

# РЕПРОДУКТИВНЫЕ ИСХОДЫ ПРИ НАСТУПЛЕНИИ СПОНТАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН

## REPRODUCTIVE OUTCOMES OF A SPONTANEOUS PREGNANCY IN HIV-INFECTED WOMEN

**V. Kuzmicheva  
K. Krasnopolskaya  
M. Kapustina  
K. Isakova**

*Summary.* Nowadays, human immunodeficiency virus (HIV) infection has become a chronic disease since the advent of combination antiretroviral therapy (ART) and a modern person living with HIV has a better quality of life compared to the last century. It is also worth considering that the majority of HIV-infected people around the world are of reproductive age, and therefore the desire to realize their reproductive function has become one of the main problems among this population group. Our study showed that there is no clear relationship between the duration of antiretroviral therapy and the reproductive outcome in HIV-infected women. However, in order to reduce the risks of reproductive losses and vertical transmission of HIV infection, it is necessary to start taking ART if a woman did not take antiretroviral therapy before pregnancy.

*Keywords:* HIV Infection, Pregnancy, Reproductive Outcomes, Highly Active Antiretroviral Therapy.

**Кузьмичева Варвара Сергеевна**

Аспирант, ГБУЗ МО Московский областной  
НИИ акушерства и гинекологии, Москва

**Краснопольская Ксения Владиславовна**

Доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН, ВРТ ГБУЗ МО Московский  
областной НИИ акушерства и гинекологии  
deti222@mail.ru

**Капустина Марина Вячеславовна**

Кандидат медицинских наук, врач высшей категории,  
главный врач Московский областной  
НИИ акушерства и гинекологии  
mvkapustina@yandex.ru

**Исакова Камила Муслимовна**

Кандидат медицинских наук, врач, ГБУЗ МО Московский  
областной НИИ акушерства и гинекологии  
isa-kama@yandex.ru

*Аннотация.* В настоящее время, благодаря появлению комбинированной антиретровирусной терапии (АРТ), заболевание, вызванное вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), стало хроническим, а современный человек, живущий с ВИЧ, имеет лучшее качество жизни по сравнению с прошлым столетием. Во всем мире большинство ВИЧ-инфицированных людей находится в репродуктивном возрасте, в связи с этим желание реализовать свою репродуктивную функцию стало одной из основных проблем среди данной группы населения. Проведенное нами исследование показало, что нет четкой зависимости между длительностью приема антиретровирусной терапии и репродуктивным исходом у ВИЧ-инфицированных женщин. Однако с целью снижения рисков репродуктивных потерь и вертикальной передачи ВИЧ-инфекции необходимо начать прием АРТ в случае, если женщина до беременности не принимала антиретровирусные препараты.

*Ключевые слова:* ВИЧ-инфекция, беременность, репродуктивные исходы, антиретровирусная терапия.

### Введение

Появление комбинированной антиретровирусной терапии (АРТ) в 1990-х годах позволило перевести ВИЧ-инфекцию из статуса смертельно опасного в хроническое заболевание, которое поддается лечению. Помимо улучшения качества жизни людей, живущих с ВИЧ, увеличилась и ее продолжительность, что подтверждается данными Британского совместного когортного исследования ВИЧ-инфекции. [1] По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) на конец 2022 года в мире насчитывалось около 39 миллионов человек с ВИЧ-инфекцией. В России эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции и СПИД также не является благополучной, о чем свидетельствуют

данные Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, который находится в ведении Роспотребнадзора, согласно которым на 31 декабря 2022 года количество зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции среди граждан Российской Федерации 1629955 человек, причем около 50 % случаев приходится на лиц репродуктивного возраста (20–40 лет). [2] В Западной Европе и Центральной Азии за период с 2010 года по 2018 год увеличилось число впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции на 29 %. [3] Учитывая, что во всем мире большинство ВИЧ-инфицированных людей находится в репродуктивном возрасте, желание реализовать свою репродуктивную функцию стало одной из основных проблем среди данной группы населения. [4] В связи с тем, что ВИЧ-инфекция может про-

