

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Колектив авторів, 2009
УДК 616.98-097:578.828.6-85.28]-036.8

**Л.Р. Шостакович-Корецька, З.О. Чикаренко, А.В. Чергінець, О.М. Якуніна,
Г.В. Шерстюк**

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ СХЕМ ХІМІОПРОФІЛАКТИКИ ВЕРТИКАЛЬНОЇ ТРАНСМІСІЇ ВІЛ

Дніпропетровська державна медична академія

Впровадження перинатальної профілактики ВІЛ-інфекції за допомогою антиретровірусної терапії (АРТ) дозволило мінімізувати ризик інфікування ВІЛ у дітей. Аналіз застосування різних схем профілактики вертикальної трансмісії ВІЛ від матері до дитини визначив найчастішу та найефективнішу схему профілактики, що включала призначення ZDV (зидовудин) 300 мг 2 рази на добу (з 36-го тижня вагітності до пологів) і NVP (невірапін) 2 мг/кг одноразово дитині.

Комбіновані схеми терапії (зидовудин + невірапін) ефективніші, ніж монотерапія, в тому числі і при застосуванні у матері та дитини тільки невірапіну.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, перинатальна профілактика.

Як відомо, головним шляхом інфікування ВІЛ у дітей вважається перинатальний, тобто вертикальна трансмісія вірусу від матері до дитини. За даними епідеміологічного моніторингу, частина дітей, які народжені ВІЛ-інфікованими жінками, складає 8,3 % від загальної кількості ВІЛ-інфікованих громадян України, що перебувають під спостереженням. Відомо, що ризик вертикальної трансмісії ВІЛ-інфекції від матері до дитини залежить від різних факторів – як з боку матері, так і з боку дитини [1, 2]. Такі фактори можуть бути вірусними, материнськими, плацентарними, акушерськими, фетальними, неонатальними. Перинатальна передача ВІЛ відбувається різними шляхами: антенатально – трансплацентарним шляхом; інтранатально – під час пологів і постнатально – під час грудного вигодовування дитини.

В останні роки як в Україні, так і в Дніпропетровському регіоні спостерігається зростання частоти інфікування вірусом імунодефіциту людини серед дітей, що пов'язано зі збільшенням частки жінок серед уперше виявлених ВІЛ-інфікованих і найбільшою розповсюдженістю ВІЛ серед жінок (90 %) репродуктивного віку. Так, за 10 років в

області в 90 разів збільшилася кількість дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями.

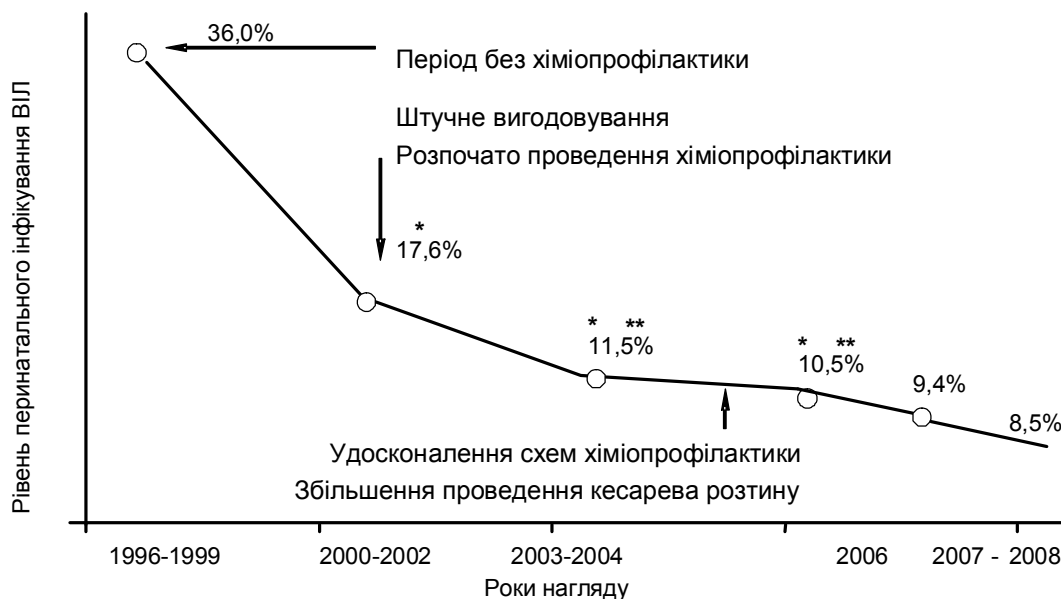
Але, якщо проаналізувати динаміку приросту кількості ВІЛ-позитивних дітей з перинатальним шляхом інфікування в Україні за всі роки досліджень, реєструється їх значне зниження, починаючи з 2000 р., що, насамперед, пов'язано з введенням АРВ хіміопрфілактики перинатальної трансмісії ВІЛ-інфекції.

