

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Пукіш Н.С., Щербінська А.М., Поліщук В.П., 2008  
УДК 587.828

Н.С. Пукіш, А.М. Щербінська, В.П. Поліщук

# ВПЛИВАРВ-ПРОФІЛАКТИКИ НА РІВЕНЬ ВЕРТИКАЛЬНОЇ ТРАНСМІСІЇ ВІЛ В УКРАЇНІ

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка, Український центр профілактики та боротьби зі СНІДом (Київ)

*Вперше в Україні проведено широкомасштабну ранню діагностику ВІЛ-інфекції у дітей віком до 18 місяців. Це дослідження дозволило проаналізувати ті схеми АРВ-профілактики, що використовуються в Україні з метою профілактики вертикальної трансмісії ВІЛ.*

**Ключові слова:** азидотимідин (AZT), вірус імунодефіциту людини-1, вертикальна трансмісія ВІЛ, антиретровірусна профілактика ВІЛ-1, високоактивна антиретровірусна терапія (ВААРТ), невірапін (NVP).

ЮНЕЙДС та ВООЗ характеризують ситуацію з ВІЛ-інфекцією/СНІДом у світі як пандемію, яка має катастрофічні демографічні наслідки для багатьох країн світу [1].

З 1997 р. відмічається процес фемінізації епідемії ВІЛ/СНІДу [2]. Це стало причиною поступового збільшення кількості ВІЛ-інфікованих жінок репродуктивного віку і, відповідно, вагітних жінок та дітей, народжених ними. На кінець 2006 р. на планеті було виявлено 2,3 млн дітей, інфікованих ВІЛ, серед яких майже 90 % інфікувались внутрішньоутробно [1].

За даними Українського центру профілактики та боротьби зі СНІДом (УкрЦентрСНІД), за період епідемії ВІЛ-інфікованими жінками в Україні народжено близько 17 000 дітей, у т.ч. на диспансерному обліку перебувало 7 450 дітей ще з невстановленим діагнозом. Кількість дітей з підтвердженим діагнозом ВІЛ-інфекції становить 1 624. Спостерігається постійна тенденція росту кількості дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями: якщо в 1997 р. було виявлено 196 таких дітей, то в 2007 р. – вже 3 430 [3].

Сьогодні можна говорити про те, що діти – це найбільш уразлива група населення щодо ВІЛ-інфекції/СНІДу через високу смертність ВІЛ-інфікованих новонароджених дітей [4]. За даними УкрЦентрСНІДу, тільки в 2005 р. в Україні померло 120 дітей, інфікованих ВІЛ, 84 з них – до 18 місяців, у тому числі – 69 до 1 року.

Раннє та своєчасне встановлення діагнозу у дітей, об'єктивна оцінка рівня вертикальної трансмісії ВІЛ дозволять оцінити ефективність тих заходів, які проводяться в країні щодо запобігання передачі ВІЛ від матері до дитини; правильно підібрана схема антиретровірусної профілактики (АРВ-профілактика) та аналіз обмежень деяких схем дають змогу знизити ризик передачі вірусу і, відповідно, рівень інфікованості ВІЛ та смертності дітей.

Метою роботи було оцінити ефективність різних схем АРВ-профілактики вертикальної трансмісії ВІЛ, які використовуються в Україні, та місце методу полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) для діагностики ВІЛ-інфекції у новонароджених дітей.

### Матеріали і методи

У період з 2005 по 2007 рр. методом ПЛР було проаналізовано 3 049 зразків крові дітей віком до 18 місяців, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, із різних регіонів України.

Виявлення провірусної ДНК ВІЛ у цільній крові дітей проводили з використанням тест-систем фірми «Биофарма-Амплиценс ДНК-ВИЧ-96М», Росія, з двома парами неконкуруючих праймерів для гену *pol* ВІЛ-1 та клітинного гену глобіну як контролю. Ампліфікацію цільового фрагмента ДНК ВІЛ проводили на ампліфікаторі 2700 *Thermal Cycler*, фірми *Applied Biosystems*. Облік отриманих результатів проводили методом гібридаційно-ферментного аналізу на спектрофотометрі *SUNRISE*, фірми *TECAN*.

