Аннотация

На диссертационную работу Бугубаевой Махабат Миталиповны на тему: «Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку и формирование здоровья детей, рожденных от инфицированных женщин» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности «педиатрия» - 14.01.08.

Актуальность темы исследования. Проблема ВИЧ – инфекции долгое время останется актуальной для нашего общества, а значимость ее будет возрастать в ближайшие годы, так как распространена эта болезнь повсеместно и официально зарегистрирована во всех странах мира и растёт в геометрической прогрессии. Статистика заболеваемости ВИЧ в мире констатирует – людей с вирусом иммунодефицита сегодня насчитывается около 60 млн. человек, из них умерло 25 млн. Число детей, вовлеченных в эпидемию ВИЧ-инфекции на планете, неуклонно увеличивается. Около 400 000 детей рождены с перинатальной ВИЧ – инфекцией, т.е. инфицированы во время беременности, родов и при грудном вскармливании.

Каждую минуту в мире становиться больше на одну ВИЧ-инфицированную молодую женщину. По целому ряду причин, - биологических и социальных, - женщины в развивающихся странах подвержены более высокому риску ВИЧ-инфицирования, чем их партнеры-мужчины (Латышева, И. Б., 2014). 2,1 млн. детей, живущих с ВИЧ в возрасте младше 15 лет, были заражены внутриутробно, при рождении, либо при кормлении грудным молоком (Lindegren, M.L., 2000). Клиническое течение ВИЧ-инфекции у детей, по всей видимости, во многом связано с путем инфицирования. ВИЧ-инфекция у детей с перинатальным инфицированием протекает более стремительно и тяжело, чем у детей, заразившихся парентерально, прогрессирует быстрее, чем у взрослых, отличается более выраженной клинической картиной, с тяжелыми вторичными инфекциями, неврологическими расстройствами, гепатитами (Фомин Ю.А., 2008; Хоффман К., Рокштро Ю.К, 2010; Садовникова В.Н., 2010). Инфицирование в первом триместре беременности, может приводить даже к гибели плода Лобзин Ю.В., 2010).

Количество впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции в Кыргызской Республике (КР) ежегодно увеличивается. По официальным данным Республиканского центра СПИД (РЦ СПИД) на 01.10.2018г. кумулятивное число ВИЧ-инфицированных лиц среди граждан КР составило 8137 человек. Случаи ВИЧ-инфекции выявлены во всех регионах страны, но наибольшее количество зарегистрированы в г. Бишкек (1402 (15,6%)), г.Ош (1085 (14,1%)), Ошской (1441 (18,3%)), Чуйской (2486 (30,6%)) и Джалал-Абадской (978 (12,1%)) областях. Среди ВИЧ-инфицированных лиц 65,0% мужчин и 35,0% женщин, при этом 64,0 % зараженных – это молодые люди в возрасте от 20 – 40 лет. Около 90,0% зараженных ВИЧ-инфицрованных женщин находяться в детородном возрасте, что влечет за собой проблему

растпространения вируса от матери ребенку во время беременности, родов и во время грудного вскармливания.

Согласно оценкам ЮНЭЙДС 2018 года, человечество продолжает приближаться к поставленной цели искоренения эпидемии ВИЧ путём профилактики передачи ВИЧ-инфекции, ее лечения и предотвращения смертности вследствие СПИДа. За последние годы наметились некоторые позитивные тенденции в эпидемиологических показателях, но о прекращении глобальной эпидемии ВИЧ-инфекции говорить преждевременно.

Вертикальная передача ВИЧ означает передачу инфекции от ВИЧ-позитивной женщины ее ребенку во время беременности, родов или при грудном вскармливании. При отсутствии профилактических мероприятий риск передачи ВИЧ от матери к ребенку соответствует 15-25% в развитых странах, и 25-45% - в развивающихся странах. Профилактика вертикального пути передачи ВИЧ-инфекции - это комплекс мер дляпрофилактики передачи ВИЧ от инфицированной женщины плоду или ребенку во время беременности, родов или при грудном вскармливании. Как свидетельствует зарубежный опыт, при правильном соблюдении всех указанных мероприятий риск передачи ВИЧ от матери к ребенку составляет не более 1-2% при искусственном вскармливании (ЮНИСЕФ, 2008, Познякова, Е. А., 2011) и 5% при грудном вскармливании (Приказ МЗ КР №903, 2017).