Так, результати аналізу даних визначили, що, починаючи з 2000 р. (впровадження заходів профілактики вертикальної трансмісії), ситуація з перинатального інфікування ВІЛ дітей в Дніпропетровській області поліпшується, про що свідчить вірогідне ($p < 0,005$) зниження відсотку інфікованих дітей в 2004 р. порівняно з періодом без проведення АРВ профілактики (мал. 1) більше ніж в 3,5 разу.

Діти, народжені ВІЛ-позитивними жінками, становлять особливу групу з високим ризиком захворюваності й смертності, що обумовлено як ВІЛ-інфекцією, так і іншими соціально-біологічними факторами. Вони потребують особливого порядку медичного спостереження.

Враховуючи, що більшість випадків перинатальної ВІЛ-інфекції набувається інтранатально, найбільш ефективним методом профілактики ВІЛ у теперішній час є застосування антиретровірусних препаратів під час вагітності та пологів. Так, починаючи з 2000 р., відповідно до наказів МОЗ України 2000, 2003, 2007 рр., в Україні проводиться комплексна профілактика перинатального інфікування ВІЛ.

За цей період було досягнуто вагомого зниження рівня перинатального інфікування, але в той же час цей показник ще залишається у в межах 8-10 %. Деякі фактори, що можуть негативно впливати на ризик перинатального інфікування, потребують ретельного вивчення. Серед відомих чинників – пізні (у період вагітності) звернення до фахівців, недостатнє забезпечення хіміопре-



Мал. 1. Динаміка рівня перинатального інфікування ВІЛ дітей в різні періоди епідеміологічного нагляду в Дніпропетровській області залежно від впровадження заходів профілактики (* – $p < 0,005$ порівняно з 1996-1999 рр.; ** – порівняно з 2000-2002 рр.).

паратими для проведення перинатальної профілактики (до 2003 р.), недотримання пацієнтами запропонованих протоколів із соціальних і психологічних причин та ін. Важливим також є питання ефективності застосування окремих протоколів перинатальної хіміопрофілактики, їх порівняльний аналіз і подальше удосконалення.

Мета роботи – проаналізувати ефективність АРВ профілактики та провести порівняльний аналіз результатів застосування сучасних протоколів хіміопрофілактики передачі ВІЛ від інфікованої матері до дитини з урахуванням терміну, способу терапії та інших факторів ризику за період 2000-2006 рр.

Пацієнти і методи

Для оцінки ефективності перинатальної АРВ-профілактики було проаналізовано історії розвитку 213 дітей (110 хлопчиків – 51,6 % та 103 дівчинки – 48,4 %) за період з 2000 по 2006 рр. з остаточно встановленим ВІЛ-статусом після 18 міс. життя, які народились від ВІЛ-інфікованих жінок і перебували під спостереженням у міському Центрі профілактики та боротьби з ВІЛ-інфекцією з моменту народження до остаточного з'ясування ВІЛ-статусу дитини. До цих груп було включено лише дітей, що мали остаточно встановлений ВІЛ-статус після 18 міс. життя. Тобто дитина або залишається ВІЛ-інфікованою, або належить до групи дітей – транзиторних носіїв антитіл до ВІЛ.

Згідно з визначеними критеріями, діти були розподілені на дві групи: I – діти, що одержували АРВ профілактику, II – не одержували АРВ профілактику. До першої групи належало 108 пар мати-дитина (50,7 %), до другої – 105 пар (49,3 %).

Всім дітям визначення маркерів ВІЛ-інфекції (антитіл до ВІЛ та антигену р24) проводили за методом імуноферментного аналізу (ІФА) на спектрофотометрі з довжиною хвилі 520 нм (*Sanofi Lab*, Франція) в терміни 3, 6, 9, 12, 15 та 18 міс. Остаточне визначення ВІЛ-статусу проводилось методом імуноблотингу у референц-лабораторії м. Києва. Частині дітей (близько 20 %) верифікацію діагнозу проводили методом ПЛР.

У ході дослідження з метою оцінки ефективності різних схем перинатальної профілактики ВІЛ було проаналізовано результати використання тих схем АРТ, які застосовувались протягом 2000-2006 рр. у м. Дніпропетровську.

