МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
УДМУРТСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
(Минздрав Удмуртии)

УДМУРТ РЕСПУБЛИКАЫСЬ
ТАЗАЛЫК УТЁНЪЯ
МИНИСТЕРСТВОЕЗ

ул. Красная, 144, г. Ижевск, 426008
тел.: 51-37-70, факс: (3412) 51-38-39,
e-mail: info@minzdrav.udmlink.ru
ОКПО 00086740, ОГРН 1021801177100,
ИНН/КПП 1831044979/183501001

04.07.2013 № 05-30/2673

Главным врачам бюджетных и муниципальных учреждений здравоохранения в Удмуртской Республике;

Начальникам управлений здравоохранения Администраций г. Сарапула, г. Воткинска, г. Глазова, Воткинского района

О направлении практических рекомендаций «Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку: антиретровирусная терапия»

Министерство здравоохранения Удмуртской Республики, в соответствии с письмом Минздрава России от 28.01.2013 года № 24-2/10/2-408 направляет для использования в работе практические рекомендации «Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку: антиретровирусная терапия», подготовленные коллективом специалистов Федерального государственного бюджетного учреждения «Республиканская клиническая инфекционная больница» Минздрава России, Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Приложение: на 14 л. в 1 экз.

Заместитель министра Л.А. Гузнищева

Чубаров А.Л.
т/ф (3412) 602335
chubarov@minzdrav.udmlink.ru

№ 147905

БУЗ УР «УРЦ СПИД и ИЗ»
Вх.№ 780
от «16.04» 2013 г.

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздрав России)
ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА

Рахмановский пер., 3, Москва, ГСП-4, 127994
тел.: (495) 628-44-53, факс: (495) 628-50-58

28 ЯНВ 2013 № 24-2/10/2-408

На № _____ от _____

Органы исполнительной власти
субъектов Российской Федерации
в сфере здравоохранения

Министерство здравоохранения Российской Федерации направляет практические рекомендации «Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку: антиретровирусная терапия», подготовленные коллективом специалистов Федерального государственного бюджетного учреждения «Республиканская клиническая инфекционная больница» Минздрава России, Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, для использования в практической деятельности.

Приложение: упомянутое по тексту.

И.Н. Каграманян

1887
12.03.13

Цой Е.О., 627 24 00*2421

Минздрав России

30. World Health Organization. Principles and recommendations on HIV and infant feeding. 2010 Available from: http://www.who.int/child_adolescent_health/en/
31. Chasela, C., et al. Both maternal HAART and daily infant nevirapine (NVP) are effective in reducing HIV-1 transmission during breastfeeding in a randomized trial in Malawi: 28 week results of the Breastfeeding, Antiretroviral and Nutrition (BAN) Study. Abstract WELBC103. in The 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. 2009. Cape Town, South Africa.
32. Coovadia H et al. HPTN: efficacy of extended daily infant NVP through age 6 months compared to 6 weeks for postnatal PMTCT of HIV through breastfeeding. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, abstract 123LB, 2011.
33. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. March 27, 2012; 1–166. Available at http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf.
34. Приказ министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.12.2003 №606 «Об утверждении инструкции по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку и образца информированного согласия на проведение химиопрофилактики ВИЧ».
35. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. MMWR 2009; 58 (No. RR-4)

Научно-практический Центр
профилактики и лечения ВИЧ-инфекции
у беременных женщин и детей
(ФГБУ «РКИБ» Минздрава России)

Федеральный научно-методический Центр
по профилактике и борьбе со СПИДом
(ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора)

ПРОФИЛАКТИКА ПЕРЕДАЧИ ВИЧ ОТ МАТЕРИ РЕБЕНКУ: АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ

(практические рекомендации)

Афонина Л.Ю., Воронин Е.Е., Фомин Ю.А.,
Козырина Н.В., Юрин О.Г.

Декабрь 2012

ОГЛАВЛЕНИЕ

СОКРАЩЕНИЯ 4

ВВЕДЕНИЕ 5

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ И ПРОВЕДЕНИЯ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ 7

ОБСЛЕДОВАНИЕ БЕРЕМЕННЫХ НА ВИЧ-ИНФЕКЦИЮ 8
ВЫБОР АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ У БЕРЕМЕННЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ 9
ЕСЛИ БЕРЕМЕННОСТЬ НАСТУПИЛА У ЖЕНЩИНЫ, НЕ ПОЛУЧАЮЩЕЙ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ 11
ЕСЛИ БЕРЕМЕННОСТЬ НАСТУПИЛА У ЖЕНЩИНЫ, ПОЛУЧАЮЩЕЙ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ 13
ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ 18
НАЗНАЧЕНИЕ АРВП В РОДАХ И СПОСОБ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ 19
ВЫБОР АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ МАТЕРЯМИ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ 19

КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ У МАТЕРЕЙ И ДЕТЕЙ 21

1. ЖЕНЩИНЫ, НУЖДАЮЩИЕСЯ В АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ И НЕ ИСКЛЮЧАЮЩИЕ ВОЗМОЖНОСТЬ БЕРЕМЕННОСТИ 21
2. ПОЛУЧАЮЩИЕ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫЕ ЖЕНЩИНЫ, У КОТОРЫХ НАСТУПИЛА БЕРЕМЕННОСТЬ 21
3. БЕРЕМЕННЫЕ, ИМЕЮЩИЕ ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ 23
4. БЕРЕМЕННЫЕ, НЕ ИМЕЮЩИЕ ПОКАЗАНИЙ К НАЗНАЧЕНИЮ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ 24
5. БЕРЕМЕННЫЕ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, ПОСТУПИВШИЕ ПОД НАБЛЮДЕНИЕ НА СРОКЕ 28 НЕДЕЛЬ И БОЛЕЕ 25
6. ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫЕ ЖЕНЩИНЫ, НЕ ПОЛУЧАВШИЕ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ 26
7. ДЕТИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН, НЕ ПОЛУЧАВШИХ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ 27
9. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ГРУДНОМ ВСКАРМЛИВАНИИ 29

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ ОСОБЫХ КАТЕГОРИЙ 34

БЕРЕМЕННЫЕ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ 34
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РИФАБУТИНА В СОЧЕТАНИИ С АНТИРЕТРОВИРУСНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ 34
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РИФАМПИЦИНА В СОЧЕТАНИИ С АНТИРЕТРОВИРУСНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ 35
БЕРЕМЕННЫЕ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В (В+D) 36
БЕРЕМЕННЫЕ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С 37
БЕРЕМЕННЫЕ С АНЕМИЕЙ 38

15. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2011. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2011. Available from URL: www.APRegistry.com.
16. Best B, Stek A, Hu C, et al. for the PACTG/IMPAACT P1026S team. High-dose lopinavir and standard-dose emtricitabine pharmacokinetics during pregnancy and postpartum. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 3-8, 2008; Boston, MA. Abstract 629.
17. Conradie F et al. The safety, efficacy, and steady state pharmacokinetics of atazanavir/ritonavir (ATV/r) once daily given in combination with twice daily AZT/3TC during pregnancy: results of study AI424182. 5th IAS Conference, Cape Town, South Africa.19-22 July 2009. Poster abstract LBPEB06.
18. McIntyre, J., et al., Addition of short course Combivir (CBV) to single dose Viramune (sdNVP) for the prevention of mother to child transmission (pMTCT) of HIV-1 can significantly decrease the subsequent development of maternal and paediatric NNRTI-resistant virus, in 3rd Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. 2005: Rio de Janeiro.
19. Farr, S. and T. Ng'ombe, Addition of 7 days of zidovudine + lamivudine to peripartum single-dose nevirapine effectively reduces nevirapine resistance at 2 and 6 weeks post-partum in HIV-infected mothers, in 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2009: Montreal, Canada.
20. McIntyre, J.A., et al., Efficacy of short-course AZT plus 3TC to reduce nevirapine resistance in the prevention of mother-to-child HIV transmission: a randomized clinical trial. PLoS Med, 2009. 6(10):p. e1000172.
21. Townsend, C.L., et al., Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS*, 2008. 22(8): p. 973-981.
22. Hoffman, R., et al., Impact of antiretroviral therapy regimen and duration of therapy on risk of motherto-child HIV transmission in Johannesburg, South Africa, in 5th Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 2009: Cape Town, South Africa.
23. Connor, E.M., et al., Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med, 1994. 331(18): p. 1173-80.
24. Roland Tubiana et al. Extremely Low Risk of MTCT of HIV in Women Starting HAART before Pregnancy: French Perinatal Cohort, ANRS EPF CO1/11. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, abstract 735, 2011.
25. ВИЧ-инфекция и СПИД. Клинические рекомендации. Второе издание переработанное и дополненное, Под ред. В.В. Покровского, Москва: «Гоэтар-Медиа», 2010 -186 стр.
26. Danel, C., et al., CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ARNRS 1269 trial): a randomised trial. Lancet, 2006. 367: p. 1981-9.
27. SMART Study Group, et al., CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. N Engl J Med, 2006. 355(22): p. 2283-96.
28. Winston, A., et al., Dose escalation or immediate full dose when switching from efavirenz to nevirapine-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected individuals? AIDS, 2004. 18(3): p. 572-4.
29. Nielsen-Saines K et al. Phase III randomized trial of the safety and efficacy of 3 neonatal ARV regimens for prevention of intrapartum HIV-1 transmission: NICHD HPTN 040/PACTG 1043. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, abstract 124LB, 2011.

Литература

1. Mofenson, L.M., Protecting the next generation - eliminating perinatal HIV-1 infection. N Engl J Med, 2010. 362(24): p. 2316-18.
2. Cooper ER, Charurat M, Mofenson LM, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-I infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 2002;29(5):484-494.
3. Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, et al. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV-1 transmission: a randomized trial. JAMA. 2002;288(2):189-198.
4. McGowan JP, Crane M, Wiznia AA, et al. Combination antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. Obstet Gynecol. 1999;94(5 Pt 1):641-646.
5. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/mL. J Infect Dis. 2001;183(4):539-545.
6. World Health Organization, Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents (2010 revision). 2010.
7. Nittaya Phanuphak et al. Efficacy and Safety of Maternal Triple-drug ARV Regimens: Thai Red Cross PMTCT Program, 2004 to 2010. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, abstract 742, 2011.
8. Афонина Л.Ю., Воронин Е.Е., Фомин Ю.А., Юрин О.Г., Козырина Н.В., Покровский В.В., Коннов Д.С. Клинические рекомендации по профилактике передачи БИЧ-инфекции от матери ребенку. Москва: ЮНИСЕФ, 2009 -52 с. Электронная версия: http://www.childhiv.ru/doc/rekom_170x240_print_130709.pdf
9. Юрин О.Г., Беляева В.В., Козырина Н.В., Голубцова Е.В. Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку. Методические рекомендации. Сборник нормативно-правовых актов и методических документов по вопросам диагностики, лечения, эпидемиологического и поведенческого надзора ВИЧ/СПИД и сопутствующих заболеваний, М., 2007, Том 3, с. 83 - 108.
10. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. 31 July 2012. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf.
11. Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe. EACS Guidelines Version 5-4, April 2011.
12. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants. Recommendations for a public health approach 2010 version. World Health Organization 2010. Available from: http://www.who.int/hiv/pub/mtct/antiretroviral2010/en/index.html.
13. A. de Ruiter; D. Mercey; J. Anderson; R. Chakraborty; P. Clayden; G. Foster; C. Gilling-Smith; D. Hawkins; N. Low-Beer; H. Lyall; S. O'Shea; Z. Penn; J. Short; R. Smith; S. Sonecha; P. Tookey; C. Wood; G. Taylor. British HIV Association and Children's HIV Association. Guidelines for the Management of HIV Infection in Pregnant Women 2008. HIV Med. 2008;9(7):452-502. ©2008 Blackwell Publishing
14. Chasela, C.S., et al., Maternal or infant antiretroviral drugs to reduce HIV-1 transmission. N Engl J Med, 2010. 362: p. 2271-81.

ДИАГНОСТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ КОНТАКТОМ 39

ПРИЛОЖЕНИЯ 43

Приложение 1 43
Характеристика антиретровирусных препаратов, применяемых у беременных, рожениц и у детей ВИЧ-инфицированных матерей 43
Приложение 2 51
Способность антиретровирусных препаратов преодолевать плацентарный барьер 51
Приложение 3 52
Тактика проведения мероприятий, направленных на профилактику передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку 52
Приложение 4 57
Схема мероприятий, направленных на профилактику передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку 57
Литература 58

СОКРАЩЕНИЯ

АРВТ	Антиретровирусная терапия
в/в	Внутривенное введение препаратов
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВН	Вирусная нагрузка - количество копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ИП	Ингибиторы протеазы ВИЧ
ИФА	Иммуноферментный анализ
кл/мкл	Количество клеток в микролитре
коп/мл	Количество копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы
НИОТ	Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ
ННИОТ	Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ
ПКС	Плановое кесарево сечение
ПМР	Передача ВИЧ от матери ребенку
ППМР	Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
РД	Разовая доза
РНК	Рибонуклеиновая кислота
РС	Раз в сутки
СПИД	Синдром приобретенного иммунодефицита
Ф-АЗТ	Фосфазид
ФК	Фармакокинетика
ЦППБ СПИД	Центр по профилактике и борьбе со СПИДом
ABC	Абакавир
ATV	Атазанавир
CD4, CD4-лимфоциты	Т-лимфоциты с рецептором CD4
ddI	Диданозин
DRV	Дарунавир
d4T	Ставудин
EFV	Эфавиренз
ETR	Этравирин
FPV	Фосампренавир
FTC	Эмтрицитабин
IDV	Индинавир
LPV/RTV	Лопинавир/ритонавир
MVC	Маравирок
NFV	Нелфинавир
NVP	Невирапин
RAL	Ралтегравир
RTV	Ритонавир
SQV-INV	Саквинавир - инвираза (твердые капсулы)
TDF	Тенофовир
TPV	Типранавир
T-20	Энфувиртид
ZDV, AZT	Зидовудин, азидотимидин
3TC	Ламивудин

Приложение 4

Схема мероприятий, направленных на профилактику передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку

Мероприятия	Мать								Ребенок
	Первичное обращение	Беременность					Роды	После родов	
		Гестация до 31 недели	28-30 недель	34-36 недель	38-39 недель				
Обследование на антитела к ВИЧ	√						√[26]		
Консультирование при обследовании на ВИЧ-инфекцию	√[25]						√[26]		
Клинико – лабораторное обследование плановое		Каждые 4 недели в течение беременности						√[27]	
ВН, CD4/первичное обследование	√								
Плановое кесарево сечение[29]									
АРВТ с целью профилактики передачи ВИЧ ребенку		Начать АРВТ после окончания II триместра (не позднее 32-37 недель) при ВН ≥1000 коп. - независимо от срока гестации. Продолжать АРВТ до родов						√[30]	
АРВТ для лечения ВИЧ-инфекции у беременной и профилактики передачи ВИЧ ребенку		Продолжить лечение АРВТ, начатое до беременности, независимо от срока гестации. Продолжить АРВТ до родов						√[31]	
Консультирование по вопросам приверженности АРВТ		Каждые 4 недели на фоне АРВТ						√	
Контроль безопасности АРВТ		Каждые 4 недели от начала АРВТ						√	
Контроль эффективности АРВТ, в т.ч. ВН, CD4		ВН каждые 4 недели от начала терапии, CD4 раз в 6 месяцев, в 36 недель						√	

Примечания:
[25] - при подтверждении диагноза ВИЧ-инфекции в дальнейшем не проводят
[26] – при отсутствии двукратного обследования во время беременности
[27] – рекомендуется провести в течение 1-2 месяцев после родов
[28] – диагностика ВИЧ-инфекции методом ПЦР; первое обязательное исследование – в 1 месяц, далее по схеме
[29] – при ВН>1.000 копий РНК ВИЧ/мл плазмы или если она неизвестна
[30] - отменить АРВТ. При назначении невирапина в родах продолжать 2 НИОТ 7 дней. При грудном вскармливании продолжать АРВТ до полного его прекращения плюс 7 дней
[31] – при продолжении АРВТ

Мероприятия	Сроки проведения	Тактика	Учреждения, выполняющие мероприятия
Естественные роды	-	• Обработка влагалища раствором хлоргексидина по схеме[23] • Щадящее ведение родов • Избегать мероприятий, усиливающих материнско-плодный кровоток и повреждающих покровные ткани матери и ребенка • Избегать продолжительности безводного периода свыше 4 - 6 часов	Учреждение родовспоможения
Родоразрешение у ВИЧ-инфицированной женщины			
Назначение антиретровирусных препаратов с целью профилактики передачи ВИЧ от матери	С первых часов жизни в течение 6 недель	• Гигиеническая ванна с раствором хлоргексидина[24] • Назначение зидовудина, невирапина	Учреждение родовспоможения Доверенный врач Детская поликлиника

[23] 0,25% водным раствором хлоргексидина обрабатывают влагалище при поступлении на роды (при первом влагалищном исследовании), а при наличии кольпита – при каждом последующем исследовании (34).

[24] 50 мл 0,25% водного раствора хлоргексидина на 10 литров воды (34).

ВВЕДЕНИЕ

Рост количества ВИЧ-инфицированных пациентов, увеличение доли женщин среди них, а также рост ежегодного числа родов у ВИЧ-инфицированных женщин определяют чрезвычайную актуальность профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку.

В последние годы накоплены убедительные данные доказательной медицины, позволяющие выбирать наиболее эффективные и безопасные методы профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку (ППМР).

Опыт трехэтапного использования антиретровирусных препаратов (1 этап – у ВИЧ-инфицированной во время беременности; 2 этап – во время родов; 3 этап - у ребенка) показал возможность значительного снижения риска передачи ВИЧ от матери ребенку (ПМР) (1).

Показано, что наиболее важным фактором, влияющим на вероятность передачи ВИЧ-инфекции от матери плоду и ребенку, является вирусная нагрузка (ВН) во время беременности и родов, поэтому важно достичь ее неопределяемого уровня как можно раньше во время беременности и особенно – к родам.

Результаты эпидемиологических и клинических исследований показывают, что при ВН <1.000 копий РНК ВИЧ/мл плазмы (далее коп/мл) или неопределяемых уровнях ВН вероятность передачи ВИЧ от матери ребенку очень низкая: менее 1% (2, 3, 4, 5).

Эффективное подавление репликации ВИЧ (когда вирус не обнаруживается в крови в течение длительного времени) происходит при проведении высокоактивной антиретровирусной терапии (АРВТ), т.е. одновременном применении не менее трех антиретровирусных препаратов из разных групп. Обычно это сочетание трех ингибиторов ферментов ВИЧ: двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) с одним ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) или ингибитором протеазы (ИП). Снижение ВН до неопределяемого уровня при проведении АРВТ происходит, в среднем, в течение 12 – 16 недель (эти сроки подвержены значительным индивидуальным колебаниям в зависимости от величины ВН, числа CD4-лимфоцитов (CD4), клинических проявлений, приверженности лечению и других факторов). Поэтому рекомендуется назначить АРВТ беременной с целью профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку сразу по окончании первого триместра беременности и не позднее 22-24 недель.

При ВН свыше 100.000 копий РНК ВИЧ/мл плазмы вероятность инфицирования плода и ребенка значительно возрастает, в этих случаях рекомендуется начать АРВТ независимо от срока гестации.

Наиболее высокая эффективность ППМР показана в тех случаях, когда:

- антиретровирусные препараты применяются *на всех трех этапах (беременность, роды, ребенок)*, причем, продолжительность лечения во время беременности достаточна для полного подавления репликации ВИЧ
- применяются *высокоактивные схемы АРВТ*
- осуществляется *мониторинг вирусологической эффективности АРВТ на основании исследования вирусной нагрузки* (6, 7) с учетом клинической и иммунологической (определение CD4-лимфоцитов) эффективности АРВТ.

В данных рекомендациях представлены современные подходы к проведению ППМР и назначению антиретровирусных препаратов у матери и ребенка, основанные на российском опыте (8, 9), анализе результатов исследований (клинических, эпидемиологических, когортных, обсервационных и других), а также основополагающих зарубежных рекомендациях (10, 11, 12, 13). Использование этих рекомендаций в практическом здравоохранении позволит снизить риск ПМР до уровня ниже 2%.

Рекомендации подготовлены при консультативной поддержке Линн Мофенсон, руководителя отделения материнства и детства Национального Института Здоровья Юнис Кеннеди Шрайвер, Роквилл, США.

Мероприятия	Сроки проведения	Тактика	Учреждения, выполняющие мероприятия
Контроль эффективности АРВТ	Каждые 4 недели от начала АРВТ	Клинико-анамнестическое обследование	Доверенный врач/ ЦПТВ СПИД
	Не реже 1 раза в 12 недель	Исследование CD4	
	Каждые 4 недели до неопределяемого уровня, затем не реже 1 раза в 12 недель	Исследование ВН	
Плановое обследование ВИЧ-инфицированной беременной, получающей АРВТ	34-36 недель беременности	• Клинико-анамнестическое обследование • Лабораторное обследование по схеме	Женская консультация/ Доверенный врач
		Исследование CD4, ВН	ЦПТВ СПИД/ Доверенный врач
		Решение вопроса о методе родоразрешения	Женская консультация/ Доверенный врач/ ЦПТВ СПИД
Плановое кесарево сечение[22]	38-39 недель	До начала родовой деятельности и излития околоплодных вод	Учреждение родовспоможения

[22] Рекомендуется при ВН перед родами 1.000 коп/мл и выше

Мероприятия	Сроки проведения	Тактика	Учреждения, выполняющие мероприятия
	плоду/ребенку		
	7 дня после родов	Первичное клинико-лабораторное обследование после выписки из учреждения родовспоможения	Доверенный врач ЦПТЬ СПИД
Назначение АРВТ для лечения ВИЧ-инфекции у беременной и профилактики передачи ВИЧ плоду/ребенку	Начать независимо от срока беременности. Продолжить в родах и после родов	Назначение 3-х антиретровирусных препаратов	ЦПТЬ СПИД/ Доверенный врач
		Консультирование беременной перед назначением АРВТ с целью повышения приверженности	ЦПТЬ СПИД/ доверенный врач/ Женская консультация
Консультирование по вопросам приверженности АРВТ	Каждые 4 недели от начала АРВТ	Беседа. Обсуждение режима АРВТ. Подсчет препаратов	Женская консультация / Доверенный врач
Контроль безопасности АРВТ	Каждые 4 недели от начала АРВТ	• Клинико-анамнестическое обследование • Лабораторное обследование по схеме	Женская консультация / Доверенный врач

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ И ПРОВЕДЕНИЯ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Беременность у ВИЧ-инфицированной пациентки является показанием к назначению высокоактивной антиретровирусной терапии.

