

«Фармакологическая профилактика перинатальной трансмиссии ВИЧ-инфекции и оказание медицинской помощи детям, рожденным от ВИЧ-инфицированных матерей»

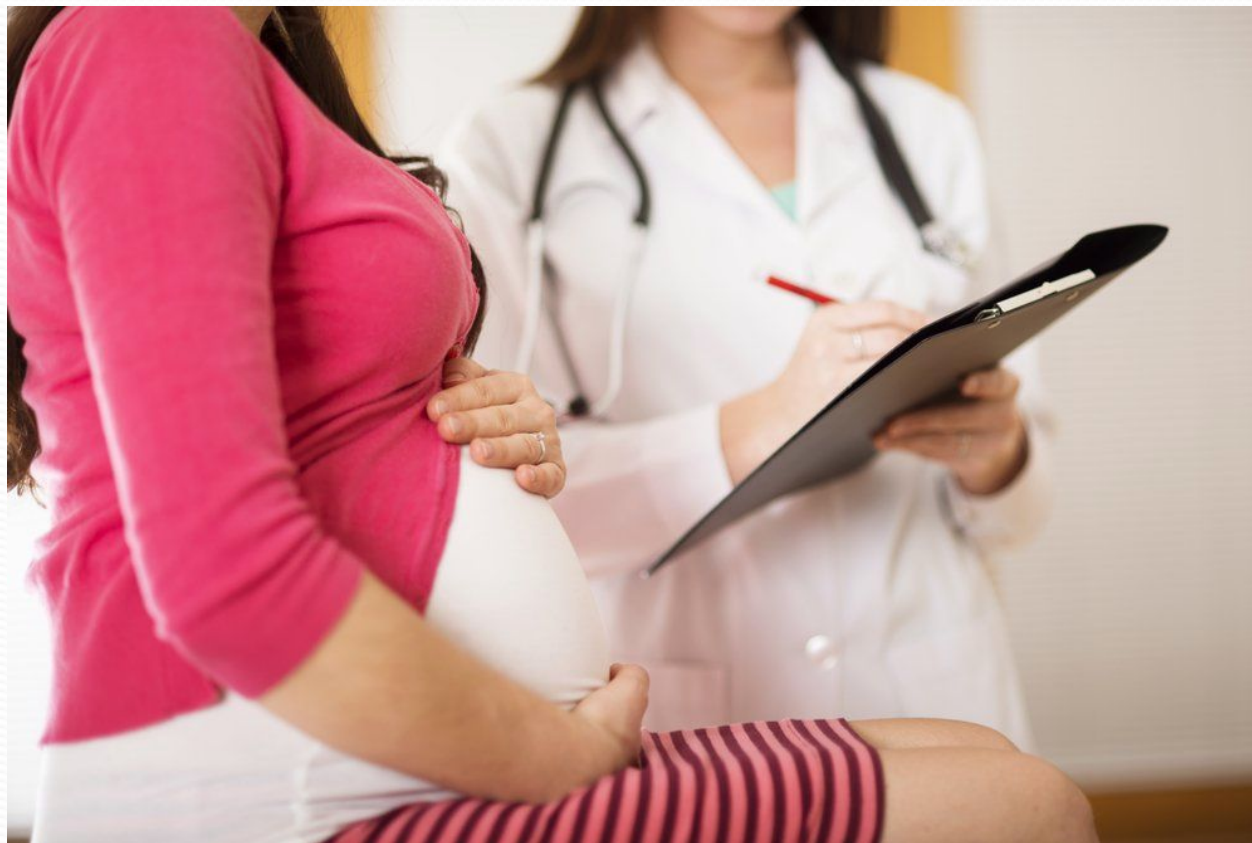


Выполнила студентка
302 группы
Лечебного факультета
Шуталева Е. Ю.

- Перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции – наиболее частый путь инфицирования ВИЧ у детей и ведущая причина их смерти в возрасте 1-4 лет. Однако, не каждый ребенок, рожденный от ВИЧ-инфицированной матери, заражается ВИЧ. В случае своевременной и полноценной химиопрофилактики риск перинатальной трансмиссии снижается с 10-40 % до 8-1 %.



- Решение данной проблемы является актуальным для врачебных специальностей, участвующих в системе оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным беременным женщинам: врачи-инфекционисты, акушеры-гинекологи, неонатологи, педиатры и другие.