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала данные о том, что даже при полном отсутствии медицинского наблюдения, профилактики и социальной поддержки риск передачи ВИЧ от матери к младенцу при искусственном вскармливании составляет 15,0-30,0%, а при грудном вскармливании повышается до 20,0-45,0% (Коннов, Д. С., 2011).

ВОЗ рекомендует ряд вариантов предотвращения передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку, которые включают предоставление АРВТ матерям во время беременности, родов и после родов или предложение пожизненного лечения для ВИЧ-позитивных женщин репродуктивного возраста (Вариант В +) независимо от иммунологических, вирусологических и клинических показаний у них.

За последние годы отмечается рост количества родов среди ВИЧ-инфицированных беременных, которая значительно повышает значение полноценной профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку. В начале 2014 года число ВИЧ-инфицированных беременных по КР составило 631, тогда как количество зарегистрированных беременностей среди ВИЧ-инфицированных женщин на 01.05.2018г. достигло 1186 (в том числе абортов (10,0%)), что свидетельствует увеличению их числа в 2 раза в течение последних 4х лет. Из общего количество выявленных (1186) ВИЧ-инфицированных женщин беременности завершились родами у 993 (в том числе 17 двойни). Повторные роды были у 146 женщин. Роды у ВИЧ-инфицированных беременных были как естественными 583 (58,7%), так и через кесарево сечение 410 (41,3%). Антиретровирусную профилактику во

время беременности получили 87,5% (869) ВИЧ-инфицированных беременных и их новорожденные дети с перинатальным контактом по ВИЧ.

Главной задачей для ВИЧ-позитивной беременной женщины является рождение ребенка без ВИЧ. Инфицирование ВИЧ матери не означает инфицирование или заболевание ребенка. Количество детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей на 01.05.18г. в КР составило 1010. Вертикальное заражение ВИЧ произошла у 42 (4,3%) детей, сняты с диспансерного наблюдения с отрицательным ВИЧ статусом 603 (59,7%), находились на наблюдении – 279 (27,4%), умерли до обследования 65 (6,4%) и родились мертвыми – 21 (2,2%).

Большинство ВИЧ контактных детей остаются здоровыми, но перинатальный контакт может существенно повлиять на дальнейшее развитие ребенка после его рождения, проявляясь различными нарушениями в той или иной системе, таких как иммунная система, нервно-рефлекторная и др. Поэтому ВИЧ-отрицательные дети, рожденные от ВИЧ-позитивных матерей, требуют наблюдения и коррекции иммунитета.

Еще во внутриутробном периоде на плод действуют негативные факторы. С одной стороны, это изменения в плаценте, проявляющиеся в дистрофических процессах, явлениях плацентита, в итоге приводящие к хронической плацентарной недостаточности и изменению проницаемости плацентарного барьера, что ведет к нарушению питания плода и повышению риска его инфицирования, особенно если женщина не получает АРВТ. С другой стороны, АРВТ также может приводить к нежелательным эффектам, выражающимся в угнетении иммунитета, хотя следует подчеркнуть, что польза терапии намного превышает ее возможный вред. В ходе ряда исследований было выявлено, что длительное воздействие патогенного фактора (в данном случае ВИЧ-инфекции) на гипофиз плода приводит к истощению функциональной активности адренокортикоцитов и, как следствие, к морфологическим и функциональным изменениям надпочечников (Шерстюк С. А., 2012).

Сразу после рождения признаки инфекции чаще всего не проявляются, однако ВИЧ-экспонированные дети, даже те, которые в дальнейшем не реализуют ВИЧ-инфекцию, значительно отличаются от своих сверстников. В неонатальном периоде ребенок, рожденный от ВИЧ-серопозитивной матери, медленнее теряет массу тела в период ее физиологической убыли, но и медленнее ее восстанавливает. При сочетании таких негативных факторов, как ВИЧ-инфекция и наркомания, во много раз возрастает частота встречаемости врожденных пороков развития. Наиболее частыми патологиями плода являются хроническая внутриутробная гипоксия (чаще выявляется у ВИЧ-инфицированных, употребляющих наркотические вещества), низкая масса тела, антенатальная гибель. Также в 2,5 раза чаще, чем у детей здоровых женщин, выявляется задержка внутриутробного развития, перинатальное поражение центральной нервной системы (Трумова Ж. З., 2010).