АРВТ с целью профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку показана *всем* беременным ВИЧ-инфицированным женщинам *независимо от клинических проявлений, ВН и CD4.* Вероятность передачи ВИЧ ребенку сохраняется даже при очень низких и неопределяемых уровнях ВН, кроме того, эффективность АРВТ заключается не только в подавлении репликации ВИЧ, но и защите иммунной системы, снижении риска вторичных заболеваний, предотвращении прогрессирования ВИЧ-инфекции, увеличении продолжительности и улучшении качества жизни пациента.

АРВТ может быть назначена по эпидемиологическим показаниям в родах, если беременная относится к группе высокого риска по ВИЧ-инфекции, а также ее ребенку.

Для своевременного выявления ВИЧ-инфекции и назначения АРВТ необходимо обследовать всех беременных в установленные сроки.

Заражение ВИЧ-инфекцией во время беременности приводит к значительному повышению риска передачи ВИЧ ребенку.

Парентеральное употребление психоактивных веществ и/или незащищенные половые контакты с ВИЧ-инфицированным партнером являются факторами высокого риска заражения. При выявлении и сохранении этих факторов риска у беременной

рекомендуется:

- регулярно проводить консультирование беременных, а также их половых партнеров по вопросам безопасного поведения;
- регулярно обследовать беременных, а также их половых партнеров на антитела к ВИЧ (частота обследования определяется индивидуально);
- для раннего выявления ВИЧ-инфекции у беременной использовать методы определения нуклеиновых кислот ВИЧ (ДНК или РНК) при получении сомнительных, а также отрицательных результатов ИФА:
  - при получении положительного результата ПЦР, подтверждающего наличие стадии первичных проявлений ВИЧ-инфекции у беременной, назначить ей АРВТ независимо от срока гестации, продолжить АРВТ в течение всей беременности и в родах; назначить химиопрофилактику

ребенку. Тактика ведения определяется индивидуально в соответствии с клинической ситуацией (см. далее).

Обследование беременных на ВИЧ-инфекцию

Рекомендуется обследовать на антитела к ВИЧ:

- всех беременных - при постановке на учет по беременности и сроке гестации 28-30 недель;
- беременных, не обследованных дважды во время беременности – при поступлении на роды, экспресс-методом с подтверждением стандартными методами;
- беременных, употребляющих парентерально психоактивные вещества и/или вступающих в незащищенные половые контакты с ВИЧ-инфицированным партнером – более часто обследовать во время беременности плюс тестировать экспресс-методом при поступлении на роды независимо от количества исследований во время беременности;
- половых партнеров беременных, особенно если они относятся к группе высокого риска по инфицированию ВИЧ.

При проведении обследования на ВИЧ-инфекцию необходимо проводить до – и послетестовое консультирование. При проведении дотестового консультирования необходимо заполнить форму информированного согласия на проведение освидетельствования на ВИЧ-инфекцию в двух экземплярах, одна форма выдается на руки обследуемому, другая сохраняется в медицинском учреждении[1].

Рекомендуется обследовать на нуклеиновые кислоты ВИЧ

(ДНК ВИЧ или РНК ВИЧ):

- беременных из групп высокого риска для раннего выявления ВИЧ-инфекции - при получении сомнительных, а также отрицательных результатов ИФА.

[1] Профилактика ВИЧ-инфекции. Санитарно-эпидемиологические правила. СП 3.1.5. 2826-10. Утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 11.01.2011 №1

Мероприятия	Сроки проведения	Тактика	Учреждения, выполняющие мероприятия
Первичное клинико-лабораторное обследование	Незамедлительно после получения впервые (+) результата на антитела к ВИЧ	• Постановка диагноза ВИЧ-инфекции • Исследование ВН • Исследование CD4 • Решение вопроса о необходимости начала АРВТ для лечения беременной или назначении АРВТ с целью профилактики передачи ВИЧ от матери плоду и ребенку	ЦПВБ СПИД / Доверенный врач
Плановое обследование перед назначением АРВТ	Индивидуально	• Клинико-анамнестическое обследование • Лабораторное обследование по схеме	Женская консультация / Доверенный врач
		Исследование CD4, ВН	ЦПВБ СПИД
Назначение АРВТ с целью профилактики передачи ВИЧ плоду ребенку	По окончании первого триместра	Назначение 3-х антиретровирусных препаратов	ЦПВБ СПИД / Доверенный врач
	беременности, не позднее 22-27 недель (продолжить до окончания родов)	Консультирование беременной перед назначением АРВТ с целью повышения приверженности	Женская консультация / Доверенный врач
	При выявлении ВИЧ-инфекции после 28 недель беременности с момента выявления (продолжить до окончания родов)	Безотлагательное назначение 3-х антиретровирусных препаратов	ЦПВБ СПИД Женская консультация / Доверенный врач
		Консультирование беременной перед назначением АРВТ с целью повышения приверженности	ЦПВБ СПИД / Женская консультация / Доверенный врач
		Первичное клинико-лабораторное обследование	Доверенный врач / ЦПВБ СПИД
	При выявлении ВИЧ-инфекции перед родами в родах с момента выявления до	Незамедлительное назначение 3-х антиретровирусных препаратов	Учреждение родовспоможения
		Консультирование беременной/ роженицы по вопросам профилактики передачи ВИЧ	Учреждение родовспоможения

Приложение 3

Тактика проведения мероприятий, направленных на профилактику передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку

Мероприятия	Сроки проведения	Тактика	Учреждения, выполняющие мероприятия
Беременные			
Предтестовое консультирование	Перед взятием крови на антитела к ВИЧ	Проводится у всех женщин, пролонгирующих беременность, для подготовки к получению результатов обследования на ВИЧ-инфекцию	Женская консультация/ Учреждение родовспоможения
Обследование на антитела к ВИЧ	При первичном обращении	Проводится у всех женщин, пролонгирующих беременность	Женская консультация
	28-30 недель беременности	При предыдущих отрицательных (отсутствующих) результатах	Женская консультация
	При поступлении на роды	• При отсутствии 2-х результатов во время беременности • По эпидемиологическим показаниям	Учреждение родовспоможения
Послетестовое консультирование	После получения отрицательного результата обследования на антитела к ВИЧ	Проводится у всех женщин с целью первичной профилактики ВИЧ-инфекции	Женская консультация/ Учреждение родовспоможения
	После получения положительного результата обследования на антитела к ВИЧ	Проводится у всех женщин с целью профилактики передачи ВИЧ-инфекции половым партнерам, плоду, ребенку	Женская консультация/ Учреждение родовспоможения/ ЦПТБ СПИД/ Доверенный врач

Выбор антиретровирусных препаратов у беременных с ВИЧ-инфекцией

Выбор антиретровирусных препаратов у беременных осуществляется с учетом их эффективности, безопасности для матери и ребенка, а также возможных побочных действий (см. приложения 1 и 2).

Безопасность антиретровирусных препаратов для плода

Последствия применения антиретровирусных препаратов у беременных ежегодно изучаются в многочисленных клинических и других исследованиях (14). По данным Комитета международного Регистра АРВТ у беременных (15), многолетний анализ применения антиретровирусных препаратов при различных сроках гестации показывает безопасность большинства из них.

Тератогенное действие препарата эфавиренз показано при применении в I триместре, поэтому его не рекомендуется назначать беременным. В особых случаях при отсутствии альтернатив эфавиренз может быть назначен по завершении 13 недель гестации.

Кроме того, потенциальное влияние на беременную и ребенка могут оказывать любые препараты, особенно при их применении в первые недели гестации. Поэтому рекомендуется по возможности не назначать антиретровирусные препараты в I триместре беременности.

Фармакокинетика антиретровирусных препаратов

Фармакокинетика (ФК) антиретровирусных препаратов может меняться во время беременности; для большинства изученных антиретровирусных препаратов показаны некритичные изменения ФК, не требующие изменения дозы.

Более существенно во время беременности меняется ФК ингибиторов протеазы ВИЧ. Поэтому рекомендуется назначать беременным ИП, бустированные ритонавиром, который улучшает ФК ингибиторов протеазы (исключение составляет нелфинавир, естественным бустером для которого является пища, и дополнительная бустеризация не требуется).

Исследования ФК у беременных показали необходимость изменения дозы лопинавира/ритонавира: рекомендуется во втором и третьем триместрах беременности увеличить суточную дозу до 3 таблеток 2 раза в сутки (РС), после родов прием препарата продолжить в терапевтической дозе – 2 таблетки 2 РС (16).

ФК атазанавира/ритонавира в терапевтической дозе 300/100 мг в сутки снижается на 27% в III триместре беременности, однако, увеличение дозы до 400/100 мг в сутки сопровождается двукратным увеличением

гипербилирубинемии высокой степени у матери и новорожденного (17). При применении у беременной бустированного атазанавира рекомендуется проводить лекарственный мониторинг для определения концентрации атазанавира в крови.

Показания к назначению АРВТ для лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин

АРВТ необходимо назначить беременной женщине, в соответствии с Российскими рекомендациями по лечению взрослых, при выявлении клинических и иммунологических показаний к лечению с учетом стадии и фазы болезни, степени репликативной активности ВИЧ, сопутствующих заболеваний и состояний:

- клинические стадии 2В, 4 и 5 независимо от количества CD4-лимфоцитов и уровня РНК ВИЧ в крови;
- количество $CD4^{+}$-лимфоцитов < 350 клеток/мкл вне зависимости от стадии болезни и уровня РНК ВИЧ в крови;
- количество $CD4^{+}$-лимфоцитов 350–500 клеток/мкл - при наличии:
  - ВН > 100.000 копий/мл;
  - хронического вирусного гепатита С;
  - хронического заболевания почек;
  - туберкулеза;
- независимо от стадии заболевания, количества CD4-лимфоцитов и уровня РНК ВИЧ – при наличии:
  - хронического вирусного гепатита В, если показано его лечение;
  - выраженной анемии или тромбоцитопении, если они являются проявлениями ВИЧ-инфекции;
  - заболеваний, требующих длительного применения терапии, угнетающей иммунитет (например, лучевая терапия, кортикостероидные гормоны, цитостатики).

Выбор схемы АРВТ

- АРВТ беременным назначается только по схемам высокоактивной антиретровирусной терапии, то есть она должна включать не менее трех антиретровирусных препаратов: два нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (2 НИОТ) ***плюс*** ингибитор протеазы (1 ИП) ***либо*** ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (1 ННИОТ).

Приложение 2

Способность антиретровирусных препаратов преодолевать плацентарный барьер

Препараты	*Млекопитающие*		*Человек*	
	Трансплацентарный пассаж	*Соотношение концентрации плод/кровь матери*	*Трансплацентарный пассаж*	*Соотношение концентрации пуповина/кровь матери*
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы				
ABC	+	недостаточно данных	нет данных	нет данных
ddI	+		+	0,38 (0-2,0)
FTC	+	0,4-0,5	+	≥1,0 (0,034-2,0)
3TC	+		+	≥1,0
d4T	+	0,76	+	≥1,0
TDF	+ при введении	0,17	+	0,50
ZDV	+		+	0,60-0,99 (0,0005-1,46)
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы				
EFV	+	≥1,0	+	0,85
ETR	нет данных		+	0,13
NVP	+		+	≥1,0
Ингибиторы протеазы				
ATV	+		минимальный/вариабельно	≤0,13-0,16
DRV	нет данных		нет данных	
FPV	нет данных		нет данных	
IDV	+		минимальный	очень низкое
LPV	+		+	0,20-0,13
NFV	+		минимальный/вариабельно	очень низкое
RTV	+	>1,0	минимальный	очень низкое
SQV	+		минимальный	очень низкое
TPV	нет данных		нет данных	
Ингибиторы слияния				
T-20	+		не проникает	
MVC	+		нет данных	
Ингибиторы интегразы				
RAL	+	0,02-2,5	нет данных	нет данных

Формы выпуска: таблетки по 300 мг.

