

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

**ВЕДЕНИЕ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ
БЕРЕМЕННЫХ**

(инструкция по применению)

Гомель 2009

УДК 618.2:616.98:578.828НIV
ББК 57/161/1+55/145
В 26

Авторы-разработчики:

*Е.И. Барановская, С.В. Жаворонок, О.А. Теслова, Н.Л. Громыко,
Е.В. Воропаев, О.Н. Суетнов, Е.П. Казначеева, В.В. Крупейченко,
Е.И. Козорез, А.Н. Воронецкий, Н.В. Москалева*

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор
заведующий кафедрой акушерства и гинекологии БелМАПО, *С.Л.Воскресенский*

доктор медицинских наук, профессор
заведующая кафедрой инфекционных болезней
Белорусского государственного медицинского университета, *М.Л.Доценко*

доктор медицинских наук, профессор
главный внештатный специалист МЗ РБ, *И.А.Карнов*

В 26 Ведение ВИЧ-инфицированных беременных: инструкция по применению / авт.-разраб. Е.И. Барановская [и др.] — Гомель: Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», 2009. — 20 с.

Инструкция предназначена для организации диспансерного наблюдения за ВИЧ-инфицированными беременными в целях предупреждения перинатальной передачи ВИЧ. Выполнение инструкции позволит снизить частоту врожденной ВИЧ-инфекции, уменьшить показатели перинатальной и детской смертности, уменьшить число осложнений беременности, родов, послеродового периода, замедлить прогрессирование ВИЧ-инфекции у женщин после родов, рационально организовать их диспансеризацию.

Инструкция может использоваться врачами акушерами-гинекологами в женских консультациях и стационарах на всех уровнях оказания медицинской помощи, врачами-инфекционистами кабинетов инфекционных заболеваний в поликлиниках и врачами консультативных кабинетов ВИЧ/СПИД, врачами-эпидемиологами.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель Министра
Р.А. Часнойть
_____ 2008
Регистрационный № 042-0509



ВЕДЕНИЕ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ:

УО «Гомельский государственный медицинский университет»¹

УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»²

ГУ «Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья»³

АВТОРЫ:

доктор мед. наук, профессор Барановская Е.И.¹, доктор мед. наук профессор Жаворонок С.В.², Теслова О.А.¹, Громыко Н.Л.¹, канд. мед. наук Воропаев Е.В.¹, Суетнов О.Н.³, Казначеева Е.П.³, Крупейченко В.В.¹, Козорез Е.И.¹, канд. мед. наук, доцент Воронежский А.Н.¹, Москалева Н.В.²

Гомель 2008

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

1. ВИЧ-инфицированные беременные.
2. ВИЧ-экспонированные дети.
3. ВИЧ-инфицированные женщины после родов.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ

1. Оборудование и реактивы для иммунофенотипирования лимфоцитов:
 - проточный цитофлуориметр;
 - наборы моноклональных антител для определения субпопуляций лимфоцитов CD4+, CD8+.
2. Оборудование и реактивы для иммуноферментного анализа:
 - типовая серологическая (иммуноферментная) лаборатория;
 - тест-системы иммуноферментные для выявления суммарных антител к вирусам иммунодефицита человека I и II типа, антител к поверхностным и ядерным белкам ВИЧ, антигена p24;
 - тест-системы иммуноферментные для выявления маркеров инфицирования сопутствующих (Hepatitis B, C, D и др.) инфекций;
 - тест-системы иммуноферментные для выявления специфических иммуноглобулинов классов M и G к возбудителям оппортунистических (*Toxoplasma gondii*, Herpes simplex virus, Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus) и сопутствующих (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*) инфекций.
3. Оборудование и расходные материалы для микробиологического, микологического, паразитологического исследований:
 - Среды для культивирования (Сабуро и др.);
 - термостат электрический суховоздушный;

- световой микроскоп;
 - автоклав;
 - центрифуга лабораторная.
4. Оборудование и реактивы для полимеразной цепной реакции:
- типовая ПЦР-лаборатория;
 - термоциклеридля ПЦР в реальном режиме времени;
 - комплекты реагентов для выделения, проведения реакции обратной транскрипции РНК и амплификации кДНК ВИЧ, очистки и детекции продуктов ПЦР-амплификации;
 - наборы реагентов для количественного определения РНК ВИЧ в плазме крови;
 - тест-системы для выделения и детекции генетического материала оппортунистических (Herpes simplex virus, Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus) и сопутствующих (Hepatitis B virus, Hepatitis C virus, Chlamydia trachomatis, Papillomavirus) инфекций.
5. Оборудование и реактивы для проведения секвенирования генома ВИЧ на предмет выявления мутаций устойчивости к противоретровирусным препаратам:
- автоматический секвенатор ДНК;
 - комплекты реагентов для реакции секвенирования генома ВИЧ.
6. Наборы для иммунохроматографического качественного анализа:
- экспресс-тесты для выявления антител к ВИЧ в цельной крови;
 - скарификаторы.
7. Типовой оснащенный гинекологический кабинет.

ПЕРЕЧЕНЬ ОБСЛЕДОВАНИЙ

Клиническое обследование.

1. Анамнез.
2. Термометрия.
3. Определение пульса, артериального давления.
4. Измерение в динамике массы тела беременной.
5. Пальпация лимфатических узлов.
6. Осмотр полости рта.
7. Аускультация легких.
8. Исследование при помощи гинекологических зеркал.
9. Кольпоскопия.
10. Бимануальное гинекологическое исследование.
11. Цитологическое исследование вагинальных мазков, мазок по Папаниколау.
12. Бактериоскопия мазков из уретры и цервикального канала.
13. Клинический анализ крови.
14. Клинический анализ мочи.
15. Биохимический анализ крови (глюкоза, общий белок, билирубин общий и его фракции, АлАТ, АсАТ, щелочная фосфатаза, креатинин, лактат дегидрогеназа).
16. Коагулограмма.
17. УЗИ плода, доплерометрия.
18. ЭКГ.
19. Консультация терапевта, инфекциониста, оториноларинголога, окулиста, эндокринолога, стоматолога.
20. Медико-генетическое консультирование.