### Результати досліджень та їх обговорення

За допомогою методу ПЛР було визначено, що серед 3049 обстежених дітей, народжених у період 2005-2007 рр., 314 дітей були інфіковані ВІЛ внутрішньоутробно чи під час пологів. Рівень вертикальної трансмісії склав  $(10,3 \pm 0,5)$  %. У той же час, за даними УкрЦентрСНІДу, відсоток інфікуван-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ня дітей ВІЛ в Україні, встановлений імуноферментним аналізом (ІФА), склав близько 8 %. Ця різниця може пояснюватись тим, що за допомогою ІФА діти обстежуються на виявлення антитіл до ВІЛ у віці після 18 місяців. Частина дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, не доживають до цього віку через розвиток маніфестних форм ВІЛ-інфекції та опортуністичних захворювань у новонароджених дітей та дітей молодшого віку, і вони не ввійшли в систему офіційної реєстрації.

Метод ПЛР дозволяє виявити ВІЛ-інфекцію на ранніх етапах розвитку дитини (віком до 1 місяця життя та пізніше), що дає можливість зупинити активне розмноження вірусу при своєчасному призначенні антиретровірусної терапії (АРТ) і, таким чином, відвернути високу смертність дітей та точніше визначити рівень їх інфікованості ВІЛ для оцінки ефективності тих профілактичних заходів, що застосовуються в країні.

Всі обстежені діти були розділені на три групи. У першу групу (291 дитина) ввійшли діти, народжені ВІЛ-інфікованими жінками, які не отримували профілактичного лікування під час вагітності та пологів, їх діти не отримували АРВ-профілактики після народження. Рівень вертикальної трансмісії ВІЛ у цій групі склав  $(28,2 \pm 2,6)$  % (табл. 1). Отримані дані збігаються з відомими в літературі: рівень вертикальної трансмісії у випадку відсутності АРВ-профілактики складає 15-25 % у Західній Європі, 16-30 % в США, 25-40 % в Африці та 13-48 % у Південній та Південно-Східній Азії [5].

У другу групу ввійшли 460 дітей, які отримували АРВ-профілактику після народження, хоча матері їй не отримували. Показник передачі ВІЛ від матері до дитини (ПМД) у цій групі склав  $(17,3 \pm 1,8)$  %. Спостерігалась деяка залежність рівня вертикальної трансмісії ВІЛ від схеми профілактики, яку отримували новонароджені діти (табл. 1). Найменший ризик трансмісії ВІЛ спостерігався у випадку прийому дитиною двох препаратів, а саме азидотимідину (AZT) і невірапіну (NVP), що діють комплексно на ВІЛ, коли ризик трансмісії високий через можливість контакту плоду з кров'ю ВІЛ-інфікованої матері [6]. Використання тільки NVP було найменш ефективним. Деякі дослідження показали, що значно рідше спостерігається розвиток резистентності ВІЛ до NVP при застосуванні його в комплексі з AZT (у 27 % випадків) порівняно з використанням тільки NVP (у 74 % випадків) [5]. У майбутньому розвиток резистентних штамів ВІЛ у дітей може призвести до зниження ефективності терапії та потребувати

виключення нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази зі схеми лікування.

Деяке зниження показника ПМД (17,3 %), що відмічене у другій групі порівняно з першою (28,2 %), підтверджує необхідність АРВ-профілактики під час вагітності ВІЛ-інфікованої матері.

У третю групу ввійшли 2 317 дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, які отримували АРВ-профілактику за різними схемами. Рівень вертикальної трансмісії ВІЛ склав  $(6,6 \pm 0,5)$  % і був достовірно нижчим, ніж показники двох попередніх груп.

Однією з найбільш ефективних для відвернення вертикальної трансмісії ВІЛ виявилась схема, згідно з якою вагітна приймала високоактивну антиретровірусну терапію (ВААРТ) (комбінація невірапіну, азидотимідину та ламівудину) з 28-го тижня вагітності, а дитина отримувала AZT протягом 7 днів після народження. Рівень вертикальної трансмісії ВІЛ у цій групі склав  $(1,2 \pm 0,8)$  % (табл. 1). У розвинених країнах правильний підхід до вибору схеми профілактики під час вагітності ВІЛ-інфікованої жінки (прийом ВААРТ), застосування Кесаревого розтину під час пологів і штучне вигодовування дітей дозволило знизити загальний рівень вертикальної трансмісії до 2 % [7]. Проте, оскільки в Україні ВААРТ широко не застосовується для профілактики вертикальної трансмісії, необхідним є аналіз інших схем, що використовуються для запобігання передачі вірусу від матері до дитини.