воцировать развитие системных заболеваний, стресс, потерю веса и другие биологические изменения, которые могут повлиять на функцию репродуктивных органов, что в свою очередь может привести к бесплодию. Также стоит принимать во внимание возможность развития психологической травмы и снижения сексуального влечения у людей с недавно диагностированной ВИЧ-инфекцией. [5] Длительность персистенции ВИЧ также негативно влияет на фертильность и снижение рождаемости у ВИЧ-серопозитивных женщин. [6] Также не стоит забывать о некоторых сопутствующих заболеваниях, связанных с ВИЧ либо синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), таких как орхит, острый эпидидимит и воспалительные заболевания органов малого таза, которые напрямую связаны с бесплодием. Такие распространенные инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), возбудителями которых являются *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *herpes simplex virus-2* и *Ureaplasma urealyticum* могут оказать негативное влияние на репродуктивную систему, включая развитие выраженного спаечного процесса в малом тазу, и привести к бесплодию. [7] Хотя и различия в фертильности между ВИЧ-позитивными и ВИЧ-негативными женщинами со временем сокращаются по мере того, как АРТ становится все более широко доступной для людей живущих с ВИЧ [8, 9], некоторые препараты, используемые в антиретровирусной терапии, включая нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, являются токсичными для клеточных митохондрий и могут влиять на митохондриальный биогенез сперматозоидов и яйцеклеток. [10, 11, 12, 13]

Рассматривая вопрос фертильности у ВИЧ-инфицированных пациенток, стоит также уделить особое внимание вопросу репродуктивных потерь. Так, например, исследование, проведенное в Уганде, показало, что из 127 беременностей 55 (43 %) завершились живорождением, 67 (53 %) — самопроизвольным выкидышем, 1 (<1%) — мертворождением. Также сообщается, что три четверти (75 %) выкидышей произошли в первом триместре (в среднем = 11,3 недели гестации). Наблюдались относительно низкие показатели беременности и высокие показатели выкидышей среди выбранной когорты ВИЧ-позитивных женщин, желающих забеременеть. [14]

Основное опасение при наступлении беременности у ВИЧ-положительных женщин вызывает прогрессирование основного заболевания, связанного с иммунологическими и физиологическими изменениями в организме женщины во время беременности, а также с высокими рисками инфицирования ребенка. Несмотря на то, что обследование на наличие ВИЧ-инфекции по современным стандартам проводится 2–3 раза в течение беременности (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. N 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи

по профилю «акушерство и гинекология»), начало приема антиретровирусной терапии бывает отсрочено или по каким-либо причинам (чаще социальным) она вообще не проводится, что значительно повышает риски вертикальной передачи инфекции от матери к плоду. [15] Стоит напомнить, что передача инфекции от матери ребенку является основным путем, с помощью которого дети во всем мире заражаются ВИЧ-инфекцией. [16, 17] Передача инфекции происходит в течение трех основных временных периодов: внутриутробно, интранатально и во время грудного вскармливания. [18] Стратегии сокращения вертикальной передачи инфекции сосредоточены на этих периодах воздействия и включают использование АРТ матерью, кесарево сечение до начала родов или разрыва плодных оболочек и полный отказ от грудного вскармливания. [19] Там, где эти комбинированные вмешательства доступны, риск инфицирования плода составляет всего 1–2 %. [20] На сегодняшний день одной из основных политических целей национальных программ по ВИЧ (Объединенная программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ и СПИДу (UNAIDS)) является ликвидация вертикальной передачи ВИЧ-инфекции посредством предоставления антиретровирусного лечения всем ВИЧ-серопозитивным беременным женщинам. [21]

*Цель:* оценить риски репродуктивных потерь среди ВИЧ-серопозитивных женщин молодого репродуктивного возраста (до 35 лет), а также оценить влияние антиретровирусной терапии на исход беременности.

#### Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ исходов беременностей среди женщин молодого репродуктивного возраста (моложе 35 лет) с ВИЧ-инфекцией, состоящих в отношениях с ВИЧ-негативным партнером, у которых в анамнезе наступала желанная беременность на фоне основного заболевания. Из исследования были исключены случаи беременностей, которые закончились искусственным прерыванием.

В исследование были включены 21 женщина молодого репродуктивного возраста, у которых наступали беременности на фоне ВИЧ-инфекции. 11 женщин (52,4 %) забеременели самостоятельно на фоне основного заболевания и применения АРТ, 2 (9,5 %) начали принимать АРТ во время беременности. Оставшиеся 8 (38,1 %) ВИЧ-инфицированных женщин отказались от приема антиретровирусной терапии во время беременности.

На группу женщин, которые полностью отказались от приема АРТ, пришлось 12 беременностей: 3 неразвивающиеся беременности до 12 недель — 25 %, 1 ранний самопроизвольный выкидыш — 8,3 %, 8 беременностей закончились родами — 66,7 %. Важно отметить, что в 2-х

случаях зафиксирована передача ВИЧ-инфекции от матери ребенку.

В группе женщин, которые начали прием АРТ уже во время беременности зарегистрировано 4 (10,8 %) беременности от общего числа, все из которых закончились родами. Стоит отметить, что в 2 (50 %) случаях беременность наступила на фоне ВИЧ-инфекции, которая протекала менее 5 лет, и 2 (50 %) беременности наступили на фоне основного заболевания длительностью от 5 до 9 лет. Что не позволяет нам сделать вывод о возможном влиянии длительности ВИЧ-инфекции на исход беременности.