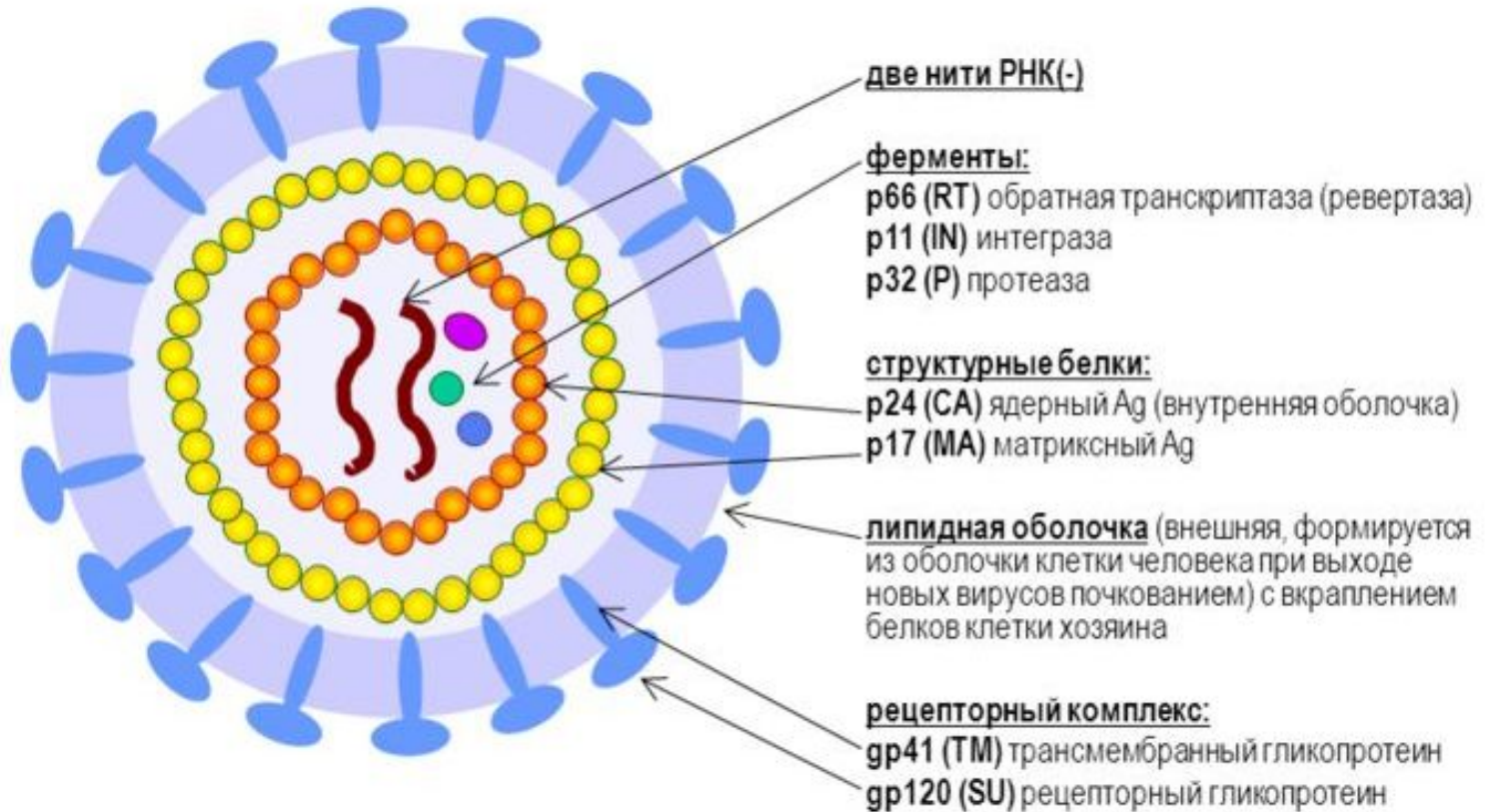


● **ВИЧ-инфекция** — медленно прогрессирующее заболевание, характеризующееся поражением иммунной системы с развитием (при естественном течении заболевания, без лечения) синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД). Угрожающими жизни человека клиническими проявлениями СПИДа являются оппортунистические (вторичные) инфекции и злокачественные новообразования.

● На территории Российской Федерации в 2013 году, согласно данным формы государственного статистического наблюдения № 61 ВИЧ-инфицированными женщинами рождены 14 420 детей. Охват трехкомпонентной химиопрофилактикой составил 85,2 %.



Строение ВИЧ



В диагностике ВИЧ-инфекции главное значение имеют следующие показатели:

- *„Вирусная нагрузка (ВН) – количество копий ВИЧ в 1 мл крови (копий/мл).
 - целью приёма АРВТ - снижение ВН до уровня менее чем 50 копий/мл – неопределяемый уровень;
 - если ВН через 3-6 месяцев приёма препаратов продолжает определяться или увеличивается, то препараты недостаточно эффективны и требуется изменение их комбинации (схемы лечения).*

- *„Иммунный статус (ИС) – абсолютное количество CD₄-лимфоцитов в крови.*
 - *результаты обычно выражаются как число клеток CD₄ в мм³ или мкл (клеток/мкл).*
 - *в норме абсолютное количество CD₄-лимфоцитов для взрослых без ВИЧ составляет примерно от 400 до 1600 клеток/мкл, относительное содержание – 35-45%.*
 - *пока иммунный статус превышает 500 клеток/мкл, человек находится в безопасности.*

! Вероятность передачи ВИЧ-инфекции от матери ребёнку без проведения профилактических мероприятий составляет до 40 %.

