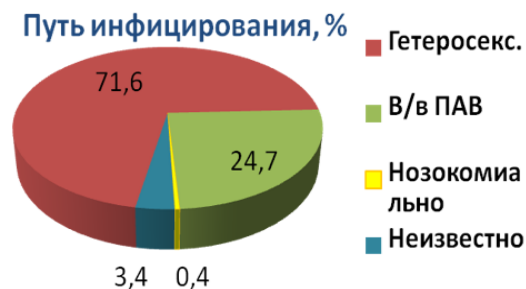


Содержание РНК ВИЧ в половых путях женщин как предиктор риска передачи инфекции

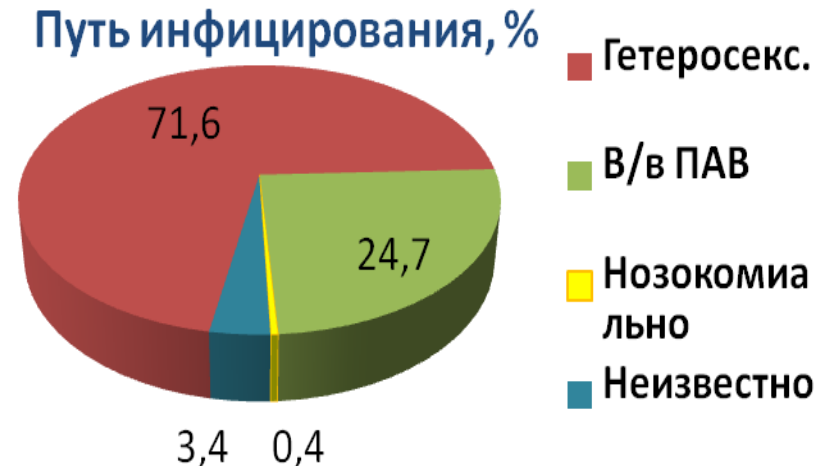
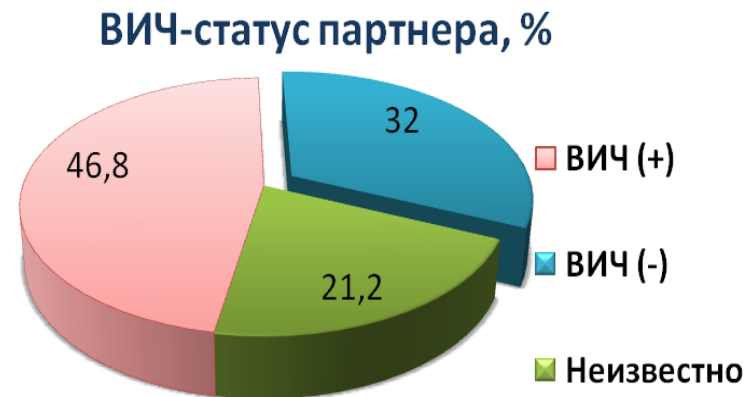
- доля женщин в структуре ВИЧ-инфицированных лиц - 41,5%
- 92,6% женщин находятся в репродуктивном возрасте и более 70% из них сексуальноактивны
- Рост числа серодискордантных пар



Самарина Анна Валентиновна, д.м.н., заведующая отделением материнства и детства СПб Центра СПИД, доцент кафедры социально-значимых инфекций ПСПбГМУ им.акд.И.П.Павлова

Перекрестное, многоцентровое, эпидемиологическое, неинтервенционное исследование с июня 2013 по февраль 2014 1131 ВИЧ-инфицированная женщина, возраст ≥ 18 лет

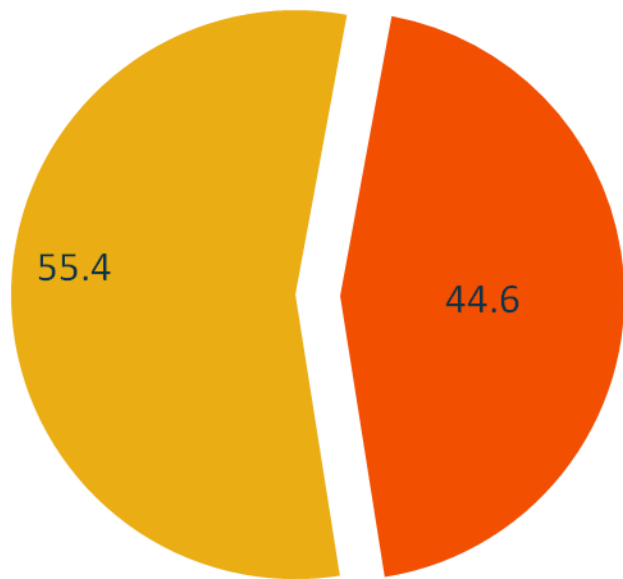
- доля женщин в структуре ВИЧ-инфицированных лиц - 41,5%
- 92,6% женщин находятся в репродуктивном возрасте и более 70% из них сексуальноактивны
- Рост числа серодискордантных пар



