

Антиретровирусные препараты в профилактике вертикальной передачи ВИЧ

Громыко Н. Л.,
Теслова О. А.,
Барановская Е. И.

ГГМУ,
Гомель

ВИЧ-инфекция является пожизненной, обрекает инфицированных больных на летальный исход. Поражение вирусом иммунодефицита человека наиболее часто наблюдается в активном репродуктивном возрасте, отмечается неуклонный рост числа ВИЧ-инфицированных беременных [2].

Согласно данным объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИД количество людей, живущих с ВИЧ, в 2006 году составило более 40 миллионов. Ежегодно более чем полмиллиона детей в мире инфицируются ВИЧ. В 2006 году в мире зарегистрировано 700 тыс. новых случаев ВИЧ-инфекции среди детей [4]. По данным отдела профилактики ВИЧ/СПИД ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и организации здравоохранения» в Республике Беларусь на 1 ноября 2007 года зарегистрировано 8 557 случаев ВИЧ-инфекции (показатель на 100 000 населения составил 88,4). Впервые выявлено в 2007 году 810 ВИЧ-инфицированных. В эпидемический процесс вовлечено 185 административных территорий. На первом месте по числу зарегистрированных случаев находится Гомельская область – 4 584 случая, показатель инфицированности – 312,2 на 100 тысяч населения. В г. Минске зарегистрировано 1 202 случая, или 67,2 на 100 тысяч населения, в Минской области – 1 040 случаев, что составляет 70,5 на 100 тысяч населения. Подавляющее число ВИЧ-инфицированных – это молодые люди в возрасте от 15 до 29 лет, удельный вес молодых людей в общей структуре ВИЧ-инфицированных – 71,9 %. С 2003 года соотношение мужчин и женщин среди вновь выявленных случаев ВИЧ-инфекции стало равным, в последующие годы отмечено преобладание женщин. В Республике Беларусь

удельный вес женщин из общего числа ВИЧ-инфицированных составляет 34,8 %. От ВИЧ-инфицированных матерей в Республике Беларусь в период с 1987 по 2007 год родились 1 055 детей, из них 116 детям подтвержден диагноз ВИЧ-инфекция, 8 детей умерли. Всего в Республике Беларусь на 01.11.2007 зарегистрировано 127 детей с ВИЧ-инфекцией в возрасте от 0 до 14 лет. В 2006 году в стране зарегистрировано 239 беременных с ВИЧ-инфекцией, за 6 месяцев 2007 года – 129 человек [4].

В большинстве случаев заражение ребенка ВИЧ-инфекцией происходит от ВИЧ-позитивной матери. ВИЧ может передаваться во время беременности, в родах и при грудном вскармливании [9]. Без проведения профилактических мероприятий риск вертикальной передачи вируса составляет 15–25 % при исключении грудного вскармливания и 25–40 % с грудным вскармливанием [9]. За последние 10 лет в мире снижен риск передачи ВИЧ от матери к плоду до 2 % путем назначения комбинированной антиретровирусной профилактики, выполнения планового кесарева сечения, отказа от грудного вскармливания [7, 8, 9]. В мире существуют и продолжают изучаться различные схемы комбинированной антиретровирусной профилактики, которые включают в себя применение препаратов во время беременности, в родах, в послеродовом периоде и непосредственно новорожденному ребенку [9].

Антиретровирусные препараты воздействуют на разные звенья патогенеза ВИЧ-инфекции. Вирус присоединяется к лимфоциту человека посредством соединения гликопротеидов gp120 и gp 41 к клеточному рецептору CD4 и хемокиновым рецепторам

CCR₅ и CXCR₄. Внутри клетки с помощью фермента обратной транскриптазы на основе вирусной РНК синтезируется ДНК, которая встраивается в генетический аппарат клетки с помощью фермента ВИЧ-интегразы. В зараженной клетке идет интенсивное накопление вирусных частиц, которые после воздействия фермента протеазы покидают клетку [3, 5].

Впервые в мире достигнут успех в профилактике перинатального заражения ребенка в 1994 году, когда в этих целях была назначена трехэтапная схема назначения зидовудина матери во время беременности и в родах, после родов – ребенку [9]. Последующие исследования показали эффективность комбинированной высокоактивной антиретровирусной профилактики, которая применяется в мире на протяжении 10 лет [9, 12]. В Республике Беларусь до 2006 года монокомпонентная профилактика передачи вируса от матери к плоду, когда назначали зидовудин матери во время беременности с 14 до 36 недель, а в экстренном случае – невирапин в родах. Антиретровирусные препараты во время беременности назначают целью лечения ВИЧ-инфекции у матери и/или профилактики вертикальной передачи вируса от матери к плоду. Антиретровирусные препараты снижают вирусную нагрузку в крови матери и вагинальном секрете, проникают через плаценту и создают необходимый уровень защиты от вируса в крови плода [12]. Применение антиретровирусных препаратов сопряжено с развитием побочных эффектов, развитием резистентности к вирусу, а также требует больших финансовых затрат. ВОЗ рекомендует дифференцированный подход в назначении данных препаратов беременным [9].