Обследование на инфекции.

1. Реакция Вассермана (RW).
2. Анализ крови на суммарные антитела, антитела к поверхностным и ядерным белкам ВИЧ, антиген р24 (ИФА, иммунный блот).
3. Бактериоскопия мазков из уретры и цервикального канала.
4. Бактериологическое исследование мазков из уретры и цервикального канала.
5. Анализ крови на антитела IgM, IgG против *Toxoplasma gondii*.
6. Анализ крови на антитела IgM, IgG против *Chlamydia trachomatis*.
7. Анализ крови на антитела IgM против *Herpes simplex virus (HSV)*.
8. Анализ крови на антитела IgM против *Cytomegalovirus (CMV)*.
9. Анализ крови на антитела IgM против *Epstein-Barr virus (EBV)*.
10. Анализ крови на маркеры гепатита В, гепатита С.
11. Исследование вагинального секрета, слизи из горла культуральным методом для выявления *Candida albicans*.
12. Анализ крови на ДНК *Herpes simplex virus (HSV)*.
13. Анализ крови на ДНК *Cytomegalovirus (CMV)*.
14. Анализ крови на ДНК *Epstein-Barr virus (EBV)*.
15. Анализ крови на ДНК *Hepatitis B virus (HBV)*, РНК *Hepatitis C virus (HCV)*.
16. Анализ крови на РНК ВИЧ.
17. Анализ крови на количество РНК ВИЧ.

Определение иммунного статуса.

1. Анализ крови для определения числа клеток CD4+, CD8+, соотношения CD4/CD8 лимфоцитов.

Дополнительные обследования:

1. Проба Манту.
2. Микроскопия мокроты на микобактерии туберкулеза.

3. Бактериологическое исследование кала на патогенную и условно-патогенную флору.
4. Исследование методом ПЦР соскоба эндо- и экзоцервикса на ДНК онкогенных папилломавирусов.
5. Прокальцитониновый тест.
6. Биопсия шейки матки.
7. Кольпоцитология.
8. УЗИ сердца, сосудов.
9. УЗИ органов брюшной полости.
10. Электроэнцефалография.
11. Компьютерная томография головного мозга.
12. Люмбальная пункция.
13. Эзофагогастродуоденоскопия
14. Токсикологическое исследование крови.
15. Консультация невролога, хирурга, онколога, дерматовенеролога, психиатра, нарколога, фтизиатра, гепатолога.
16. Анализ крови на устойчивость ВИЧ к противоретровирусным препаратам (по показаниям).

МЕТОДИКА ЗАБОРА БИОМАТЕРИАЛА ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Для определения числа субпопуляций лимфоцитов берут 10 мл венозной крови в пробирку с ЭДТА и в течение 6 часов производят исследование методом проточной цитофлюориметрии.
2. Для исследования антител в сыворотке крови методом ИФА берут 10 мл венозной крови, центрифугируют 20 мин при 1000 об./мин. Сыворотку крови отбирают микропипеткой для исследования. Полученная сыворотка может храниться в замороженном виде при -20°C в течение 3 мес.
3. Для выделения и детекции генетического материала возбудителей методом ПЦР венозную кровь забирают в количестве 1,0-1,5 мл в

пробирку «Эппендорф» с 3,8% раствором цитрата натрия. Полученная цельная кровь подлежит хранению при температуре +4°C не более 24 часов или после центрифугирования отбирается 1 мл сыворотки и хранится при температуре -16-20°C не более 2 недель.

4. Для проведения секвенирования генома ВИЧ на предмет выявления мутаций устойчивости к противоретровирусным препаратам может быть использована только плазма крови. Кровь необходимо брать во время проведения антиретровирусной терапии либо не позднее 14 дней после отмены приема препаратов. Цельная кровь в количестве не менее 5 мл должна собираться в одноразовую пробирку с 3% ЭДТА в соотношении 1:20. После забора пробирка с кровью закрывается крышкой, перемешивается переворачиванием 3-4 раза и хранится при температуре +2 - 8 °C не более 24 часов. Плазма крови должна быть отобрана не позднее 24 часов после забора крови. Для этого пробирку с цельной кровью необходимо центрифугировать при 800 – 1600 g в течение 20 минут. Хранить плазму можно не более 3 дней при +4 °C и длительно – при температуре минус 70 °C. Не рекомендуется замораживать/оттаивать плазму более 2-х раз.

5. Для бактериологического исследования берут материал со слизистой оболочки шейки матки, влагалища, с задней стенки глотки и помещают в стерильную пробирку с последующим посевом на среду Сабуро, инкубируют при температуре 37° в течение 48-72 часов. Производят идентификацию путем микроскопии и подсчет количества КОЕ.

6. Для экспресс-диагностики ВИЧ-инфекции иммунохроматографическим методом забирают капиллярную кровь из пальца, венозную или пуповинную (2 капли), наносят на мембрану тест-полоски. Результат оценивают через 10-15 минут по изменению окраски тестовой и контрольной областей.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМЫХ МЕДИКАМЕНТОВ, ПРЕПАРАТОВ

1. Антиретровирусные препараты.

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы: Зидовудин (AZT), Ламивудин (ЗТС), Диданозин (ddI), Ставудин (d4T), Абакавир (АВС).

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы: Невирапин (NVP).

Ингибиторы протеазы: Лопинавир/ритонавир (LPV/r), Нелфинавир (NFV), Индинавир (IDV), Ритонавир (RTV).