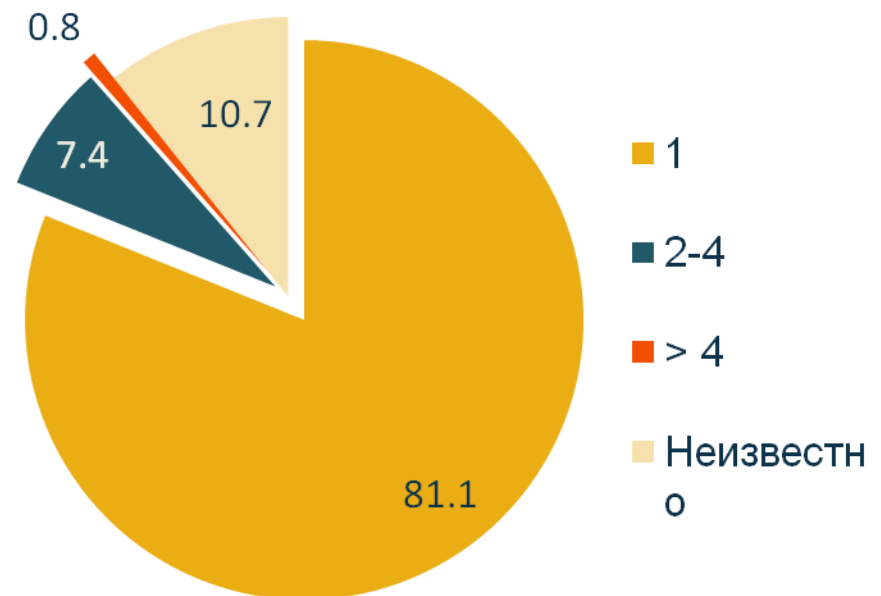
Более, чем у 50% ВИЧ-инфицированных женщин был незащищенный половой контакт за последние 3 месяца (n=1131)

Незащищенный половой контакт за последние 3 месяца (%)

■ Незащищенный ■ Защищенный



Число половых партнеров за последние 3 месяца (%)



Вопросы для обсуждения

- Риски инфицирования ВИЧ
- Факторы, модулирующие риск ВИЧ-инфицирования: восприимчивость и контагиозность
- Корреляция содержания РНК ВИЧ в крови и цервикальном содержимом (ЦВС)
- Риски инфицирования при использовании гормональных методов ПС
- Риски инфицирования в серодискордантных парах
- Начало ВААРТ с целью предотвращения инфицирования половым путем в серодискордантных парах

Риск инфицирования ВИЧ половым путем сопоставим с в/в введением ПАВ

активность	Риск инфицирования мужчины	Риск инфицирования женщины
Вагинальный секс – High income countries	0.04% (1:2380)	0.08% (1:1234)
Вагинальный секс –Low income countries	0.38% (1:263)	0.30% (1:333)
Вагинальный секс - ВИЧ статус неизвестен	0.07% (1:1428)	
Вагинальный секс при наличии поздних стадий ВИЧ (СПИД)	0.55% (1:180)	
Перинатальное инфицирование ВИЧ при условии не менее 2 недель ХП	0.8% (1:125)	
Перинатальное инфицирование при условии , что РНК ВИЧ<50 коп/мл	0.1% (1:1000)	
Внутривенное введение ПАВ	0.63% (1:158) to 2.4% (1:41)	
Инфузия инфицированной крови	92.5% (9:10)	

- 1.Boily MC et al. Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: systematic review and meta-analysis of observational studies. Lancet Infect Dis 9(2): 118-129, 2009
- 2.Vittinghoff E et al. Per-contact risk of human immunodeficiency virus transmission between male sexual partners. American Journal of Epidemiology 150: 306-311, 1999
- 3.Del Romero J et al. Evaluating the risk of HIV transmission through unprotected orogenital sex. AIDS 16(9): 1296-1297, 2002
- 4.Townsend C et al. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. AIDS 22: 973-981, 2008
- 5.Baggaley RF et al. Risk of HIV-1 transmission for parenteral exposure and blood transfusion. AIDS 20: 805-812, 2006

Модулирующие факторы инфицирования ВИЧ в серодискордантной паре

параметр	Риск инфицирования (RR, 95 CI)
Язвенно-эрозивные изменения нижних половых путей	5,29
Коммерческий секс	11,08
Наличие симптомов ВИЧ	9,17
СПИД	7,27

Мета-анализ 43 исследований (стратифицированные, надзорные):

Boily MC et al. Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: systematic review and meta-analysis of observational studies. Lancet Infect Dis 9(2): 118-129, 2009

Факторы, модулирующие риск ВИЧ-инфицирования: восприимчивость и контагиозность

	мужчины		женщины	
	восприимчивость	контагиозность	восприимчивость	контагиозность
Уровень РНК ВИЧ в крови		+++		+++
Уровень РНК ВИЧ в сперме и влагалищном содержимом		+++		+++
Воспалительные заболевания генитального тракта	++	++	++	++
Эрозивные и десквамативные процессы НПО	++	++	++	++
Иммунный статус (СД4)	+		+	
Субтип ВИЧ	+	+	+	+
Особенности полового поведения, количество половых партнеров	++	++	++	++
Использование ПАВ, алкоголя	++	++	++	++
Фаза менструального цикла		+	+	+
беременность			+	
Метод планирования семьи			++	

Уровень РНК ВИЧ в крови является определяющим фактором выявления ВИЧ во влагалищном содержимом

Мультивариационный анализ у женщин с определяемой ВН во влагалищном отделяемом

Признак	Adjusted OR (95% CI)
Лейкоцитоз во влагалищном содержимом	1.25 (1.08–1.44) ^a
Бактериальный вагиноз	1.00 (0.57–1.75)
<i>Candida</i>	1.19 (0.64–2.21)
Trichomoniasis	1.09 (0.29–4.09)
Наличие спермы	1.34 (0.30–5.99)
ВН в крови >400	26.1 (7.32–93.1) ^a
ВААРТ	1.03 (0.54–1.96)
CD4 >100-cell/ μ L	0.85 (0.76–0.96) ^a
Возраст	0.97 (0.93–1.01)
Раса	0.96 (0.43–2.10)

