

На правах рукописи

Орлова-Морозова Елена Александровна

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПЛАНОВОЙ ОТМЕНЫ  
АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ  
БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Москва

2014

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства и Государственном казенном учреждении здравоохранения Московской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями».

Научные руководители: Сидорович Игорь Георгиевич  
доктор медицинских наук, профессор

Гудима Георгий Олегович  
доктор биологических наук

Официальные оппоненты: Сизякина Людмила Петровна  
доктор медицинских наук, профессор, директор  
НИИ клинической иммунологии Ростовского  
государственного медицинского университета  
Минздрава России

Кадагидзе Заира Григорьевна  
доктор медицинских наук, профессор, заведующий  
централизованным клинико-лабораторным  
отделом в ФГБУ «Российский онкологический  
научный центр имени Н.Н.Блохина» РАМН

Ведущая организация: ФГБУ «НИИ вакцин и сывороток им.  
И.И.Мечникова» Российской академии  
медицинских наук

Защита диссертации состоится «26» ноября 2014 года в 14 часов на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.017.01 в ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России по адресу: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, корп.2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте <http://nrcii.ru/dissertacionnyj-sovet/> ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 года

И.о. ученого секретаря  
диссертационного совета

доктор медицинских наук  
Н.Х.Сетдикова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

ВИЧ-инфекция – эпидемическое заболевание, которое в настоящее время приобрело характер пандемии. По данным ВОЗ с ВИЧ-инфекцией в мире проживает около 40 млн. человек, ежегодно заражается около 2,5 млн., около 2 млн. умирает. В Российской Федерации прогнозируется вторая волна эпидемии. Это обусловлено выходом эпидемии в общую популяцию за счет доминирования полового пути передачи ВИЧ-инфекции [Андерсон Р., Мэй Р., 2004; Г.Г.Онищенко, 2012; С.Л.Плавинский, 2010]. Возрастает доля женщин в когорте ВИЧ-инфицированных пациентов.

Антиретровирусная терапия (АРТ) является единственным разрешенным методом медикаментозного воздействия на ВИЧ. Разработка и внедрение в практику АРТ привели к существенному снижению смертности ВИЧ-инфицированных пациентов [A.Mayer et.al, 2005; С.Yang et al., 2008].

Применение АРТ у ВИЧ-инфицированных беременных женщин позволило сократить риск перинатального заражения с 20-40% до 1-2% [E.Cooper et al., 2002].

При назначении АРТ концентрация ВИЧ в крови человека (вирусная нагрузка) снижается до неопределяемого уровня (менее 20 копий в мл). После плановой отмены АРТ вирус начинает размножаться и его концентрация в крови человека постепенно возвращается к исходной. При этом происходит стимуляция ВИЧ-специфического иммунного ответа собственным вирусом в результате его высвобождения после плановой отмены АРТ (аутоиммунизация). Плановая отмена АРТ при острой ВИЧ-инфекции приводит к рестимуляции CD8<sup>+</sup>-Т-клеточного иммунного ответа [B.Autran, G.Carcelain, 2000] и выработке ВИЧ-специфических антител [A.Trkola et al., 2004], что способствует установлению продолжительного иммунного контроля вируса. При хронической ВИЧ-инфекции плановая отмена АРТ приводит лишь к умеренному усилению CD8<sup>+</sup>-Т-клеточного иммунного ответа и это усиление не коррелирует с контролем репликации вируса [G.D'Offizi et al., 2002, J. Van Lunzen et al., 2002].

Согласно стандартам Российской Федерации АРТ назначается пожизненно [Приказ Минздрава России от 24.12.2012 № 1511н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекцией)"].

Исключением является протокол профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку, когда АРТ назначается с целью профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку и отменяется сразу после родов [Л.Ю.Афони́на и др., 2009].

Мониторинг параметров иммунной системы у ВИЧ-инфицированных беременных женщин до назначения АРТ, в процессе АРТ и после ее плановой отмены представляет собой уникальную возможность получить данные об иммунологических механизмах, лежащих в основе эффекта плановой отмены АРТ. Исследований иммунологических эффектов плановой отмены АРТ у ВИЧ-инфицированных беременных женщин не проводилось. Подобное исследование позволит углубить представление об иммунопатогенезе и иммунотерапии ВИЧ-инфекции [Г.О.Гудима и др., 2013].

Последствия плановой отмены АРТ для дальнейшего течения ВИЧ-инфекции у матери остаются не изученными. В ряде исследований продемонстрировано продолжение субклинического течения ВИЧ-инфекции [R.Palacios et al., 2009; F.Martin et al., 2006]. В других исследованиях наблюдалась прогрессия заболевания [D.Watts et al., 2003].

Неоднозначность полученных данных определяет необходимость систематического изучения влияния плановой отмены АРТ на последующее развитие ВИЧ-инфекции (в том числе у ВИЧ-инфицированных матерей после родов), ее иммунологические и клинические проявления.

В больших группах ВИЧ-инфицированных пациентов выявлены индивидуальные особенности течения ВИЧ-инфекции - быстрое, среднее и медленное прогрессирование [А.Ю.Пронин, 2009; А.Ю.Пронин и др., 2010]. На развитие инфекционного процесса влияет беременность, роды, назначение и отмена терапии [Г.Т.Сухих, Л.В.Ванько, 2003]. Выявление индивидуальных особенностей течения заболевания и в соответствии с ними назначение и коррекция лечения находятся в русле актуального направления – персонализированной медицины [В.Г.Кукес и др., 2013].

Важным является изучение влияния показателей иммунной системы на последующее развитие заболевания [Р.М.Хаитов и др., 2009]. Влияние исходных, выявленных до беременности, иммунологических показателей на течение ВИЧ-инфекции у беременных женщин в условиях плановой отмены АРТ изучено недостаточно.

Исследования в этом направлении имеют большое значение для сохранения здоровья матери и обеспечения рождения здорового ребенка, что, в свою очередь, актуально для практического здравоохранения. С теоретической точки зрения это отражает тесное взаимодействие таких крупных дисциплин, как иммунология ВИЧ-инфекции и иммунология репродукции [Г.Т.Сухих, Л.В.Ванько, 2003].

Вышесказанное определяет значимость исследования иммунологических и клинических эффектов плановой отмены АРТ у ВИЧ-инфицированных женщин, динамики иммунологических показателей до назначения АРТ, во время АРТ и после ее плановой отмены, их связи с дальнейшим развитием ВИЧ-инфекции.

### **Цель и задачи работы**

Цель исследования – охарактеризовать иммунологические и клинические эффекты плановой отмены АРТ у ВИЧ-инфицированных беременных женщин, оценить их вклад в последующее развитие ВИЧ-инфекции и на этой основе разработать иммунологически обоснованную тактику ведения ВИЧ-инфицированных беременных женщин и матерей.

Задачи работы:

1. Выявить ранние предикторы результатов плановой отмены АРТ.
2. Изучить количественные характеристики основных субпопуляций Т-лимфоцитов до назначения АРТ, на фоне АРТ и после ее плановой отмены.
3. Определить динамику вирусной нагрузки до назначения АРТ, на фоне АРТ и после ее плановой отмены.
4. Оценить встречаемость клинических проявлений ВИЧ-инфекции после плановой отмены АРТ.
5. Оценить влияние исходного (до беременности и во время беременности до назначения АРТ) уровня CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов и вирусной нагрузки, давности инфицирования, возраста женщин на течение ВИЧ-инфекции после плановой отмены АРТ.

6. Оценить время достижения (с момента плановой отмены АРТ) критических значений уровня CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов (являющихся индикатором возобновления АРТ).

7. Разработать иммунологически обоснованную концепцию развития ВИЧ-инфекции в условиях плановой отмены АРТ.

8. Разработать иммунологически обоснованный тактику ведения ВИЧ-инфицированных беременных женщин.

### **Научная новизна**

1. Впервые в проспективном долговременном исследовании изучены иммунологические, вирусологические и клинические особенности течения ВИЧ-инфекции после плановой отмены АРТ.

2. Впервые установлена клиническая, вирусологическая и иммунологическая гетерогенность течения ВИЧ-инфекции у женщин после родов и плановой отмены АРТ.

3. Выделены и охарактеризованы иммунологические особенности групп женщин с замедлением и ускорением прогрессии ВИЧ-инфекции после плановой отмены АРТ.

4. Изучена связь развития ВИЧ-инфекции после плановой отмены АРТ у ВИЧ-инфицированных беременных женщин с исходным состоянием иммунной системы.

5. Проведена модернизация существующего алгоритма ведения ВИЧ-инфицированных женщин во время беременности и после родов.

### **Научно-практическая значимость и внедрение результатов работы**

1. Создана методика прогнозирования развития ВИЧ-инфекции с использованием предикторов прогрессии заболевания.

2. Определены перспективы оценки последствий плановой отмены АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов.

3. Представлено обоснование раннего начала антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных беременных женщин.

4. Представлены предложения по дальнейшему совершенствованию тактики ведения ВИЧ-инфицированных женщин до, во время и после беременности.

5. Разработаны и утверждены «Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых» (М., 2013), утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации, и Методические рекомендации «Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку в учреждениях здравоохранения Московской области», утвержденные Министерством здравоохранения Московской области и рекомендованные к использованию врачами в системе службы по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями.

### **Апробация работы**

Материалы работы доложены на

1. XIV Российской конференции «Гепатология сегодня» (16-18 марта 2009 г., Москва),

2. 5-й Европейской Конференции по клиническому, социальному исследованию и медикаментозному лечению ВИЧ-инфекции (28-30 апреля 2009 г., Вильнюс, Литва),

3. Ростовской научно-практической конференции, посвящённой 100-летию Ростовского НИИМП «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (23-24 сентября 2009 г., Ростов-на-Дону),

4. III международной конференции по вопросам ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии (28-30 октября 2009 г., Москва),

5. Научно-практической конференции «Актуальные вопросы обследования, лечения, формирования приверженности у пациентов с ВИЧ-инфекцией» (26 октября 2010 г., Тула),

6. Московской областной научно-практической конференции с участием регионов Российской Федерации «Стратегии организации медицинской помощи лицам, живущим в ВИЧ/СПИДом, диагностики и лечения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации» (3-4 декабря 2010 г., Москва),

7. 2-й межрегиональной научно-практической конференции «Особенности назначения АРВТ различным категориям пациентов» (31 мая 2011 г., Ярославль),

8. V межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции» (30 сентября 2011 г., Оренбург),

9. 13-й Европейской конференции по проблемам ВИЧ-инфекции/СПИДа (12-15 октября 2011 г., Белград, Сербия),

10. 4-м ежегодном Женском Форуме, «Влияние беременности на прогрессию ВИЧ-инфекции в эру ВААРТ» (08 ноября 2011 г., Москва),

11. Международном конгрессе «Женщина, ребенок и ВИЧ» (8-10 октября 2012 г. Санкт-Петербург),

12. 11-м Международном конгрессе по лекарственной терапии ВИЧ-инфекции (IAS, 11-15 ноября 2012 г., Глазго, Великобритания),

13. XII Международном конгрессе «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии» (11-13 марта 2013 г., Москва),

14. 14-й Европейской конференции по проблемам ВИЧ-инфекции/СПИДа (16-19 октября 2013 г., Брюссель, Бельгия).

Соискатель имеет 37 опубликованных работ, все по теме диссертации, опубликовано 8 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций («Российский аллергологический журнал», «Эпидемиология и инфекционные болезни», «Цитокины и воспаление»), 26 работ опубликовано в материалах всероссийских и международных конференций и конгрессов; методических рекомендаций - 3.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста, содержит 14 таблиц и 25 рисунков; состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, результатов, обсуждения, выводов, списка использованной литературы, включающего 263 источника, из них 47 отечественных и 216 зарубежных.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Объектом исследования послужила когорта ВИЧ-инфицированных женщин, стоящих на учете в Государственном казенном учреждении здравоохранения



Московской области «Московский областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» и родивших детей в 2007 – 2010 г.г.

Критериями включения явились: женский пол, первая беременность, закончившаяся самостоятельными срочными родами или оперативным родоразрешением методом кесарева сечения в период с 01.06.2007 по 01.01.2011, срок наблюдения после родов не менее 3 лет (1095 дней), проведение АРТ в период беременности с последующей плановой отменой, отсутствие до беременности показаний к началу АРТ.

Критериями исключения явились: срок наблюдения менее 3 лет (1095 дней), не первая беременность на фоне ВИЧ-инфекции, наличие беременности в период последующего наблюдения, преждевременные и патологические роды, использование монотерапии (зидовудином) для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку, наличие показаний к пожизненной АРТ.

В ходе наблюдения определяли время достижения показаний к назначению пожизненной АРТ: критический уровень  $CD4^+$ -Т-лимфоцитов  $< 350$  кл/мкл, вирусной нагрузки  $>100\ 000$  копий/мл.

Материалом для исследования послужили амбулаторные карты пациентов. В качестве единицы наблюдения рассматривалась ВИЧ-инфицированная женщина, имевшая беременность и роды. В работе использовались следующие методы исследования: статистический, клинический, эпидемиологический, клинической лабораторной диагностики: иммунологический, молекулярно-генетический (ПЦР).

Осмотр и обследование проводились во время беременности – ежемесячно, после родов – не реже 1 раза в 3 месяца. Проводились общеклинические, биохимические, иммунологические и молекулярно-генетические исследования, определенные стандартом [Приказ Минздрава России от 24.12.2012 № 1511н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекцией)"].

Уровень  $CD4^+$ -Т-лимфоцитов определяли с помощью трехцветного окрашивания с использованием набора антител CD3/CD4/CD45 на проточном цитофлуориметре FacsCalibour (Beckman Coulter, США) по методике фирмы-изготовителя.

Вирусную нагрузку ВИЧ определяли методом ПЦР в режиме реального времени на анализаторе m2000rt (Abbott Biosystems, США) с использованием оригинальных наборов «RealTime HIV-1» (Abbott-Molecular, США) согласно инструкции фирмы-производителя.

Статистическая обработка материалов исследования включала стандартное статистическое исследование с вычислением средних величин, определение их достоверности различий (в независимых и парных выборках в соответствии с критерием Стьюдента), коэффициенты корреляции Пирсона [А.Д.Наследов, 2008].

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Из 4457 беременных женщин, родивших живых детей в период с 01.06.2007 по 01.01.2011 г., отобрано 1657 пациенток, срок наблюдения которых после родов составил не менее 3 лет. Из них исключено 389 женщин с повторными беременностями. Из оставшихся 1268 пациенток отобраны 912, беременность которых завершилась самопроизвольными своевременными родами или плановым кесаревым сечением (в исследование не включены 356 женщин, у которых были преждевременные и патологические роды). Не были включены в исследование 718 пациенток, получавших монотерапию зидовудином. 194 пациентки в период беременности получали профилактический курс АРТ по стандартной схеме (лопинавир/ритонавир, зидовудин, ламивудин). Из них 116 не имело показаний к отмене АРТ и они также не вошли в исследование. Конечную группу исследования составили 78 женщин, имевших показания к отмене АРТ после родов (уровень CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов > 350 кл/мкл, вирусная нагрузка < 100 000 копий/мл). Все пациентки наблюдались автором работы в качестве основного лечащего врача. Формирование когорты дано на рис.1.

Таким образом, было выявлено 78 ВИЧ-инфицированных женщин с первой беременностью без предшествующего опыта АРТ, которым не требовалось назначение АРТ по их состоянию здоровья. АРТ назначалась ограниченным курсом с целью профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку. У этих пациенток изучалось течение ВИЧ-инфекции после плановой отмены АРТ после родов.

АРТ, назначаемая с целью профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку, компенсирует последствия отрицательного влияния гестационной иммуносупрессии на вирусную нагрузку и уровень CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов. Вирусная нагрузка начинает снижаться с 112 дня беременности. Если до беременности средний уровень CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов составлял 648±49 кл/мкл, то к моменту родов (благодаря начатой АРТ) этот уровень даже несколько превышал исходный и составил 672±39 кл/мкл.

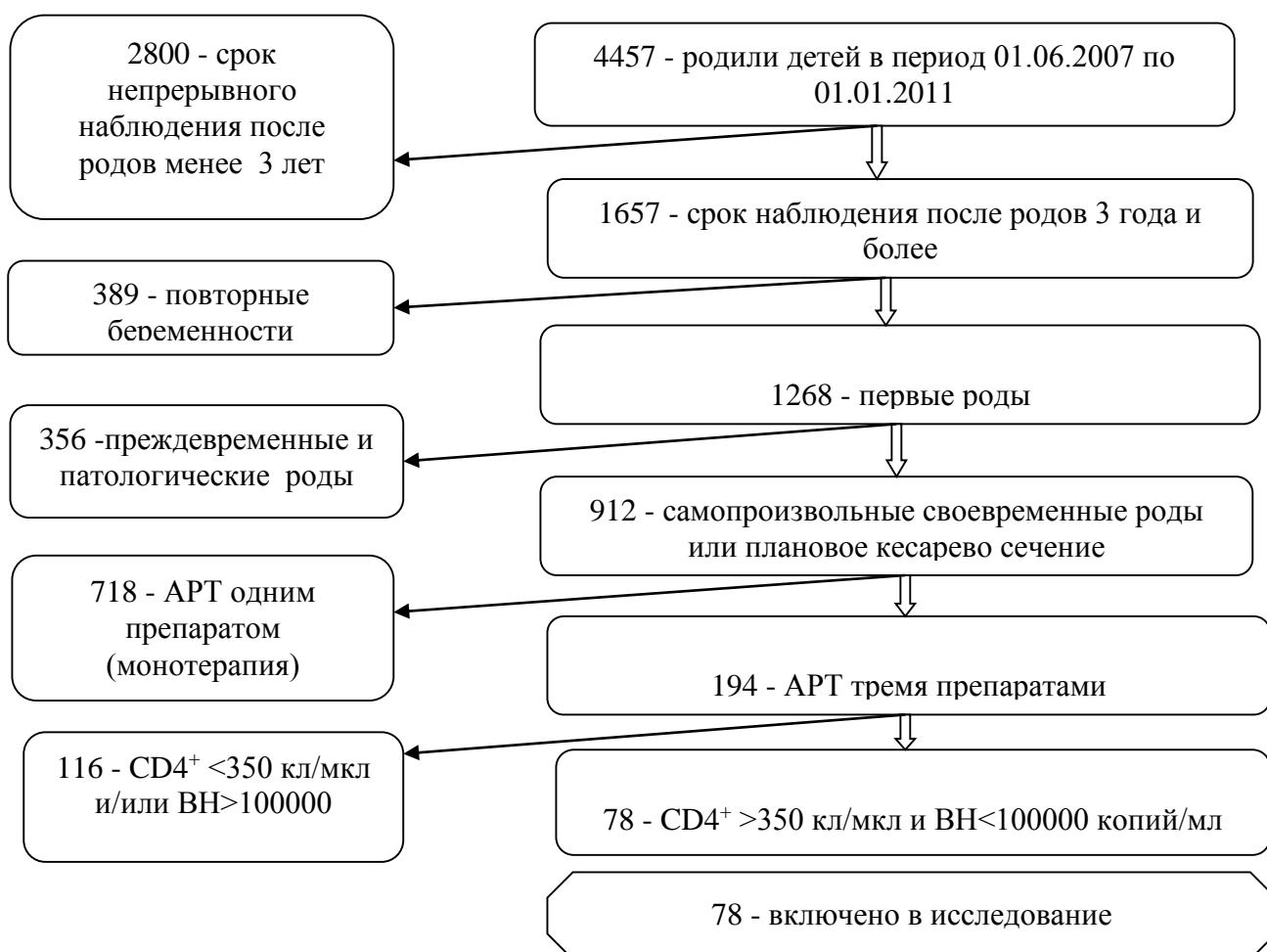


Рис. 1. Формирование когорты.

Проведенный анализ показал, что после отмены АРТ происходит восстановление вирусной нагрузки до равновесного уровня в среднем, каким он был до беременности и назначения АРТ. В результате уровень CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов некоторое время остается стабильным. Далее начинается этап прогрессии с ростом вирусной нагрузки и постепенным снижением уровня CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов. Такая характеристика процесса является средней, у различных пациенток имеются особенности длительности этапов и индивидуальной динамики процесса.

Изучение времени достижения критических значений CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов и вирусной нагрузки позволило разделить пациенток на 2 группы: пациентки, у которых в течение 5 лет наблюдения были достигнуты критические показатели (группа с ускорением прогрессии ВИЧ-инфекции после плановой отмены АРТ) и пациентки, у которых данные показатели не были достигнуты (группа с замедлением прогрессии ВИЧ-инфекции после плановой отмены АРТ). Сравнительная динамика процессов в этих группах приведена на рис. 2.

В группе с ускорением прогрессии ВИЧ-инфекции после плановой отмены АРТ наблюдается уменьшение уровня CD3<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов (42 кл/месяц) и CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов (12 кл/месяц) на фоне быстрого увеличения вирусной нагрузки (2300 копий/месяц). В течение 119±56 дней достигается уровень вирусной нагрузки, имевший место до беременности, причем на таком уровне вирусная нагрузка сохраняется недолго - в течение 182±93 дней. Достижение критических показателей вирусной нагрузки и CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов происходит в срок от 1 года до 5 лет. На фоне быстрого роста вирусной нагрузки у отдельных пациентов отмечаются клинические проявления.

Так, у одной пациентки (ИД 27101) была отмечена очаговая пневмония во время беременности и повторная пневмония на фоне восстановления виремии ВИЧ после плановой отмены АРТ (вирусная нагрузка 114270 копий/мл). У другой пациентки (ИД 6789) на фоне неконтролируемой возвратной виремии ВИЧ после плановой отмены АРТ и последовавшего за этим прогрессивного снижения CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов развилось обострение очагового туберкулеза легких, который диагностировался и был излечен еще до инфицирования ВИЧ и до беременности. Обострение туберкулеза, по-видимому, было патогенетически взаимосвязано с прогрессирующим ВИЧ-инфекции. У четырех пациенток обнаружена корреляция

появления отдельных клинических проявлений с ростом вирусной нагрузки после отмены АРТ. У одной из пациенток (ИД 42774) показания к возобновлению АРТ сформировались на 370 день после родов, когда в результате плановой отмены АРТ развилась быстрая и выраженная возвратная вiremия ВИЧ, сопровождавшаяся клиническими проявлениями острого ретровирусного синдрома. У пациентки отмечалась фебрильная лихорадка, лимфаденопатия подчелюстных, шейных, надключичных и подмышечных лимфатических узлов, проявления острого тонзиллита, патогномоничные для острого ретровирусного синдрома.

В группе с замедлением прогрессии ВИЧ-инфекции после плановой отмены АРТ наблюдается медленное увеличение вирусной нагрузки (480 копий/месяц, в течение  $203 \pm 89$  дней) с ее стабилизацией на достоверно более низком равновесном уровне (на  $0,2 \log_{10}$  копий/мл - 2000 копий/мл меньше, чем до беременности). При этом на фоне роста вирусной нагрузки обнаружено парадоксальное возрастание уровня CD3<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов (до 3047 кл/мкл), CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов (до 933 кл/мкл) с долгосрочной стабилизацией в течение  $730 \pm 125$  дней. Достижения критических показателей вирусной нагрузки и уровня CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов в течение 5 лет не происходит.

В противоположность приведенным выше примерам, одна пациентка относилась к элитным контроллерам (ИД 44473). За 1000 дней до наступления беременности пациентка демонстрировала неопределяемый уровень вирусной нагрузки и низкоуровневую вимию (менее 200 копий/мл) без назначения АРТ. Уровень CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов был высоким и колебался от 1143 до 724 кл/мкл. На фоне беременности вследствие гестационной иммуносупрессии к 224 дню (32 неделе) уровень CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов снизился до 351 кл/мкл. На фоне АРТ (назначенной для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку) отмечен рост уровня CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов до 480 кл/мкл перед родами. После родов и плановой отмены АРТ отмечен рост уровня CD3<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов до 3310 кл/мкл, CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов 842 кл/мкл. К настоящему времени пациентка наблюдается 3 года после родов и плановой отмены АРТ и демонстрирует низкую или неопределяемую вирусную нагрузку (максимально 767 копии/мл). Можно говорить о наличии иммунного контроля ВИЧ-инфекции у пациентки. Уровень

CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов стабилен и колеблется от 700 до 850 кл/мкл, т.е. сравним с уровнем CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов до беременности.

Проанализирована возможность связи значений уровня CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов, вирусной нагрузки после плановой отмены АРТ и дальнейшего течения ВИЧ-инфекции. В качестве меры скорости прогрессии определялось время достижения критических значений CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов и/или вирусной нагрузки (в днях). Чем выше уровень CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов ( $R=0,6$ ;  $p=0,01$ ), CD3<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов ( $R=0,6$ ;  $p=0,01$ ) в период после отмены АРТ и чем ниже новый равновесный уровень вирусной нагрузки ( $R=-0,28$ ;  $p=0,05$ ), тем дольше время достижения критических значений этих показателей.

Таким образом установлено, что маркерами благоприятного течения ВИЧ-инфекции является увеличенный уровень CD3<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов и CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов после плановой отмены АРТ, а также более низкий равновесный уровень вирусной нагрузки, формируемый с некоторым запаздыванием по отношению ко времени быстрого увеличения уровня CD3<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов.

Сказанное позволяет предположить, что события, происходящие после плановой отмены АРТ, представляют собой формирование ВИЧ-специфического иммунного ответа, качество которого определяет скорость дальнейшей прогрессии ВИЧ-инфекции. Однако эти события происходят, когда АРТ уже отменена. Поэтому возникает вопрос о необходимости поиска более ранних предикторов для прогнозирования результатов плановой отмены АРТ.

Определены пограничные уровни исходных показателей CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов и вирусной нагрузки, необходимые для прогнозирования ускорения или замедления прогрессии ВИЧ-инфекции после плановой отмены АРТ (ранние предикторы ускорения/замедления прогрессии). Вычисление пограничных уровней основывалось на среднем значении в группе с ускорением прогрессии ВИЧ-инфекции плюс 2 стандартных ошибки (для факторов с положительным влиянием) и минус 2 стандартных ошибки (для факторов с отрицательным влиянием).

До беременности (в течение 6 месяцев до беременности) пограничные уровни составили: вирусной нагрузка - 5750 копий/мл, уровень CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов - 690 кл/мкл. До начала АРТ во время беременности (13 неделя беременности)

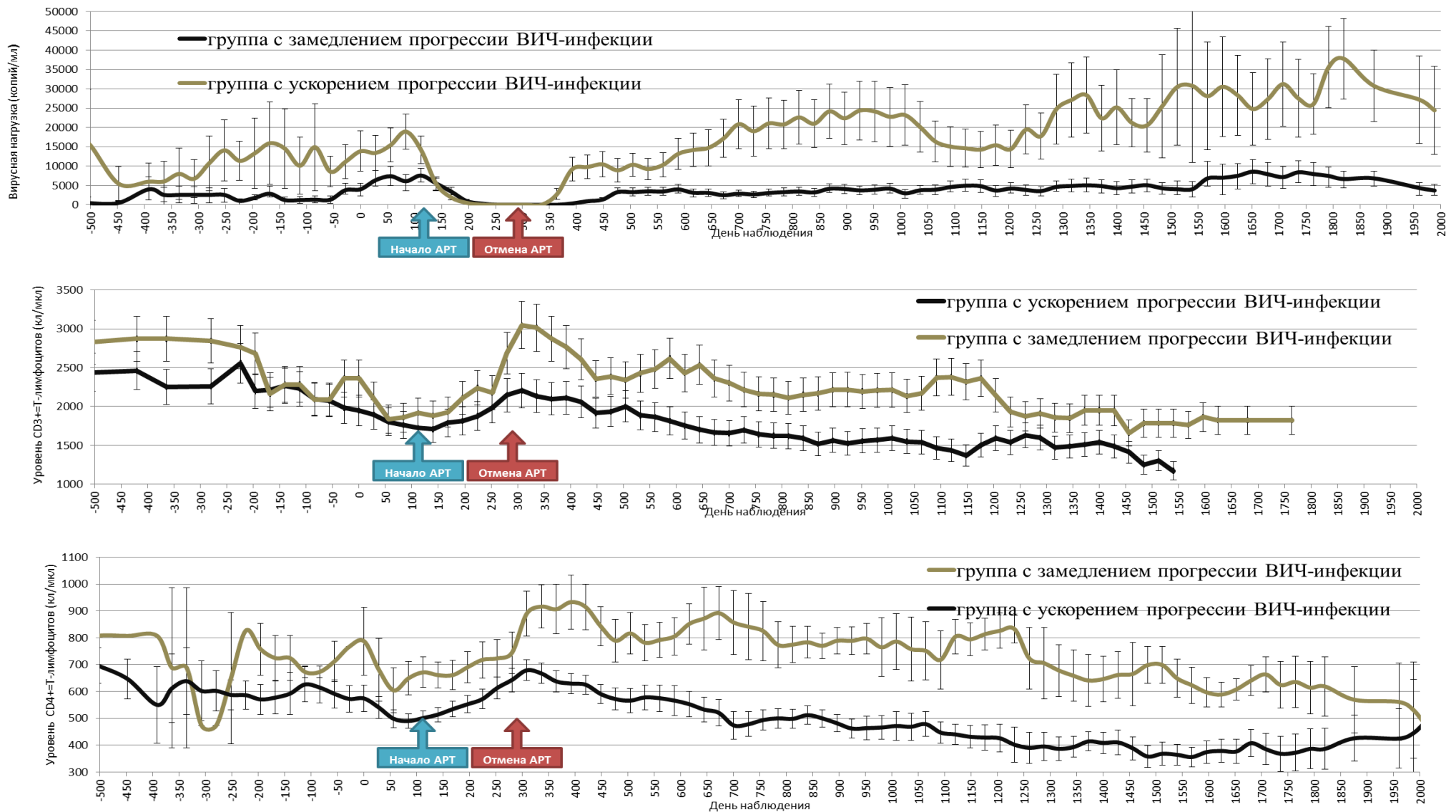


Рис. 2. Динамика основных показателей: вирусной нагрузки,  $CD4^+$ -Т-лимфоцитов,  $CD3^+$ -Т-лимфоцитов – до, во время и после беременности в группах с ускорением и замедлением прогрессии ВИЧ-инфекции после плановой отмены АРТ (0 – день начала беременности).

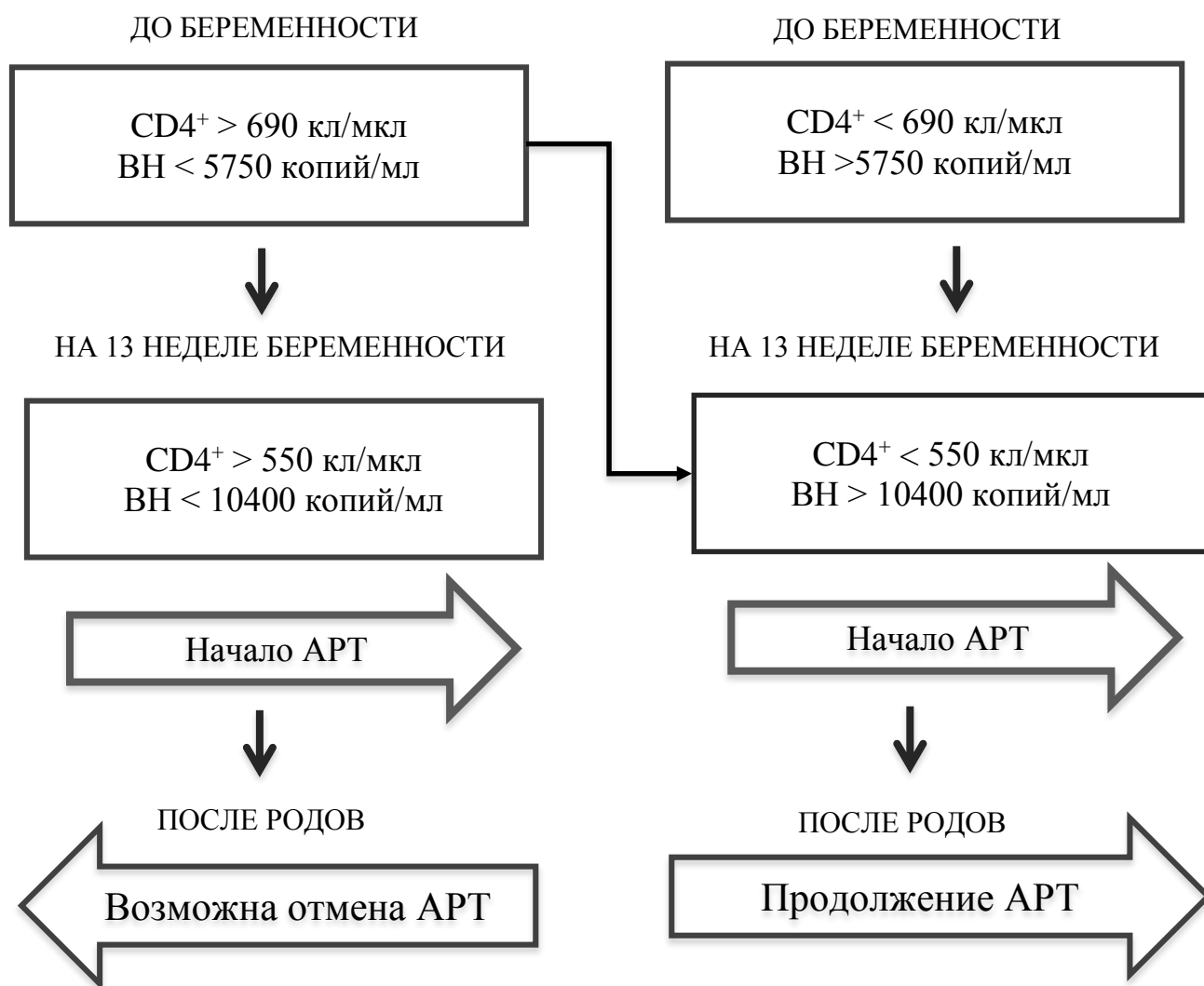


Рис.3. Иммунологически обоснованная тактика ведения ВИЧ-инфицированных женщин с учетом возможных вариантов развития заболевания после родов и плановой отмены АРТ.

пограничные уровни составили: вирусная нагрузка - 10400 копий/мл, уровень CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов - 550 кл/мкл.

Разработана иммунологически обоснованная тактика ведения ВИЧ-инфицированных женщин с учетом возможных вариантов развития заболевания после родов и плановой отмены АРТ (рис. 3).

Если до беременности (в течение полугода до начала беременности) уровень CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов < 690 кл/мкл, уровень вирусной нагрузки > 5750 копий/мл, то ВИЧ-инфицированной женщине после родов показано продолжение АРТ. Если до беременности вирусная нагрузка < 5750 копий/мл, уровень CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов > 690 кл/мкл, однако при определении этих показателей на 13 неделе беременности вирусная нагрузка поднялась более 10400 копий/мл, уровень CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов опустился ниже 550 кл/мкл, то ВИЧ-инфицированной женщине после родов также



показано продолжение АРТ. Если до беременности вирусная нагрузка была  $< 5750$  копий/мл, уровень  $CD4^+$ -Т-лимфоцитов  $> 690$  кл/мкл; на 13 неделе вирусная нагрузка не превышала 10400 копий/мл, а уровень  $CD4^+$ -Т-лимфоцитов был  $> 550$  кл/мкл, то плановая отмена АРТ после родов возможна.

Группа с замедлением прогрессии ВИЧ-инфекции после плановой отмены АРТ представляет особый интерес с точки зрения изучения механизмов улучшения функциональной активности иммунной системы.

Наше исследование подтвердило имеющиеся в литературе данные о необходимости учета индивидуальных особенностей иммунной системы ВИЧ-инфицированного пациента в процессе выбора тактики его лечения. В частности, использование выявленных закономерностей важно в перспективных исследованиях по разработке терапевтической иммунизации [R.Tubian et al., 2005; L.Paragno et al., 2011].

Замедление прогрессии ВИЧ-инфекции после плановой отмены АРТ, по литературным данным, может быть обусловлено меньшим резервуаром ВИЧ, более выраженным врожденным иммунитетом пациента, первым сдерживающим репликацию ВИЧ [M.Carrington, G.Alter, 2012], более быстрым восстановлением адаптивного иммунного ответа, наличием альтернативных его механизмов [A.Oxenius et al., 2002, 2004; S.Seki et al., 2012; B.Schweighardt et al., 2010]. Ограничение репликации ВИЧ происходит за счет образования ЦТЛ, нейтрализующих антител (в том числе широкореактивных). В литературе обсуждается гипотеза дополнительного узнавания антигена, в результате чего могут распознаваться ранее нераспознанные эпитопы оболочечных антигенов вируса [F.Klein et al., 2012]. Все эти процессы, ведущие к повышению функциональной активности иммунной системы, оказываются возможными только при ее исходно высокой способности к подавлению репликации ВИЧ.

В последние годы описан феномен «посттерапевтических контроллеров» – пациентов, прекративших АРТ, но сохраняющих иммунный контроль вируса [A.Saez-Cirion et al., 2013]. Предполагается, что подобный феномен может возникать только при раннем начале АРТ [I.Schellens et al., 2010]. Возникновение иммунного контроля вируса наиболее вероятно на ранних сроках ВИЧ-инфекции [Э.В.Карамов и др., 2008; Р.М.Хаитов и др., 2009; D.Soghoian, 2012].

Повышение уровня CD3<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов в группе наших пациенток с замедлением прогрессии ВИЧ-инфекции после плановой отмены АРТ представляет собой адаптационную реакцию на высвобождение вируса. Ранее подобный феномен был описан в поперечном исследовании когорты ВИЧ-инфицированных пациентов с целью уточнения показаний к антиретровирусной терапии [А.Ю.Пронин и др., 2010]. Группы пациентов различались по ответу на повышение вирусной нагрузки. В группе прогрессии уровень CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов уменьшался с увеличением вирусной нагрузки. В противоположность этому в группе без прогрессии отмечалось увеличение уровня CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов параллельно увеличению вирусной нагрузки. Пациенты в группе без прогрессии имели также сохраненный уровень CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов и значительно увеличенный уровень CD3<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов и CD3<sup>+</sup> CD4<sup>-</sup> CD8<sup>-</sup>-Т-лимфоцитов.

Это совпадает с результатами работ по плановой отмене АРТ, в которых было продемонстрировано снижение вирусной нагрузки на 0,6 log<sub>10</sub> копий/мл при острой ВИЧ-инфекции и до 0,4 log<sub>10</sub> копий/мл при хронической ВИЧ-инфекции [U.Abbas, J.Mellors, 2002]. Механизмом подобного эффекта является аутоиммунизация [F.Lori, J. Lisziewicz, 2002].

В пользу связи обнаруженного нами быстрого увеличения уровня CD3<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов после плановой отмены АРТ и лимфопролиферативного ответа говорит отсутствие различий по данному показателю в группах с ускорением и замедлением прогрессии ВИЧ-инфекции до плановой отмены АРТ и возникновение выраженных достоверных различий сразу после плановой отмены АРТ. Умеренный рост CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов на фоне высокого роста CD3<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов может указывать на преимущественную пролиферацию CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов.

Наши результаты совпадают с данными другого исследования [Tuomala R. et al., 1997], в котором показано возрастание уровней CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов, CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов, доли CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов, общего количества лимфоцитов, доли лимфоцитов сразу после родоразрешения. В течение первого года после родоразрешения все эти показатели статистически достоверно уменьшались. Более быстрая прогрессия ВИЧ-инфекции наблюдалась в группе родивших женщин (в сравнении с группой женщин, не имевших беременности).

## Выводы

1. Установлена клиническая, иммунологическая и вирусологическая гетерогенность течения ВИЧ-инфекции у беременных женщин после родов и плановой отмены АРТ: у 2/3 пациенток наблюдается ускорение, а у 1/3 – замедление прогрессии ВИЧ-инфекции.

2. В группе с ускорением прогрессии ВИЧ-инфекции после плановой отмены АРТ наблюдается уменьшение уровня CD3<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов (42 кл/месяц) и CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов (12 кл/месяц) на фоне быстрого увеличения вирусной нагрузки (2300 копий/месяц), в отдельных случаях сопровождающегося клиническими проявлениями острого ретровирусного синдрома. Достижение критических показателей вирусной нагрузки и CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов происходит в срок от 1 года до 5 лет.

3. В группе с замедлением прогрессии ВИЧ-инфекции после плановой отмены АРТ наблюдается медленное увеличение вирусной нагрузки (480 копий/месяц) с ее стабилизацией на достоверно более низком равновесном уровне (0,2 log<sub>10</sub> копий/мл, 2000 копий/мл). При этом на фоне роста вирусной нагрузки обнаружено парадоксальное возрастание уровня CD3<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов (до 3047 кл/мкл), CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов (до 933 кл/мкл) с долгосрочной стабилизацией в течение 2 лет. Достижения критических показателей вирусной нагрузки и уровня CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов в течение 5 лет не происходит.

4. Установлено, что маркерами замедления прогрессии ВИЧ-инфекции после плановой отмены АРТ являются значительное увеличение уровня CD3<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов (до 3000 кл/мкл) и умеренное увеличение уровня CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов (до 940 кл/мкл) на фоне медленного роста вирусной нагрузки (480 копий/месяц).

5. Предиктором ускорения прогрессии ВИЧ-инфекции после плановой отмены АРТ является: до беременности - вирусная нагрузка > 5750 копий/мл, уровень CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов < 690 кл/мкл; во время беременности до начала АРТ - вирусная нагрузка > 10400 копий/мл, уровень CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов < 550 кл/мкл. Предиктором замедления прогрессии ВИЧ-инфекции после плановой отмены АРТ является: до беременности – вирусная нагрузка < 5750 копий/мл, уровень CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов > 690 кл/мкл; во время беременности до начала АРТ – вирусная нагрузка < 10400 копий/мл, уровень CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов > 550 кл/мкл.

6. Для предупреждения прогрессии ВИЧ-инфекции показано продолжение АРТ всем пациенткам после родов. Возможно в индивидуальном порядке рассмотреть плановую отмену АРТ после родов у ВИЧ-инфицированных женщин с предикторами замедления прогрессии заболевания.

7. У элитного контроллера – пациентки с нормальным уровнем CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов и вирусной нагрузкой ниже порога определения без воздействия АРТ – беременность, роды и плановая отмена АРТ не вызвали прогрессии ВИЧ-инфекции.

8. Разработана иммунологически обоснованная тактика ведения ВИЧ-инфицированных женщин с учетом возможных вариантов развития заболевания после родов и плановой отмены АРТ. Разработаны и внедрены Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых.

#### **Список статей, опубликованных по теме диссертации:**

1. Пронин, А.Ю. Иммунологическая характеристика лиц, контактировавших с ВИЧ / А.Ю.Пронин, И.Л.Серков, Е.В.Жукова, Е.В.Дробышевская, **Е.А.Орлова-Морозова**, Г.Д.Каминский // **Эпидемиология и инфекционные болезни.** – 2010. – № 3. – С.15-18.

2. Каминский, Г.Д. Гетерогенность когорты лиц, живущих с ВИЧ/СПИДом, с большим сроком инфицирования по показателям вирусологического и иммунологического мониторинга ВИЧ-инфекции / Г.Д.Каминский, И.Л.Серков, Е.В.Жукова, Е.В.Дробышевская, **Е.А.Орлова-Морозова**, А.Ю.Пронин // **Эпидемиология и инфекционные болезни.** – 2010. – № 3 – С.38-42.

3. Орлова-Морозова, Е.А. Влияние беременности на характеристики иммунной системы у ВИЧ-инфицированных женщин / **Е.А.Орлова-Морозова** // **Российский аллергологический журнал.** – 2011. – № 4. – вып.1 – С.270-272.

4. Орлова-Морозова, Е.А. Прогнозирование иммунологической эффективности плановой отмены антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированных беременных женщин / **Е.А.Орлова-Морозова**, А.Ю.Пронин, Г.Д.Каминский, И.Л.Серков, Е.В.Жукова, Н.Н.Лебедева, Г.О.Гудима, И.Г.Сидорович // **Российский аллергологический журнал.** – 2012. – № 5. – вып.1 – С. 204-207.

5. Орлова-Морозова, Е.А. Клинико-иммунологическая и медико-социальная характеристика лиц, подверженных высокому риску заражения ВИЧ-инфекцией / Е.В.Жукова, Г.Д.Каминский, А.Ю.Пронин, **Е.А.Орлова-Морозова**, Г.О.Гудима, И.Г.Сидорович // **Российский аллергологический журнал.** – 2012. – № 5. – С.88-

6. Орлова-Морозова, Е.А. Взаимосвязь индивидуальных особенностей иммунной системы и развития ВИЧ-инфекции после плановой отмены антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных беременных женщин / **Е.А.Орлова-Морозова**, А.Ю.Пронин., Г.Д.Каминский., Н.Н.Лебедева, Е.В.Жукова, И.Л.Серков, Г.О.Гудима, И.Г.Сидорович // **Российский аллергологический журнал.** – 2012. – №6. – С.76-79.

7. Жукова, Е.В. Анализ особенностей ВИЧ-специфического иммунного ответа в дискордантных парах / Е.В.Жукова, Н.Н.Лебедева, **Е.А.Орлова-Морозова**, А.Ю.Пронин, Г.Д.Каминский, Г.О.Гудима, И.Г.Сидорович // **Цитокины и воспаление.** – 2012. – №3. – С.88-90.

8. Орлова-Морозова, Е.А. Плановая отмена антиретровирусной терапии – безопасность и иммунологические эффекты / Е.А.Орлова-Морозова, А.Ю.Пронин, Г.Д. Каминский, И.Л.Серков, Е.В.Жукова, Н.Н.Лебедева, Г.О.Гудима, И.Г.Сидорович, Р.М.Хаитов // **Российский аллергологический журнал.** – 2013. – № 2. – С.223-228.

9. Пронин, А.Ю. Изучение факторов риска заражения ВИЧ-инфекцией среди дискордантных пар / А.Ю.Пронин, Е.В.Жукова, А.В.Моисеева, Г.Д.Каминский, Е.А.Орлова-Морозова, Г.О.Гудима, Э.В.Карамов, И.Г.Сидорович // **Российский аллергологический журнал.** – 2009. – №3. – С.222-223.

10. Пронин, А.Ю. Эпидситуация по ВИЧ-инфекции на территории Московской области // А.Ю.Пронин, Е.В.Дробышевская, Г.Д.Каминский, Е.В.Жукова, А.В.Моисеева, Е.А.Орлова-Морозова, Г.О.Гудима, Э.В.Карамов, И.Г.Сидорович // **Российский аллергологический журнал.** – 2009. – №3 – С.223-224.

11. Орлова-Морозова, Е.А. Факторы, влияющие на восстановление уровня CD4<sup>+</sup>-клеток у ВИЧ-инфицированных детей Московской области, получающих высокоактивную антиретровирусную терапию / Е.В.Смирнов, Е.В.Дробышевская, А.Ю.Пронин, Г.Д. Каминский, Е.А.Орлова-Морозова, Е.В.Жукова, Г.О.Гудима, И.Г.Сидорович. **Российский аллергологический журнал.** – 2011. – № 4. – С. 350-351.

12. Попова, О.Е. Латентная ВГВ-инфекция у ВИЧ-инфицированных пациентов / О.Е.Попова, Т.В.Кожанова, А.Ю.Пронин, И.Л.Серков, Е.А.Орлова-Морозова, М.И.Михайлов // **Материалы XIV Российской конференции «Гепатология сегодня» (16-18 марта 2009г., г. Москва) – М., 2009. – С.45.**

13. Карамов, Э.В. Молекулярная эпидемиология ВИЧ/СПИД в России // А.Ю.Пронин, В.В.Лукашов, И.Л.Серков, А.В.Гарманова, Е.В.Жукова, Е.А.Орлова-Морозова // **Материалы Ростовской научно-практической конференции посвящённой 100-летию Ростовского НИИМП «Актуальные вопросы**

инфекционной патологии». – Ростов-на-Дону. – 2009. – С.27-28.

14. Karamov, E. Genetic variability of HIV in Russia / E.Karamov, A.Pronin, G.Kornilaeva, I.Serkov, P.Zenin, E.Zhukova, A.Garmanova, E.Orlova-Morozova, K.Khametova, V.Lukashov. // 5th European Conference on Clinical and Social Research on AIDS and Drugs (28-30 April, 2009. Vilnius, Lithuania) – P.132.

15. Пронин, А.Ю. Школа пациентов: обучение супружеских пар, дискордантных по ВИЧ-инфекции, направленное на снижение рискованного поведения / А.Ю.Пронин, Г.Д.Каминский, Е.А.Орлова-Морозова, Е.В.Жукова // Рекомендации для врачей. – М. – 2009. – 11 с.

16. Пронин, А.Ю. Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребёнку в Московской области / А.Ю.Пронин, Г.Д.Каминский, Е.В.Жукова, О.П.Болдырева, Е.А.Орлова-Морозова, Е.В.Дробышевская // Материалы III международной конференции по вопросам ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии. – 28-30 октября – 2009. – Москва – (Сборник тезисов) – 2009. – С.67.

17. Пронин, А.Ю. Инновационные мероприятия по организации медицинской помощи ВИЧ-инфицированным в Московской области / А.Ю.Пронин, В.В.Горюнов, Г.Д.Каминский, И.Л.Серков, Е.А.Орлова-Морозова, Е.В.Дробышевская // Материалы III международной конференции по вопросам ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии, (28-30 октября, 2009 г., Москва) – 2009. – С.347.

18. Gilyazova, A. Monitoring of HIV-1 infection in Moscow and Moscow region / A.Gilyazova, P.Zenin, A.Pronin, I.Serkov, E.Orlova-Morozova, E.Zhukova, E.Karamov // III Eastern Europe and Central Asia AIDS Conference (28-30 October, 2009, Moscow), V. 2. – P.28.

19. Пронин, А.Ю. Эпидемический процесс ВИЧ-инфекции в Московской области. Тенденции десятилетия / А.Ю.Пронин, Г.Д.Каминский, Е.В.Дробышевская, Е.А.Орлова-Морозова, Е.В.Жукова, И.Л.Серков, Е.В.Смирнов // Стратегия борьбы с ВИЧ/СПИДом в России. – 2010. – С.10-15.

20. Орлова-Морозова, Е.А. Краткосрочная антиретровирусная терапия ВИЧ-инфицированных беременных женщин / Е.А.Орлова-Морозова // Стратегия борьбы с ВИЧ/СПИДом в России. – 2010. – С.32-47.

21. Орлова-Морозова, Е.А. Проблема «поздней презентации» ВИЧ-инфекции в России / Е.А.Орлова-Морозова // Стратегия борьбы с ВИЧ/СПИДом в России. – 2010. – С.20-23.

22. Краснопольский, В.И. Возможности вспомогательных репродуктивных технологий для ВИЧ-дискордантных пар / В.И.Краснопольский, А.Ю.Пронин, Т.А.Назаренко, К.В.Краснопольская, Т.Н.Чечурова, Г.Д.Каминский, Е.А.Орлова-Морозова, Г.В.Тамазян // Стратегия борьбы с ВИЧ/СПИДом в России. – 2010. – С.80-82.

23. Серков, И.Л. Опыт применения технологий лабораторного мониторинга лечения хронического гепатита В. // И.Л.Серков, Г.Д.Каминский, Е.А.Орлова-Морозова, А.Е.Прокопьева, В.Ю.Князев, Э.С.Насырова, А.Ю.Пронин // Стратегия борьбы с ВИЧ/СПИДом в России. – 2010. – С.97-100.

24. Пронин, А.Ю. Анализ «аварийных ситуаций» среди медицинских работников и организация профилактики профессионального заражения в ЛПУ Московской области / А.Ю.Пронин, Г.Д.Каминский, Е.В.Дробышевская, Е.В.Жукова, Е.А.Орлова-Морозова // Стратегия борьбы с ВИЧ/СПИДом в России. – 2010. – С.111-115.

25. Пронин, А.Ю. Профилактика профессионального заражения ВИЧ-инфекцией медицинских работников в учреждениях здравоохранения Московской области / А.Ю.Пронин, В.В.Горюнов, Г.Д.Каминский, Е.В.Жукова, В.В.Тихонова, И.И.Зверева, Е.А.Орлова-Морозова, В.Н.Колтышева, Е.В.Дробышевская // Методические рекомендации. Утверждены Минздравом Московской области в 2009 г. – М. – 2011. – 32 с.

26. Orlova-Morozova, E.A. CD4<sup>+</sup>-T-lymphocyte loss in HIV-infected Women in Respected to Pregnancy / E.A.Orlova-Morozova, A.J.Pronin, G.D.Kaminskiy // 13-th European AIDS conference/EACS, (October 12-15, 2011, Belgrade, Serbia) – P.41.

27. Lebedeva, N., Experience of HLA-B\*5701 Screening and Management of Patients Taking Abacavir-containing Regimen // N.Lebedeva, E.Orlova-Morozova, A.Pronin, G.Kaminskiy // 13-th European AIDS conference/EACS, (October 12-15, 2011, Belgrade, Serbia) – P.62.

28. Pronin, A. Multicenter epidemiological study to describe prevalence of advanced stage disease among newly diagnosed HIV-infected patients in the Russian Federation // A.Pronin, E.Orlova-Morozova, G.Kaminskiy, N.Sizova, E.Ryamova, J.Plotnikova, K.Sibill, O.Kozyrev, L.Ibragimova, F.Nagimova, D.Fedotov, H.Trinh, O.Van de Steen, W.Zachry, A.Kruglova // Journal of International AIDS Society. – 2012. – V.15 – s.4 – P.103-105.

29. Pronin, A. HIV elite controllers as a key to novel strategies in treatment of HIV-infection / A.Pronin, E.Zukova, E.Orlova-Morozova, I.Serkov, G.Kaminskiy // Journal of International AIDS Society. – 2012. – V.15 – s.4 – P.110.

30. Kaminskiy, G. Treatment interruption after delivery in HIV-infected women without HAART indications is not safe if initial CD4<sup>+</sup> count is less then 700 cells/mm<sup>3</sup> / G.Kaminskiy, E.Orlova-Morozova, A.Pronin // Journal of International AIDS Society. – 2012. – V.15. – s.4 – P.114-115.

31. Orlova-Morozova, E. Pregnancy and treatment interruption enchances progression of HIV-infection if initial CD4<sup>+</sup>-T-lymphocytes count is less then 700 cells/mm<sup>3</sup> / E.Orlova-Morozova, A.Pronin, G.Kaminskiy // Journal of International AIDS Society. – 2012. – V.15 – s.4 – P.120-121.

32. Пронин, А.Ю. Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку в учреждениях здравоохранения Московской области / А.Ю.Пронин, Г.Д.Каминский, Е.В.Дробышевская, Е.А.Орлова-Морозова, Е.В.Смирнов, Г.В.Тамазян, А.Л.Гридчик // Методические рекомендации. Утверждены Минздравом Московской области 26.03.2012. – М. – 2012. – 34 с.

33. Пронин, А.Ю. Использование доказательных медицинских исследований в совершенствовании протокола медицинской помощи ВИЧ-инфицированным беременным женщинам / А.Ю.Пронин, Г.Д.Каминский, Е.А.Орлова-Морозова // Материалы международного конгресса, (Санкт Петербург, 8-10 Октября, 2012). – СПб. – Балтийский медицинский образовательный центр. – 2012. – С.74-75.

34. Orlova-Morozova, E.A. Viral Load Dynamics in HIV-infected Women after HAART Termination at Delivery / E.A.Orlova-Morozova, G.D.Kaminsky, A.J.Pronin, G.O.Goudima, I.G.Sidorovich, R.M.Khaitov // 14 European AIDS Conference, (October 16-19, 2013, Brussels, Belgium) – P.11.

35. Lebedeva, N.N. Protective Role of the Double Heterozygote Genotype CCR5+/Δ32 and SDF A/G against HIV / N.N.Lebedeva, I.A.Efremov, I.L.Serkov, E.A.Orlova-Morozova, E.V.Zhukova, G.D.Kaminsky, A.J.Pronin, G.O.Goudima, I.G.Sidorovich, R.M.Khaitov // 14 European AIDS Conference, (October 16-19, 2013, Brussels, Belgium) – P.56.

36. Pronin, A.J. CD4<sup>+</sup>-T-lymphocyte Counts in HIV-infected Women before, during and after Pregnancy / A.J.Pronin, G.D.Kaminsky, E.A.Orlova-Morozova, G.O.Goudima, I.G.Sidorovich, R.M.Khaitov // 14 European AIDS Conference, (October 16-19, 2013, Brussels, Belgium) – P.187-188.

37. Мазус, А.И. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых / А.И.Мазус, Г.Д.Каминский, В.Н.Зими́на, Т.П.Бессараб, А.Ю.Пронин, Е.В.Цыганова, Е.Л.Голохвастова, А.Я.Ольшанский, С.П.Царенко, Т.Е.Шимонова, Т.Р.Петросян, Е.М.Серебряков, Д.Р.Набиуллина, Т.В.Иванова, Е.А.Орлова-Морозова // Национальная вирусологическая ассоциация. – Профильная комиссия Минздрава России по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции. – Москва. – 2013. – 80 с.

### **Список использованных сокращений**

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека  
АРТ – антиретровирусная терапия  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
ЦТЛ – цитотоксические Т-лимфоциты  
ИД – идентификационный номер пациента