Обычный режим приема: по 300 мг 1 РС (300 мг в сутки).

Особенности применения: у пациентов, коинфицированных ВГВ, при отмене тенофовира может развиться тяжелое обострение гепатита.

Основные осложнения:

Наиболее частые осложнения – сыпь, диарея, головная боль, депрессия, астения, тошнота – могут носить выраженный и тяжелый характер. Реже развиваются нейтропения, метаболические нарушения (повышение креатинкиназы, печеночных трансаминаз, сывороточной амилазы, глюкозы крови), почечная недостаточность, нарушение минерализации костной ткани, остеомаляция.

Особенности применения у женщин с коинфекцией ВИЧ/вирусный гепатит В. Тенофовир обладает активностью против ВГС, в связи с чем:

- не рекомендуется назначать его беременным, не нуждающимся в лечении ВИЧ-инфекции и ВГВ, т.к. после прекращения профилактического курса возможно обострение вирусного гепатита

- не рекомендуется отменять его во время беременности, а также после родов, если АРВТ назначена с целью лечения ВИЧ и ВГВ.

- Для составления схемы следует в первую очередь назначать препараты из группы предпочтительных, при невозможности их применения – из группы альтернативных.

- В течение всей беременности не рекомендуется использовать антиретровирусные препараты, эффективность, безопасность и фармакокинетика которых недостаточно изучены, за исключением случаев, когда эти препараты являются незаменимыми (см. таблицу 1 и приложение 2).

- В схему АРВТ у беременной рекомендуется включить зидовудин; при наличии противопоказаний к его использованию – заменить его препаратом из группы альтернативных.

- Не рекомендуется назначать беременной комбинацию диданозин + ставудин (потенциально высокая токсичность и возможность развития тяжелого лактоацидоза), а также невирапин при CD4>250 кл/мкл (возможность развития иммуноопосредованной гепатотоксичности).

- При выборе антиретровирусных препаратов у беременных с сопутствующими заболеваниями и состояниями следует руководствоваться рекомендациями, изложенными в разделе «Особенности применения антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных беременных особых категорий».

- Кратность применения ИП у беременных составляет 2 РС, за исключением атазанавира/ритонавира, который назначается 1 РС.

- Прием схемы АРВТ продолжается в течение беременности и родов. Дальнейшее применение АРВТ зависит от клинической ситуации (см. ниже).

- При назначении ННИОТ в схеме АРВТ следует учитывать их длительный период полувыведения: при одновременной отмене всех антиретровирусных препаратов ННИОТ выводятся медленно, что приводит к эффекту монотерапии и может явиться причиной формирования лекарственной устойчивости. Если АРВТ решено прекратить, отменяют ННИОТ, а прием двух НИОТ рекомендуется продолжить в течение 2 недель, после чего отменить.

Если беременность наступила у женщины, не получающей антиретровирусную терапию

В этой ситуации тактика определяется сроком беременности, на котором женщина поступила под наблюдение, а также наличием или отсутствием других (кроме беременности) показаний для назначения АРВТ.

Если показанием к АРВТ является только беременность

Рекомендуется:

- если при поступлении под наблюдение срок беременности не превышает 12 недель, начало приема антиретровирусных препаратов отложить до окончания первого триместра беременности;
- при вирусной нагрузке более 100.000 коп/мл и/или стадии первичных проявлений ВИЧ-инфекции (стадия 2) начать АРВТ независимо от срока гестации;
- если беременная поступает под наблюдение на сроке гестации свыше 12 недель, но менее 28 недель, прием антиретровирусных препаратов начать как можно раньше после получения результатов клинического и лабораторного (включая ВН и CD4) обследования;

Не следует специально откладывать начало АРВТ: несмотря на отсутствие данных рандомизированных клинических исследований о преимуществах начала ППМР до 28 недель беременности, результаты обсервационных исследований показывают, что начало АРВТ на ранних сроках гестации статистически достоверно эффективнее снижает вероятность ПМР (21, 22, 23, 24). Кроме того, такая тактика позволит не потерять беременную для наблюдения и проводить эффективный мониторинг течения ВИЧ-инфекции;

- если при поступлении под наблюдение срок беременности превышает 28 недель, начать АРВТ как можно скорее, не дожидаясь результатов исследования вирусной нагрузки и количества CD4. Кровь для проведения этих исследований рекомендуется забрать до начала приема препаратов, чтобы в дальнейшем использовать результаты для оценки эффективности терапии и решения вопроса о ее продлении или прекращении после родов;
- проводить АРВТ в режиме *высокоактивной антиретровирусной терапии* (т.е. комбинации двух НИОТ плюс один ИП либо один ННИОТ);
- после окончания родового периода возможно закончить прием антиретровирусных препаратов женщиной, если она не кормит ребенка грудью, однако, в последние годы накоплены данные о целесообразности продолжения АРВТ. Вопрос о прекращении или продолжении АРВТ решается индивидуально с учетом мнения женщины;
- если принято решение прекратить АРВТ, но женщина получала ННИОТ, после его отмены рекомендуется продолжить прием двух НИОТ в течение 14 дней, что связано с длительным периодом выведения ННИОТ из организма и является профилактикой формирования устойчивости к ННИОТ (19, 20);
- кормление грудью существенно повышает риск заражения ребенка, поэтому не рекомендуется прикладывать ребенка к груди и кормить сцеженным

Обычный режим приема: при весе более 60 кг – по 40 мг 2 РС (80 мг в сутки), при весе менее 60 кг – по 30 мг 2 РС (60 мг в сутки).

Особенности применения: не применяется совместно с зидовудином и фосфазидом (взаимно снижают эффективность).

Не рекомендуется применять комбинацию ставудина и диданозина из-за высокого риска развития лактоацидоза.

Основные осложнения: невропатия, реже панкреатит, гепатит.

ФОСФАЗИД

Антиретровирусный препарат из группы ингибиторов обратной транскриптазы, нуклеотидных аналогов.

У беременных рекомендуется при легкой и среднетяжелой анемии (вместо зидовудина). Может применяться при непереносимости зидовудина и при развитии резистентности к нему.

Форма выпуска: таблетки по 200 мг.

Обычный режим приема – по 400 мг 2 РС (800 мг в сутки).

Особенности применения: не применяется совместно с зидовудином и ставудином (взаимно снижают эффективность). Препарат хорошо растворяется в воде и может применяться в виде раствора.

Осложнения: Является фосфорилированным производным зидовудина, возможны те же осложнения, что и у зидовудина, но возникают значительно реже.

АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ У БЕРЕМЕННЫХ В ОСОБЫХ СЛУЧАЯХ

АБАКАВИР/ЗИДОВУДИН/ЛАМИВУДИН

Комбинированный препарат, содержащий в одной таблетке 300 мг зидовудина, 150 мг ламивудина и 300 мг абакавира.

Применяется при необходимости сочетания антиретровирусных и противотуберкулезных препаратов.

Обычный режим приема: по 1 таблетке 2 РС.

Особенности применения и основные осложнения соответствуют препаратам, входящим в состав этой комбинированной формы.

ТЕНОФОВИР

Антиретровирусный препарат из группы ингибиторов обратной транскриптазы, нуклеотидных аналогов. Активен в отношении вируса иммунодефицита человека и вируса гепатита В.

У беременных рекомендуется при лечении коинфекции ВИЧ и вирусом гепатита В, а также при тяжелой анемии (вместо абакавира и ставудина).

Не следует применять в сочетании с рифампицином и препаратами, содержащими зверобой продырявленный (Hypericum perforatum) - эффективность атазанавира снижается.

Основные осложнения – наиболее часто развиваются тошнота, желтуха, головная боль, боли в животе; часто - кожные высыпания, бессонница, липодистрофия, общая слабость, диарея, диспепсия, рвота; нечасто - крапивница, артралгия, гематурия, протеинурия, гепатит, депрессия, анорексия.

САКВИНАВИР (ИНВИРАЗА)

Антиретровирусный препарат из группы ингибиторов протеазы.

Является альтернативным препаратом при назначении АРВТ беременным, применяется при непереносимости лопинавира/ритонавира и атазанавира/ритонавира.

Формы выпуска: таблетки 500 мг.

Обычный режим приема: 2 таблетки саквинавира по 500 мг (1000 мг) 2 раза в сутки (суточная доза 2000 мг) плюс ритонавир 1 капсула 100 мг 2 раза в сутки (суточная доза 200 мг).

Особенности применения:

Саквинавир и ритонавир принимают одновременно и не позднее 2 часов после приема пищи.

Нельзя принимать одновременно с препаратами, клиренс которых в значительной степени зависит от изофермента CYP3A (астемизол, терфенадин, мидазолам, триазолам, цизаприд, амиодарон, препараты, содержащие алкалоиды спорыньи) из-за возможности повышения токсического эффекта этих препаратов.

Не рекомендуется применять в сочетании с рифампицином, дексаметазоном и препаратами, содержащими зверобой продырявленный (Hypericum perforatum) - эффективность саквинавира снижается.

С осторожностью применять совместно с антиаритмическими препаратами, антикоагулянтами, дегидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов, кетоконазолом и итраконазолом, кларитромицином.

Основные осложнения – диарея, тошнота, слабость, рвота, боли в животе, депрессия, головокружение, кожные высыпания, бессонница, липодистрофия. Повышение в крови уровня креатинин-фосфокиназы, глюкозы, АлАТ, АсАТ, нейтропения.

СТАВУДИН

Антиретровирусный препарат из группы ингибиторов обратной транскриптазы, нуклеозидных аналогов.

У беременных рекомендуется при тяжелой анемии (вместо зидовудина и фосфазида). Может применяться при непереносимости зидовудина и фосфазида, а также при развитии резистентности к ним.

Формы выпуска: капсулы по 30 и 40 мг.

грудным молоком. Однако, если женщина приняла решение кормить ребенка грудью, необходимо провести консультирование по вопросам наиболее безопасного грудного вскармливания и его ранней отмене и назначить АРВТ на весь период грудного вскармливания плюс 7 дней после его прекращения.

Для повышения мотивации женщин к замене грудного вскармливания искусственным в родильном доме целесообразно провести дополнительное консультирование, в ходе которого обсудить вопрос высокого риска ВИЧ-инфицирования детей при грудном вскармливании, обучить практическим навыкам приготовления смеси для ребенка, дать информацию о том, где и как женщина может бесплатно получить смесь для вскармливания.

Беременная нуждается в антиретровирусной терапии для лечения ВИЧ-инфекции

Рекомендуется:

- начать прием антиретровирусных препаратов сразу после выявления показаний к лечению, независимо от срока гестации;
- использовать у беременных такие же показания к лечению ВИЧ-инфекции, как у других пациентов (25);
- учитывать особенности выбора антиретровирусных препаратов, составления схем и приема антиретровирусных препаратов у беременных (см. таблицу 1, приложение 1);
- учитывать особенности выбора антиретровирусных препаратов у беременных с сопутствующими заболеваниями и состояниями;
- продолжить прием антиретровирусных препаратов после родов по ранее назначенной схеме (исключение составляет лопинавир/ритонавир: увеличенную во втором и третьем триместрах беременности суточную дозу 3 таблетки 2РС после родов рекомендуется снизить до терапевтической дозы – 2 таблетки 2 РС).