Наиболее значительные изменения наблюдаются в системе иммунитета. Имеется дисбаланс как в гуморальном, так и в клеточном звене. Установлено, что у таких детей снижен синтез Ig G и Ig A, но повышена продукция Ig M. Иммунный ответ характеризуется избыточной несбалансированной клональной экспансией CD4+ лимфоцитов, нарушением кооперации между Т- и В-лимфоцитами. Также наблюдается изменение вакцинального ответа, которое может выражаться в гиперактивной реакции на первичную иммунизацию. Глобально можно сказать, что происходит угнетение иммунитета, следовательно, у таких детей чаще возникают вирусные, пиогенные инфекции (омфалиты, гнойные конъюнктивиты и др.), пневмонии, отмечается более тяжелое течение заболеваний и развитие осложнений (Анищенко Е. В., 2013).

Несмотря на характер распространения ВИЧ, система оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным детям, созданная в Кыргызской Республике, в целом продемонстрировала достаточно высокую эффективность. По данным Министерства Здравоохранения Кыргызской Республики (МЗ КР) в результате предпринимаемых усилий и существенного снижения уровня передачи ВИЧ от матери ребенку темпы количественного прироста детей с ВИЧ инфекцией значительно снизились. Втечение последних лет значительно расширяются услуги по профилактике вертикальной передачи ВИЧ детям раннего возраста с целью достижения поставленной цели — снижения уровня передачи менее 3% ежегодно. Уровень вертикальной передачи ВИЧ в По КР в 2013 году было 5,1%, а в 2017 году снизилось до 0,9%. Применение антиретровирусных (АРВ) препаратов для профилактики ВИЧ трансмиссии во время беременности и родов в 2007-2008 годах выросло с 23% до 63% , а 2017 году достигло до 98,3%. Однако, одной из основных проблем организации профилактики вертикальной передачи ВИЧ в регионах является недостаточное взаимодействие между службой охраны материнства и детства и центрами по профилактике и борьбы со СПИД.

Кыргызская Республика взяла на себя обязательство по сокращению распространения ВИЧ-инфекции и признает, что для этого необходимо сосредоточить усилия на работе с ключевыми группами населения, а также решать имеющееся проблемы и устранять препятствия, чтобы предотвратить рождение младенцев с ВИЧ-инфекцией. Расширение программ по профилактике ВИЧ инфекции у младенцев, особенно в последние 5 лет, является одним из достижений, отмечаемых в области сектора здравоохранения. Это достигнуто благодаря интеграции услуг по профилактике ВИЧ инфекции в общие перинатальные услуги особенно уязвимым женщинам и детям, внедрению новых инновационных технологий, улучшающих доступ к современным принципам профилактики и лечения ВИЧ инфекции, и в данном случае благодаря гранту Российской Федерации и координации ЮНЭЙДС.

На сегодняшний день достаточно хорошо изучены особенности течения перинатальной ВИЧ-инфекции у детей, тогда как проблемы формирования здоровья ВИЧ-отрицательных, детей рожденных от инфицированных женщин в нашей стране остается недостаточно изученной проблемой педиатрии и детской инфекции. Существуют множество клинических протоколов МЗ КР по ППМР, которые периодически обновляются, но сих пор недостаточно разработана последующая медико-социальная реабилитация, схемы наблюдения и профилактики, учитывающие индивидуальные особенности формирования здоровья для улучшения качества жизни детей с перинатальным контактом по ВИЧ. Кроме этого, необходимо изучить проблемы профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку с момента внедрения методов ППМР в КР, так как основные ее положения менялись с 2005 года по 2017 года с появлением новых клинических протоколов, которые периодически оптимизировались, при этом соблюдение всего объема профилактических мероприятий в дальнейшем непосредственно влияют на здоровье будущего ребенка.

Поэтому **целью** исследования явилась: Изучить проблемы профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку (ППМР) и провести анализ формирования здоровья детей, рожденных от инфицированных женщин для оптимизации принципов наблюдения и профилактики**.**

Задачи:

1. Вывить современные эпидемиологические тенденции, изучить особенности репродуктивного здоровья ВИЧ-инфицированных женщин и составить медико-социальный портрет беременных с ВИЧ-инфекцией в Ошской области.
2. Оценить эффективность медицинских услуг медицинских по планированию семьи у ВИЧ-инфицированных женщин и оценить организацию комплекса перинатальной профилактики ВИЧ в Ошской области.
3. Исследовать влияние социальных факторов (семейный статус, ее возраст, образование, занятость, наркотическая зависимость) на качество профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку (ППМР).
4. Изучить влияние беременностей на клинико-иммунологическое течение ВИЧ-инфекции у женщин, а также оценить влияние клинико-иммунологического состояния ВИЧ – инфицированных беременных и других факторов на вероятность вертикальной ВИЧ трансмиссии.
5. Изучить и сравнить эффективность химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ по схемам монотерапии, высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) и вариант В+ в зависимости от объема профилактических мероприятий.
6. Усовершенствовать (оптимизировать) программу диагностических и лечебных мероприятий при перинатальной ВИЧ-инфекции.
7. Изучить формирования здоровья детей до снятия с диспансерного наблюдения (18 месяцев) в зависимости от варианта ВИЧ статуса ребенка.