В настоящее время применяются комбинированные схемы профилактики из нескольких препаратов из разных групп [6].

Основные группы антиретровирусных препаратов

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, являясь дефектным аналогом того или иного нуклеозида и нарушая активный центр фермента – обратной транскриптазы, вмешиваются в процесс транскрипции провирусной ДНК с РНК вируса [1, 5, 12].

Из этой группы используются препараты:

- рекомендуемые во время беременности – зидовудин, ламивудин;
- альтернативные – диданозин, эмтрицитабин, ставудин, абакавир;
- с недостаточными данными для использования во время беременности – тенофовир;
- не рекомендуемые во время беременности – зальцитабин.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы связываются с обратной транскриптазой вне ее активного центра, нарушая конформацию фермента и подавляя его активность [1, 5, 12]. Из данной группы рекомендуемый препарат во время беременности – невирапин. Не следует использовать невирапин в схемах начальной терапии у женщин с исходным количеством лимфоцитов CD4 > 250 мкл⁻¹ из-за выраженной гепатотоксичности. Также известно развитие резистентности к невирапину даже при использовании однократной дозы препарата. Факторы риска развития резистентности: высокая вирусная нагрузка, низкий уровень CD4 клеток, подтип вируса С и D, количество введенных доз, время от момента приема однократной дозы препарата. В связи с этим в литературе имеются противоречивые рекомендации по назначению невирапина для профилактики передачи вируса [7, 9, 10, 12, 13].

Не рекомендуемые во время беременности – эфавиренц, обладающий тератогенным действием, делавирдин, так как не изучено его влияние на плод.

Ингибиторы протеазы ингибируют активный центр протеазы вируса, что препятствует распаду длинных цепей протеинов вируса на короткие звенья, необходимые ВИЧ для образования новых копий [1, 5, 12]. Из ингибиторов протеазы применяют препараты:

- рекомендуемые во время беременности – лопинавир/ритонавир;
- альтернативные – IDV индинавир, саквинавир, ритонавир;
- с недостаточными данными для использования во время беременности – фосампренавир, атазанавир;
- не рекомендуемый во время беременности – нелфинавир.

До сентября 2007 года нелфинавир рекомендовался для антиретровирусной профилактики. Однако было выявлено тератогенное, мутагенное и канцерогенное действие метаболита нелфинавира у животных, поэтому данный препарат исключен из средств антиретровирусной профилактики, рекомендованных для беременных [12].

Ингибиторы слияния (фузии) нарушают процесс слияния мембраны клетки и капсида вируса после взаимодействия ВИЧ с CD4-рецепторами [1, 12]. О возможности использования препарата данной группы энфувиртида во время беременности в настоящее время недостаточно данных.

Ингибиторы вирусной интегразы – новая группа препаратов, включающая ралтегравир, о котором не достаточно данных для безопасного применения у беременных.

Основные принципы назначения антиретровирусных препаратов во время беременности [7, 8, 9, 11, 12]:

1. ВИЧ-инфицированные беременные, которые получали препараты до беременности с целью лечения ВИЧ-инфекции, должны продолжать лечение, исключив не рекомендуемые при беременности с учетом чувствительности вируса.
2. ВИЧ-инфицированные беременные, которым по клиническим, иммунологическим и вирусологическим данным показано

начало антиретровирусной терапии, должны начинать ее в любом сроке беременности, включая первый триместр.

3. Комбинированная терапия более эффективна, чем терапия одним препаратом, так как монотерапия приводит к быстрому развитию резистентности вируса к проводимой терапии. Эффективно применение зидовудина в комбинации с ламивудином или невирапином.
4. Назначение антиретровирусной профилактики показано всем ВИЧ-инфицированным беременным, независимо от количества CD4-клеток в крови и независимо от вирусной нагрузки, так как вертикальная передача вируса может происходить при низкой, а также и неопределяемой вирусной нагрузке в крови.
5. Необходимо применять трехступенчатую схему профилактики, которая включает в себя прием препаратов во время беременности, в родах, послеродовом периоде, а также в раннем неонатальном периоде. В большинстве исследований в разных странах в профилактический курс включен прием препарата в родах. Отличия состоят в длительности дородовой и послеродовой профилактики. Более эффективны длительные с 28 недель беременности курсы антиретровирусной профилактики в сравнении с короткими курсами

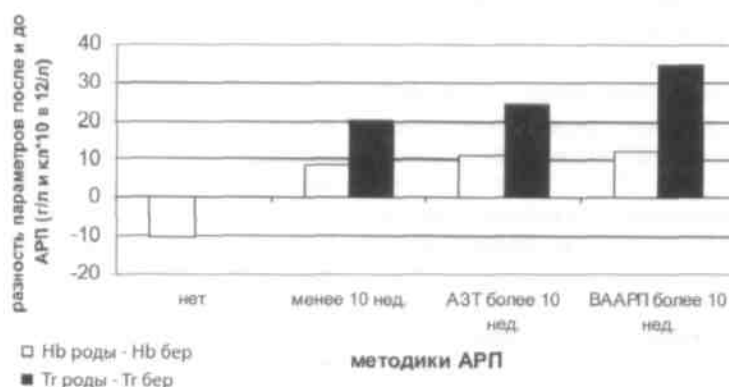


Рисунок 1
Динамика концентрации гемоглобина и числа тромбоцитов на фоне проведения антиретровирусной профилактики (АРП)

Примечание. Hb – гемоглобин крови, Tg – тромбоциты крови

Таблица 1
Методики антиретровирусной профилактики (АРП) по годам

Методика АРП		Годы		
		2005	2006	2007
Отсутствие			(5,71 ± 1,64) %	(9,09 ± 2,03) %
Монопрофилактика		100%	(31,43 ± 1,40) %	-
ВААРП	2 препаратами	-	-	(4,55 ± 2,08) %
	3 препаратами	-	(34,29 ± 1,37) %	(40,91 ± 1,64) %
	4 препаратами	-	(28,57 ± 1,43) %	(45,45 ± 1,57) %

Примечание. * ВААРП – высокоактивная антиретровирусная профилактика

сами, назначаемые с 36 недель беременности. При сокращении курса дородовой профилактики показано более длительное назначение препаратов у новорожденного. При полном отсутствии дородовой профилактики показано назначение препаратов в родах, послеродовом периоде, а также новорожденному.

6. Эффективность антиретровирусной профилактики уменьшается при сохранении грудного вскармливания.

Нами изучены особенности течения беременности, родов, послеродового периода у 82 ВИЧ-инфицированных беременных на протяжении 2005–2007 годов. Во время беременности у обследованных женщин проводилась профилактика одним препаратом или высокоактивная антиретровирусная профилактика (ВААРП) комбинацией 2–4 препаратов. Профилактика не была проведена из-за нерегулярности наблюдения в женской консультации (5,80 ± 1,17) % женщин в 2006 году и (9,09 ± 2,03) % женщин в 2007 году. Схемы назначения антиретровирусной профилактики в 2005–2007 годах приведены в таблице 1.

Монопрофилактика проводилась препаратом зидовудин.

С 2006 года использовались следующие комбинации препаратов:

- комбивир (зидовудин + ламивудин) + саквинавир (инвираз) + ритонавир (норвир)
- комбивир + нелфинавир (нелвир)
- комбивир + ритонавир (норвир)
- зидовудин + ламивудин (эпивир)
- зидовудин + саквинавир (инвираз) + ламивудин (эпивир)

Длительность АРП варьировала в различные годы. Монопрофилактика назначалась с III триместра беременности без учета клинической либо иммунологической категории у беременной, применение ВААРП начиналось со II триместра, корректировалось после иммунологического обследования. В ряде случаев АРП не назначалась или проведена коротким курсом в поздние сроки беременности в связи с впервые выявленной во время беременности ВИЧ-инфекцией и поздней явкой беременных в женскую консультацию для диспансерного учета. В этих случаях сокращается курс и эффективность превентивных мероприятий. Из числа беременных, взятых на диспансерный учет до 12 недель, не получили АРП – 8,3 %, получили монопрофилактику – 29,2 %, короткий курс – 35,4 %. У женщин, наблю-

Таблица 2
Длительность методик курсов антиретровирусной профилактики

Методика АРП		Продолжительность, нед.		
		Менее 5	5–9	10 и больше
Монопрофилактика		(12,28 ± 1,24) %	(8,77 ± 1,27) %	(7,02 ± 1,28) %
ВААРП	2 препаратами	0	(1,75 ± 1,31) %	0
	3 препаратами	0	(10,53 ± 1,25) %	(24,56 ± 1,15) %
	4 препаратами	0	(14,04 ± 1,23) %	(21,05 ± 1,18) %

давшихся после 12 недель, соответствующие показатели были равны 20, 40 и 65 %. Для женщин с ранней и поздней явкой в женскую консультацию средняя продолжительность профилактики составила $(6,2 \pm 5,8)$ и $(9,5 \pm 7,8)$ недель, соответственно, различия статистически значимы.

Длительность курсов приема антиретровирусных препаратов в зависимости от методики приведена в таблице 2.

Препятствуя заражению плода, антиретровирусная профилактика оказывает положительное влияние на показатели красной крови ВИЧ-инфицированной беременной. Мы изучили динамику концентрации гемоглобина и количества тромбоцитов в зависимости от продолжительности и методики антиретровирусной профилактики, данные показаны на рисунке (см. рисунок).

Изучение различий концентрации гемоглобина накануне родов и во время беременности показало, что у женщин, не принимавших антиретровирусных препаратов концентрация гемоглобина на протяжении беременности прогрессивно уменьшалась, у принимавших – увеличивалась, причем при удлинении курса АРП и использовании ВААРП разница концентраций гемоглобина в конце и в начале беременности возрастала

прогрессивно. Аналогичны изменения концентрации тромбоцитов в периферической крови.

■ Выводы

1. Вовлечение женщин репродуктивного возраста в процесс распространения ВИЧ-инфекции, желание ВИЧ-инфицированных пациенток рожать, возрастание числа ВИЧ-экспонированных детей, требует назначения высокоактивной антиретровирусной профилактики для снижения частоты перинатальной трансмиссии ВИЧ.
2. Антиретровирусная профилактика, направленная на снижение риска вертикальной передачи ВИЧ, способствует коррекции прогрессирующей при беременности анемии, тромбоцитопении. Нормализация показателей крови зависит от продолжительности и методики АРП.
3. Для предотвращения вертикальной трансмиссии ВИЧ наиболее эффективно назначение комбинации нескольких антиретровирусных препаратов женщине во время беременности, в родах, в послеродовом периоде, а также назначение этих препаратов новорожденному.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Антиретровирусная терапия: наиболее частые побочные эффекты / М. Доценко [и др.] // Рецепт. – 2007. – № 4. – С. 104–110.
2. Кулаков, В. И. Инфекции, передаваемые половым путем, – проблема настоящего и будущего / В. И. Кулаков // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 6. – С. 3–5.
3. Рахманова, А. Г. Противовирусная терапия ВИЧ-инфекции. Химиопрофилактика и лечение ВИЧ-инфекции у беременных и новорожденных / А.Г. Рахманова. – Санкт-Петербург: НИИХ СПбГУ, 2001. – 164 с.
4. Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья [Электронный ресурс] / Мин-во Здравоохранения Республики Беларусь. – Минск, 2007. – Режим доступа: <http://www/gcherph.by>. – Дата доступа: 10.11.07.
5. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция и СПИД / Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом; под ред. В.В.Покровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 128 с.
6. Пути повышения эффективности перинатальной профилактики ВИЧ-инфекции по данным

- минской области / А. А. Ключарева [и др.] // Безопасное материнство в XXI веке: сборник материалов VIII съезда акушеров-гинекологов и неонатологов РБ, Витебск, 17–18 октября 2007. / Мин-во здравоохранения РБ, Витебский гос. ун-т, РНПЦ «Мать и дитя», ред. кол.: В. И. Жарко [и др.] / Витебск, 2007. – С. 175–177.
7. Antiretroviral Treatment and Prevention of Peripartum and Postnatal HIV Transmission in West Africa: Evaluation of a Two-Tiered Approach / Besigin Tonwe-Gold [et al.] // PLoS Med [Electronic resource]. – 2007. – Mode of access: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1949842>. – Date of access: 09.11.07.
 8. Achievements in Public Health: Reduction in Perinatal Transmission of HIV Infection – United States, 1985–2005 / L. Mofenson [et al.] // CDC-center for disease control and prevention [Electronic resource]. – 2005. – Mode of access: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5521a3.htm>. – Date of access: 09.11.07.
 9. International recommendations on antiretroviral drugs for treatment of HIV-infected women and prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-limited settings: 2006 update / D. Halima [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2007. – Vol.197, Issue 2. – P. 42–55.
 10. Intrapartum Exposure to Nevirapine and Subsequent Maternal Responses to Nevirapine-Based Antiretroviral Therapy / Gonzague Jourdain [et al.] // NEJM. – 2004. – Vol. 351, № 3. – P. 229–240.
 11. Peckham, C. Preventing Vertical Transmission of HIV Infection / C. Peckham, M-L. Newell // NEJM. – 2000. – Vol. 343, № 14. – P. 1036–1037.
 12. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States, November 2, 2007 [Electronic resource] – Mode of access: <http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/perinatalGl>. – Date of access: 09.11.07.
 13. Use of single-dose nevirapine for the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1: does development of resistance matter? / M.S. McConnell [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2007. – Vol. 197, Issue 3. – P. 56–63.