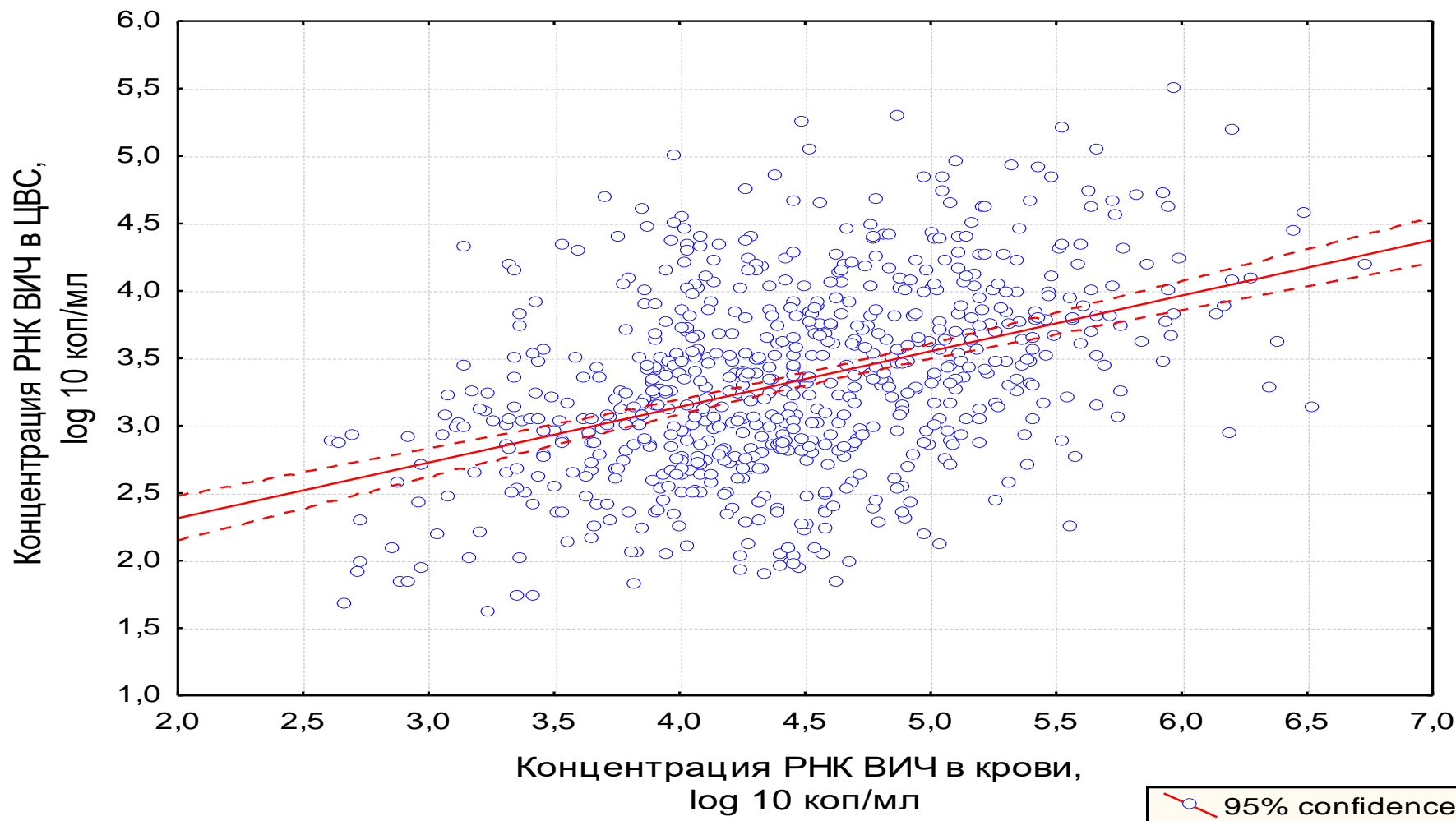
Мультивариационный анализ у женщин с неопределяемой ВН во влагалищном отделяемом

Признак	Adjusted OR (95% CI)
Количество лейкоцитов во влагалищном содержимом > 1000-cell/ μ L	1.47 (1.12–1.92)
ВН в крови >400	17.5 (2.5–121.6)
ВААРТ	0.78 (0.27–2.29)
CD4 > 100-cell/ μ L	0.87 (0.74–1.03)
Возраст	1.0 (0.94–1.06)
Раса	
Latina versus black	0.95 (0.37–2.42)
White versus black	0.75 (0.27–2.05)

Сопоставление величин РНК ВИЧ в ЦВС и крови с CD4-лимфоцитами (n=1901)

Показатель	Sperman, R
Уровень РНК ВИЧ в ЦВС и в крови	0,61*
РНК ВИЧ в ЦВС и количество CD4-лимфоцитов, абс.	- 0,27*
РНК ВИЧ в ЦВС и количество CD4- лимфоцитов, %	- 0,35*
РНК ВИЧ в крови и количество CD4-лимфоцитов в крови, абс.	- 0,28*
РНК ВИЧ в крови и количество CD4-лимфоцитов в крови, %	- 0,35*