Статистична обробка проводилася методом варіаційної статистики з використанням параметричних і непараметричних критеріїв та методів кореляційного аналізу.

Результати досліджень та їх обговорення

Порівняльний аналіз остаточного статусу щодо наявності ВІЛ між двома групами дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів (діти, які отримали перинатальну профілактику проти ВІЛ-інфекції – I група, та діти, що не отримали АРВ профілактики

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ку – II група) показав вірогідну перевагу розвитку ВІЛ-інфекції у дітей II групи (табл. 1).

Наведені в таблиці дані демонструють, що по досягненні 18 міс. рівень інфікування серед дітей I групи (які отримали перинатальну АРВ профілактику) знизився майже в 2,5 разу (з 30,47 до 12,03 %, $p < 0,002$) порівняно з показником дітей II групи (які не отримували перинатальну хіміо-

профілактику). Також слід відзначити, що серед ВІЛ-інфікованих дітей I групи загинула одна дитина (0,92 %), що втричі менше, ніж у II групі, де загинуло 3 дитини (2,85 %). Таким чином, ефективність перинатальної АРВ-профілактики склала 87,97 %, що збігається з відносною кількістю дітей, які виявились ВІЛ-негативними після її використання, та відповідає даним літератури [3].

Таблиця 1

Ризик перинатального інфікування ВІЛ залежно від перинатальної АРВ профілактики

Показник	Отримали профілактику (I група, n=108)		Не отримали профілактики (II група, n=105)	
	n	%	n	%
Вік матері (M±m)	27,0±7,6		29,0±8,2	
Стать дітей Х/Д	56/50		54/53	
ВІЛ-позитивні	13	12,03	32	30,47*
ВІЛ-негативні	95	87,97	73	69,53
Кількість загиблих	1	0,92	3	2,85*

Примітки: * – $p < 0,002$ порівняно з I групою.

За період з 2000 по 2006 рр. для профілактики вертикальної трансмісії ВІЛ були застосовані різні схеми АРТ (табл. 2).

Як показано у таблиці, деякі схеми (1, 2, 8, 9) включали малу кількість дітей, тому відносна кількість ВІЛ-позитивних дітей серед цих груп не може бути статистично вірогідною, і ці групи

не було включено до подальшого дослідження.

У 56,6 % випадках (схеми 1, 2, 4, 6, 8, 9) профілактику перинатального інфікування було розпочато своєчасно, але в подальшому регламентовані наказами схеми профілактики порушувались з різних причин.

Таблиця 2

Схеми АРВ профілактики перинатального інфікування ВІЛ, що були застосовані за період 2000-2006 рр.

№ схеми	Допологова профілактика	Профілактика в пологах	Профілактика після пологів дитині	Частота застосування, %
1	ZDV (300 мг×2 р.) з/після 36 тиж.	NVP (200 мг) одноразово	NVP (2 мг/кг) одноразово	2,8
2	ZDV (300 мг×2 р.) з/після 36 тиж.	NVP (200 мг) одноразово	Не призначалась	2,8
3	Не призначалась	Не призначалась	NVP (2 мг/кг) одноразово	13,3
4	ZDV (300 мг×2 р.) з/після 36 тиж.	ZDV протягом пологів – по 300 мг кожні 3 год до пологовирішення	NVP (2 мг/кг) одноразово	28,6
5	Не призначалась	NVP (200 мг) одноразово	NVP (2 мг/кг) одноразово	17,5
6	ZDV (300 мг×2 р.) з/після 36 тиж.	Не призначалась	Не призначалась	19,6
7	Не призначалась	NVP (200 мг) одноразово	Не призначалась	12,6
8	ZDV (300 мг×2 р.) з/після 28 тиж.	NVP (200 мг) одноразово	NVP (2 мг/кг) одноразово	1,4
9	ZDV (300 мг×2 р.) з/після 28 тиж.	NVP (200 мг) одноразово	Не призначалась	1,4

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Всі ці факти можуть бути пояснені, по-перше, несвоечасним виявленням ВІЛ-інфекції у майже половини матерів (пізні звернення останніх до жіночих консультацій), по-друге, можливо, їхнім небажанням лікуватись, по-третє, незадовільною забезпеченістю на той час АРВ препаратами медичних установ, що призначають АРВ профілактику та терапію.