8. Проанализировать динамику показателей ПЦР ДНК, ПЦР РНК и ИФА в сыворотке крови у детей, рожденных от ВИЧ-позитивных матерей.

9. Разработать методику последующей медико-социальной реабилитации, схемы наблюдения и профилактики детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей на основе клинических и иммунологических характеристик в зависимости от варианта ВИЧ статуса ребенка и объема комплекса ППМР.

Материалы и методы исследования:

❖ В работе будут использованы официальные статистические данные регистрации случаев ВИЧ-инфекции Республиканского центра «СПИД» и Ошского областного центра профилактики и борьбы со СПИДом (форма №4а) за 1996-2024гг.

❖ Официальные ежегодные отчеты об исследовании ИФА и ИБ ВИЧ-инфекции (форма № 4) по республике и Ошской области за 2001-2024год.

❖ Карты эпидемиологического обследования очага ВИЧ-инфекции за 2001-2024гг.

❖ Карты диспансерного наблюдения ВИЧ-инфицированных женщин и детей с перинатальной ВИЧ – инфекцией за 2001-2024г. и амбулаторные карты ВИЧ контактных детей по местожительству.

❖ Журналы учета лабораторных результатов исследования на ВИЧ, за 2001-2024г.

❖ Результаты социологического исследования молодежи, беременных, ВИЧ-инфицированных женщин и матерей ВИЧ-инфицированных детей по различным аспектам ВИЧ-инфекции (2015-2024 гг.)

❖ Результаты исследований иммунно-лабораторных показателей, а также ПЦР диагностики ВИЧ-инфицированных беременных и их детей (ПЦР ДНК и РНК) за 2001-2024годы.

❖ Отчетные данные внедрения и реализации профилактических программ по ВИЧ-инфекции среди работников коммерческого Ошской области за 2010-2024гг..

❖ Результаты анкетирования ВИЧ-инфицированных беременных от 2018-2024гг. по специально разработанной анкете.

❖ Официальные статистические отчеты по численности населения, медико-демографические показатели здоровья населения Кыргызской Республики и областей.

В научных исследованиях будет использованы следующие методы:

❖ Эпидемиологический анализ (текущий и ретроспективный);

❖ Общеклинические методы исследования;

❖ Серологические методы исследования: иммуноферментый (ИФА), иммуноблоттинг (ИБ)

❖ Вирусологические методы исследования: полимеразная цепной реакции (ПЦР ДНК и ПЦР РНК);

❖ Иммунологические методы исследования: (CD4, CD8, АЧЛ, CD4/CD8);

- Биохимические методы исследования;
- Инструментальные методы исследования: УЗИ, КТ и др.
- Статистические методы и др.

Научная новизна:

- Впервые будут выявлены особенности репродуктивного здоровья ВИЧ-инфицированных женщин и произведен комплексный медико-социальный портрет ВИЧ-инфицированных беременных Ошской области влияющие на эффективность ППМР.
- Впервые будут выявлены причины, влияющие на эффективность ППМР с оценкой факторов, способствующих инфицированию анте -, интра - и постнатальных периодах и установлены влияние социальных факторов на качество перинатальной профилактики ВИЧ-инфекции.
- Впервые будет проведена сравнительная оценка частоты вертикальной передачи при проведении монотерапии, высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) и варианта В+ с использованием разных антиретровирусных препаратов.
- Впервые будет дана комплексная клинико-иммунологическая, социально-гигиеническая характеристика детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей до 18 месяцев в Ошской области.
- Впервые будет изучены физическое и нервно-психическое развитие, иммунная система, заболеваемость и формирование здоровья детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей в зависимости от объема ППМР.

Практическая значимость работы:

Полученные данные могут послужить основой для разработки оптимального алгоритма обследования и медико-социальной реабилитации детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей.

к.м.н., доцент: **М. М. Бугубаева**