Схема, при якій ВІЛ-інфікована жінка приймала AZT з 28-го тижня вагітності, а дитина протягом 7 днів після народження, дозволила знизити рівень передачі вірусу до  $(6,6 \pm 0,6)$  %. Ця схема виявилась достатньо ефективною в Україні для запобігання вертикальної трансмісії ВІЛ, хоч деякі дослідження показали нижчий рівень передачі вірусу при застосуванні такої ж схеми – 5,6 % [7]. Крім цього відомо, що прийом AZT вагітною рідше призводить до формування резистентних штамів ВІЛ, що важливо при наступному плануванні схем АРВ-терапії для ВІЛ-інфікованих дітей та їх матерів [8].

Якщо ВІЛ-інфікована жінка розпочинала прийом AZT після 32-го тижня вагітності, а діти приймали AZT протягом 7 днів після народження, показник ПМД склав  $(10,7 \pm 3,1)$  % і був вищим порівняно з попередньою підгрупою (табл. 1). Отримані результати збігаються з відомими в літературі даними: передача ВІЛ від матері до дитини при прийомі короткого курсу AZT ВІЛ-інфікованими жінками (з 36-го тижня вагітності) становить 10,5 % [7].

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Залежність рівня вертикальної трансмісії ВІЛ від схем АРВ-профілактики ВІЛ-інфікованої матері та дитини

Група дітей	Схема АРВ-профілактики матері та дитини	Абс. кількість дітей	Кількість ВІЛ-інфікованих дітей	% вертикальної трансмісії
<b>1</b>	<b>Мати – не приймала АРВП дитина – не приймала АРВП</b>	<b>291</b>	<b>82</b>	<b>28,2±2,6</b>
<b>2</b>	<b>Мати – не приймала АРВП Дитина – різні схеми АРВП</b>	<b>460</b>	<b>80</b>	<b>17,3±1,8</b>
2.1	Мати – не приймала АРВП дитина – AZT 7 днів після народження	172	32	18,6±3,0
2.2	Мати – не приймала АРВП дитина – NVP протягом 72 год після народження	30	8	26,6±8,1
2.3	Мати – не приймала АРВП дитина – NVP протягом 72 год після народження +AZT 7 днів	258	40	15,5±2,3
<b>3</b>	<b>Мати – різні схеми АРВП дитина – різні схеми АРВП</b>	<b>2 317</b>	<b>152</b>	<b>6,6±0,5</b>
3.1	Мати – ВААРТ (невірапін+ азидотимідин+ ламівудин) з 28-го тижня вагітності дитина – AZT 7 днів	169	2	1,2±0,8
3.2	Мати – AZT з 28-го тижня вагітності дитина – AZT 7 днів	1 932	128	6,6±0,6
3.3	Мати – AZT після 32-го тижня вагітності дитина – AZT 7 днів	112	12	10,7±3,1
3.4	Мати – NVP +AZT з 28-го тижня вагітності дитина – NVP +AZT 7 днів	50	1	2,0±2,0
3.5	Мати – одноразова доза NVP під час пологів дитина – одноразова доза NVP протягом 72 год життя	35	9	25,7±7,4
Всього		3 049	314	10,3

Хоча в літературі є дані про те, що ймовірність вертикальної трансмісії ВІЛ при використанні як матерями під час пологів, так і дітьми протягом перших 72 год життя однократної дози NVP становить 10,8-16,0 % [9], ефективність цієї схеми в Україні виявилась найнижчою. Показник ПМД склав (25,7±7,4) %.

Високу противірусну дію показала схема, при якій до повного курсу профілактики AZT із 28-го тижня вагітності для матері та 7 днів для новонародженої дитини додавали однократну дозу NVP – як матері під час пологів, так і дитині під час перших 72 год життя. Із 50 обстежених дітей тільки одна дитина була інфікованою ВІЛ. Показник ПМД склав (2,0±2,0) %. Хоча й інші дослідження показують також високу ефективність зазначеної схеми профілактики вертикальної трансмісії ВІЛ [10], відомо, що при її застосуванні резистентність до NVP формується у дітей у 87 % випадків та у матерів у 65 чи 44 %, що може негативно відобразитися при наступному лікуванні ВІЛ-інфікованих

дітей та матерів нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази ВІЛ-1 [8, 11].

Таким чином, вперше в Україні була проведена широкомасштабна рання діагностика ВІЛ-інфекції серед новонароджених дітей та дітей молодшого віку, проаналізована ефективність різних схем профілактики вертикальної трансмісії ВІЛ, що використовуються в Україні.

### Висновки

1. Аналіз схем профілактики вертикальної трансмісії, що застосовуються в Україні, показав, що найефективнішою виявилась схема, при якій ВІЛ-інфікована вагітна приймала ВААРТ з 28-го тижня вагітності, а дитина – AZT протягом 7 днів після народження.

2. Призначення повного курсу AZT з 28-го тижня вагітності матері з додаванням однократної дози NVP також дозволило значно знизити показник ПМД, проте при використанні цієї схеми потрібно враховувати високу ймовірність формуван-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ня резистентних штамів ВІЛ як у дитини, так і у матері до групи нуклеозидних інгібіторів транскриптази ВІЛ-1.

3. Достатньо ефективною виявилась схема профілактики з використанням повного курсу AZT для матері та дитини. Враховуючи низький рівень формування резистентних штамів ВІЛ, така схема досить широко застосовується в Україні для відвернення вертикальної трансмісії ВІЛ-1.

4. Можливість виявлення ВІЛ-інфікованих дітей у ранньому віці (до 18 місяців життя) методом ПЛР дає можливість запобігти швидкому розмноженню вірусу в організмі дитини, розвитку опортуністичних захворювань при своєчасному призначенні коректного АРВ лікування і, таким чином, дозволяє знизити смертність дітей від ВІЛ-інфекції і покращує здоров'я нації.

### Література

1. Развитие эпидемии СПИДа. Специальный доклад, посвященный профилактике ВИЧ. – ВОЗ, ЮНЕЙДС, 2006. – 95 с.
2. Saloojee Haroon, Violari Avy. HIV infection in children // BMJ. – 2001. – V. 323. – P. 670-674.
3. ВІЛ-інфекція в Україні: Інформаційний бюлетень № 29. – Київ, 2008.
4. Рахманова А.Г., Воронин Е.Е., Фомин Ю.А., Вишневская М.В. ВИЧ-инфекция у детей // Медицинская кафедра. – 2004. – № 7. – С. 2-6.
5. Muchedzi A, Tshimanga M. Effectiveness of nevirapin in reducing mother-to-child transmission of HIV in non-clinical trial settings // XVI International AIDS Conference: Proc. (Toronto, Canada, 26-28 September 2006). – Toronto, 2006. – P. 1832-1833.
6. Kourtis A., Bulterus M., Neshaim R., Lee F. Understanding the timing of HIV transmission from mother to infant // JAMA. – 2001. – V. 285. – P. 709-712.

7. Lallemand M. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of HIV type 1 // NEJM. – 2000. – V. 343. – P. 982-991.

8. Johnson J., Morris L. Emergence of drug-resistant HIV-1 after intrapartum administration of single-dose nevirapine is substantially underestimated // J. Infect. Dis. – 2005. – V. 192. – P. 256-262.

9. Moodley D. A multicenter randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother-to-child transmission of HIV type 1 // JID. – 2003. – V. 187. – P. 725-735.

10. Профілактика ВІЛ-інфекції серед новонароджених: документування та вивчення досвіду України. – UNICEF, 2007. – 95 с.

11. Shapiro R., Thior I., Gilbert P., Lockman S. Maternal single-dose nevirapin may not be needed to reduce mother-to-child HIV transmission in the setting of maternal and infant zidovudine and infant single-dose nevirapine // XVI International AIDS Conference: Proc. (Toronto, Canada, 26-28 September 2006). – Toronto, 2006. – P. 1552-1553.

### INFLUENCE OF ARV-PROPHYLAXIS UPON THE LEVEL OF HIV VERTICAL TRANSMISSION IN UKRAINE

N.S. Pukish, A.M. Shcherbinska, V.P. Polishchuk

**SUMMARY.** *The wide-scale early diagnostics of HIV-infection in children aged up to 18 months has been carried out in Ukraine for the first time. This research allowed to analyse the schemes of ARV-prophylaxis which are used in Ukraine with the purpose of prophylaxis of HIV vertical transmission.*

**Key words:** *azidothymidine (AZT), human immune-deficit virus-1, HIV vertical transmission, antiretrovirus prophylaxis of HIV-1, high-active antiretrovirus therapy (HAART), nevirapin (NVP).*

© Задорожний А.М., 2008  
УДК 616.993.192.1-06:616.831.4]-079

**А.М. Задорожний**

## СПЕЦИФІЧНА ДІАГНОСТИКА ТОКСОПЛАЗМОЗУ У ХВОРИХ З ПРОЯВАМИ ДІЄНЦЕФАЛЬНОГО СИНДРОМУ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

*Встановлено наявність змін на ЕЕГ, що свідчать про переважно стовбурову локалізацію дифузних змін біоелектричної активності головного мозку у хворих на хронічний набутий токсо-*