Стоит также отметить, что у большей части ВИЧ-позитивных женщин беременности наступали на фоне приема АРТ. Данная группа представила для нас наибольший интерес в связи с возможным токсичным влиянием некоторых антиретровирусных препаратов на митохондриальный биогенез яйцеклеток и сперматозоидов, а также тератогенный эффект некоторых из них. Поэтому данную группу пациенток мы разделили на подгруппы по длительности приема антиретровирусной терапии до момента наступления беременности: 1 группа — 1 год +/- 6 месяцев, 2 группа — от 2 до 5 лет, 3 группа — 6 и более лет. В группе пациенток, которая принимала АРТ 1 год +/- 6 месяцев было зарегистрировано 4 беременности, из которых 3 закончились родами (75 %), а 1 — ранним самопроизвольным выкидышем (25 %). Необходимо отметить, что в случае с ранним самопроизвольным выкидышем пациентка принимала АРТ, включающую в себя препараты, относящиеся к группе ингибиторов интегразы, которые противопоказаны при планировании, а также во время беременности, в связи с их тератогенным эффектом.

Среди женщин, принимающих АРТ от 2 до 5 лет зарегистрировано 5 беременностей, и них: 4 закончились родами (80 %), 1 женщина находится на 2 триместре беременности в настоящий момент (20 %).

В третьей группе пациенток было зарегистрировано 7 беременностей: 2 родов — 28,6 %, 4 беременны

в настоящий момент (2 и 3 триместр беременности) — 57,1 %, 1 неразвивающаяся беременность на сроке 9 недель — 14,3 % (длительность приема АРТ составила в данном случае 15 лет).

Хотелось бы также отметить, что во второй и третьей группах ВИЧ-инфицированных женщин также встречались случаи наступления беременности на фоне приема ингибиторов интегразы — 3 беременности, однако 2 из них закончились родами, а одна женщина на момент исследования находилась на 2-ом триместре беременности. То есть, если отдельно рассматривать группу пациенток, у которых наступила беременность на фоне приема АРТ с использованием ингибиторов интегразы, то лишь в 25 % случаев беременность закончилась самопроизвольным выкидышем, и в 50 % случаев закончилась живорождением.

Как уже говорилось ранее, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, могут быть токсичны для клеточных митохондрий и могут влиять на митохондриальный биогенез сперматозоидов и яйцеклеток. Однако при анализе полученных данных, 13 из 16 беременностей наступили на фоне приема АРТ, с включением данной группы препаратов, из которых 7 закончились живорождением (53,8 %), 5 беременны в настоящий момент (38,5 %), и в 1 случае зарегистрирован самопроизвольный выкидыш — 7,7 % (в данном случае АРТ женщины включало сочетание двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибитора интегразы).

## Результаты

Проанализировав полученные данные, мы можем сделать вывод, что нет четкой зависимости между длительностью приема антиретровирусной терапии и исходом беременности. Однако с целью снижения рисков репродуктивных потерь и передачи инфекции от матери ребенку необходимо начать прием АРТ в случае, если женщина до беременности не принимала антиретровирусные препараты.

## ЛИТЕРАТУРА

1. May M, Gompels M, Delpech V, Porter K, Post F, Johnson M, et al. Impact of late diagnosis and treatment on life expectancy in people with HIV-1: UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. *BMJ* 2011; 343: d6016. doi: 10.1136/bmj.d6016.
2. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. «Справка ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2022 г.»
3. UNAIDS (2019) URL: [AIDSinfo.unaids.org](https://aidsinfo.unaids.org)
4. Kushnir VA, Lewis W. Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome and infertility: emerging problems in the era of highly active antiretrovirals. *Fertil Steril* 2011; 96: 546–553.
5. Brian W. Pence, Kristen Shirey, Kathryn Whetten, Bernard Agala, Dafrosa Itemba, Julie Adams, Rachel Whetten, Jia Yao, John Shao Prevalence of Psychological Trauma and Association with Current Health and Functioning in a Sample of HIV-infected and HIV-uninfected Tanzanian Adults Published: May 14, 2012 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036304>