ОСНОВНЫЕ ПУТИ ИНФИЦИРОВАНИЯ РЕБЕНКА ВИЧ:

- 1) Инфицирование ребенка во время родов – наиболее частый путь передачи ВИЧ-инфекции (интранатальная передача – через кровь и вагинальный секрет женщины);**
- 2) Внутриутробное инфицирование ребенка (трансплацентарная передача);**
- 3) При вскармливании ребенка молоком ВИЧ-инфицированной женщины (постнатальная передача– у 70% ВИЧ-позитивных матерей вирус выявляется в молоке сразу после родов);**
- 4) Другие: инъекционный путь, через кровь и ее препараты.**



- **Своевременное начало и эффективность профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребёнку при благоприятно протекающей беременности снижают риск инфицирования ребёнка до 0,8–1 %.**
- **Патологическое течение беременности, особенно угроза её прерывания, повышают вероятность инфицирования ребёнка до 2–3 %, что существенно увеличивает значимость качественной и эффективной акушерско-гинекологической помощи ВИЧ-инфицированным беременным.**

В основе лечения и профилактики перинатальной трансмиссии ВИЧ-инфекции – антиретровирусная терапия (АРВТ)

- „„*Анти – против Ретровирус – семейство вирусов, к которому относится вирус иммунодефицита человека*
Терапия – лечение
- **АРВТ** – на сегодняшний день единственный научно доказанный способ лечения и профилактики перинатальной трансмиссии ВИЧ-инфекции.
- **АРВТ** уже однозначно доказала свою эффективность. Более 15 миллионов человек в мире получают АРВТ. Во всех странах после начала применения АРВ препаратов резко сократилось число случаев перехода ВИЧ в стадию СПИДа, и снизилась смертность среди ВИЧ-положительных людей.

АРВТ останавливает репликацию ВИЧ

```
graph TD; A[АРВТ останавливает репликацию ВИЧ] --> B[Вируса становится мало и он не поражает лимфоциты]; B --> C[Иммунная система восстанавливается];
```

Вируса становится мало
и он не поражает лимфоциты

Иммунная система восстанавливается

Современные подходы фармакологической профилактики перинатальной трансмиссии ВИЧ-инфекции

- Оптимальный срок начала АРТ – или до беременности, или на **13 неделе беременности** (минимальный риск передачи ВИЧ-инфекции);
- начало АРТ на **14 – 27 неделе** увеличивает риск передачи ВИЧ-инфекции от матери ребёнку в 2,3 раза, а с **28 недели** в 4,5 раза;
- срок **20 недель беременности** является критическим, начало профилактики даже на **21 неделе** считается поздним началом;
- выбор АРВП осуществляется с учётом безопасности их применения во время беременности .

Группы АРВП:

- нуклеозидные (нуклеотидные) ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) (зидовудин, ламивудин, абакавир, тенофовир)
- ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) (невирапин)
- ингибиторы протеазы (ИП) (лопинавир, саквинавир, ритонавир)
- антагонисты рецепторов CCR5 (АР) (маравирок)
- ингибиторы слияния (энфувертид)
- ингибиторы интегразы (ралтегравир, долутегравир).

Механизм действия и точки приложения АРВП

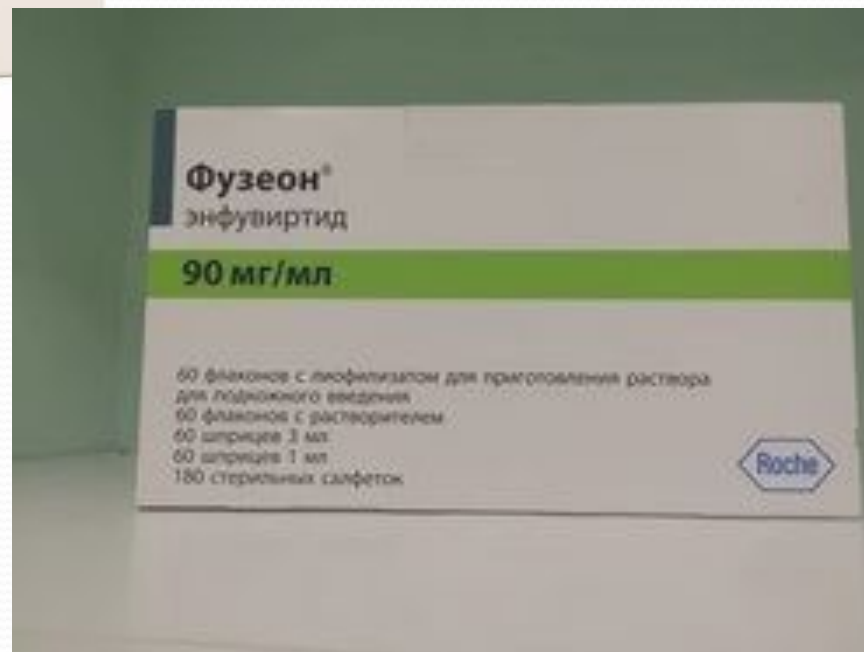
- **Ингибиторы слияния (блокируется гликопротеин ВИЧ gp41)и ингибиторы рецепторов (блокируется корецептор CD4-лимфоцита CCR5).**