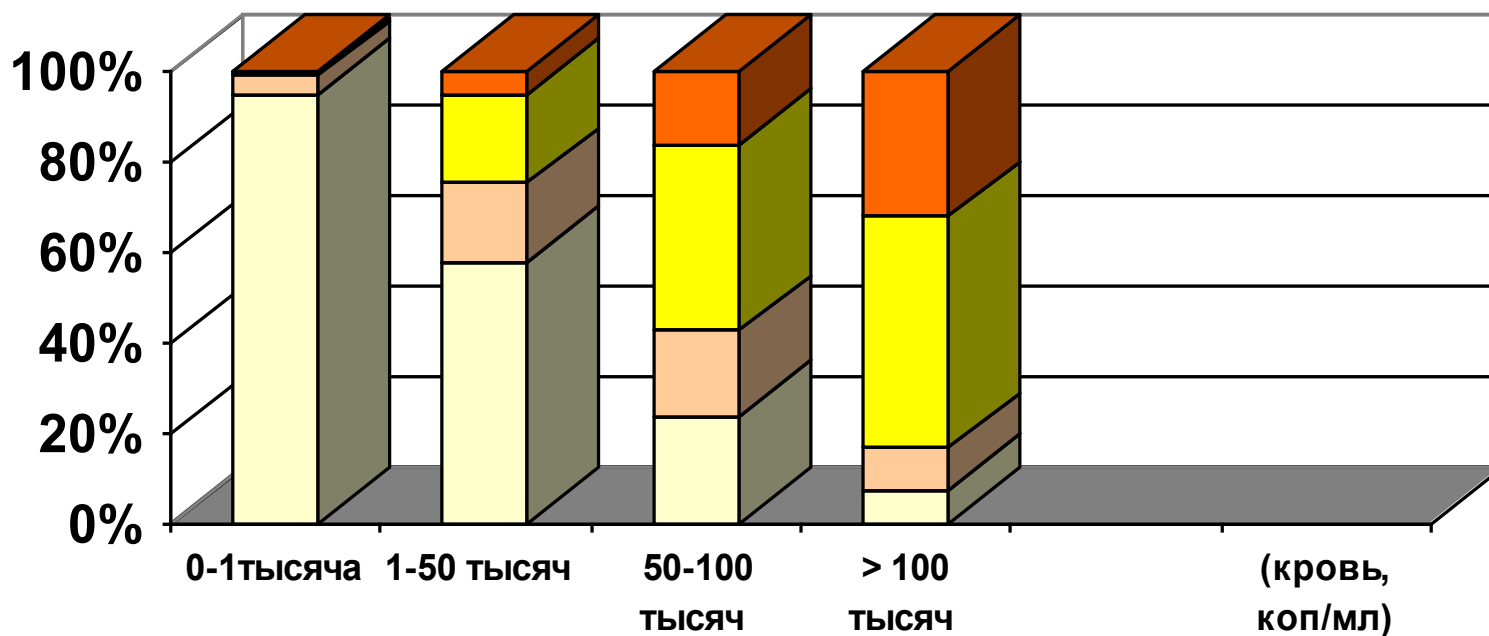
В диапазоне РНК ВИЧ в крови от 3 log₁₀ до 6,21 log₁₀ содержание вируса в ЦВС изменяется незначительно (n=1901)



Количество CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ в крови и ЦВС ВИЧ-инфицированных женщин (n=1901)

Показатель	M±m	Мин.	Макс.
CD4-лимфоциты, %	27±0	4	57
CD4-лимфоциты, кл/мкл	497±5	18	1467
РНК ВИЧ в крови, коп/мл	51131±5249	20	5391490
РНК ВИЧ в ЦВС, коп/мл	3080±315	20	317617

**При уровне РНК ВИЧ в крови от 50 до 100 тысяч коп/мл
у 76,4 % женщин РНК ВИЧ определяется в нижних
половых путях (n=1901)**