2. Хлоргексидин 2% раствор или вагинальные суппозитории содержащие хлоргесидина биглюконат 16 мг.

3. Антибиотики из групп: пеницилины полусинтетические ингибиторозащищенные, цефалоспорины, макролиды.

4. Противогрибковые препараты: флуконазол, клотримазол таблетки вагинальные.

5. Противовирусные препараты: ацикловир

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА С УКАЗАНИЕМ ЭТАПОВ

1-й этап проводится при первичной явке для постановки на диспансерный учет по беременности и включает:

1.1 Установление ВИЧ-статуса.

1.2 Определение иммунологической категории, величины вирусной нагрузки.

1.3 Диагностика оппортунистических и сопутствующих инфекций.

1.4 Принятие решения о целесообразности пролонгирования беременности, составление плана обследования и лечения беременной.

1.1 Установление ВИЧ-статуса.

При постановке беременной на диспансерный учет в женской консультации проводят дотестовое консультирование, назначают исследование крови на ВИЧ. Повторное исследование назначают по показаниям:

- персистирующая генерализованная лимфаденопатия (увеличения лимфатических узлов 2-х и более групп, исключая паховые);
- персистирующий вульвовагинальный кандидоз (более 2-х случаев за беременность при адекватной санации), орофарингеальный кандидоз;
- перенесенные пневмония или менингит во время беременности;
- длительный необъяснимый другими причинами субфебрилитет;
- диарея более 1 месяца;
- беспричинная потеря массы тела более 10% от исходной;
- рецидивирующие респираторные инфекции;
- дисплазия или рак шейки матки;
- инфекция, вызванная герпесвирусами;
- волосатая лейкоплакия языка;
- идиопатическая тромбоцитопения;
- микозы кожи и ее придатков;
- эпидемиологические показания.

Установление ВИЧ-статуса проводится на базе арбитражной лаборатории методами ИФА и иммунного блота. Статус считается подтвержденным при двух положительных результатах ИФА и положительном иммунном блоте.

В случае подозрения на заражение ВИЧ в течение 6 мес. до наступления настоящей беременности или во время беременности проводят исследование крови методом ПЦР на ДНК ВИЧ (качественной). Диагноз подтверждается при положительном результате теста.

1.2 Определение иммунологической категории, величины вирусной нагрузки.

Для установления иммунологической категории методом иммунофенотипирования определяют в крови число CD4, CD8 лимфоцитов, соотношение CD4/CD8, исследование следует повторять каждые 3-4 месяца.

Величину вирусной нагрузки определяют количественным методом ПЦР с подсчетом числа копий РНК ВИЧ, исследование следует повторять каждые 3-4 месяца. Число копий РНК ВИЧ является критерием:

- диагностики острой ВИЧ-инфекции (10^5 - 10^6 копий/мл);
- прогноза вероятности перинатальной передачи вируса (вероятность передачи ВИЧ в прямой зависимости от вирусной нагрузки в родах);
- прогноза темпа прогрессирования ВИЧ-инфекции (высокая вирусная нагрузка приводит к прогрессивному снижению числа $CD4 < 200$ мкл⁻¹ и развитию оппортунистических инфекций);
- показаний для начала антиретровирусной терапии и ее эффективности (при вирусной нагрузке менее 50 копий/мл не происходит репликации вируса, возрастает число CD4);
- назначения исследования на наличие мутаций резистентности ВИЧ ВИЧ-инфицированным беременным женщинам, которые получали или уже получают ВААРТ и у которых:
 - а) не удалось снизить вирусную нагрузку на $>1 \log_{10}$ копий/мл через 8 недель терапии;
 - б) вирусная нагрузка >1000 копий/мл через 16-24 недель терапии ВИЧ если нет других явных причин неэффективности терапии.

1.3 Диагностика оппортунистических и сопутствующих инфекций.

Для диагностики используют методы:

- реакция Вассермана;
- бактериоскопия мазков из уретры и цервикального канала;
- бактериологическое исследование мазков из уретры и цервикального канала;
- ИФА на наличие антител IgM, IgG против *Toxoplasma gondii*;
- ИФА на наличие антител IgM, IgG против *Chlamydia trachomatis*;
- ИФА на наличие антител IgM против *Herpes simplex virus (HSV)*;
- ИФА на наличие антител IgM против *Cytomegalovirus (CMV)*;
- ИФА на наличие антител IgM против *Epstein-Barr virus (EBV)*;
- ИФА на HBsAg, антитела против HCV;
- посев вагинального секрета, слизи из горла для выявления *Candida albicans*;
- ПЦР на ДНК *Herpes simplex virus (HSV)*;
- ПЦР на ДНК *Cytomegalovirus (CMV)*;
- ПЦР на ДНК *Epstein-Barr virus (EBV)*;
- ПЦР на ДНК *Hepatitis B virus (HBV)*, РНК *Hepatitis C virus (HCV)*, РНК *Hepatitis D virus (HDV)*.

При выявлении оппортунистических и сопутствующих инфекций назначают лечение.

1.4 Принятие решения о целесообразности пролонгирования беременности, выработка плана ведения.

Неблагоприятный прогноз для плода у ВИЧ-инфицированной беременной определяется критериями:

- число CD4+ меньше 200 мкл⁻¹;
- вирусная нагрузка больше 100 000 коп./мл;

- острый ретровирусный синдром во время беременности;
- парентеральный вирусный гепатит;
- острая герпесвирусная инфекция во время настоящей беременности;
- острая гонорея во время беременности;
- рак шейки матки;
- употребление психоактивных веществ;
- клиника СПИДа.