Действуют на следующий этап размножения ВИЧ:

Прикрепление и проникновение ВИЧ в клетку происходит при взаимодействии гликопротеинов gp160 (gp120 и gp41) ВИЧ с клеточным рецептором CD4. После связывания с CD4 gp120 претерпевает изменения, чтобы связаться с корецептором (CXCR4 или CCR5). После этого в гликопротеине gp41 также происходят изменения структуры, в результате которых гидрофобный участок внедряется в мембрану клетки-мишени. Далее процесс напоминает скручивание пружины – оболочка ВИЧ и оболочка клетки притягиваются настолько близко, что происходит их слияние.



МНН-Маравирок;
Торговое название –
Целзентри.



МНН - Энфувертид;
Торговое название – Фузеон.

● Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы :

Подмена нуклеотидов и/или нуклеозидов их аналогами. Встраивание аналога в образующуюся цепь приводит к остановке обратной транскрипции.

● Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы:

Блокируется обратная транскриптаза ВИЧ.

Действуют на следующий этап размножения ВИЧ:

При помощи фермента ВИЧ обратной транскриптазы происходит обратная транскрипция – образование ДНК на основе вирусной РНК. Сначала образуется одна цепь ДНК, затем на её основе – вторая цепь ДНК.



МНН-Зидовудин (АЗТ);

Торговое название-
Азидотимидин, Азимитем,
Виро-Зет, Зидовирин,
Зидовудин, Зидовудин-АЗТ,
Зидовудин-Ферейн, Зидо-
Эйч, Ретровир, Тимазид.



МНН-Невирапин;

Торговое название -
Вирамун, Невирапин,
Невирапин-ТЛ,
Невирпин.

Ингибиторы интегразы (блокируется интеграза ВИЧ)

Действуют на следующий этап размножения ВИЧ:

- при помощи фермента интегразы происходит интеграция провирусной ДНК в геном клетки-хозяина. С этого момента начинается образование вирусных белков.
- белки ВИЧ синтезируются в виде единой полипептидной цепи, которая должна быть разделена на фрагменты. Отдельно синтезируются белки оболочки вируса, которые сразу встраиваются в клеточную мембрану, образуя небольшие группки на поверхности инфицированной клетки.
- полипротеиновая цепь, ферменты вируса и РНК подходят к местам скопления вирусных белков в оболочке клетки. Вирус собирается и отпочковывается от клетки. Однако это ещё незрелый вирус, потому что основные компоненты вируса все ещё соединены в одну цепочку.



**МНН-Ралтегравир;
Торговое название-Исентресс.**



**МНН - Долутегравир;
Торговое название – Тивикай.**

● Ингибиторы протеазы (блокируется протеаза ВИЧ)

Действуют на следующий этап размножения ВИЧ:

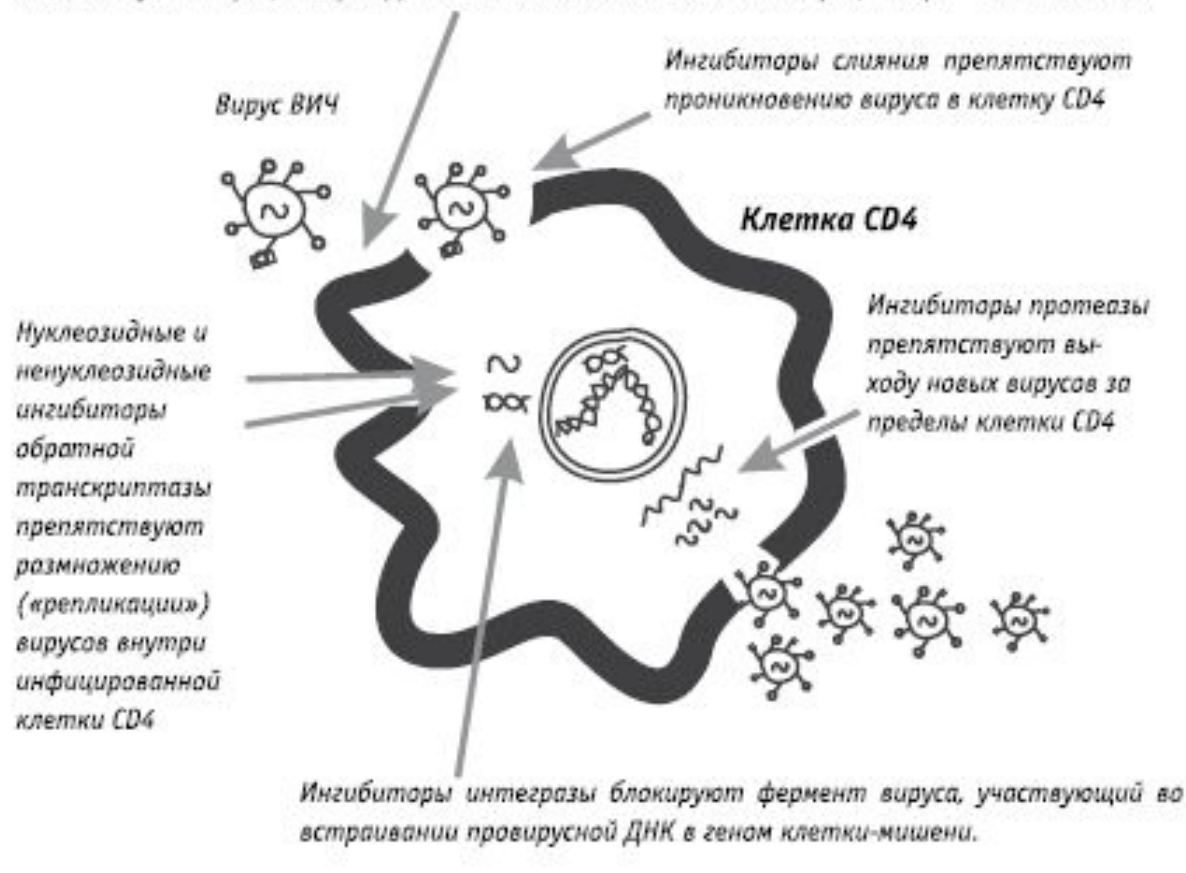
Происходит дозревание вирусных частиц при помощи фермента ВИЧ протеазы, которая разделяет полипротеиновую цепь на отдельные компоненты. Освобожденные составные части собираются и формируют полноценный вирион.



**МНН – Лопинавир+Ритонавир;
Торговое название – Калетра.**

Принципы действия различных препаратов против ВИЧ

Ингибиторы (блокаторы) ко-рецепторов препятствуют проникновению ВИЧ в клетку-мишень, воздействуя на ко-рецепторы. Два наиболее важных известных ко-рецептора – CXCR4 и CCR5.



Особенности АРВП, о которых важно знать:

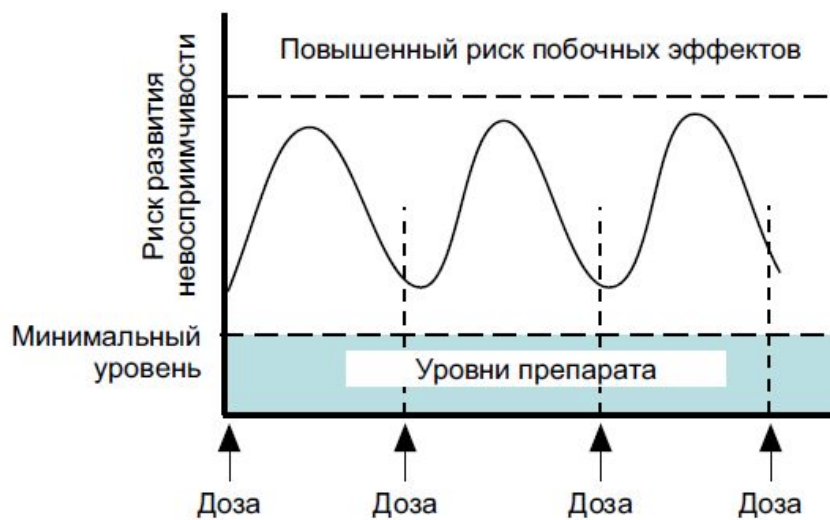
1. Распространенные побочные эффекты:

- кишечные расстройства, тошнота, рвота и чувство усталости;
- Эфавиренз: головокружение, яркие сновидения, снижает качество сна, может оказать влияние на настроение, тератогенное действие на плод;
- нарушение жирового и углеводного обмена при длительном приеме – избыточное осложнение или истончение жира (ингибиторы протеазы и ННИОТ);
- повышение содержания в крови общего холестерина и его фракций и уровня глюкозы;
- усугубление анемии при ее наличии (Зидовудин).

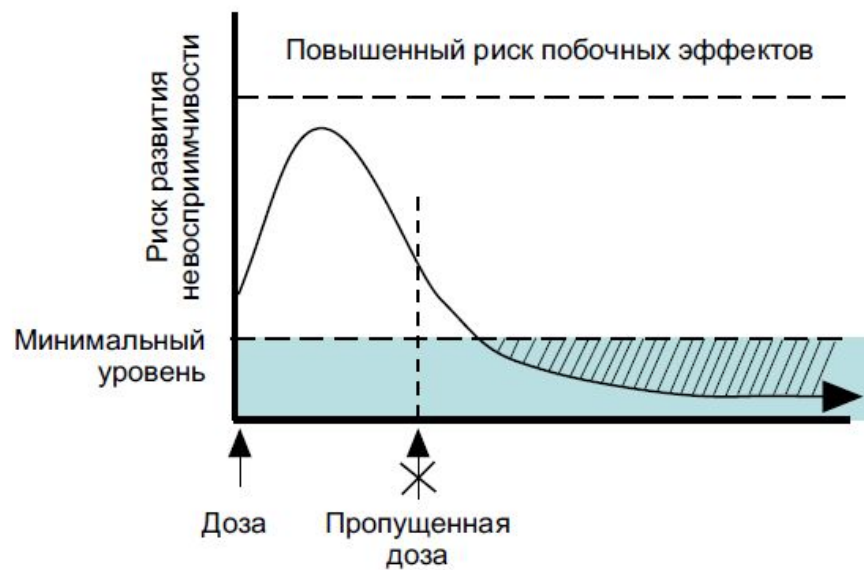
2. Резистентность (устойчивость) ВИЧ- способность ВИЧ благодаря мутациям изменяться таким образом, что АРВ препараты перестают блокировать его жизненный цикл. В результате происходит снижение эффективности лекарства (частичная устойчивость) или их полная неэффективность (полная устойчивость);

- возникает при периодическом пропуске приема лекарств.

Уровень препарата в крови при регулярном приёме



Уровень препарата в крови при пропуске дозировки



Другие причины снижения нужной концентрации лекарства в крови:

- „ несоблюдение условий приёма, связанных с режимом питания;
- „„ совместный приём адсорбирующих препаратов (активированный уголь и прочие энтеросорбенты);
- „„ приём лекарств, которые снижают концентрацию АРВ препаратов;
- „„ нарушение всасывания в связи с кишечными расстройствами или индивидуальными особенностями.

3. Лекарственные взаимодействия:


- некоторые АРВ препараты имеют взаимодействия с другими лекарствами. Взаимодействия могут быть сложными. Они могут увеличить или уменьшить уровни действия препаратов против ВИЧ или других препаратов;
- на примере Зидовудина: не рекомендуется одновременное назначение Ставудина – снижение активности.

Высокая приверженность – основа эффективного лечения

- *„Принятие препарата в нужное время;*
- *„„Принятие препарата в нужной дозировке;*
- *„Соблюдение рекомендаций по приему пищи;*
- *„„Предотвращение лекарственных взаимодействий;*
- *„„Регулярное посещение врача и лабораторный контроль.*

ЦИКЛОФЕРОН (CYCLOFERON)

- Противовирусный и иммуномодулирующий препарат;
- индуктор синтеза интерферона.
- Препятствует прикреплению вируса к клеткам-мишеням за счет того, что:
 - индуцирует продукцию раннего альфа-интерферона в основном - эпителиальными клетками и лимфоидными элементами слизистой оболочки;
 - активирует Т-лимфоциты и естественные киллерные клетки, нормализует баланс между субпопуляциями Т-хелперов и Т-супрессоров;
 - повышает биосинтез функционально полноценных антител;
 - нормализует показатели клеточного иммунитета.

- 
- **Лечение ВИЧ Циклофероном включает в себя 10 внутримышечных инъекций. Курс необходимо повторить спустя три-шесть месяцев.**
 - **Препарат нормально переносится практически всеми больными. Его можно принимать совместно с другими лекарственными средствами.**
 - **После полного курса у больных улучшается общее состояние, качество сна, повышается аппетит, соответственно и работоспособность.**
 - **В связи с тем, что применение данного препарата запрещено во время беременности и лактации, его можно рекомендовать на этапе планирования беременности для улучшения общего состояния будущей матери.**



МНН - Меглюмина акридонацетат;
Торговое название – Циклоферон.

АРТ, назначаемая беременным, должна включать не менее 3-х АРВП:

- два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (Зидовудин, Ламивудин);
- бустированный ингибитор протеазы или ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (Лопинавир+Ритонавир, Невирапин).

Химиопрофилактика должна проводиться в три этапа:

- в период беременности;
 - в период родов;
 - новорожденному.
-
- Если какой-либо из компонентов химиопрофилактики провести не удастся, обязательно проводится следующий за ним этап профилактики.

Химиопрофилактика во время беременности

- **Схема должна предпочтительно содержать - азидотимидин (Зидовудин, Ретровир, Тимазид) на протяжении всей беременности:**
 - ✓ по 0,3 г 2 раза в сутки внутрь
 - ✓ по 0,2 г 3 раза в сутки внутрь

- исключить приём Эфавиренза в первом триместре беременности, Диданозина, Ставудина;
- использовать АРВП из числа препаратов выбора (Зиновудин/Ламивудин, Невирапин,, Лопинавир/Ритонавир);
- назначать Невирапин, только если количество CD4+-лимфоцитов < 250 мкл-1;
- не назначать Атазанавир без бустера – Ритонавира;
- использовать коррекцию дозы препарата Лопинавир / Ритонавир

Рекомендованная доза составляет 400 / 100 мг 2 раза в сутки с возможным повышением дозы до 600 / 150 мг 2 раза в сутки в третьем триместре беременности (с 26 недели беременности, 175-го дня) и 2 недели после родов

Профилактика в период родов: с началом родовой деятельности до момента отделения ребенка от матери (пресечения пуповины)

Проводится:

- ВИЧ-инфицированным роженицам;
- роженицам с положительным результатом экспресс-тестирования на ВИЧ-инфекцию;
- женщинам – потребителям парентеральных психоактивных веществ и/или имеющим партнёра –потребителя психоактивных веществ (в течение 12 недель до родов);
- женщинам, имевшим половые контакты с известным ВИЧ-инфицированным (в течение 12 недель до родов).

● **Назначается Зидовудин внутривенно:**

- ✓ в течение первого часа АЗТ вводится доза насыщения из расчета 2 мг/кг (раствор - 0,2 мл/кг),
- ✓ затем до завершения родов поддерживающая доза - 1 мг/кг (раствор - 0,1 мл/кг) в час.

● **При более раннем поступлении женщины (за сутки и более до родов), отсутствии первого этапа профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребёнку, женщине с момента поступления назначается АРТ по схеме:**

- Лопинавир / Ритонавир 0,2 / 0,05 г, 3 таблетки 2 раза в день,
- Ламивудин / Зидовудин 0,3 / 0,15 г 1 таблетка 2 раза в день

- **При проведении операции кесарева сечения:**
 - внутривенное введение раствора Зидовудина (за 4 часа до начала оперативного вмешательства в тех же дозах, что и при естественном родоразрешении и прекращается в момент отделения ребёнка от матери (пересечения пуповины)).
- ✓ уровень РНК ВИЧ выше 1 000 копий / мл в последнем анализе перед родами;
- ✓ отсутствие результатов определения вирусной нагрузки РНК ВИЧ перед родами;
- ✓ количество CD4+-лимфоцитов в последнем анализе перед родами < 350 мкл-1;
- ✓ многоплодная беременность.

Химиопрофилактика перинатальной трансмиссии ВИЧ у новорожденных

Проводится:

- при наличии ВИЧ-инфекции у матери;
- при положительном результате экспресс-тестирования на ВИЧ-инфекцию у матери;
- по эпидемиологическим показаниям:
 - если ВИЧ-статус матери неизвестен, но она употребляла парентерально психоактивные вещества
 - мать имела половой контакт с ВИЧ-инфицированным партнером.

Если уровень вирусной нагрузки неопределяем и профилактика в периоде родов выполнена в полной мере:

- ✓ через 6 часов после рождения применяется Азидотимидин (АЗТ, Ретровир, Тимазид, Зидовудин) перорально в сиропе – 0,2 мл/ кг– 0,4 мл/кг.
- ✓ затем - каждые 6 часов в течение 6 недель;
- ✓ еженедельно доза препарата пересчитывается в зависимости от веса ребенка.

При наличии показаний ребёнку сразу после рождения назначается перинатальная химиопрофилактика по усиленной схеме (тритерапия):

- Невирапин (суспензия) в дозе 0,002 г (0,2 мл) / кг каждые 24 часа в течение 3-х дней;
- + Ламивудин (сироп) 0,002 г (0,2 мл) / кг 2 раза в сутки каждые 12 часов в течение 7 дней;
- + Зидовудин (сироп) 0,004 г (0,4 мл) / кг 2 раза в сутки каждые 12 часов в течение 4 недель.

● **Грудное вскармливание строго запрещается!**

● Если ребёнка прикладывали к груди или кормили молоком ВИЧ-инфицированной матери, следует начать профилактику в первые 6 часов после отлучения от груди:

- профилактика назначается по схеме монотерапии Зидовудином - раствор для приёма внутрь 0,004 г (0,4 мл) / кг 2 раза в сутки каждые 12 часов в течение 4 недель;

- доза Зидовудина в зависимости от веса ребёнка пересчитывается еженедельно.

- Если с момента последнего возможного риска заражения ребёнка (после родов (при отсутствии вскармливания грудным молоком); после последнего вскармливания грудным молоком) прошло более 72 часов (3 дней) – назначение химиопрофилактики нецелесообразно, ввиду её последующей неэффективности.



Условия снятия ребенка с учета по ВИЧ-инфекции при благоприятном исходе химиопрофилактики

Ребёнок, рождённый ВИЧ-инфицированной женщиной, может быть снят с диспансерного учёта по ВИЧ-инфекции в возрасте 18 месяцев при одновременном соблюдении следующих условий:

- наличие двух и более отрицательных результатов ПЦР на РНК ВИЧ, один из которых выполнен в возрасте 1 месяц (или старше) и другой в возрасте 4 месяца (или старше);
- наличие отрицательного результата исследования на антитела к ВИЧ методом ИФА;
- отсутствие клинических проявлений ВИЧ-инфекции;
- отсутствие грудного вскармливания в течение последних 12 месяцев;
- отсутствие гипогаммаглобулинемии.

Рассмотрим три ситуации:

I. ВИЧ-инфицированная женщина заранее планирует беременность, на постоянной основе принимает АРТ, находится под контролем врачей.

● **Тактика химиопрофилактики перинатальной трансмиссии ВИЧ-инфекции:** продолжение приема прежней схемы лечения при ее эффективности на протяжении всей беременности и в постнатальном периоде.

! **НО: исключение АРВП, применение которых противопоказано во время беременности (с учетом опасного воздействия на плод):**

- **Эфавиренз** (противопоказан в первом триместре беременности);
- **Диданозин, Ставудин** (препараты с высокой митохондриальной токсичностью).

ИСХОД РОЖДЕНИЯ ЗДОРОВОГО РЕБЕНКА ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ВСЕХ ВЫШЕПЕРЕЧИСЛЕННЫХ УСЛОВИЙ – 99%

II. Женщина не знает о своем заболевании, но, узнав о беременности, обращается в женскую консультацию, где в ходе обследования выясняется, что будущая мать ВИЧ-инфицирована. При этом она «уложились» в срок до 20 недель.

- **Тактика химиопрофилактики перинатальной трансмиссии ВИЧ - инфекции:** немедленное назначение схемы лечения АРТ (напоминаю, не менее 3 препаратов) и ее осуществление на всех этапах: беременность, роды, постнатальный период.

ИСХОД РОЖДЕНИЯ ЗДОРОВОГО РЕБЕНКА ТАК ЖЕ БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ВСЕХ ВЫШЕПЕРЕЧИСЛЕННЫХ УСЛОВИЙ.

III. Женщина не знает, что является ВИЧ-инфицированной (или не хочет знать) и, будучи беременной, обращается за медицинской помощью поздно (на сроке свыше 20-ой недели беременности) или вовсе не встает на учет в женской консультации.

- **Тактика химиопрофилактики перинатальной трансмиссии ВИЧ-инфекции – не актуальна.**

- **АКТУАЛЬНО:**

- проведение новорожденному ребенку гигиенической ванны с водным раствором Хлоргексидина (50 мл 0,25 % раствора Хлоргексидина на 10 литров воды);

- **строгое запрещение грудного вскармливания.**

ИСХОД РОЖДЕНИЯ ЗДОРОВОГО РЕБЕНКА СОСТАВЛЯЕТ 60 %

Вывод

Фармакологическая профилактика перинатальной трансмиссии ВИЧ-инфекции является особо важной частью оказания медицинской помощи, потому как правильное ее осуществление позволяет предотвратить развитие смертельно опасного и до сих пор неизлечимого заболевания и дает возможность женщине стать матерью здорового ребенка.

Список использованной литературы

- Клинические рекомендации, подготовленные Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины под редакцией академика РАН Н.Н. Володина «Проведение профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку», 2015 год;
- «Методические рекомендации для педиатров, неонатологов, инфекционистов, акушеров-гинекологов и врачей других специальностей, профилактика перинатальной трансмиссии ВИЧ-инфекции, диспансерное наблюдение и порядок оказания медицинской помощи детям, рожденным от ВИЧ-инфицированных матерей в Московской области», утвержденные заместителем министра здравоохранения Правительства Московской области Г.В. Тамазяна от 28 апреля 2004 года;
- Брошюра «Знакомство с антиретровирусной терапией», подготовленная Фондом развития межсекторного социального партнерства www.spdfund.org.
Медицинские редакторы: Хасанова Г.Р., д.м.н., доцент, заведующая кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Казанского государственного медицинского университета, врач-инфекционист ГАУЗ «РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ»**Степанова Е.Ю.**, к.м.н., врач-инфекционист ГАУЗ «РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ», Москва, 2016 год;
- Клиническая фармакология и фармакотерапия: учебник. - 3-е изд., перераб. и доп. / под ред. В. Г. Кукеса, А. К. Стародубцева. - 2012. - 840 с.: ил.
- Инфекционные болезни у детей: учебник. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. 2013. - 688 с.: ил.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!