Если беременность наступила у женщины, получающей антиретровирусную терапию

Рекомендуется:

- продолжить текущую схему АРВТ, если она эффективна и безопасна;
- по согласованию с беременной заменить антиретровирусные препараты с недостаточно изученной у беременных фармакокинетикой и безопасностью на препараты из группы предпочтительных или (при невозможности их использования) альтернативных (см. таблицу 1, приложение 1);

- при выявлении вирусологической неэффективности провести тест на резистентность и осуществить подбор АРВП с учетом полученных результатов;
- при недостаточной эффективности (вирусологической, иммунологической, клинической) или безопасности (побочные действия, тератогенность) текущей схемы АРВТ произвести замену препарата(ов) на общих основаниях в соответствии с Российскими рекомендациями (25) с учетом особенностей выбора антиретровирусных препаратов у беременных (см. таблицу 1, приложение 1);
- при отсутствии альтернатив (резистентность к антиретровирусным препаратам из группы предпочтительных, альтернативных и используемых в особых случаях, их непереносимость) продолжить АРВТ по схеме, начатой до беременности;
- отменить эфавиренз до конца беременности;
- заменить диданозин и/или ставудин на другие НИОТ из группы предпочтительных, а при невозможности - альтернативных.

Не рекомендуется:

- отменять АРВТ в первом триместре беременности

Следует учитывать, что прерывание лечения в 1-м триместре у женщин, забеременевших во время проведения АРВТ, приводит к повышению ВН и снижению CD4, что ухудшает прогноз заболевания и увеличивает риск ПМР (26, 27), а также может вызвать снижение приверженности лечению в дальнейшем. Женщине должна быть представлена информация о пользе (благоприятный прогноз для жизни и снижение риска ПМР) и риске (возможное неблагоприятное воздействие на плод) продолжения терапии в первые 12 недель гестации.

Временная отмена АРВТ на период первого триместра беременности возможна по решению беременной, если достигнуты клинический, вирусологический и иммунологический эффекты АРВТ:

- ВН ниже уровня определения;
- CD4-лимфоциты превышают критерии начала терапии (т.е. выше 350 или 500 кл/мкл в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции и фазы);
- стадия 3 или фаза ремиссии;
- не рекомендуется прерывать АРВТ при наличии стадии первичных проявлений ВИЧ-инфекции;

- отменять на всем протяжении беременности, а также после родов комбинацию тенофовир плюс ламивудин у женщин с хроническим вирусным гепатитом В, получающих эти препараты в схеме лечения (это может привести

Обычный режим приема: по 300 мг 2 РС.

Основные осложнения: реакция гиперчувствительности (обычно в течение первых 6 недель после начала лечения), которая проявляется симптомами интоксикации (лихорадка, утомляемость, слабость), гастроэнтерита (тошнота, рвота, диарея, боли в животе), кожными высыпаниями (пятнисто-папулезными, уртикарными); встречается с частотой 5-8%. Возможно повышение в крови уровня креатинфосфокиназы, лимфопения.

Особенности применения: перед назначением абакавира и комбинированных препаратов, в состав которых входит абакавир, необходимо провести фармакогенетическое исследование на носительство аллели HLA-B*5701: при получении положительного результата абакавир назначать не следует, отрицательный результат не гарантирует отсутствие реакции гиперчувствительности на абакавир.

Реакция гиперчувствительности может быть очень тяжелой и даже привести к летальному исходу (особенно при возобновлении приема после перерыва), поэтому пациентов следует предупредить об этом, информировать о проявлениях этой реакции и о том, что необходимо прекратить прием абакавира при появлении ее признаков и ни в коем случае не возобновлять его.

АБАКАВИР/ЛАМИВУДИН

Комбинированный препарат, содержащий в одной таблетке 300 мг абакавира и 150 мг ламивудина.

Обычный режим приема: по 1 таблетке 2 РС.

Особенности применения и основные осложнения соответствуют препаратам, входящим в состав этой комбинированной формы.

АТАЗАНАВИР

Антиретровирусный препарат из группы ингибиторов протеазы.

Является альтернативным препаратом при назначении АРВТ беременным, применяется при непереносимости лопинавира/ритонавира.

Формы выпуска: капсулы по 150 мг и 200 мг.

Обычный режим приема у беременных: 2 капсулы атазанавира по 150 мг 1 раз в сутки (суточная доза 300 мг) плюс ритонавир 1 капсула 100 мг 1 раз в сутки (суточная доза 100 мг).

Особенности применения:

Препарат принимается во время еды.

Если женщина получала небустированный атазанавир, при наступлении беременности необходимо назначить атазанавир в дозе 300 мг в сутки и добавить 1 капсулу ритонавира 100 мг.

Нельзя принимать одновременно с препаратами, клиренс которых в значительной степени зависит от изофермента CYP3A (астемизол, терфенадин, цизаприд, пимозид, хинидин, бепридил и препараты, содержащие алкалоиды спорыньи) из-за возможности повышения токсического эффекта этих препаратов.

Если беременная получила невирапин в родах (экстренная профилактика ПМР у женщин, не получавших АРВТ во время беременности), рекомендуется назначить зидовудин плюс ламивудин перорально с первого дня после родов на 7 дней.

Формы выпуска: таблетки по 200 мг, суспензия для перорального применения с содержанием невирапина 10 мг/мл.

Обычный режим приема: по 200 мг 1 РС (суточная доза 200 мг) в течение 14 дней, затем по 200 мг 2 РС (суточная доза 400 мг). Если невирапин назначают беременной вместо другого ННИОТ или ИП, следует давать его сразу в терапевтической дозе 200 мг 2 раза в сутки.

Детская доза для проведения химиопрофилактики:

Разовая доза невирапина составляет 2 мг/кг массы тела, назначается трехкратно.

Возможен следующий расчет дозы невирапина: разовая доза составляет 12 мг (1,2 мл), если масса тела при рождении > 2 кг, и 8 мг (0,8 мл) при массе тела ≤2 кг (27).

Схема профилактического курса у ребенка при назначении трех доз невирапина:

1ª доза – сразу после рождения (как только ребенок сможет глотать)

2ª доза – через 48 часов после первой дозы

3ª доза – через 96 часов после второй дозы (27).

Особенности применения: применение невирапина (за исключением однократного приема) не рекомендуется женщинам с уровнем CD4-лимфоцитов более 250 клеток/мкл.

Возможные тяжелые (угрожающие жизни) осложнения: синдром Стивенса-Джонсона и некроз печени. При появлении крапивницы, пятнисто-папулезной сыпи, многоформной эритемы, и особенно пузырей, отеков, артралгии, лихорадки, конъюнктивита, слабости, высыпаний на слизистых оболочках, повышении уровня трансаминаз применение невирапина должно быть немедленно прекращено. Эти осложнения носят иммуноопосредованный характер и отмечаются у пациентов с относительно сохранным иммунитетом. Эти осложнения не развиваются при назначении 1 – 3 доз невирапина с целью профилактики ПМР.

АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, РЕКОМЕНДУЕМЫЕ К ПРИМЕНЕНИЮ У БЕРЕМЕННЫХ В АЛЬТЕРНАТИВНЫХ СЛУЧАЯХ

АБАКАВИР

Антиретровирусный препарат из группы ингибиторов обратной транскриптазы, нуклеозидных аналогов.

Рекомендуется к применению при тяжелой анемии (вместо зидовудина и фосфазида), а также при необходимости сочетания антиретровирусных препаратов и противотуберкулезной терапии (вместо ИП и ННИОТ). Может применяться при непереносимости зидовудина и фосфазида, а также при развитии резистентности к ним.

У взрослых применяется преимущественно в виде комбинированных форм Абакавир/Ламивудин и Абакавир/Зидовудин/Ламивудин.

Формы выпуска: таблетки по 300 мг.

к обострению вирусного гепатита). Если в состав схемы АРВТ, начатой до беременности, входил один из этих препаратов, его прием следует продолжить в течение всей беременности и после родов, а второй НИОТ рекомендуется заменить на зидовудин.

Таблица 1

Выбор антиретровирусных препаратов у беременных ВИЧ-инфицированных женщин

Характеристика	*Препараты*	*Дозировка*
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы		
Предпочтительные	Зидовудин	300 мг x 2 РС
	Ламивудин[2]	150 мг x 2 РС или 300 мг x 1 РС
Альтернативные	Фосфазид	400 мг x 2 РС
	Абакавир	300 мг x 2 РС
	Ставудин	< 60 кг: 30 мг x 2 РС > 60 кг: 40 мг x 2 РС
	Диданозин	< 60 кг: 250 мг x 1 РС > 60 кг: 400 мг x 1 РС
В особых случаях	Тенофовир[3]	300 мг x 1 РС
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы		
Предпочтительные	Невирапин	200 мг x 1 РС: 14 дней; далее 200 мг x 2 РС
Недостаточно данных	Этравирин[4]	-
Не рекомендуется	Эфавиренз[1]	600 мг x 1 РС
Ингибиторы протеазы		
Предпочтительные	Лопинавир/ритонавир	Таблетки: 400/100 мг x 2 РС; во II и III триместрах 600/150 мг x 2 РС Капсулы: 400/100 мг x 2 РС; во II и III триместрах 533/133 мг x 2 РС

[1] особенности применения ламивудина и тенофовира у женщин с ВИЧ/ВГВ – см. раздел по лечению особых категорий
[2] расположены в порядке приоритетности назначения
[3] возможно применение после первого триместра беременности при отсутствии альтернатив

Особенности применения и основные осложнения соответствуют препаратам, входящим в состав этой комбинированной формы.

ЛОПИНАВИР/РИТОНАВИР

Комбинированный антиретровирусный препарат из группы ингибиторов протеазы.

Является предпочтительным препаратом при проведении АРВТ у беременных.

Формы выпуска: таблетки, содержащие 200 мг лопинавира и 50 мг ритонавира; капсулы желатиновые мягкие, содержащие 133 мг лопинавира и 33 мг ритонавира.

Обычный режим приема: по 400/100 мг (2 таблетки) 2 РС. Во II и III триместрах беременности рекомендуется увеличить суточную дозу до 3 таблеток 2 раза в сутки (РС), после родов прием препарата продолжить в терапевтической дозе.

Особенности применения:

Нельзя принимать одновременно с препаратами, клиренс которых в значительной степени зависит от изофермента CYP3A (астемизол, терфенадин, мидазолам, триазолам, цисаприд, амиодарон, препараты, содержащие алкалоиды спорыньи) из-за возможности повышения токсического эффекта этих препаратов.

Не рекомендуется применять в сочетании с рифампицином, дексаметазоном и препаратами, содержащими зверобой продырявленный (Hypericum perforatum) - эффективность лопинавира/ритонавира снижается.

С осторожностью применять совместно с антиаритмическими препаратами, антикоагулянтами, дегидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов, кетоконазолом и итраконазолом, кларитромицином.

Основные осложнения – диарея, тошнота, рвота, боли в животе, астения, головная боль, кожные высыпания, бессонница, липодистрофия, повышение в крови уровня глюкозы, АлАТ, АсАТ, гаммаглютамилтранспептидазы, холестерина, триглицеридов.

НЕВИРАПИН

Антиретровирусный препарат из группы ингибиторов обратной транскриптазы, ненуклеозидных аналогов.

Является предпочтительным препаратом при проведении экстренной профилактики в родах у матерей, не получавших АРВТ во время беременности, а также у их детей.