Всем беременным следует рекомендовать антиретровирусные препараты для снижения риска перинатальной передачи ВИЧ, т.е. с целью профилактики передачи ВИЧ плоду. Число CD4-лимфоцитов менее 200 мкл-1 является показанием для назначения антиретровирусной терапии в интересах женщины, т.е. с лечебной целью. Антиретровирусную профилактику начинают во II-III триместрах беременности. Высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) следует назначать:

- при вирусной нагрузке больше 1000 копий/мл,
- для лечения ВИЧ-инфекции.

Стратегия и тактика антиретровирусной терапии, схемы и дозы назначаемых препаратов проводится в соответствии с Клиническими протоколами диагностики и лечения больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, приложение 1 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.02.2007 №66.

Таблица 1 – Антиретровирусные препараты, которые рекомендуется применять во время беременности

Рекомендации	Препарат	Дополнительные сведения
1	2	3
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы		
Препарат выбора	Зидовудин (AZT) 300 мг x 2 раза/сут или 200 мг x 3 раза/сут	Необходимо включать во все схемы, за исключением токсического действия зидовудина и случаев, когда в схему включен ставудин
	Ламивудин (ЗТС) 150 мг x 2 раза/сут или 300 мг x 1 раз/сут	AZT/ЗТС – стандартная комбинация для схем ВААРТ у беременных
Альтернативные препараты	Диданозин (ddI) Масса тела >60 кг: в порошке 250 мг x 2 раза/сут, капсулы 400 мг x 1 раз/сут; масса тела <60 кг: в порошке 167 мг x 2 раза/сут, капсулы 250 мг x 1 раз/сут	Не применять в комбинации с d4T
	Ставудин (d4T) Масса тела >60 кг: 40 мг x 2 раза/сут; масса тела <60 кг: 30 мг x 2 раза/сут	Не применять в комбинации с ddI или AZT
	Абакавир (ABC) 300 мг x 2 раза/сут или 600 мг x 1 раз/сут	Опасения развития реакции гиперчувствительности

Продолжение таблицы 1.

1	2	3
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы		
Препарат выбора	Невирапин (NVP) 200 мг x 1 раз/сут в течение 14 дней, затем 200 мг x 2 раза/сут	Не назначать, если число CD4 больше 250 мкл ⁻¹ до начала терапии, так как высокий риск лекарственного гепатита
Ингибиторы протеазы		
Препарат выбора	Лопинавир/ ритонавир (LPV/r) LPV 400 мг+RTV 100 мг (2 таб.) 2 раза/сут	Исследования о применении у беременных ограничены, возможно применение в 3-м триместре
	Нелфинавир (NFV) 1250 мг 2 раза/сут	Хорошая фармако-кинетика при приеме 1250 мг 2 раза в сутки
Альтернативные препараты	Индинавир (IDV) 800 мг 3 раза/сут	Риск гипербилирубинемии
	Ритонавир (RTV) 100-2—мг через 12-24 часа	Рекомендуется для усиления ингибиторов протеиназ

Не рекомендуется назначать гидроксимочевину, эфавиренз, тенофовир и комбинацию ставудин+диданозин. Наиболее изученные препараты – зидовудин и невирапин. Следует включать в схему лечения зидовудин, но не комбинировать зидовудин и ставудин. Невирапин не назначать, если число CD4 больше 250 мкл⁻¹ до начала терапии, за исключением однократной дозы в родах. Невирапин назначают в родах однократно матери 200 мг внутрь и новорожденному однократно 2 мг/кг внутрь.

Схемы выбора:

- зидовудин /ламивудин + нелфинавир;
- зидовудин /ламивудин + лопинавир/ритонавир;
- зидовудин +ламивудин с 28-32 недель беременности + невирапин однократно в родах.

2-й этап проводится со срока 36 недель, в родах и включает:

- 2.1 Повторное определение иммунологической категории, величины вирусной нагрузки в 36 недель.
- 2.2 Обследование на наличие сопутствующих инфекций по показаниям.
- 2.3 Родоразрешение, антиретровирусная профилактика в родах.

2.1 Повторное определение иммунологической категории, величины вирусной нагрузки.

Исследование иммунного статуса проводят для оценки эффективности антиретровирусной профилактики, решения вопроса о методе родоразрешения.

Определение величины вирусной нагрузки незадолго перед родами целесообразно для выбора тактики родоразрешения.

2.2 Обследование на наличие сопутствующих инфекций по показаниям.

Обследованию подлежат женщины, принимавшие парентеральные наркотики во время настоящей беременности, имеющие клинические симптомы или лабораторные признаки заболевания, имевшие незащищенные половые акты с инфицированным парентеральными гепатитами партнерами (см. пункт 1.3).

2.3 Родоразрешение, антиретровирусная профилактика в родах.

Родоразрешение через естественные родовые пути предпочтительно в случае:

- вирусная нагрузка перед родами меньше 1000 коп./мл или вирусная нагрузка на протяжении беременности сохранялась 100 000 коп./мл и больше;
- число CD4+ больше 200 мкл⁻¹;
- в течение беременности проведен полный курс антиретровирусной профилактики;
- возможно продолжение антиретровирусной профилактики в родах;
- отсутствие у беременной парентеральных вирусных гепатитов;
- отсутствие бактериального вагиноза, трихомониаза, папилломавирусной инфекции перед родами;
- доношенная беременность и спонтанное начало родов;
- своевременное излитие околоплодных вод при вероятной продолжительности безводного промежутка менее 4-х часов.

В родах для снижения содержания ВИЧ в вагинальном секрете используют орошения влагалища 2% раствором хлоргексидина через каждые 2 часа или вагинальные свечи «Гексикон».

При ВИЧ-инфекции противопоказаны:

- методики, направленные на индукцию «созревания» шейки матки;
- родовозбуждение;
- амниотомия;
- прямая кардиотокография;
- перинеотомия;
- вакуум-экстракция плода;
- применение акушерских щипцов.

Польза **кесарева сечения** зависит от применяемой схемы антиретровирусной терапии и вирусной нагрузки перед родами. Кесарево сечение рекомендуют:

- в плановом порядке,
- на сроке полных 38 недель беременности,
- со спинальной анестезией (позволяет затрачивать больше времени на операцию) для возможности тщательного гемостаза во время операции,
- при вирусной нагрузке больше 1000 копий/мл на сроке 36 недель.

Не доказано снижение риска перинатальной передачи ВИЧ, если кесарево сечение выполняют после начала родов, разрыва амниотических оболочек, при вирусной нагрузке меньше 1000 копий/мл.

Антиретровирусная профилактика в родах.

Таблица 2 - Схемы химиопрофилактики в родах для пациенток, не получавших антиретровирусные препараты в течение беременности

Схема	Для матери	Для ребенка
Зидовудин (AZT)	AZT: 2 мг/кг в/в в течение часа, затем 1 мг/кг/час в/в до родов	AZT в сиропе 2 мг/кг каждые 6 часов в течение 6 недель*
Зидовудин/ ламивудин (AZT/ЗТС)	AZT: 600 мг внутрь в начале родов, затем 300 мг каждые 3 часа ЗТС: 150 мг внутрь в начале родов, затем 150 мг внутрь каждые 12 часов	AZT 4 мг/кг каждые 12 часов + ЗТС 2 мг/кг каждые 12 часов в течение 7 дней
Невирапин/ Зидовудин (NVP/AZT)	AZT: 2 мг/кг в/в струйно, затем 1 мг/кг/час NVP: 200 мг в начале родовой деятельности	AZT 2 мг/кг внутрь каждые 6 часов в течение 6 недель + NVP 2 мг/кг внутрь в возрасте 48-72 часа однократно**

*Примечание: * для новорожденных со сроком гестации меньше 35 недель AZT 1,5 мг/кг в/в или 2 мг/кг внутрь каждые 12 часов в течение 2-4 недели, затем 1,5 мг/кг в/в или 2 мг/кг внутрь каждые 8 часов;*

*** если мать получила неврирапин меньше, чем за 1 час до рождения ребенка, следует дать новорожденному первую дозу неврирапина как можно скорее после рождения, а вторую дозу – на 48-72 часу жизни.*

При оперативном родоразрешении антиретровирусные препараты беременная принимает в течение 2 часов до операции или производится внутривенная их инфузия во время операции, прекращается после извлечения плода.

3-й этап проводится после родов – у ребенка в течение 18 мес. жизни, у женщины после окончания послеродового периода и включает:

3.1 Определение ВИЧ-статуса ребенка, наличия врожденных оппортунистических и сопутствующих инфекций.

3.2 Определение иммунного статуса и вирусной нагрузки женщины.

3.1 Определение ВИЧ-статуса ребенка, наличия врожденных оппортунистических и сопутствующих инфекций.

Следует рекомендовать отказ от грудного вскармливания. Новорожденному назначить шестинедельный курс зидовудина.

Для определения ВИЧ-статуса ребенка используют методы:

- ИФА на суммарные антитела к ВИЧ;
- иммунный блот;
- ПЦР на РНК ВИЧ (качественная).

Исследование проводят в возрасте 2, 4, 6, 12 и 18 мес. Диагноз подтверждается при положительных ИФА или иммунного блота в

возрасте 18 мес. или при 2-х положительных ПЦР с интервалом не менее 6 мес. Диагноз можно исключить при отрицательных результатах всех (ИФА, иммунный блот, ПЦР) исследований в возрасте 12 мес.

Определение перинатальной передачи возбудителей сопутствующих и оппортунистических инфекций целесообразно проводить в возрасте 2-6 мес. Рекомендуется использовать ПЦР для определения ДНК Herpes simplex virus (HSV), Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), Hepatitis B virus (HBV), Chlamydia trachomatis, Toxoplasma gondii, РНК Hepatitis C virus (HCV).

При негативном ВИЧ-статусе ребенка, отсутствии у него маркеров других перинатальных инфекций обследование и наблюдение ребенка проводить по стандартным протоколам. При негативном ВИЧ-статусе ребенка, но подтверждении факта перинатальной передачи возбудителей инфекции провести их терапию.

3.2 Определение иммунного статуса и вирусной нагрузки женщины.

Обследование ВИЧ-инфицированных женщин проводят через 2-6 мес. после родоразрешения: определяют показатели клеточного иммунитета (число CD4+, CD8+лимфоцитов, соотношение CD4+/CD8+), величину вирусной нагрузки для решения вопроса о тактике лечения.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОШИБОК

1. Определение ВИЧ-положительного статуса ребенка до 18-месячного возраста только лишь на основании положительных результатов ИФА и иммунного блота неправильно ввиду присутствия в крови детей до 1,5 лет протективных материнских антител к ВИЧ. При невозможности проведения ПЦР-диагностики ВИЧ-инфекции у ребенка основанием для подтверждения перинатального заражения ВИЧ от матери служат

положительные результаты ИФА и иммунного блота в возрасте более 18 мес.

2. Диагностика перинатального заражения ребенка герпесвирусами, хламидиозом, вирусами парентеральных гепатитов должна быть проведена до возраста 6 мес. с применением метода прямого выявления генетического материала возбудителей – ПЦР. Применение метода ИФА для этих целей диагностически ошибочно ввиду присутствия в крови детей протективных материнских антител.

3. Подтверждение перинатального заражения ребенка герпесвирусами, хламидиозом, вирусами парентеральных гепатитов после возраста 6 мес. сомнительно ввиду невозможности исключить вероятность контактного, фекально-орального либо воздушно-капельного заражения из среды.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.