Враховуючи те, що представлені результати отримані при аналізі групи, яка, згідно із завданням дослідження, мала певні критерії у відборі, ці дані не можуть бути перенесені на весь контингент ВІЛ-інфікованих вагітних Дніпропетровської області.

Результати порівняння ефективності різних схем АРВ профілактики перинатального інфікування ВІЛ представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Ефективність різних схем хіміопрофілактики перинатального інфікування ВІЛ

Схема	Кількість дітей		Інфікування, %	Вірогідність
	n	%		
3	28	13,3	21,1	$\chi^2=0,0033$; K=1; P>0,2
4	61	28,6	7,3	$\chi^2=5,4708$; K=1; P<0,02
5	37	17,5	24,0	$\chi^2=0,1107$; K=1; P>0,2
6	42	19,6	14,3	$\chi^2=1,1339$; K=1; P>0,2
7	27	12,6	15,6	$\chi^2=1,0203$; K=1; P>0,2

Як видно з таблиці, тільки застосування схеми 4 (ZDV 300мг×2 з 36-го тиж. вагітності + NVP 2 мг/кг одноразово дитині в перші 72 год життя) у поєднанні з повним штучним вигодовуванням вірогідно переважало контрольну групу за частотою передачі ВІЛ від матері до дитини. Застосування решти схем, які також поєднувались з повним штучним вигодовуванням дітей, не мало статистично вірогідних переваг порівняно з групою, яка не отримувала АРВ профілактику.

Пояснити ефективність саме комбінованої схеми хіміопрофілактики трансмісії ВІЛ (схема 4, ZDV+NVP) можна тим, що вона спрямована як на матір, так і дитину із застосуванням АРВ препаратів, які мають різні механізми пригнічення реплікації ВІЛ. Завдяки такому підходу раннє призначення ZDV приводить до зниження вірусного навантаження у вагітної і знижує ризик трансплацентарної передачі ВІЛ, з одного боку, а призначення NVP дитині запобігає реплікації ВІЛ, який, можливо, потрапив до організму дитини під час пологів – з другого. Таке пояснення може бути підтвержене отриманими нами даними про неефективність застосування схем (3, 6, 7), які передбачають тільки монотерапію у матері під час вагітності, або в пологах, або у новонародженого.

Низька ефективність схеми 5 зумовлена відсутністю проведення профілактики матері до пологів, що в більшості випадків було пов'язане з надто пізнім зверненням вагітної до закладів медичної допомоги.

Крім застосування перинатальної профілактики, також частково знизити ризик передачі вірусу

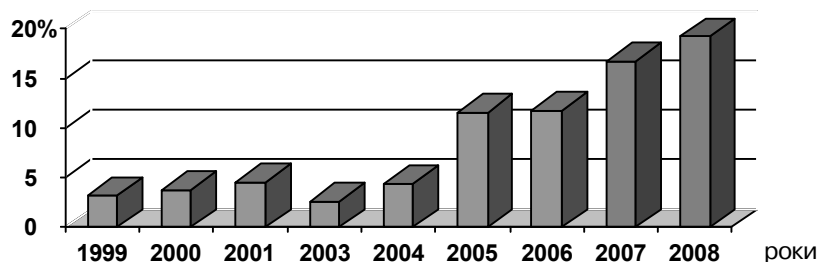
під час пологів можливо шляхом оперативного втручання (застосуванням кесаревого розтину). Після опублікування в 1999 р. даних про ефективність кесаревого розтину в профілактиці перинатального інфікування ВІЛ [4] у багатьох розвинутих країнах світу відбулося збільшення кількості проведення такого виду пологовирішення. Так, у США в 1998 р. кесарів розтин проводився 20 % ВІЛ-інфікованих вагітних, а в 2000 р. він досяг рівня 44-54 % [4-6].

Проведений аналіз використання елективного кесаревого розтину у ВІЛ-інфікованих жінок у Дніпропетровській області виявив, що протягом останніх років кількість ВІЛ-інфікованих вагітних, у яких було застосовано саме такий вид пологовирішення, збільшилась, але рівень його застосування залишається низьким і дорівнює близько 19-20 % (мал. 2).

В Україні така процедура пологовирішення регламентована наказом МОЗ України № 206 від 07.04.2006 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», згідно з якою плановий кесарів розтин проводиться за умов вірусного навантаження більше 1000 копій у термін 38 тиж. вагітності до початку пологової діяльності та розриву навколоплідних оболонок.

