi O, et al. Burden of cytopaenias among HIV positive pregnant women at the university college hospital, Ibadan. *Ann Ib Postgrad Med*. 2018;16(2):99–108.

## ОБ АВТОРАХ

**\* Ольга Леонидовна Мозалева;**

адрес: Россия, 190103, Санкт-Петербург,  
наб. Обводного канала, д. 179;  
e-mail: mozaleva.o@yandex.ru

**Анна Валентиновна Самарина, д-р мед. наук, доцент;**

e-mail: avsamarina@mail.ru

**Вадим Владимирович Рассохин, д-р мед. наук, доцент;**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1159-0101>;  
e-mail: ras-doc@mail.ru

## AUTHORS INFO

**\* Olga L. Mozaleva, MD;**

address: 179 Obvodny Canal Emb.,  
Saint Petersburg, 190103, Russia;  
e-mail: mozaleva.o@yandex.ru

**Anna V. Samarina, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor;**

e-mail: avsamarina@mail.ru

**Vadim V. Rassokhin, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor;**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1159-0101>;  
e-mail: ras-doc@mail.ru

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author