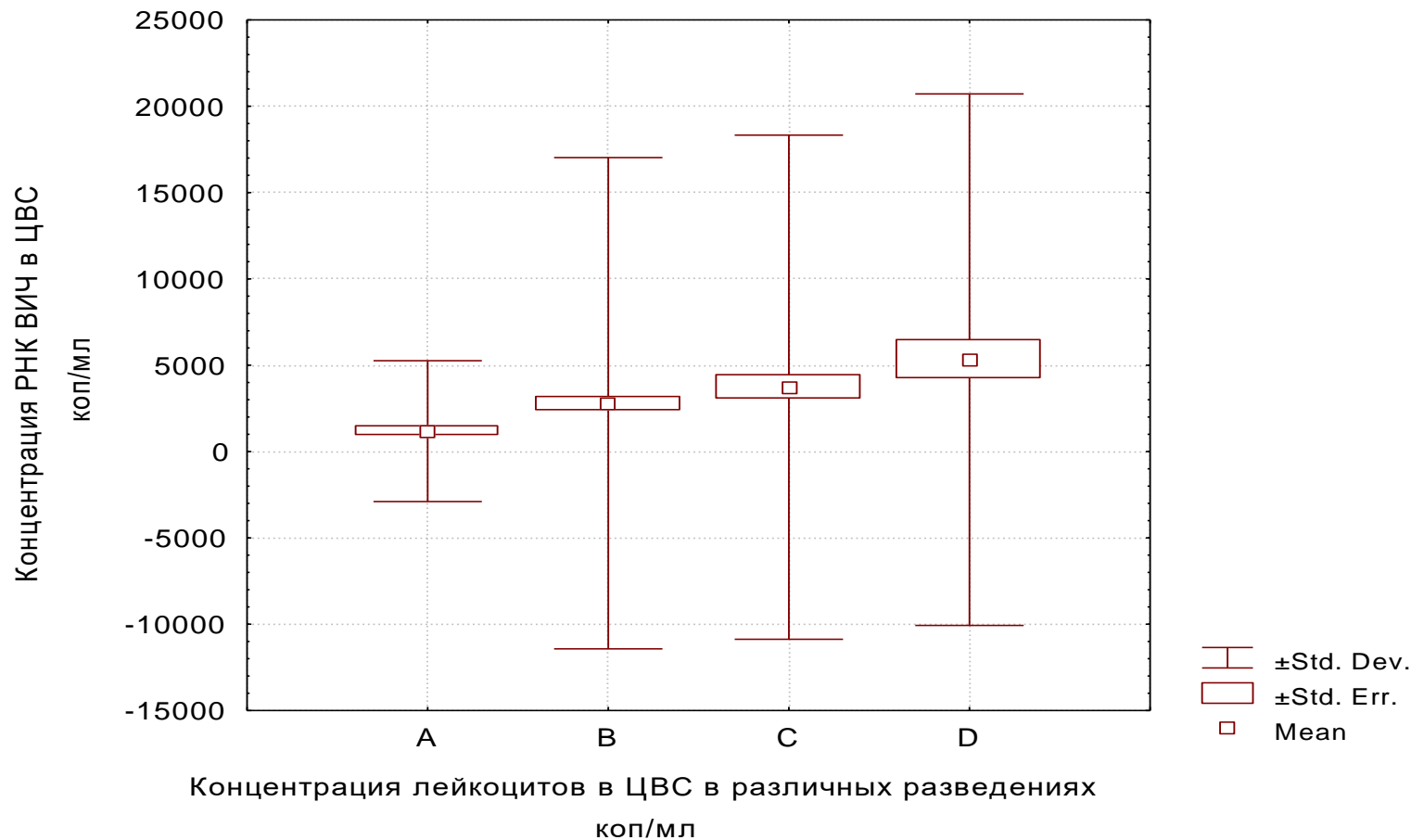


- РНК ВИЧ в ЦВС > 10 тысяч коп/мл
- РНК ВИЧ в ЦВС 1-10 тысяч коп/мл
- РНК ВИЧ в ЦВС 0-1 тысяча коп/мл
- РНК ВИЧ в ЦВС ниже определяемого уровня

У 4,4 % женщин с неопределяемой РНК ВИЧ в крови вирус обнаружен в половых путях (n=1901)

Уровень РНК ВИЧ в ЦВС, коп/мл	Уровень РНК ВИЧ в крови, коп/мл						Всего
	0	0–1 тыс.	1–10 тыс.	10–50 тыс.	50–100 тыс.	более 100 тыс.	
РНК ВИЧ не определяется, абс.	307	196	425	196	26	14	1164
%	95,6	92,9	71,1	41,3	23,6	7,5	61,2
0–1 тысяча, абс.	7	15	79	107	21	17	246
%	2,2	7,1	13,2	22,5	19,1	9,1	13,0
1–10 тысяч, абс.	5	0	79	131	45	95	355
%	1,6	0	13,2	27,6	41,0	51,8	18,7
10–50 тысяч, абс.	2	0	14	37	16	47	116
%	0,6	0	2,3	7,8	14,6	25,3	6,1
Более 50 тысяч, абс.	0	0	1	4	2	13	20
%	0	0	0,2	0,8	1,8	7,0	1,1
Всего	321	211	598	475	110	186	1901
%	16,9	11,1	31,5	25,0	5,8	9,8	100,0

Увеличение лейкоцитоза в половых секретах ассоциировалось с ростом концентрации РНК ВИЧ в ЦВС



A — L не обнаружены, B — L обнаружены без разведения;
C — L обнаружены в разведении 1:10; D — L обнаружены в разведениях 1:100 и >

Самарина А.В., 2014

Использование гормональной контрацепции ассоциировано с большей вероятностью ВИЧ инфицирования женщин

			Adjusted Cox proportional hazards regression analysis*				Adjusted marginal structural models analysis**	
	HIV-1 seroconversions /person-years	Incidence per 100 person-years	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
All women	73/1782•8	4•09						
No hormonal contraception	60/1586•2	3•78	Reference		Reference		Reference	
Any hormonal contraception	13/196•6	6•61	1•73 (0•95–3•15)	0•07	1•98 (1•06–3•68)	0•03	1•84 (0•98–3•47)	0•06
Injectable	10/146•1	6•85	1•80 (0•92–3•52)	0•08	2•05 (1•04–4•04)	0•04	2•19 (1•01–4•74)	0•05
Oral	3/50•5	5•94	1•53 (0•48–4•90)	0•47	1•80 (0•55–5•82)	0•33	1•63 (0•47–5•66)	0•44