Характеризуется длительным периодом выведения (до 30 дней), что приводит к эффекту монотерапии (при одновременном прекращении приема всех антиретровирусных препаратов) и формированию штаммов ВИЧ, устойчивых к ННИОТ (с частотой до 30% и выше).

Если женщина получала в схеме АРВТ невирапин и не нуждается в продолжении АРВТ после родов, рекомендуется прекратить прием невирапина и продолжить прием остальных препаратов в течение как минимум 7 дней.

В случае возможных проблем с приверженностью лечению возможна следующая схема назначения зидовудина 2 раза в сутки с фиксированной разовой дозой на протяжении 6 недель (9):

Срок гестации	Масса тела ребенка при рождении	Разовая доза
> 35 недель	≤ 2,5 кг	10 мг (1,0 мл)
	> 2,5 кг	15 мг (1,5 мл)

Продолжительность профилактического курса у ребенка: 6 недель.

Основные осложнения, возникающие при применении зидовудина: тошнота (наиболее частое осложнение), анемия, гранулоцитопения. Редкое, но наиболее тяжелое осложнение – лактоацидоз. Зидовудин не применяется совместно с фосфазидом и ставудином, так как эти препараты взаимно снижают эффективность.

ЛАМИВУДИН

антиретровирусный препарат из группы ингибиторов обратной транскриптазы, нуклеозидных аналогов.

Является предпочтительным препаратом при проведении АРВТ у беременных.

У взрослых применяется преимущественно в виде комбинированной формы Зидовудин/Ламивудин.

Формы выпуска: таблетки по 150 мг.

Обычный режим приема – по 150 мг 2 РС или 300 мг 1 РС (300 мг в сутки).

Возможные осложнения (развиваются редко): анемия, нейтропения, редко головная боль, диспепсия, бессонница, боли в животе. Очень редко: токсический гепатит, панкреатит, миопатия, нейропатия.

Особенности применения у женщин с коинфекцией ВИЧ/вирусный гепатит В. Ламивудин обладает активностью против ВГС, в связи с чем:

- не рекомендуется назначать его беременным, не нуждающимся в лечении ВИЧ-инфекции и ВГВ, т.к. после прекращения профилактического курса возможно обострение вирусного гепатита
- не рекомендуется отменять его во время беременности, а также после родов, если АРВТ назначена с целью лечения ВИЧ и ВГВ.

ЗИДОВУДИН/ЛАМИВУДИН

Комбинированный препарат, содержащий в одной таблетке 300 мг зидовудина и 150 мг ламивудина.

Обычный режим приема: по 1 таблетке 2 РС.

Альтернативные[5]	Атазанавир[6]	ATV 300 мг/RTV 100 мг x 1 PC
	Саквинавир (инвираза)[6]	SQV-TNV 1000 мг/RTV 100 мг x 2 PC
В особых случаях	Нелфинавир	1250 мг x 2 PC
Недостаточно данных	Индинавир[6]	IDV 800 мг/RTV 100 мг x 2 PC
	Дарунавир	-
	Фосамренавир	-
Ингибиторы слияния		
Недостаточно данных	Энфувиртид	-
Ингибиторы интегразы		
В особых случаях	Ралтегравир	400 мг x 2 PC
Комбинированные нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы		
Предпочтительные[7]	Зидовудин/ Ламивудин	300 мг зидовудина, 150 мг ламивудина По 1 таблетке x 2 PC
Альтернативные	Абакавир/ Ламивудин	600 мг абакавира, 300 мг ламивудина По 1 таблетке x 1 PC
В особых случаях	Абакавир/ Зидовудин/ Ламивудин	300 мг абакавира, 300 мг зидовудина, 150 мг ламивудина По 1 таблетке x 2 PC

[5] расположены в порядке приоритетности назначения
[6] назначается у беременных только вместе с ритонавиром
[7] назначается при недостаточном вирусологическом эффекте лечения и/или позднем начале АРВТ у беременной с высокой ВН (>100.000 коп/мл), показана эффективность и безопасность RAL в сочетании с двумя НИОТ и LPV/r

Эффективность и безопасность антиретровирусной терапии у беременных

Оценивается по динамике ВН, CD4-лимфоцитов, клинических проявлений. Показатель вирусной нагрузки является наиболее быстро реагирующим и значимым.

Исследование ВН проводится:

- при первичном обследовании беременной;
- перед началом АРВТ (если предыдущее обследование проведено более 4 недель назад);
- при проведении АРВТ - каждые 4 недели до снижения ВН ниже определяемого уровня, затем не реже 1 раза в 12 недель;
- ***настоятельно рекомендуется*** исследовать ВН на сроке беременности 34-36 недель для определения тактики ведения родов и выбора схемы профилактики у ребенка.

Исследование CD4-лимфоцитов проводится:

- при первичном обследовании беременной;
- перед началом АРВТ (если предыдущее обследование проведено более 4 недель назад);
- при проведении АРВТ – через 4 и 12 недель от начала лечения, затем не реже 1 раза в 12 недель.

Безопасность АРВТ

у беременных оценивается на общих основаниях в соответствии с Российскими рекомендациями и инструкциями по применению антиретровирусных препаратов (8, 9).

Замена схемы АРВТ

у беременных осуществляется на общих основаниях по результатам оценки эффективности и безопасности в соответствии с Российскими рекомендациями (25) с учетом особенностей выбора препаратов, наиболее безопасных для плода и беременной (см. таблицу 1 и приложение 1).

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Характеристика антиретровирусных препаратов, применяемых у беременных, рожениц и у детей ВИЧ-инфицированных матерей

АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЕ У БЕРЕМЕННЫХ И ДЕТЕЙ

ЗИДОВУДИН

Антиретровирусный препарат из группы ингибиторов обратной транскриптазы, нуклеозидных аналогов.

Является предпочтительным препаратом при проведении АРВТ у беременных и химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ в период родов и новорожденности.

У взрослых применяется преимущественно в виде комбинированной формы Зидовудин/Ламивудин.

Формы выпуска: таблетки по 300 мг, капсулы по 100 мг и 200 мг, раствор для приема внутрь с содержанием зидовудина 10 мг/мл, раствор для внутривенного введения (флаконы, содержащие 20 мл раствора – 0,01 г/мл, 0,2 г зидовудина во флаконе).

Обычный режим приема – по 300 мг 2 РС (600 мг в сутки).

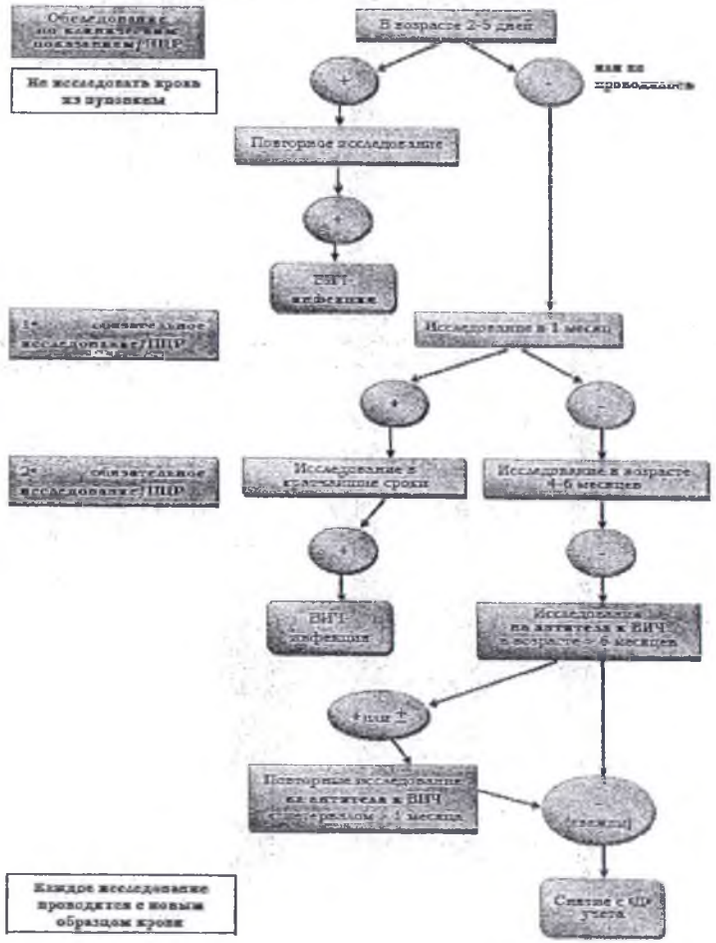
Внутривенная инфузия в родах:

- при родах через естественные родовые пути – из расчета 2 мг/кг в течение первого часа родовой деятельности, затем из расчета 1 мг/кг/час до пересечения пуповины
- при операции плановое кесарево сечение – расчет дозы как при естественных родах, введение препарата начинают за 3 часа до операции.

Детская доза зидовудина для проведения химиопрофилактики в течение 6 недель:

Срок гестации	*Разовая доза*		*Кол-во приемов в сутки*
	Пероральный раствор	*Раствор для внутривенного введения*	
≥ 35 недель	4 мг/кг	3 мг/кг	2
≥ 30 < 35 недель	*Первые 2 недели жизни:*		
	2 мг/кг	1,5 мг/кг	2
	Старше 2 недель:		
	3 мг/кг	2,3 мг/кг	2
< 30 недель	*Первые 4 недели жизни:*		
	2 мг/кг	1,5 мг/кг	2
	Старше 4 недель:		
	3 мг/кг	2,3 мг/кг	2

Алгоритм диагностики ВИЧ-инфекции методом ПЦР у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями и находящихся на искусственном вскармливании



Назначение АРВП в родах и способ родоразрешения

- В родах всем женщинам следует назначить внутривенно зидовудин, независимо от наличия и схемы АРВТ (см. приложение 1). Если в период беременности применялся ставудин, его следует отменить на время инфузии зидовудина.
- Применение невирапина в родах у женщин, получающих АРВТ, не рекомендуется.
- Применение невирапина в родах у женщин, не получавших АРВТ, также нецелесообразно. Высокий уровень формирования устойчивых штаммов ВИЧ после применения однократной дозы невирапина требует дополнительного назначения двух НИОТ (18, 19, 20), что приводит к усложнению схем АРВТ и не показало дополнительной эффективности.
- Плановое кесарево сечение (ПКС), проведенное по достижении 38 недель беременности при отсутствии признаков родовой деятельности, является самостоятельным методом, снижающим вероятность ПМР на ≈50% при ВН ≥50 копий РНК ВИЧ/мл плазмы независимо от схемы АРВТ. При ВН <50 коп/мл вероятность инфицирования ребенка составляет менее 1% независимо от способа родоразрешения (21). Показано, что при ВН перед родами <1.000 коп/мл ПКС несущественно влияет на ПМР, т.к. при таком уровне ВН вероятность инфицирования ребенка является очень низкой (менее 2%).

Показания к операции плановое кесарево сечение:

- ВН перед родами ≥1.000 коп/мл;
- ВН перед родами неизвестна;
- ***настоятельно рекомендуется проведение ПКС*** в тех случаях, когда АРВТ не проводилась во время беременности и/или невозможно применить антиретровирусные препараты в родах.