6. Marston M, Nakiyingi-Miiri J, Kusemererwa S, Urassa M, Michael D, Nyamukapa C, Gregson S, Zaba B, Eaton JW; ALPHA network. The effects of HIV on fertility by infection duration: evidence from African population cohorts before antiretroviral treatment availability. *AIDS*. 2017 Apr;31 Suppl 1:S69–S76. doi: 10.1097/QAD.0000000000001305. PMID: 28296802.
7. Thana Khawcharoenporn and Beverly E. Sha. HIV Infection and Infertility. *Genital Infections and Infertility*. Published: June 29th 2016 DOI: 10.5772/62390
8. Marston M, Nakiyingi-Miiri J, Hosegood V, Lutalo T, Mtenga B, Zaba B; ALPHA network. Measuring the Impact of Antiretroviral Therapy Roll-Out on Population Level Fertility in Three African Countries. *PLoS One*. 2016 Mar 25;11(3):e0151877. doi: 10.1371/journal.pone.0151877. PMID: 27015522; PMCID: PMC4807830.
9. Yeatman S, Eaton JW, Beckles Z, Benton L, Gregson S, Zaba B. Impact of ART on the fertility of HIV-positive women in sub-Saharan Africa. *Trop Med Int Health*. 2016 Sep;21(9):1071–85. doi: 10.1111/tmi.12747. Epub 2016 Jul 22. PMID: 27371942.
10. Duong Van Huyen, Jean-Paul & Landau, Alain & Piketty, Christophe & Bélair, Marie-France & Batisse, Dominique & Gonzalez Canali, Gustavo & Weiss, Laurence & Jian, Raymond & PhD, Michel & Bruneval, Patrick. (2003). Toxic Effects of Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors on the Liver Value of Electron Microscopy Analysis for the Diagnosis of Mitochondrial Cytopathy. *American journal of clinical pathology*. 119. 546–55. 10.1309/8B8B-J6AP-5KGV-7C1H.
11. Koczor CA, Lewis W. Nucleoside reverse transcriptase inhibitor toxicity and mitochondrial DNA. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010 Dec;6(12):1493–504. doi: 10.1517/17425255.2010.526602. Epub 2010 Oct 7. PMID: 20929279.
12. Nagiah S, Phulukdaree A, Chuturgoon A. Mitochondrial and oxidative stress response in HepG2 cells following acute and chronic exposure to antiretroviral drugs. *J Cell Biochem*. 2015;116(9):1939–46.
13. Ahmad G, Moïnard N, Jouanolou V, Daudin M, Gandia P, Bujan L. In vitro assessment of the adverse effects of antiretroviral drugs on the human male gamete. *Toxicol In Vitro*. 2011;25(2):485–91.
14. Finocchiaro-Kessler S, Goggin K, Staggs V, Wanyenze RK, Beyeza-Kashesya J, Mindry D, Birungi J, Wagner GJ. High report of miscarriage among women living with HIV who want to conceive in Uganda. *BMC Res Notes*. 2018 Oct 22;11(1):753. doi: 10.1186/s13104-018-3857-9. PMID: 30348201; PMCID: PMC6198531.
15. Целкович Людмила Савельевна, Ибрагимова Алина Ришатовна, Руденко Юлия Александровна, Балтер Регина Борисовна, Ильченко О.А., Котельников Виталий Владимирович, Прибытков Дмитрий Леонидович. «Течение беременности, родов и послеродового периода у ВИЧ-инфицированных женщин в зависимости от сроков применения антиретровирусной терапии» Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье, no. 2 (38), 2019, pp. 72–79.
16. Мельников Аркадий Сергеевич, Рукояткина Елена Алексеевна, Фунден Роман Азизович, Латышева Инга Борисовна Женщина и ВИЧ-инфекция, современное состояние проблемы // Педиатр. 2015. №1.
17. Пирогова И.А. «Вич-инфекция у беременных» Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области, vol. 2, no. 2 (21), 2018, pp. 57–61.
18. Завалко Александр Федорович, Котельников Виталий Владимирович. «Особенности течения, ведения беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин (обзор литературы)» Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье, no. 4 (20), 2015, pp. 31–37.
19. Завалко А.Ф., Котельников В.В. «Пути профилактики вертикальной передачи ВИЧ инфекции от матери к плоду (обзор литературы)» Вестник новых медицинских технологий, vol. XXIII, no. 4, 2016, pp. 287–293.
20. Sturt AS, Dokubo EK, Sint TT. Antiretroviral therapy (ART) for treating HIV infection in ART-eligible pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Mar 17;(3):CD008440. doi: 10.1002/14651858.CD008440. PMID: 20238370.
21. UNAIDS Global Plan Towards the Elimination of New HIV Infections Among Children by 2015 and Keeping Mothers Alive Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 2011.

© Кузьмичева Варвара Сергеевна; Краснопольская Ксения Владиславовна (deti222@mail.ru);  
Капустина Марина Вячеславовна (mvkapustina@yandex.ru); Исакова Камила Муслимовна (isa-kama@yandex.ru)  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»