7 стран Африки, 14 сайтов

3790 дискордантных пар

1314 женщин HIV-

Наблюдение 1-2 года с 3 мес (HIV-) и 6 мес (HIV+) интервалами

Исход: HIV-1 сероконверсия

Исследование не проводилось во время ART

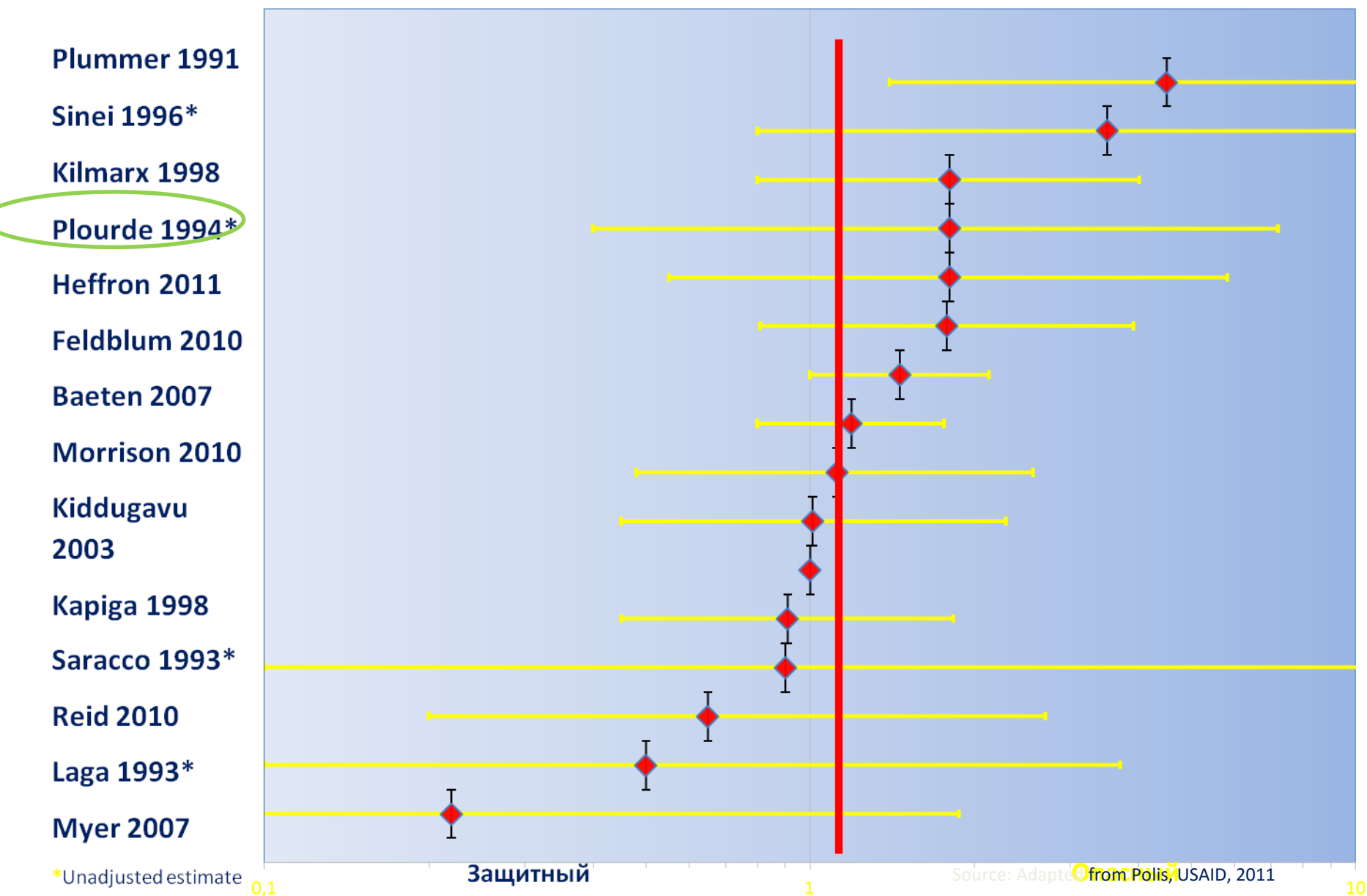
Heffron, Lancet Infect Dis. 2012 January; 12(1): 19–26.

Применение ГК повышает риск инфицирования ВИЧ мужчин

		Adjusted Cox proportional hazards regression analysis*		Unadjusted Cox proportional hazards regression analysis			Adjusted marginal structural models analysis**	
	# genetically linked HIV-1 seroconversions/person years	Incidence per 100 person-years	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
All men	59/3375•1	1•75						
No hormonal contraception	40/2647•9	1•51	Reference		Reference		Reference	
Any hormonal contraception	19/727•2	2•61	1•76 (1•02–3•05)	0•04	1•97 (1•12–3•45)	0•02	2•05 (1•12–3•74)	0•02
Injectable	15/567•3	2•64	1•79 (0•99–3•22)	0•05	1•95 (1•06–3•58)	0•03	3•01 (1•47–6•16)	0•003
Oral	4/159•9	2•50	1•70 (0•60–4•81)	0•31	2•09 (0•75–5•84)	0•16	2•35 (0•79–6•95)	0•12

Heffron, Lancet Infect Dis. 2012 January; 12(1): 19–26.