Выбор антиретровирусных препаратов у детей, рожденных матерями с ВИЧ-инфекцией

- *если у матери неопределяемый уровень вирусной нагрузки перед родами* (на сроке 34-36 недель), ребенку назначается раствор зидовудина перорально в течение 6 недель;
- *по эпидемиологическим показаниям* назначаются невирапин в виде суспензии для перорального применения однократно (т.е. 1 доза) сразу после рождения и зидовудин в виде раствора для приема внутрь с первых часов жизни (продолжать в течение 6 недель);

- *во все остальных случаях* ребенку назначается схема: раствор зидовудина перорально в течение 6 недель плюс невирапин трехкратно по схеме (в первые 48 часов жизни; через 48 часов после первой дозы; через 96 часов после второй дозы);
- если в процессе проведения профилактического курса зидовудином у ребенка выявлены 2 и более положительных результата обследования на нуклеиновые кислоты ВИЧ, можно отменить зидовудин и решить вопрос о назначении комбинированной АРВТ для лечения ВИЧ-инфекции.

Ребенок, не обследованный методом ПЦР, может быть снят с диспансерного учета по ВИЧ-инфекции в возрасте 18 месяцев и старше при одновременном наличии следующих условий:

- получен отрицательный результат исследования на антитела к ВИЧ методом ИФА;
- отсутствует выраженная гипогаммаглобулинемия на момент исследования крови на антитела к ВИЧ;
- отсутствуют клинические проявления ВИЧ-инфекции;
- ребенок не прикладывался к груди ВИЧ-инфицированной женщины в течение последних 12 месяцев.

Диагноз ВИЧ-инфекции подтверждается:

- по результатам определения нуклеиновых кислот ВИЧ – в возрасте до 18 месяцев
- по результатам определения антител к ВИЧ – в возрасте 18 месяцев и старше
- по клиническим проявлениям и данным эпидемиологического анамнеза – независимо от возраста (при отсутствии результатов лабораторного обследования).

Критерии подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями:

- получены два и больше положительных результата ПЦР

или/и

- получены положительные результаты обследования на антитела к ВИЧ (в возрасте 18 месяцев и старше)

или/и

- наличие у ребенка клинических проявлений ВИЧ-инфекции (СПИД-индикаторные заболевания), при этом установлено, что его мать ВИЧ-инфицирована.

ВИЧ-инфекция должна быть достоверно исключена у всех детей, не инфицированных ВИЧ, в возрасте не старше 6 месяцев (два отрицательных результата ПЦР – лабораторный критерий, свидетельствующий против диагноза «ВИЧ-инфекция»).

Диспансерное наблюдение ребенка по перинатальному контакту продолжается до исчезновения у него материнских антител.

Алгоритм ранней диагностики ВИЧ-инфекции у детей с перинатальным контактом, находящихся на искусственном вскармливании с рождения, представлен ниже.

Снятие с диспансерного учета детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, при использовании методов молекулярной диагностики проводится в возрасте 6 месяцев и старше при одновременном наличии следующих условий:

- получены два и больше отрицательных результата исследования ДНК ВИЧ или РНК ВИЧ методом ПЦР, одно из которых выполнено в возрасте 1 месяц и старше, и одно – в возрасте 4 месяца и старше;
- получены два и больше отрицательных результата исследования на антитела к ВИЧ методом ИФА;
- отсутствует выраженная гипогаммаглобулинемия[21] на момент исследования крови на антитела к ВИЧ;
- отсутствуют клинические проявления ВИЧ-инфекции;
- ребенок не прикладывался к груди ВИЧ-инфицированной женщины.

[21] Уровень сывороточных гамма - глобулинов снижен на два и более стандартных отклонения или содержание в сыворотке IgG < 500 мг/дл, IgM < 40 мг/дл.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ У МАТЕРЕЙ И ДЕТЕЙ

Тактика назначения антиретровирусных препаратов беременной и ребенку, а также выбор профилактической схемы зависят от многих факторов (стадии ВИЧ-инфекции, показателей CD4-лимфоцитов, ВН, сроков поступления беременной под наблюдение, сопутствующих заболеваний и состояний, характера вскармливания ребенка и других) и представлены ниже в клинических ситуациях, а также суммированы в таблице 2.

Перечень и схема мероприятий, направленных на профилактику передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку, представлены в приложении 3 и суммированы в приложении 4.

1. Женщины, нуждающиеся в антиретровирусной терапии и не исключающие возможность беременности

- рекомендуется АРВТ в соответствии с Российскими рекомендациями (25);
- не рекомендуется назначать эфавиренз, невирапин при CD4>250 кл/мкл, комбинацию диданозин + ставудин;
- при наступлении беременности действовать в соответствии с рекомендациями, приведенными ниже.

2. Получающие антиретровирусную терапию ВИЧ-инфицированные женщины, у которых наступила беременность

Рекомендуется:

Женщина

- продолжить прежнюю схему АРВТ, если она безопасна и эффективна;
- если женщина не получала зидовудин, по возможности включить его в состав схемы вместо одного из НИОТ (при отсутствии противопоказаний и с учетом сопутствующих заболеваний и состояний);
- рекомендуется продолжать прием антиретровирусных препаратов в течение первого триместра даже если клинический, вирусологический и иммунологический эффекты АРВТ уже достигнуты;
- по решению беременной возможна отмена АРВТ на период до 13 недель гестации при достижении клинической, вирусологической и иммунологической эффективности (ВН ниже уровня определения; CD4 более 350 или 500 кл/мкл в зависимости от стадии и фазы; стадия 3 или фаза ремиссии);

- если женщина получала комбинацию диданозин + ставудин, заменить оба препарата или один из них на НИОТ из группы предпочтительных, а при невозможности – альтернативных (табл.1, приложение 1)
- если женщина получала эфавиренз, заменить его на более безопасный препарат из группы ННИОТ или ИП:
  - если назначают невирапин, следует давать его сразу в терапевтической дозе 200 мг 2 раза в сутки, что связано со сниженной эффективностью АРВТ при назначении половинной дозы в течение 2-х недель (28);
  - наиболее оптимальным в этой ситуации следует считать назначение схемы с ИП;
  - при отсутствии альтернатив применение эфавиренза возможно после окончания первого триместра беременности;
- по решению беременной возможно заменить препараты, безопасность и фармакокинетика которых недостаточно изучены у беременных, на препараты из группы предпочтительных или (при наличии противопоказаний к их применению) – альтернативных;
- при отсутствии альтернатив – продолжить текущую схему АРВТ;
- продолжать АРВТ в период беременности, родов и после родов;
- назначить в течение периода родов зидовудин внутривенно (инфузию рекомендуется начать за 3 часа до операции ПКС или при начале родовой деятельности и закончить после пересечения пуповины);
- при применении в период беременности ставудина его отменяют на время инфузии зидовудина, затем возобновляют прием;
- при ВН перед родами ≥1.000 коп/мл, или если она неизвестна, провести родоразрешение путем операции ПКС.

Ребенок

- искусственное вскармливание с рождения и не прикладывать к материнской груди;
- если ВН у матери на 34-36 неделе ниже уровня определения: через 8 – 12 часов после рождения начать давать зидовудин в виде раствора для приема внутрь, продолжать в течение 6 недель;
- если ВН у матери на 34-36 неделе выше уровня определения или неизвестна: см. клиническую ситуацию 6.

ДИАГНОСТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ КОНТАКТОМ

Особенности диагностики ВИЧ-инфекции у детей с перинатальным контактом обусловлены трансплацентарным пассажем материнских ВИЧ-специфических антител, обнаруживаемых в возрасте до 18 месяцев жизни. В связи с этим для ранней диагностики используют методы молекулярной диагностики (полимеразная цепная реакция – ПЦР), с помощью которых выявляются нуклеиновые кислоты ВИЧ – ДНК (обнаружение провирусной ДНК ВИЧ в лимфоцитах периферической крови) и РНК (подсчет количества копий РНК ВИЧ в плазме). Диагностика ВИЧ-инфекции у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями и достигших возраста 18 месяцев, осуществляется так же, как у взрослых.

Особенностями метода обратно-транскриптазной ПЦР являются высокие чувствительность и специфичность (выше 98%), что позволяет выявлять очень незначительные количества генетического материала ВИЧ спустя 10 – 14 дней после заражения, а также на фоне антиретровирусной терапии.

У детей, инфицированных ВИЧ антенатально, нуклеиновые кислоты ВИЧ выявляются в первые дни после рождения. В большинстве случаев дети инфицируются интранатально, и нуклеиновые кислоты ВИЧ обнаруживают, начиная с 10-14-дневного возраста, а к возрасту 1 месяц - у 98% инфицированных детей.

Все дети ВИЧ-инфицированных матерей должны быть обследованы методом ПЦР минимум двукратно:

- на втором месяце жизни, а затем, в зависимости от полученного результата, либо в ближайшее время (при первом положительном результате), либо в возрасте 4-6 месяцев (при первом отрицательном результате)
- если у ребенка ВИЧ-инфицированной матери с рождения выявляются клинические признаки внутриутробной инфекции, рекомендуется провести ПЦР-исследование как можно раньше (в первые дни жизни)
- если ребенок получает профилактический курс АРВТ по эпидемиологическим показаниям, рекомендуется провести ПЦР-исследование в возрасте 14 дней (для решения вопроса о целесообразности его дальнейшего проведения).

ВИЧ-инфекция должна быть выявлена у всех детей, инфицированных перинатально, в возрасте младше 2-3 месяцев (два положительных результата ПЦР являются лабораторным критерием, достоверно подтверждающим ВИЧ-инфекцию).

Противопоказано:

- назначение рибавирина.

Наличие ВГС у ВИЧ-инфицированной беременной не является дополнительным показанием к операции плановое кесарево сечение.

Беременные с анемией

Рекомендуется:

- при анемии легкой (уровень гемоглобина 120 - 90 г/л) и средней (уровень гемоглобина в пределах 90 - 70 г/л) степени тяжести вместо зидовудина назначить фосфазид
- при тяжелой анемии (уровень гемоглобина < 70 г/л) вместо зидовудина и фосфазида назначить абакавир или ставудин, а при их непереносимости – тенофовир (избегать назначения этого препарата у беременных с коинфекцией ВИЧ/ВГВ, не нуждающихся в лечении ВИЧ и ВГВ).

3. Беременные, имеющие показания к назначению антиретровирусной терапии для лечения ВИЧ-инфекции

Рекомендуется:

Женщина

- начать лечение ВИЧ-инфекции при наличии показаний;
- независимо от срока гестации начать АРВТ в режиме высокоактивной антиретровирусной терапии (2 НИОТ + 1 ННИОТ или 2 НИОТ + 1 ИП);
- назначить препараты из группы предпочтительных, а при противопоказаниях к их использованию – из группы альтернативных антиретровирусных препаратов;
- включить в состав схемы зидовудин (при отсутствии противопоказаний);
- продолжать АРВТ в период беременности, родов и после родов;
- назначить в течение периода родов зидовудин внутривенно (инфузию рекомендуется начать за 3 часа до операции ПКС или при начале родовой деятельности и закончить после пересечения пуповины);
- при применении в период беременности ставудина его отменяют на время инфузии зидовудина, затем возобновляют прием;
- при ВН перед родами ≥1.000 коп/мл, или если она неизвестна, провести родоразрешение путем операции ПКС.

Ребенок

- искусственное вскармливание с рождения и не прикладывать к материнской груди;
- если ВН у матери на 34-36 неделе ниже уровня определения: через 8 – 12 часов после рождения начать давать зидовудин в виде раствора для приема внутрь, продолжать в течение 6 недель;
- если ВН у матери на 34-36 неделе выше уровня определения или неизвестна: см. клиническую ситуацию 6.

Не рекомендуется назначать беременной:

- эфавиренз (потенциальная тератогенность);
- комбинацию диданозин + ставудин (потенциально высокая токсичность);
- невирапин при CD4>250 кл/мкл (потенциальная реакция гиперчувствительности с поражением печени).