Використання вірусного навантаження (ВН) як чинника, що виправдовує призначення різних видів терапії, базується на тому, що ВН на час пологів є одним з найбільш важливих факторів, що впливає на ризик перинатальної трансмісії. Дослідження РНК вірусу методом ПЛР дозволило встановити зв'язок між ВН матері і ризиком пере-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 2. Динаміка рівня застосування кесаревого розтину у ВІЛ-інфікованих вагітних у Дніпропетровській області.

дачі вірусу. Так, наявність ВН у матерів на момент пологів більше 50 000 копій РНК/мл крові підвищувала ризик перинатальної трансмісії вірусу до 50 %, в той час як у жінок, що мали на момент пологів нижчі показники ВН (менше 1000 копій РНК/мл крові), ризик передачі вірусу складав лише 12 % випадків [7].

Висновки

1. Впровадження перинатальної профілактики ВІЛ-інфекції за допомогою АРТ дозволило мінімізувати ризик інфікування ВІЛ у дітей. Аналіз застосування різних схем профілактики вертикальної трансмісії ВІЛ від матері до дитини визначив найчастішу схему профілактики, що включала призначення ZDV (зидовудин) по 300 мг 2 рази на добу (з 36-го тижня вагітності до пологів) та NVP (невірапін) 2 мг/кг одноразово дитині.

2. Ця схема також була визначена найбільш ефективною порівняно з іншими схемами перинатальної профілактики: передача ВІЛ-інфекції від матері до дитини знизилась з 30,47 % трансмісії в парах мати-дитина, які не отримали ніякої перинатальної профілактики, до 7,3 % ВІЛ-позитивних дітей у парах, які отримали цю схему профілактики.

3. Результати порівняльного аналізу демонструють, що комбіновані схеми терапії (зидовудин + невірапін) ефективніші, ніж монотерапія, в тому числі і при застосуванні у матері та дитини тільки невірапіну.

4. Застосування дослідження вірусного навантаження для вирішення питання щодо проведення кесаревого розтину при рівні вірусного навантаження більш ніж 1000 копій/мл може бути суттєвим доповненням у комплексі профілактичних заходів для запобігання вертикальній трансмісії ВІЛ.

5. Доцільно продовжити вивчення впливу профілактичних заходів щодо перинатальної ВІЛ-інфекції з метою їх оптимізації для подальшого зниження рівня захворюваності дітей на ВІЛ та летальності від СНІДу.

Література

1. Запорожан В.М., Аряев М.Л. ВІЛ-інфекція і СНІД.– 2-ге вид., перероб. і доп. – К.: Здоров'я, 2004. – 636 с.
2. Грицеляк Марія Р. Вертикальна передача СНІДу в педіатрії // Лікарський вісник. –2002. – № 149, Ч. 3. – С. 5-9.
3. Рахманова А.Г. Педиатрические аспекты ВИЧ-инфекции. Профилактика ВИЧ-инфекции у новорожденных. – СПб, 1996. – 35 с.
4. Cesarean deliveries and maternal-infant HIV transmission: results from a prospective study in South Africa / Kuhn L. et al. // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol. – 1996. – N 11. – P. 478-483.
5. Genital shedding of human immunodeficiency virus type-1 DNA during pregnancy: association with immunosuppression, abnormal cervical and vaginal discharge and severe vitamin A deficiency / John G.C. et al. // J. Infect. Dis. – 1997. – V. 175, N 1. – P. 57-62.
6. Obstetric factors and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohorts / Mandelbrot L. et al. // Am. J. Obstetric. Gynecol. – 1996. – N 175. – P. 661-667.
7. Bartlett J., Gallant J. Medical Management of HIV infection. – 2007. – 510 p.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF EFFICACY OF VARIOUS SCHEMES OF CHEMOPROPHYLAXIS OF VERTICAL TRANSMISSION HIV

L.R. Shostakovych-Koretska, Z.O. Chykarenko, A.V. Cherhinets, O.M. Yakunina, H.V. Sherstyuk

SUMMARY. Implementation of perinatal prophylaxis of HIV-infection by means of antiretrovirus therapy (ART) allowed to minimize the risk of HIV-infecting in children. The analysis of application of various schemes of prophylaxis of HIV vertical transmission from mother to child defined the most frequent and the most effective schemes of prophylaxis including prescription of ZDV (zidovudine) 300 mg twice a day (from 36 weeks of pregnancy to delivery) and NVP (nevirapine) 2 mg/kg single to the child. Combined schemes of therapy (ZDV+NVP) are more effective than monotherapy including the same at application of NVP only for mother and child.

Key words: HIV-infection, perinatal prophylaxis.