Оценка риска инфицирования женщин с дискордантной паре при использовании ГК

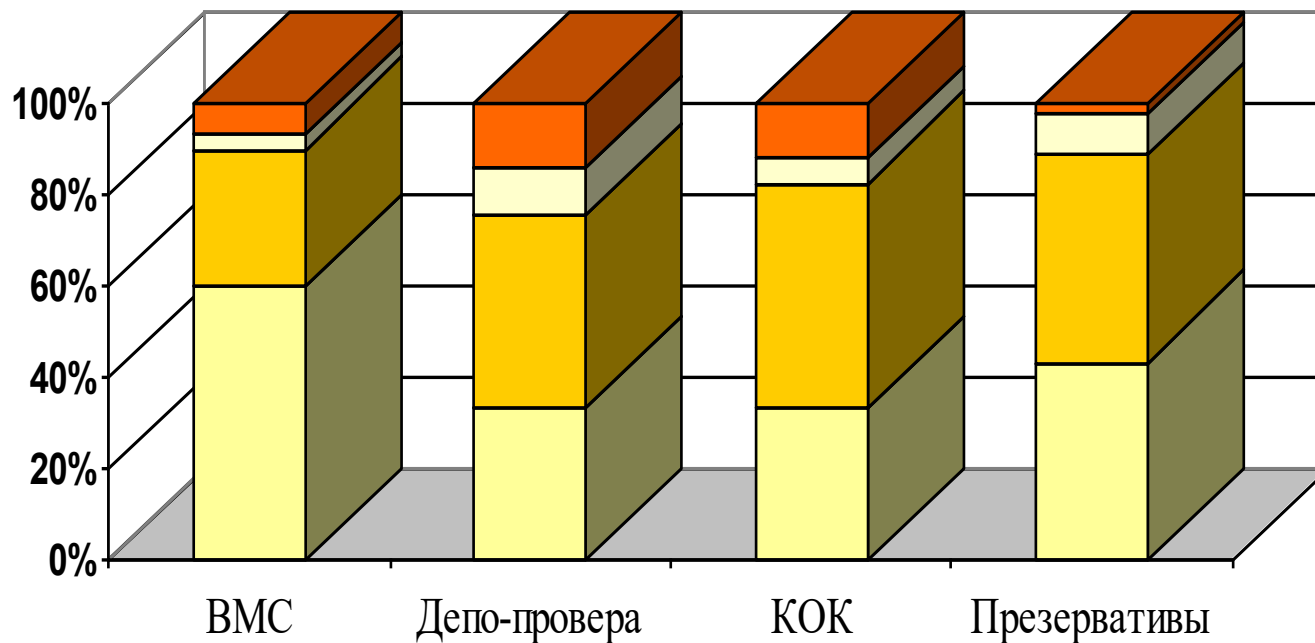


*Unadjusted estimate

Применение ГК ведет к повышению уровня РНК ВИЧ в цервикальном содержимом

Detection of any genital HIV-1 RNA			Quantity of genital HIV-1 RNA detected (log ₁₀ copies/swab)			
	n/N (%)	Odds Ratio (95% CI)	Adjusted Odds Ratio* (95% CI)	Median (IQR)	Regression coefficient (average difference in HIV-1 RNA concentration) (95% CI)	Adjusted regression coefficient* (95% CI)
All HIV-1 seropositive women	1011/1691 (59.9)			3.18 (2.08–3.85)		
No hormonal contraception	782/1333 (58.7)	Reference	Reference	3.14 (2.08–3.91)	Reference	Reference
Any hormonal contraception	230/358 (64.3)	1.27 (0.99–1.61) <i>p-value=0.06</i>	1.51 (1.13–2.01) <i>p-value < 0.01</i>	3.29 (2.08–3.91)	+0.10 (-0.01, +0.21) <i>p-value=0.08</i>	+0.14 (+0.04, +0.23) <i>p-value<0.01</i>
Injectable	180/272 (66.2)	1.77 (1.29–2.43) <i>p-value=0.01</i>	1.67 (1.21–2.31) <i>p-value=0.02</i>	3.38 (2.08–4.02)	+0.15 (+0.03, +0.28) <i>p-value=0.02</i>	+0.19 (+0.08, +0.30) <i>p-value<0.01</i>
Oral	50/86 (58.1)	1.13 (0.66–1.91) <i>p-value=0.54</i>	1.06 (0.62–1.84) <i>p-value=0.49</i>	2.96 (2.08–3.65)	-0.07 (-0.28, +0.14) <i>p-value=0.53</i>	-0.05 (-0.24, +0.14) <i>p-value=0.60</i>

При использовании ГК отмечено достоверное увеличение РНК ВИЧ в ЦВС



РНК ВИЧ ЦВС <1тыс.

РНК ВИЧ ЦВС 1-10тыс.

РНК ВИЧ ЦВС 10-20тыс.

РНК ВИЧ ЦВС >20тыс.

Около 60% случаев инфицирования половым путем в общей популяции обусловлено пациентами с ВН менее 50 000 коп/мл в крови

Partners in Prevention HSV/HIV Transmission Study Team:

PLoS One. 2012; 7(11): e51192

Метод математического моделирования на основании данных PPT Study Team

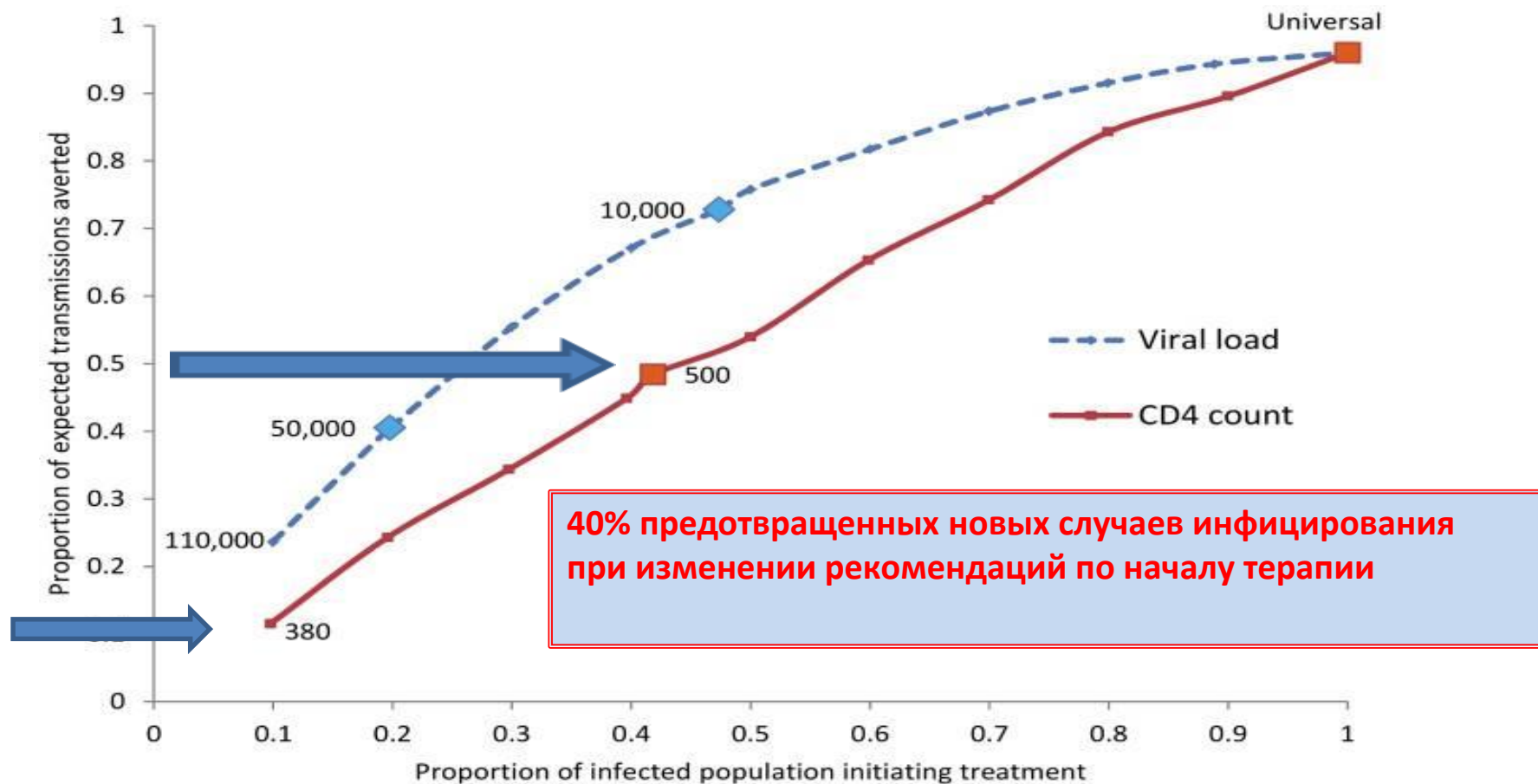
Риск инфицирования без использования презерватива с учетом ВН в крови

10,000 copies/mL - 0.00094

50,000 copies/ML - 0.00178

CD4 cells/ μ L	Plasma viral load, copies/mL	n (%)	Sex acts per month		Condom use***		
			mean (SD)	% protected	Reported	Half	None
350–499	<10,000	455 (18.3)	5.9 (6.6)	77,6	292 (8.9)	466 (9.0)	637 (9.2)
	10,000–49,999	318 (12.8)	6.6 (8.9)	75,5	571 (17.3)	887 (17.1)	1,180 (17.0)
	\geq 50,000	266 (10.7)	5.2 (5.0)	75,7	771 (23.4)	1,218 (23.5)	1,618 (23.3)
\geq 500	<10,000	853 (34.3)	6.2 (7.4)	78,5	504 (15.3)	819 (15.8)	1,126 (16.2)
	10,000–49,999	367 (14.8)	5.4 (6.1)	75,1	538 (16.3)	840 (16.2)	1,127 (16.2)
	\geq 50,000	225 (9.1)	5.3 (6.5)	77,4	621 (18.8)	962 (18.5)	1,271 (18.3)
Totals		3347 (100)			3297 (100)	5193 (100)	6958 (100)

Количество предотвращенных случаев инфицирования ВИЧ половым путем в зависимости от условий начала терапии



НРТН 052: Снижение передачи ВИЧ на 96% в серодискордантных парах

Случаев инфицирования партнера : 39
(4 в группе раннего начала АРВТ и
35 в группе отсроченного начала АРВТ; $P < .0001$)

Факторы, ассоциированные с повышением риска инфицирования партнера в серодискордантных парах

Факторы	Относ риск	95% ДИ
Раннее начало терапии (по сравнению с отсроченным)	0.04	0.01-0.28
Снижение числа CD4+ клеток на 100 кл/мм ³ по сравнению с исходным уровнем	1.24	1.00-1.54
Повышение РНК ВИЧ на на 1 log ₁₀ копий/мл	2.85	1.51-5.41
Использование презервативов, 100% vs < 100%	0.33	0.12-0.91
Пол инфицированного партнера, мужчина по сравнению с женщиной	0.73	0.33-1.65

Заключение

- Риск инфицирования ВИЧ половым путем определяется количеством вируса в половых секретах, состоянием макроорганизмов
- Уровень РНК ВИЧ в крови более 40 тыс. коп/мл может являться предиктором повышения риска инфицирования половым путем
- При неопределяемой РНК ВИЧ в крови у 5% женщин вирус определяется в половых секретах
- Применение гормональных методов контрацепции ассоциируется с повышением содержания РНК ВИЧ в нижних половых путях и требует дополнительного использования барьерных методов контрацепции
- Существующие рекомендации по началу лечения направлены на повышение продолжительности и качества жизни пациента и должны учитывать возможные риски распространения ВИЧ половым путем.

Благодарю за внимание