Противопоказаний для использования описываемых методов исследования не установлено. Противопоказаны при беременности эфавиренц, сочетание ставудина с диданозином, антибиотики тетрациклинового ряда, фторхинолоны.

Обоснование целесообразности практического использования метода «Ведение ВИЧ-инфицированных беременных»

С проблемой ВИЧ-инфекции Беларусь столкнулась в 1996 году, когда при обследовании жителей г.Светлогорск было зафиксировано 1021 новых случаев заболевания. Темпы роста числа инфицированных остаются стабильно высокими: ежегодно регистрируется 700-950 новых случаев заболевания, к началу 2008 года в Беларуси проживает 8737 ВИЧ-инфицированных, 53,4% из них – в Гомельской области [РЦГЭиОЗ, 2008].

В настоящее время доминирует половой путь передачи ВИЧ, поэтому в процесс распространения ВИЧ-инфекции вовлекаются сексуально активные молодые женщины группы резерва родов, что закономерно приводит к рождению ВИЧ-экспонированных и появлению ВИЧ-инфицированных детей. По состоянию на 01.01.2008 г. в Беларуси родилось 1090 ВИЧ-экспонированных детей, среди которых ВИЧ-инфекция подтверждена у 121, 8 детей умерли [РЦГЭиОЗ, 2008]. Уровень перинатальной передачи ВИЧ в Беларуси на протяжении последних лет составлял от 25 до 8%, что в 4-12 раз выше рекомендуемого ВОЗ показателя 2%.

В отсутствие превентивных мероприятий перинатальная передача ВИЧ реализуется антенатально – трансплацентарно (риск 20-35%), интранатально – во время родоразрешения при контакте ребенка с инфицированным ВИЧ вагинальным секретом матери (риск до 75%) и постнатально – при грудном вскармливании (риск до 44%) [С. Foster, Н. Lyall, 2004]. Адекватные превентивные мероприятия, направленные на медикаментозное снижение величины вирусной нагрузки в крови матери во время беременности, рациональное родоразрешение с исключением контакта ребенка с инфекционно опасными средами, отказ от грудного вскармливания позволяют снизить частоту передачи ВИЧ от матери ребенку до 1-2%.

При врожденной ВИЧ-инфекции заболевание протекает в двух вариантах: у 10-25% детей инфекция быстро прогрессирует с развитием СПИДа и смертельных осложнений на первом году жизни, у 75-90% детей прогресс более медленный и СПИД развивается к 8-10 годам жизни [А. Prendergast и др., 2007]. Быстрое прогрессирование ВИЧ-инфекции сопряжено с ранним (антенатальным) заражением ВИЧ, медленное – с поздним (интранатальным) [М.Ж. Мауах и др., 1996].

Повышают риск перинатальной трансмиссии ВИЧ такие акушерские факторы, как длительность родов, продолжительность безводного промежутка, инвазивные манипуляции во время родоразрешения [А. Garcia-Tejedor и др., 2003, S.H. Landesman и др., 1996]. Применение высокоактивной антиретровирусной профилактики во время беременности и родоразрешения способствует снижению частоты передачи ВИЧ от матери ребенку до 2% и менее [А. Kowalska и др., 2003], а в сочетании с разрешением путем операции кесарева сечения – менее 1,5% [P. Lehtovirta и др., 2005].

Иммуносупрессия средней и тяжелой степеней прогностически неблагоприятна с точки зрения трансплацентарного перехода ВИЧ во время беременности [А. Garcia-Tejedor и др., 2003]. Вирусная нагрузка ВИЧ в крови матери более 100 тыс. коп./мл приводит к трансхориональной и трансплацентарной передаче вируса плоду, более 1 тыс. коп./мл – повышает риск интранатального заражения плода при прохождении через естественные родовые пути.

Многие ВИЧ-позитивные беременные коинфицированы вирусами парентеральных гепатитов В и С, герпесвирусами, имеют маркеры токсоплазменной инфекции, болеют заболеваниями, передающимися половым путем (гонореей, сифилисом, хламидиозом, уреа/микоплазмозом, генитальным герпесом, папилломавирусной инфекцией, вульвовагинальным кандидозом). Реализация перинатальной передачи этих инфекций, даже при условии отсутствия трансмиссии ВИЧ, ведет к формированию тяжелых врожденных, во многих случаях неизлечимых заболеваний, опасных для жизни ребенка и ухудшающих прогноз его физического и психического развития. В условиях инфицирования ребенка ВИЧ манифестация герпесвирусной, цитомегаловирусной, токсоплазменной, кандидозной инфекций свидетельствует о прогрессировании иммунодефицита и переходе заболевания в следующую стадию.

Частота коинфицирования ВИЧ и вирусами парентеральных гепатитов колеблется от 6 до 80% (у потребителей парентеральных наркотиков) [Р. Santiago-Munoz и др., 2005]. Заражение плода гепатитом В возможно анте- и интранатально, частота передачи – 5-15% [Т. Коуама и др., 2003], при ВИЧ-инфекции и отсутствии иммунопрофилактики может достигать уровня 55% [А. Kabir и др., 2006]. Риск перинатального инфицирования гепатитом С составляет 5% при моноинфекции, при коинфицировании ВИЧ – до 30% [А. R. Zanett, 2002], родоразрешение путем elective кесарева сечения снижает риск передачи инфекции ребенку вдвое [В.А. Plunkett и др., 2004]. При отсутствии ВИЧ-инфекции врожденные гепатиты прогрессируют относительно медленно с развитием симптоматики к 10-15-летнему возрасту [Р. Mohan и др., 2007]. Коинфицирование ребенка вирусными гепатитами и ВИЧ приводит к быстрому прогрессированию заболевания, в 40% смерть наступает в возрасте до года, продолжительность жизни составляет около 6 лет. Коинфицирование матери вирусами иммунодефицита и гепатитов повышает вероятность передачи ВИЧ плоду в 2-6 раз [К. England и др., 2006].