4. Беременные, не имеющие показаний к назначению антиретровирусной терапии для лечения ВИЧ-инфекции

Рекомендуется:

Женщина

- назначить высокоактивную АРВТ (2 НИОТ + 1 ИП или 2 НИОТ + 1 ННИОТ);
- начать прием антиретровирусных препаратов как можно раньше по окончании первого триместра беременности;
- при выявлении ВИЧ-инфекции в стадии первичных проявлений (стадии 2А и 2Б), а также при ВН ≥ 100.000 коп/мл начать АРВТ независимо от срока гестации; после родов продолжить прием антиретровирусных препаратов до обследования и решения вопроса о необходимости дальнейшего проведения АРВТ;
- включить в состав схемы зидовудин (при отсутствии противопоказаний);
- продолжать АРВТ в течение всего периода беременности и родов. В дальнейшем, если женщина приняла решение не продолжать АРВТ, прекратить прием всех АРВП одновременно, если в схеме отсутствовал ННИОТ;
- если женщина приняла решение не продолжать АРВТ после родов, но получала ННИОТ во время беременности, после его отмены продолжить прием двух НИОТ в течение 14 дней;
- при ВН перед родами ≥1.000 коп/мл, или если она неизвестна, провести родоразрешение путем операции ПКС;
- назначить в течение периода родов зидовудин внутривенно (инфузию рекомендуется начать за 3 часа до операции ПКС или при начале родовой деятельности и закончить после пересечения пуповины);
- при применении в период беременности ставудина его прием прекращают перед началом инфузии зидовудина;
- если женщина приняла решение о грудном вскармливании, провести консультирование по вопросам наиболее безопасного грудного вскармливания и продолжить АРВТ до полного прекращения кормления грудью плюс еще 7 дней.

Ребенок

- *если у беременной нет показаний для АРВТ с целью лечения ВИЧ-инфекции, а также нет показаний для лечения ВГВ:*
  - *начать профилактический курс АРВТ как можно раньше после окончания первого триместра беременности*
  - *по возможности не включать в схему тенофовир и ламивудин*
  - *продолжать терапию в течение беременности и родов, после чего отменить*
- *перед назначением АРВТ провести консультирование по вопросам возможных проявлений гепатотоксичности антиретровирусных препаратов; проводить оценку уровня печеночных трансаминаз через две недели от начала АРВТ, затем не реже 1 раза в месяц*
- *вакцинировать детей против ВГВ четырехкратно по схеме: 1) в первый день жизни, 2) в возрасте 1 месяц, 3) в возрасте 2 месяца, 4) в возрасте 12 месяцев*[20].

Не рекомендуется:

- проводить специфическое лечение ВГВ у беременных с использованием интерферона альфа и пегилированного интерферона альфа.

Наличие ВГВ у ВИЧ-инфицированной беременной не является дополнительным показанием к операции плановое кесарево сечение.

Беременные с хроническим вирусным гепатитом С

Рекомендуется:

- *обследовать на вирусный гепатит С (ВГС) всех ВИЧ-инфицированных беременных*
- *назначать АРВТ ВИЧ-инфицированным беременным с ВГС на тех же основаниях, что и беременным с ВИЧ-инфекцией без ВГС*
- *перед назначением АРВТ провести консультирование по вопросам возможных проявлений гепатотоксичности антиретровирусных препаратов; проводить оценку уровня печеночных трансаминаз через две недели от начала АРВТ, затем не реже 1 раза в месяц.*

Не рекомендуется:

- проводить специфическое лечение ВГС у беременных с использованием интерферона альфа и пегилированного интерферона альфа.

[20] Приказ МЗ и СР РФ № 51н от 31 января 2011. Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям

- при CD4 < 250 кл/мкл
- эта схема может быть назначена при отсутствии альтернатив; необходимо проводить тщательный мониторинг эффективности АРВТ (исследование ВН). Эксперты США и Европы не рекомендуют назначать совместно рифампицин и невирапин в связи с существенным снижением содержания невирапина (11, 33)

- 2 НИОТ + эфавиренз:
  - при отсутствии альтернатив по завершении первого триместра беременности.

Указанные выше антиретровирусные препараты при их совместном применении с рифабутином или рифампицином назначают в стандартных дозах, применяемых у беременных (см. таблицу 1, приложение 1).

БЕРЕМЕННЫЕ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В (В+D)

РЕКОМЕНДУЕТСЯ (25, 34):

- *обследовать на вирусный гепатит В (ВГВ) всех ВИЧ-инфицированных беременных*
- *руководствоваться российскими рекомендациями по ведению больных, коинфицированных ВИЧ и вирусом гепатита В (В+D) (25)*
- *руководствоваться общими принципами назначения АРВТ у беременных*
- *если беременность наступила у женщины, получающей АРВТ:*
  - *не рекомендуется отменять на всем протяжении беременности (включая первый триместр), а также после родов комбинацию тенофовир плюс ламивудин (это может привести к обострению вирусного гепатита)*
  - *если в состав схемы входил тенофовир или ламивудин, его прием следует продолжить в течение всей беременности и после родов, а второй НИОТ рекомендуется заменить на зидовудин*
- *если беременная нуждается в АРВТ для лечения ВИЧ-инфекции, и/или есть показания для лечения ВГВ:*
  - *назначить схему тенофовир плюс ламивудин (обладают активностью в отношении вируса гепатита В) плюс лопинавир/ритонавир (при невозможности – альтернативные ИП)*
  - *начать АРВТ независимо от срока гестации*
  - *продолжать терапию на протяжении беременности, в родах и после родов*

- искусственное вскармливание с рождения и не прикладывать к материнской груди;
- если ВН у матери на 34-36 неделе ниже уровня определения: через 8 – 12 часов после рождения начать давать зидовудин в виде раствора для приема внутрь, продолжать в течение 6 недель;
- если ВН у матери на 34-36 неделе выше уровня определения или неизвестна: см. клиническую ситуацию 6.

НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ НАЗНАЧАТЬ БЕРЕМЕННОЙ:

- эфавиренз (потенциальная тератогенность);
- комбинацию диданозин + ставудин (потенциально высокая токсичность);
- невирапин при CD4>250 кл/мкл (потенциальная реакция гиперчувствительности с поражением печени).

5. БЕРЕМЕННЫЕ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, ПОСТУПИВШИЕ ПОД НАБЛЮДЕНИЕ НА СРОКЕ 28 НЕДЕЛЬ И БОЛЕЕ

РЕКОМЕНДУЕТСЯ:

Женщина

- начать АРВТ:
  - независимо от срока гестации (даже если до родов остается несколько дней);
  - не дожидаясь получения результатов исследования CD4 и ВН (кровь для проведения этих исследований рекомендуется забрать до начала приема препаратов, чтобы в дальнейшем использовать результаты для оценки эффективности терапии и решения вопроса о ее продлении или прекращении после родов);
- назначить предпочтительную схему АРВТ: зидовудин плюс ламивудин плюс лопинавир/ритонавир;
- продолжать АРВТ в течение беременности и родов;
- назначить в течение периода родов зидовудин внутривенно (инфузию рекомендуется начать за 3 часа до операции ПКС или при начале родовой деятельности и закончить после пересечения пуповины);
- настоятельно рекомендуется провести родоразрешение путем операции ПКС, если при ВН перед родами ≥1.000 коп/мл, или она неизвестна;
- при отсутствии показаний к АРВТ с целью лечения ВИЧ-инфекции возможно прекратить прием препаратов после родов по решению женщины;

- при наличии показаний к лечению ВИЧ-инфекции – продолжить после родов прием схемы, начатой во время беременности;
- если женщина на успела пройти полное клинико-лабораторное (в т.ч. иммунологическое и вирусологическое) обследование во время беременности, после родов в кратчайшие сроки провести его для решения вопроса о необходимости продолжения АРВТ.

Ребенок

- искусственное вскармливание с рождения и не прикладывать к материнской груди;
- если ВН у матери на 34-36 неделе ниже уровня определения: через 8 – 12 часов после рождения начать давать зидовудин в виде раствора для приема внутрь; продолжать в течение 6 недель;
- если ВН у матери на 34-36 неделе выше уровня определения или неизвестна: см. клиническую ситуацию 6.

НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ НАЗНАЧАТЬ БЕРЕМЕННОЙ:

- эфавиренз (потенциальная тератогенность)
- комбинацию диданозин + ставудин (потенциально высокая токсичность)
- невирапин при CD4>250 кл/мкл или если количество CD4 неизвестно (потенциальная реакция гиперчувствительности с поражением печени).

6. ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫЕ ЖЕНЩИНЫ, НЕ ПОЛУЧАВШИЕ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Эта клиническая ситуация возникает в случаях, когда ВИЧ-инфекция выявлена непосредственно перед родами или в родах, включая положительный результат экспресс-теста, или если ВИЧ-инфицированная беременная не обращалась в женскую консультацию, или если АРВТ не проводилась по каким-либо причинам.

РЕКОМЕНДУЕТСЯ:

Женщина

- при поступлении в учреждение родовспоможения без признаков родовой деятельности провести ПКС;
- при поступлении в учреждение родовспоможения с признаками родовой деятельности: щадящее ведение родов, избегание инвазивных и травматичных для матери и плода процедур, возможное сокращение безводного периода до 6 часов;

- лопинавир/ритонавир, атазанавир/ритонавир, нелфинавир, индинавир/ритонавир повышают концентрацию рифабутина в 2 - 3 раза
- все НИОТ и невирапин не оказывают существенного влияния на метаболизм рифабутина.

При назначении рифабутина рекомендуются следующие схемы АРВТ у беременных:

- схема 2 НИОТ плюс лопинавир/ритонавир (или атазанавир/ритонавир или саквинавир/ритонавир): суточную дозу рифабутина уменьшают до 150 мг в сутки - через день или 3 раза в неделю
- схема 2 НИОТ плюс невирапин: рифабутин назначается в стандартной дозе 300 мг в сутки – ежедневно или 3 раза в неделю
- схема 3 НИОТ (абакавир + ламивудин + зидовудин): рифабутин назначается в стандартной дозе 300 мг в сутки – ежедневно или 3 раза в неделю; показания к применению схемы:
  - беременные, не получающие АРВТ: ВН < 100 000 коп/мл (11, 25)
  - беременные, получающие АРВТ: достигнута вирусологическая эффективность, т.е. ВН ниже уровня определения
- схема 2 НИОТ плюс с эфавиренз: рифабутин назначают в дозе 450 мг в сутки ежедневно или 600 мг в сутки 3 раза в неделю; АРВТ назначают по окончании первого триместра беременности.

Использование рифампицина в сочетании с антиретровирусными препаратами

Рифампицин является мощным индуктором системы цитохрома Р450, он значительно ускоряет метаболизм антиретровирусных препаратов – ИП и ННИОТ: концентрация ингибиторов протеазы может снижаться более чем на 75%, невирапина – на 20–58%, эфавиренза – на 25%; совместное применение рифампицина с ИП не рекомендуется, с невирапином – не рекомендуется большинством экспертов.

Если в схеме противотуберкулезной терапии необходимо применять рифампицин, рекомендуется назначение следующих схем АРВТ у беременных:

- абакавир + зидовудин + ламивудин:
  - беременные, не получающие АРВТ: при ВН < 100 000 коп/мл (11, 25)
  - беременные, получающие АРВТ: если достигнута вирусологическая эффективность, т.е. ВН ниже уровня определения
- 2 НИОТ + невирапин: