

## АНОТАЦІЯ

*Онищук Л.М.* Оптимізація тактики ведення вагітності у ВІЛ - інфікованих жінок з затримкою розвитку плода - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»). - Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2020.

Дисертаційна робота присвячена питанню зниження частоти виникнення затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих вагітних шляхом удосконалення діагностики та профілактики на основі встановлення додаткових факторів ризику виникнення даної патології.

Для досягнення зазначеної мети дисертаційну роботу виконували в три етапи. На першому етапі дослідження проведено ретроспективний аналіз обмінних карт вагітних та історій пологів ВІЛ-інфікованих вагітних та роділь з ЗРП (n=112), ВІЛ-інфікованих вагітних та роділь без ЗРП (n=356), , вагітних та роділь без ВІЛ – інфекції (n=360).

Проведений ретроспективний аналіз показав, що частота затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих вагітних склала 36,3% проти 6,0% у вагітних без ВІЛ-інфекції ( $p < 0,05$ ). В структурі ЗРП частота ранньої ЗРП ВІЛ-інфікованих вагітних склала 40,6%, пізньої ЗРП – 59,4%, тоді як у вагітних без ВІЛ-інфекції частота ранньої ЗРП склала 23,8%, пізньої – 76,2%. Виділені наступні фактори ризику виникнення ЗРП у ВІЛ-інфікованих вагітних: високе вірусне навантаження  $VH > 50$  РНК/коп. (43,7% при ЗРП проти 25% без ЗРП,  $p < 0,05$ ), зниження рівня CD4+ (16,9 % проти 2,3% відповідно,  $p < 0,05$ ); IV клінічна стадія ВІЛ-інфекції (спостерігалась в 2,9 рази частіше, ніж в групі порівняння), вікова категорія 40-45 років (у 16,9% з ЗРП проти 8,7% без ЗРП,  $p < 0,05$ ), недостатність маси тіла (59,8% проти 30,6% відповідно,  $p < 0,05$ ), дефіцит маси тіла спостерігався виключно у ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП і склав 2,7%.

Другий етап включав проспективне комплексне дослідження для визначення додаткових факторів ризику виникнення ЗРП у вагітних з ВІЛ-інфекцією. В дослідження було включено 74 вагітних жінки з ВІЛ – інфекцією. Основна група включала 36 ВІЛ-інфікованих вагітних та роділь з ЗРП. Групу порівняння склали 38 ВІЛ-інфікованих вагітних та роділь без ЗРП. Контрольна група – 36 вагітних жінок без ВІЛ-інфекції.

В групі ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП достовірно частіше виявлено шкідливі звички: паління (63,9% проти 44,7%,  $p < 0,05$ ), надмірне вживання алкоголю (8,3% проти 5,2%,  $p < 0,05$ ), наркоманію (13,9% проти 2,6%,  $p < 0,05$ ). Виявлена достовірно більша частота ко-інфекцій: гепатит В в 30,6% проти 15,8% ( $p < 0,05$ ), гепатит С в 25% проти 7,9% ( $p < 0,05$ ), сифіліс 5,6% проти 2,6% ( $p < 0,05$ ), туберкульоз легень в 5,6% проти 2,6% ( $p < 0,05$ ).

У ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП відмічається більша частота обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу: штучні аборти у 58,3% проти 36,8% ( $p < 0,05$ ), самовільний викидень у 30,6% проти 23,7%, завмерла вагітність у 33,3% проти 23,7% ( $p < 0,05$ ), народження дітей з малою масою тіла 25% проти 13,2% ( $p < 0,05$ ), перинатальні втрати в анамнезі в 11,1% проти 5,3% відповідно ( $p < 0,05$ ). Перебіг вагітності у ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП був ускладнений анемією в 41,7% проти 28,9% ( $p < 0,05$ ), тенденцією до гіперкоагуляції у 30,6% проти 18,4% ( $p < 0,05$ ), бактеріальним вагінозом у 47,2% проти 31,6% ( $p < 0,05$ ), вагінальним кандидозом у 66,7% проти 44,7% ( $p < 0,05$ ), загрозою переривання вагітності у 44,4% проти 31,6% ( $p < 0,05$ ), загрозою передчасних пологів у 33,3% проти 21,2% ( $p < 0,05$ ), дистресом плода у 24,1% проти 5,3% відповідно ( $p < 0,05$ ).

Оцінка психоемоційного стану вагітних показала високий рівень тривоги у вагітних основної групи, який має тенденцію до зростання протягом вагітності. У ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП при постановці на облік сумарно середній та високий рівень тривоги склав 77,8% проти 50% вагітних групи порівняння та 13,9% вагітних контрольної групи ( $p < 0,05$ ), в III триместрі цей показник склав 97,2%, проти 89,5% і 25% відповідно ( $p <$

0,05), що вказує на можливий вплив психоемоційних порушень жінки на розвиток плацентарної дисфункції та ЗРП. Виявлено залежність рівня тривоги у вагітних залежно від стадії ВІЛ. Так, в групі жінок з ЗРП при I клінічній стадії ВІЛ-інфекції частка вагітних з високим рівнем тривоги склала 25,0%, при II стадії ВІЛ – 27,8%, при III стадії – 47,2%, при IV – 52,8%. У ВІЛ-інфікованих вагітних без ЗРП при I клінічній стадії ВІЛ-інфекції частка вагітних з високим рівнем тривоги склала 15,8%, при II стадії – 18,4%, при III стадії – 26,3%, при IV стадії - 34,2%, що підтверджує наявність тривоги у жінок не тільки у зв'язку з фактом вагітності, формуванню патологічної гестаційної домінанти, а і у зв'язку з наявністю ВІЛ-інфекції.

Наявність стресу підтверджує зміна рівнів гормонів стресу та магнію в крові вагітних досліджуваних груп. У ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП отримані достовірно високі рівні кортизолу до  $51,9 \pm 4,1$  мкг/дл, адреналіну  $98,2 \pm 6,3$  нг/л, норадреналіну  $612,2 \pm 12,4$  нг/л в порівнянні з фізіологічною нормою. Рівень магнію був нижче норми і склав  $0,52 \pm 0,08$  мМоль/л, що достовірно нижче показника в групі порівняння  $0,69 \pm 0,1$  мМоль/л та  $0,78 \pm 0,09$  мМоль/л в групі контролю ( $p < 0,05$ ).

Недостатність вітаміну Д у вагітних основної групи склала 61,6% проти 42,1% групи порівняння та 33,3% контрольної групи ( $p < 0,05$ ), дефіцит вітаміну Д в основній групі зустрічався в 25%, що в 2,4 рази частіше, ніж в групі порівняння (10,5%) та в 3 рази частіше, ніж у вагітних контрольної групи (8,3%) ( $p < 0,05$ ), що можна вважати додатковим фактором ризику виникнення плацентарної дисфункції.

При вивченні системи гемостазу встановлено, що у ВІЛ-інфікованих з ЗРП рівень фібриногену був достовірно підвищений і склав  $590,85 \pm 10,15$  мг/дл проти  $438,75 \pm 5,23$  мг/дл групи порівняння та  $354,17 \pm 9,66$  мг/дл контрольної групи ( $p < 0,05$ ), РФМК також був достовірно вищий ( $241,67 \pm 7,25$  мг/л проти  $82,83 \pm 1,84$  мг/л та  $41,92 \pm 0,24$  мг/л,  $p < 0,05$ ), тоді як АТ III був достовірно нижчий ( $67,25 \pm 1,39\%$  проти  $88,33 \pm 1,87\%$  та

105,08±2,72% відповідно,  $p < 0,05$ ). Тобто встановлена тенденція до гіперкоагуляції, що може обумовлювати ризик виникнення плацентарної дисфункції та формування затримки розвитку плода.

Визначено достовірно нижчий рівень плацентарного лактогену у вагітних основної групи – 1,9±0,32 мг/л проти 5,1±0,83 мг/л в групі порівняння та 7,2±1,03 мг/л в контрольній групі ( $p < 0,05$ ), рівень естріолу склав 6,2±1,03 нмоль/л проти 27,2±4,4 нмоль/л та 31,8±5,3 нмоль/л відповідно ( $p < 0,05$ ), рівень прогестерону в основній групі був достовірно нижчий 241,1±6,85 нмоль/л в порівнянні з 308,4±50,03 нмоль/л в групі порівняння та 389,2±64,9 нмоль/л в контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Рівень плацентарного фактору росту виявився достовірно нижчим в крові вагітних основної групи 233,6±4,6 н/мл проти 518,2±84,06 н/мл групи порівняння та 622,7±103,7 н/мл контрольної групи ( $p < 0,05$ ), що вказує на недостатність гормональної функції плаценти та може бути ланкою патогенезу розвитку плацентарної дисфункції.

Встановлено підвищення показників пульсаційного індексу в артеріях пуповини до 1,52±0,13 ( $p < 0,05$ ), що у 2,8 разів перевищує показник у групі контролю та референтні значення, підвищення показників пульсаційного індексу в середній мозковій артерії плода до 1,63±0,43 ( $p < 0,05$ ), що перевищувало аналогічні показники в групі порівняння у 1,6 разів, підвищення значення церебро-плацентарного співвідношення до 1,09±0,15 вказував на ознаки централізації кровообігу плода ( $p < 0,05$ ) та підвищення значення пульсаційного індексу в венозній протоці до 0,87±0,15 ( $p < 0,05$ ).

Наявність плацентарної дисфункції підтверджена патоморфологічними змінами плаценти: незрілістю та дегенеративними змінами, нерівномірною архітектонікою тканини плаценти, наявністю значної кількості афункціональних ворсинок, ворсинок з ознаками гіпоплазії стромы та клітин синцитіотрофобласту, вираженим повнокрів'ям судин ворсинок, повнокрів'ям та ділянками крововиливу в міжворсинчастий простір, проявами неоангіогенезу та збільшенням судинної кількості в тканині

плаценти. При проведенні імуногістохімічного дослідження відмічалось, як кількісне так і якісне збільшення експресії моноклональних антитіл до CD31+ та VEGF, оптична щільність яких сягала від 2-х до 3-х балів. Збільшення оптичної щільності експресії моноклональних антитіл до CD31+ та VEGF свідчить про порушення трофічної функції плаценти за рахунок дегенеративних змін судин мікроциркуляторного руслу, а саме ендотеліального компоненту і зумовлює розвиток плацентарної дисфункції.

На третьому етапі проведено розробку на основі отриманих результатів комплексу діагностичних та лікувально-профілактичних заходів. Враховуючи виявлені порушення до комплексу включаємо збалансоване харчування, психопрофілактику, медикаментозну корекцію тривоги, змін системи гемостазу, порушення вагінальної мікрофлори, недостатності та дефіциту вітаміну Д на тлі підтримуючої гормональної терапії. Проведено оцінку ефективності запропонованого методу профілактики затримки розвитку плода у 66 ВІЛ-інфікованих вагітних. Методом рандомізації в основну групу відібрано 34 вагітні жінки з ВІЛ-інфекцією, яким проводилась профілактика ЗРП згідно розробленій методиці, у групу порівняння – 32 вагітні жінки з ВІЛ-інфекцією, ведення вагітності яких проводилось згідно діючих протоколів.

Про ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу свідчить достовірне зменшення високого рівня тривоги в 2,5 рази (з 47,1% до 18,8%,  $p < 0,05$ ), що обумовило більш сприятливі умови для розвитку вагітності і зниження частоти її ускладнень. Так, відмічено зниження частоти виникнення ЗРП на 23%, частота ранньої ЗРП в основній групі вагітності склала 16,7% проти 38,4% вагітних групи порівняння ( $p < 0,05$ ). Відмічалось також зниження частоти передчасних пологів в 2,3 рази; збільшення середньої ваги при народженні в основній групі до  $2747,5 \pm 283,21$  г проти  $2497,5 \pm 264,62$  г, покращення стану дітей при народженні (на 1 хвилині оцінка за шкалою Апгар склала  $7,65 \pm 0,1$  балів проти  $6,56 \pm 0,1$  балів у новонароджених групи порівняння,  $p < 0,05$ ), достовірне зменшення частоти

перинатальних ускладнень новонароджених – помірна асфіксія відмічена у 8,8% проти 25% в групі порівняння, тяжка асфіксія та неврологічні порушення у 2,9% проти 9,4% ( $p < 0,05$ ), відсутність перинатальних втрат.

Новизна роботи полягає в наступному. Визначено частоту та структуру затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих вагітних на теперішній час. Встановлено, що частота затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих вагітних складає 36,3%, у структурі якої рання займає 40,6%, пізня - 59,4% відповідно.

На основі проведених досліджень виділені додаткові фактори ризику виникнення затримки розвитку плода у вагітних жінок з ВІЛ-інфекцією: знижений індекс маси тіла, середній та високий рівень тривоги, високі рівні стресових гормонів, недостатність та дефіцит вітаміну Д та магнію, зміни стану системи гемостазу, коінфекції ВІЛ, рецидивуючі бактеріальні зміни вагінальної мікрофлори.

Доведено, що своєчасна діагностика факторів ризику у ВІЛ-інфікованих вагітних (тестування для визначення рівня тривоги, визначення рівня кортизолу, вітаміну Д, магнію в сироватці крові, рівня РФМК та фібриногену, оцінка стану вагінальної мікрофлори) та відповідна корекція виявлених порушень дозволяє знизити частоту ЗРП.

Запропоновано новий, патогенетично обґрунтований, диференційований відносно виявлених факторів ризику комплекс лікувально-профілактичних заходів щодо розвитку затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих вагітних.

Для практичного застосування запропоновано оновлений комплекс факторів ризику затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих вагітних з включенням визначення рівня тривоги (тестуванням за шкалою Бека), визначенням рівня кортизолу, вітаміну Д, Mg, змін системи гемостазу, оцінки стану вагінальної мікрофлори. Для практикуючих лікарів запропонований розроблений алгоритм обстеження вагітних з ВІЛ-інфекцією та комплекс

лікувально-профілактичний заходів щодо виникнення затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих жінок.

*Ключові слова:* ВІЛ-інфекція, вагітність, затримка розвитку плода, плацентарна дисфункція, тривога, кортизол, вітамін Д, магній.

## SUMMARY

*Onyshchuk L.M.* Optimization of Pregnancy Management Strategies in HIV-positive Women with Fetal Growth Retardation - Qualifying scientific work as a manuscript.

A thesis for a PhD Degree in Medicine in area of expertise 22 Health in specialty 222 Medicine (with focus on Obstetrics and Gynecology). – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2020.

The thesis has been conducted with the aim of reducing the occurrence rate of fetal growth retardation in HIV-positive pregnant women due to identifying additional risk factors for this pathology by optimizing the way the patients are diagnosed and obtained prevention.

To achieve this goal, our study was divided into three stages. The first stage included a retrospective analysis of labour and delivery summaries of pregnant women and obstetric histories of HIV-positive pregnant women and parturient women with FGR (n = 112), HIV-positive pregnant women and parturient women without FGR (n = 356), pregnant women and parturient women without HIV infection (n = 360).

The retrospective analysis showed that the incidence of fetal growth retardation in HIV-positive pregnant women was 36,3% compared to 6,0% in pregnant women without HIV infection (p <0.05). In the structure of FGR, the incidence of early FGR in HIV-positive pregnant women was 40,6% and 59,4% of late FGR whereas in pregnant women without HIV infection the incidence of early FGR was reported in 23,8% of cases and late on-set form of FGR was reported in 76,2%. The risk factors for FGR in HIV-positive pregnant women have been

identified as follows: high viral load VL > 50 RNA cp/ml. (43,7% with FGR vs 25,0% without FGR;  $p < 0.05$ ), a low CD4 + cell count (16,9% vs 2,3%, respectively;  $p < 0.05$ ); clinical stage 4 HIV infection (reported 2,9 times more often than in the comparison group), the 40-45 age group (16,9% of FGR cases versus 8,7% of cases without FGR;  $p < 0.05$ ), low birth weight (59,8% vs 30,6%, respectively;  $p < 0.05$ ), underweight body cases, reported only in a group of HIV-positive pregnant women with FGR, were 2,7%.

The second stage included a prospective comprehensive study and was aimed at identifying additional risk factors that can cause FGR in pregnant women with HIV infection. The study comprised 74 pregnant women with HIV infection. The treatment group included 36 HIV-positive pregnant women and parturient women with FGR. The comparison group consisted of 38 HIV-positive pregnant women and parturient women without FGR. The control group included 36 pregnant women without HIV infection.

If compared to other groups, HIV-positive pregnant women with FGR were found out to suffer more often from such harmful habits as: smoking (63,9% vs 44,7%;  $p < 0.05$ ), excessive alcohol consumption (8,3% vs. 5,2%;  $p < 0,05$ ), drug addiction (13,9% vs 2,6%;  $p < 0.05$ ). Also, in this group of patients there was detected significantly higher rate of occurrence of the following co-infections: hepatitis B (30,6% vs 15,8%;  $p < 0.05$ ), hepatitis C (25,0% vs 7,9%;  $p < 0.05$ ), syphilis (5,6% vs 2,6%;  $p < 0.05$ ), pulmonary tuberculosis (5,6% vs 2,6%;  $p < 0.05$ ).

The group of HIV-positive pregnant women with FGR showed more cases of the burdened obstetric and gynecological history: artificial abortions (58,3% vs 36,8%;  $p < 0.05$ ), miscarriages (30,6% vs 23,7%;  $p < 0.05$ ), non-developing pregnancy (33,3% vs 23,7%;  $p < 0.05$ ), low birth weight (25,0% vs 13,2%;  $p < 0.05$ ), history of perinatal loss (11,1% vs 5,3%; respectively,  $p < 0.05$ ). The course of pregnancy in HIV-positive pregnant women with FGR was complicated by anemia (41,7% vs 28,9%;  $p < 0.05$ ), a tendency to hypercoagulation (30,6% vs 18,4%;  $p < 0.05$ ), bacterial vaginosis (47,2% vs 31,6%;  $p < 0.05$ ), vaginal candidiasis (66,7% vs 44,7%;  $< 0.05$ ), a threatened miscarriage (44,4% vs 31,6%;  $p$



<0.05), a threatened preterm labor (33,3% vs 21,2%;  $p < 0.05$ ), fetal distress (24,1% vs 5,3%, respectively,  $p < 0.05$ ).

The psycho-emotional state of pregnant women in the treatment group was characterized by high anxiety level which tends to be increasing during the pregnancy. When being enrolled in care, HIV-positive pregnant women with FGR showed 77,8% cases of total medium and high level of anxiety versus 50,0% of cases in the comparison group and 13,9% of cases in the control group ( $p < 0.05$ ), the third -trimester anxiety level was 97,2% versus 89,5% and 25,0%, respectively ( $p < 0.05$ ), which indicates the possible impact of psycho-emotional disorders in women on the occurrence of placental insufficiency and FGR. The anxiety level in pregnant women was revealed to depend on the stage of HIV infection. Thus, a high level of anxiety was observed in 25,0% of pregnant women with FGR in the first clinical stage of HIV infection, it was 27,8% during the second stage of HIV infection, 47,2% in the third stage and 52,8% in the fourth stage. In the group of HIV-positive pregnant women without FGR a high level of anxiety was reported in 15,8% of cases during the first clinical stage of HIV infection, in 18,4% of cases in the second stage, in 26,3% of cases in the third stage and 34,2% of cases in the fourth stage. The findings confirm the patients' anxiety has been caused not only by pregnancy, or formation of pathological gestational dominance, but also by the presence of HIV infection.

The presence of stress is also confirmed by stress hormones level and magnesium level changes in the blood of pregnant women from study groups. Significantly higher than normal levels of cortisol ( $51,9 \pm 4,1 \mu\text{g/dL}$ ), adrenaline ( $98,2 \pm 6,3 \text{ ng/L}$ ), norepinephrine ( $612,2 \pm 12,4 \text{ ng/L}$ ) were determined in HIV-positive pregnant women with FGR. The concentration of magnesium was below normal levels ( $0,52 \pm 0,08 \text{ mmol/L}$ ), significantly lower than in the comparison group ( $0,69 \pm 0,1 \text{ mmol/L}$ ) and in the control group  $0,78 \pm 0,09 \text{ mmol/L}$ ; ( $p < 0.05$ ).

Vitamin D deficiency in pregnant women of the treatment group was 61,6% if compared to 42,1% in the comparison group and to 33,3% in the control group ( $p < 0.05$ ), vitamin D shortage in the treatment group (25,0%) occurred 2,4 times

more often than in the comparison group (10,5%) and 3 times more often than in the control group (8,3%) ( $p < 0,05$ ), which can be determined as an additional risk factor for placental dysfunction.

Studying hemostatic system in HIV-infected with FGR the rate of fibrinogen was measured using the Clauss method which showed its higher concentration ( $590,85 \pm 10,15$  mg/dl) than in the comparison group ( $438,75 \pm 5,23$  mg/dl) and in the control group ( $354,17 \pm 9,66$  mg/dl) ( $p < 0,05$ ); SFMC level was shown to be significantly higher ( $241,67 \pm 7,25$  mg/l) in pregnant women of the treatment group than in the comparison group ( $82,83 \pm 1,84$  mg/l) and in the control group ( $41,92 \pm 0,24$  mg/l) ( $p < 0,05$ ), while antithrombin III was significantly lower in pregnant women of the treatment group ( $67,25 \pm 1,39\%$ ) than in the comparison group ( $88,33 \pm 1,87\%$ ) and in the control group ( $105,08 \pm 2,72\%$ ) ( $p < 0,05$ ). Such changes in the hemostatic system may cause placental dysfunction and the fetal growth retardation.

The amount of placental lactogen was found significantly lower in pregnant women of the treatment group than in the comparison and control groups ( $1,9 \pm 0,32$  mg/l vs  $5,1 \pm 0,83$  mg/l vs  $7,2 \pm 1,03$  mg/l, respectively,  $p < 0,05$ ), estriol level in pregnant women of the treatment group was  $6,2 \pm 1,03$  nmol/L versus  $27,2 \pm 4,4$  nmol/L in pregnant women of the comparison group and  $31,8 \pm 5,3$  nmol/L in pregnant women of the control group ( $p < 0,05$ ), the level of progesterone in the treatment group was significantly lower than in the the comparison and control groups ( $241,1 \pm 6,85$  nmol/L vs  $308,4 \pm 50,03$  nmol/L vs  $389,2 \pm 64,9$  nmol/L, respectively,  $p < 0,05$ ). The level of placental growth factor was found significantly lower in the blood of pregnant women from the treatment group than in the comparison and control groups ( $233,6 \pm 4,6$  pg/mL versus  $518,2 \pm 84,06$  pg/mL versus  $622,7 \pm 103,7$  pg/mL, respectively,  $p < 0,05$ ), which indicates disorders of hormonal function of the placenta and may be a factor for pathogenesis of placental insufficiency.

An increase in the pulsation index in the umbilical arteries to  $1,52 \pm 0,13$  ( $p < 0,05$ ), which is 2,8 times higher than in the control groups and reference values,

an increase in the pulsation index in the middle cerebral artery of the fetus to  $1,63 \pm 0,43$  ( $p < 0,05$ ), which exceeded similar indicators in the comparison group by 1,6 times, increasing the value of the cerebro-placental ratio to  $1,09 \pm 0,15$  indicated signs of centralization of fetal circulation ( $p < 0.05$ ), increasing the value of the pulsation index in the venous duct to  $0,87 \pm 0,15$  ( $p < 0,05$ ) has been established.

The presence of placental dysfunction is confirmed by the following placental pathomorphological changes: placental immaturity and degenerative changes, irregular placental tissue architecture, a significant number of immature chorionic villi, villi with signs of hypoplasia of the stroma and syncytiotrophoblast cells, pronounced plethora of villous vessels, plethora and hemorrhagic areas in the intervillous space, manifestations of neoangiogenesis and an increase in the number of capillaries in a placental tissue. The immunohistochemical study showed both quantitatively and qualitatively increased expression of monoclonal antibodies against CD31 + and VEGF, the optical density of which ranged from 2 to 3 units. The increase in the optical density of expression of monoclonal antibodies against CD31 + and VEGF indicates a violation of trophic function of the placenta due to degenerative changes in the vessels of the microcirculation, namely the endothelial component, and causes placental insufficiency.

The third stage of our study included the development of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures, based on the obtained data. Taking into account the identified disorders, the measures comprise a balanced diet, psychoprophylaxis, medication treatment of anxiety, hemostatic disorders, disorders of the vaginal microflora, vitamin D deficiency against the background of maintenance hormonal therapy. The effectiveness of the suggested method for prevention of fetal growth retardation in 66 HIV-positive pregnant women has been evaluated. The thirty-four pregnant women with HIV infection were randomized for the treatment group, who were taken FGR preventive measures according to the introduced method, and the comparison group comprised 32 pregnant women with HIV infection, who received pregnancy care according to the current protocols.

The effectiveness of the suggested treatment and prevention complex is evident by a fact of significant reduction in high anxiety level by 2,5 times (from 47,1% to 18,8%,  $p < 0,05$ ), which led to more favorable conditions for the course of pregnancy and reduced the frequency of its complications. Thus, there was noted a decrease in the incidence of FGR by 23,0%, early FGR in the treatment group was observed in 16,7% of cases compared to 38,4% of cases in the comparison group ( $p < 0,05$ ). Also, we observed the following results: by 2,3 times decrease in the number of premature births; an increase in the average weight of newborns in the main group to  $2747,5 \pm 283,21$  g against  $2497,5 \pm 264,62$  g, satisfactory condition of newborns at the time of birth, namely, the 1- minute score for treatment group newborns by the Apgar scale was an average of  $7,65 \pm 0,1$  points versus  $6,56 \pm 0,1$  points in the comparison group ( $p < 0,05$ ); a reliable decrease in perinatal complications in newborns, namely, moderate asphyxia was reported in 8,8% of cases in the treatment group vs. 25,0% in the comparison group, severe asphyxia and neurological disorders were observed in 2,9% of cases vs. 9,4% ( $p < 0,05$ ); no perinatal loss was registered.

The novelty of this study can be summarized in the following findings. The frequency and structure of fetal growth retardation in HIV-positive pregnant women have been presently determined. The data show that the incidence of fetal growth retardation in HIV-positive pregnant women is 36,3%, early FGR has been reported in 40,6% of cases, whereas late FGR - in 59,4% of cases, respectively.

Based on the conducted research, the additional risk factors for fetal growth retardation in pregnant women with HIV infection have been identified as follows: low body mass index, medium and high anxiety levels, high levels of stress hormones, vitamin D and magnesium deficiencies, changes in the hemostatic system, HIV co-infections, recurrent bacterial changes in the vaginal microflora.

Our study has proved that timely diagnosis of risk factors in HIV-positive pregnant women (anxiety testing to determine the level of anxiety, the determination of cortisol, vitamin D, serum magnesium, fibrinogen and soluble

fibrin monomer complexes (SFMC) levels, the assessment of vaginal microflora) and appropriate correction of detected disorders can reduce the FGR incidence.

We have suggested a new complex of treatment and preventive measures for fetal growth retardation in HIV-positive pregnant women, which is pathogenetically substantiated and differentiated in relation to the identified risk factors.

To introduce into practice, we have suggested an updated number of risk factors for fetal growth retardation in HIV-positive pregnant women, including determination of the anxiety level (by Beck Anxiety Inventory assessment), determination of cortisol, vitamin D, Mg, changes in hemostatic system, assessment of vaginal microflora. For health practitioners, an algorithm for screening pregnant women with HIV infection and a complex of treatment and preventive measures for fetal growth retardation in HIV-infected women have been developed.

*Key words:* HIV-infection, pregnancy, fetal growth retardation, placental dysfunction, anxiety, cortisol, vitamin D, magnesium.

### **Список публікацій здобувача**

1. Савченко С.Є., Коломійченко С.Є., Онищик Л.М. Затримка росту плода у ВІЛ-інфікованих вагітних: особливості патогенезу, діагностики та профілактики (огляд літератури) // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України – 2018 – випуск 1(41) – С.124-132 (*Особистий внесок: проведено огляд та аналіз літературних джерел*)

2. Каминский В.В., Суменко В.В., Аношина Т.М., Коломійченко Т.В., Онищик Л.Н. Диагностика генитального герпеса у беременных с ВИЧ. // Лабораторная диагностика. Восточная Европа – 2018 – том 7 - №2 – С.207-216 (*Особистий внесок: проведено літературний пошук, проаналізовано результати фрагменту дослідження, статистична обробка даних, підготовка статті до друку*).

3. Каминский В.В., Савченко С.Е., Суменко В.В., Онищик Л.Н., Коломийченко Т.В. Клинико-диагностические особенности диспластических поражений эпителия шейки матки и вагинальной микрофлоры у ВИЧ-инфицированных беременных с задержкой развития плода // Лабораторная диагностика. Восточная Европа – 2018 – том 7 - №3 –С.384-395 (*Особистий внесок: проведено літературний пошук, проаналізовано результати фрагменту дослідження, статистична обробка даних, підготовка статті до друку*).

4. Онищик Л.М. Особливості психоемоційного стану ВІЛ-інфікованих вагітних з затримкою розвитку плода // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. – 2018-Випуск 32 – С.96-101

5. Савченко С.Є., Гервазюк О.І., Онищик Л.М., Мудра Ю.С., Бойко Г.Б. Стан фібринолітичної системи у ВІЛ-інфікованих вагітних та породіль із факторами ризику розвитку тромбоеморагічних ускладнень // Репродуктивна ендокринологія. – 2020 - №1(51) – С.47-50 (*Особистий внесок: проведено літературний пошук, проаналізовано результати фрагменту дослідження, статистична обробка даних, підготовка статті до друку*).

6. Serhii E. Savchenko, Olena O. Dyadyk, Kyrylo V. Chaika, Ludmila M. Onyshchuk, Ludmila I. Vorobey, Roman V. Zhykharskyi, Volodymyr P. Bondaruk Pathomorphological characteristics and immunohistochemical features of placentae from HIV-positive pregnant women with fetal growth retardation // Wiadomosci Lekarskie, Tom LXXIII, 2020, Nr2, Luty, P.215-219. (*Особистий внесок: проведено літературний пошук, проаналізовано результати фрагменту дослідження, статистична обробка даних, підготовка статті до друку*).

7. Суханова А.А., Савченко С.Є., Карлова О.О., Онищик Л.М. Нові можливості в комплексній терапії плацентарної дисфункції // Жіночий лікар - 2020 - №2(88) –С. 30-35 (*Особистий внесок: проведено літературний пошук,*

*проаналізовано результати фрагменту дослідження, статистична обробка даних, підготовка статті до друку).*

8. Борис О.М., Суменко В.В., Тупіс О.Я., Гак І.О., Онищик Л.М., Шалько М.Н., Сербенюк А.В. Сучасний погляд на лікування неускладнених інфекцій сечовивідної системи у вагітних // *Здоровье женщины – 2010-№1(47) – С.30-35 (Особистий внесок: проведено літературний пошук, проаналізовано результати фрагменту дослідження, статистична обробка даних, підготовка статті до друку).*

9. Борис Е.Н., Онищик Л.Н. Профилактика анемии у пациенток с физиологически протекающей беременностью: многоцентровое исследование в Украине // *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України – 2015 – випуск 1(35) – С.59-65 (Особистий внесок: проаналізовано результати фрагменту дослідження, статистична обробка даних, підготовка статті до друку).*

10. Борис О.М., Тупіс О.Я., Гак І.О., Онищик Л.М. Роль гепатопротекторів у складі комплексного лікування фетоплацентарної недостатності у вагітних із прееклампсією та ураженням гепатобіліарної системи // *Здоровье женщины – 2009-№6(42) – С.79-82 (Особистий внесок: проаналізовано результати фрагменту дослідження, статистична обробка даних, підготовка статті до друку).*