Маркеры перенесенной токсоплазменной инфекции обнаруживаются у 30-80% беременных [Е. Rogman, 2006], протективный специфический иммунитет матери исключает возможность передачи токсоплазмы плоду. Случаи первичной инфекции или реактивации при беременности представляют угрозу перинатального заражения. Врожденный токсоплазмоз проявляется поражением головного мозга, органов слуха и зрения. При ВИЧ-ассоциированном иммунодефиците возможна реактивация латентных хронических очагов токсоплазменной инфекции, ее трансмиссия, частота данного состояния может достигать 1-18% [Н. Minkoff и др., 1997].

Внутриутробная ВПГ-инфекция встречается в 5% случаев, проявляется мертворождением, формированием врожденных пороков развития мозга, глаз, покровов [Е.И. Барановская, 2005, М. Avgil, A. Ornoy, 2006]. Внутриутробное инфицирование на поздних сроках беременности проявляется ранним развитием клинической картины неонатальной инфекции с поражением печени, легких, мозга, генерализованной инфекцией кожи и слизистых, истощением костного мозга. В подавляющем большинстве случаев (85%) инфицирование плода происходит при его прохождении по родовому каналу. Кесарево сечение способствует снижению риска передачи ВПГ-инфекции плоду при рецидивирующем варианте у матери [J.S. Sheffield и др., 2003].

Цитомегаловирусная инфекция – наиболее распространенная среди герпесвирусных, частота появления детей с врожденной ЦМВ-инфекцией составляет от 0,2-2% до 5% [H.W. Doerr, 1987], при ВИЧ-коинфекции частота передачи ЦМВ достигает 7,9% [M.M. Mussi-Pinhata и др., 1998]. В течение беременности возможно как первичное инфицирование, так и реактивация ЦМВИ или реинфекция. Наибольший риск для плода представляет первичная инфекция, в этом случае она в 35-50% передается плоду [S. Lipitz и др., 1997]. В одном из 20 случаев врожденной ЦМВ-инфекции у ребенка разовьётся тяжелая клиническая манифестация, в остальных случаях инфекция проявляется позднее нарушением когнитивных функций, умственной отсталостью, атипичными пневмонитами [H.W. Doerr, 1987], поражением органа слуха [S.V. Vorpana и др., 2005].

Эпштейн-Барр вирус тропен к плаценте, способен вызывать децидуит и виллузит, проникать к плоду и поражать сердце, глаза и печень [M. Avgil, A. Ornoy, 2006]. Клинические случаи ЭБВ-инфекции у детей в большинстве сопряжены с врожденными иммунодефицитными состояниями [N. Wallet-Faber и др., 2008]. Персистенция ЭБВ в организме детей патогенетически связана с развитием лимфопролиферативных заболеваний (Т- и В-клеточных) [V. Dinand и др., 2007], рассеянного склероза [B. Vanwell и др., 2007].

Дискутируется роль ЦМВ- и ЭБВ-инфекций при синдроме внезапной смерти у детей [A. Fernández-Rodríguez и др., 2006].

При гонорейной инфекции у матери развивается хориоамнионит, у плода – гонококковый сепсис, офтальмопатия, отит, вульвовагинит. Врожденный сифилис ассоциирован с внутриутробной гибелью плода – 25%, ранней неонатальной смертностью – 25-30%, ранней манифестацией заболевания в первые недели жизни.

Распространенность хламидийной инфекции у женщин группы риска составляет 40-55%, передача ребенку возможна в 40-60%. У инфицированных новорожденных развивается конъюнктивит (18-50%), хламидийная пневмония (3-18%), назофарингит, уретрит, вульвовагинит; перинатальная смертность 3-6% [А.М. Савичева, 2002]. Элективное кесарево сечение до разрыва околоплодных оболочек способствует снижению заражения новорожденного хламидиозом до 16% [Т.А. Bell и др., 1994].

Для врожденного микоплазмоза характерны пороки развития (25-50%), синдром дыхательных расстройств, поражения печени и ЦНС.

При латентно протекающей папилломавирусной инфекции передача от матери плоду реализуется в 15-47% случаев, вероятность возрастает с удлинением безводного промежутка [P. Tenti и др., 1999], кесарево сечение способствует снижению риска передачи ВПЧ вдвое по сравнению с вагинальными родами [С.-J. Tsengi др., 1998]. ВПЧ вызывает у детей респираторный папилломатоз, является триггером развития сквамозноклеточной карциномы [С.W. Chow и др., V. Gerein, 2007].

Перинатально приобретенный кандидоз проявляется у детей кандидозным стоматитом, вульвовагинитом, описаны случаи кандидозного сепсиса с поражением легких и аутоаллергизацией [С.F. Engelhard, 1948].

Ранний неонатальный сепсис в большинстве случаев обусловлен микроорганизмами генитального тракта матери, приводит к высокой заболеваемости и смертности детей [S. Yeung, E.G. Davies, 2005]. Специфическая терапия перинатальных инфекций у ВИЧ-инфицированных беременных способствует снижению риска неонатальной смертности, досрочного родоразрешения и рождения маловесных детей, улучшая перинатальные исходы [R.H. Gray и др., 2001].

Ведение ВИЧ-инфицированных беременных регламентировались различными нормативными документами, до настоящего времени нет единого комплексного стандарта (протокола) ведения ВИЧ-инфицированных беременных, родильниц, их детей на амбулаторном и стационарном этапах оказания акушерско-гинекологической и педиатрической помощи, не регламентированы вопросы объема обследования, профилактических и лечебных мероприятий у женщин во время беременности, родов, после родоразрешения, детей после рождения и верификации ВИЧ-статуса. Так с 04.08.1997 Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь №201 в практику акушерской службы была внедрена инструкция «Об изменении и дополнении организации работы по ВИЧ-инфекции в лечебно-профилактических учреждениях Республики», согласно которой проводилось медикаментозное профилактическое лечение матери с 15 недель беременности и ребенка после рождения азидотимидином, а также искусственное вскармливание детей, рожденных от матерей с ВИЧ-инфекцией. В данной инструкции не оговаривались вопросы обследования беременных с ВИЧ-инфекцией на амбулаторном этапе, варианты антиретровирусной профилактики, способ родоразрешения выбирался по акушерским показаниям. Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 351 от 16.12.1998 в дополнение к медикаментозной профилактике вертикальной передачи ВИЧ утверждено положение о родоразрешении ВИЧ-инфицированных женщин путем операции кесарева сечения, что однако не привело к значительному росту частоты оперативного родоразрешения у данного контингента беременных.

В 2001 году согласно Приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь №109 от 10.05.2001 была утверждена короткая схема медикаментозной монопрофилактики с 34-36 недель беременности.

С 2003 года по настоящее время в акушерско-гинекологической практике используется Приказ №147 от 05.09.2003 «Об утверждении перечня документов по оказанию медицинской помощи ВИЧ-инфицированным женщинам и детям». В данном приказе рассмотрены вопросы обследования ВИЧ-инфицированных женщин во время беременности, их детей после рождения, даны варианты проведения антиретровирусной монопрофилактики азидотимидином: с 14-34 недель беременности по 100 мг внутрь 5 раз в день на протяжении всей беременности или с 36 недель по 300 мг внутрь 2 раза в день на протяжении всей беременности, обсуждены вопросы интранатальной профилактики азидотимидином или невирапином. Однако наличие ВИЧ-инфекции у беременной рассматривалось как относительное показание к родоразрешению путем операции кесарева сечения, не регламентированы сроки обследования беременных, женщин после родов, их детей и алгоритм действий при выявлении искомых состояний, ведение женщин с неизвестным ВИЧ-статусом, не оговаривались противопоказания к пролонгированию беременности при ВИЧ-инфекции.

Дополнением к Приказу №147 была инструкция от 25.04.05 о применении дитерапии (азидотимидин и невирапин) для профилактики вертикальной передачи ВИЧ.

Появившиеся в 2006 г. «Клинические протоколы диагностики и лечения больных ВИЧ» регламентировали в основном вопросы многокомпонентной антиретровирусной профилактики с различных сроков беременности и с учетом клинико-иммунологической категории беременной, не касались вопросов ведения беременных на амбулаторном, рожениц и родильниц на стационарном этапах, последующее наблюдение за женщинами и рожденными ими детьми.

На кафедре акушерства и гинекологии Гомельского государственного медицинского университета выполнен ряд заданий ОНТП «Разработать и внедрить комплексную интегрированную систему медицинских технологий, обеспечивающих здоровье матери и ребенка» («Мать и дитя») по проблемам перинатальной ВИЧ-инфекции. Настоящая инструкция разработана на основании работ по заданию отраслевой научно-технической программы «Разработать и внедрить концептуальные и прикладные основы программы многофакторной профилактики, комплексной диагностики и лечения перинатальных и детских инфекций»:

– Задание «Разработать и внедрить способ ранней диагностики патологии, ассоциированной с вирусной инфекцией и иммуносупрессией матери и плода», № госрегистрации №ГР 2008347 от 12.03.2008, время выполнения 01.01.2007 – 31.12.2009.

УТВЕРЖДАЮ

руководитель учреждения,
в котором учреждён способ

«__» _____ 200__ г.

АКТ
о практическом использовании результатов исследования

В _____
(сфера, в которой нашли практическое применение результаты исследования)

Комиссия в составе _____
_____ настоящим подтверждает,

что _____
(название структурного подразделения организации)

проведено опытно-промышленное испытание (осуществлено внедрение в технологический процесс, в учебный процесс и др.)

инструкции по применению «Ведение ВИЧ-инфицированных беременных»

(указываются конкретные конечные результаты, которые нашли применение)

полученных Барановской Еленой Игоревной, Жаворонком Сергеем Владимировичем, Тесловой Оксаной Александровной, Громыко Натальей Леонидовной, Воропаевым Евгением Викторовичем, Суетновым Олегом Николаевичем, Казначеевой Еленой Петровной, Крупейченко Викторией Владимировной, Козорез Еленой Ивановной, Воронежским Александром Николаевичем, Москалевой Натальей Васильевной

(фамилия, имя, отчество автора (авторов) исследования)

при выполнении *отраслевой научно-технической программы*

«Здоровая мать – здоровый ребенок»

(название программы, проекта, темы НИР)

для _____
(указываются решаемые практические задачи)

на основании чего _____
(приводятся конкретные результаты практического использования)

Экономический эффект от использования результатов составил _____
(расчет прилагается)

Члены комиссии:

_____	_____
(подпись)	(инициалы, фамилия)
_____	_____
(подпись)	(инициалы, фамилия)
_____	_____
(подпись)	(инициалы, фамилия)

(дата)

Научное издание

Барановская Елена Игоревна
Жаворонок Сергей Владимирович
Теслова Оксана Александровна
Громыко Наталья Леонидовна
Воропаев Евгений Викторович
Суетнов Олег Николаевич
Казначеева Елена Петровна
Крупейченко Виктория Владимировна
Козорез Елена Ивановна
Воронецкий Александр Николаевич
Москалева Наталья Васильевна

ВЕДЕНИЕ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ

Инструкция по применению