

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Утверждаю

Первый заместитель Министра

_____ Р.А. Часнойть

_____ 2008 г.

Регистрационный № 065а-0608

**ОКАЗАНИЕ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫМ
БЕРЕМЕННЫМ ЖЕНЩИНАМ И ДЕТЯМ, РОЖДЕННЫМ ОТ
ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ МАТЕРЕЙ
(инструкция по применению)**

УЧРЕЖДЕНИЯ – РАЗРАБОТЧИКИ:

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

АВТОРЫ:

доктор медицинских наук, профессор Ключарева А.А.,

кандидат медицинских наук, доцент Шилова С.Д.,

кандидат медицинских наук, доцент Астапов А.А.,

кандидат медицинских наук, доцент Германенко И.Г.,

ассистент Петрович И.В.,

кандидат медицинских наук Голобородько Н.В.,

кандидат медицинских наук Оскирко А.Н.

Минск 2008

Инструкция разработана и предназначена для использования в лечебно-профилактических учреждениях инфекционистами, терапевтами, акушерами-гинекологами, неонатологами, педиатрами.

Перечень необходимого оборудования и препаратов: оборудование и расходные материалы для выполнения следующих исследований:

- иммуноферментный анализ для определения антител к ВИЧ;
- полимеразно-цепная реакция для качественного и количественного определения ВИЧ;
- проточная цитофлуориметрия для определения количества CD4 и CD8 лимфоцитов;
- биохимический анализ крови;
- общий анализ крови;
- антиретровирусные препараты.

Показания к применению: ВИЧ-инфекция у беременных

Противопоказания к применению: нет.

Сокращения

АРВ антиретровирусная

АРТ антиретровирусная терапия

ВГС вирусный гепатит С

ВИЧ вирус иммунодефицита человека

ВН вирусная нагрузка

ДСП для служебного пользования

ИППП инфекции, передающиеся половым путем

ИФА иммуноферментный анализ

ИП ингибиторы протеазы

ННИОТ ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

ПКС плановое кесарево сечение

ППМР профилактика передачи ВИЧ от матери к ребенку

ПЦР полимеразная цепная реакция

ТБ туберкулез

CD4 Т-хелперы

СПИД синдром приобретенного иммунодефицита

ТЕХНОЛОГИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ:

Естественный риск перинатального инфицирования ВИЧ составляет 21–40%. При этом на внутриутробное инфицирование приходится 20-25%, во время родов – 75%, при грудном вскармливании – 15-20%. Таким образом, максимальный риск инфицирования новорожденного – в родах. К важнейшим материнским факторам, обуславливающим перинатальную трансмиссию относятся: вирусная нагрузка (ВН) у матери $> 10\ 000$ копий РНК ВИЧ в 1 мл крови (ВИЧ-инфицированная беременная находится в острой или манифестной (пре-СПИД, СПИД) стадии заболевания); количество лимфоцитов CD4 < 200 клеток в мкл.

I. Оказание медицинской помощи ВИЧ-инфицированным беременным

Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку (ППМР) осуществляется с использованием следующих методов:

Первичная профилактика ВИЧ-инфекции.

Антиретровирусная (АРВ) химиопрофилактика (или лечение) беременной женщины и новорожденного.

Перевод новорожденного на искусственное вскармливание сразу после родов.

Проведение максимально безопасного родоразрешения.

1.1. Обследование беременных на ВИЧ (антитела к ВИЧ методом ИФА, определение вирусной нагрузки методом ПЦР).

Тестирование беременных женщин на ВИЧ является добровольным и должно сопровождаться дотестовым и послетестовым консультированием. Во время наблюдения в женской консультации всем беременным

предлагается двукратное тестирование в I (при постановке на учет) и III (32-34 недели) триместрах беременности.

1.2. Порядок наблюдения за беременной с ВИЧ-инфекцией

При положительном результате тестирования на ВИЧ первичный клинический осмотр беременной с целью установления стадии заболевания и определения дальнейшей тактики ведения проводится акушером-гинекологом женской консультации и врачом-инфекционистом по месту жительства или по месту пребывания (по показаниям осуществляется консультация врачом-инфекционистом областного консультативно-диспансерного кабинета), в г.Минске консультативно-диспансерного кабинета городской инфекционной клинической больницы.

В дальнейшем ВИЧ-инфицированная беременная женщина наблюдается врачом акушером-гинекологом женской консультации по месту жительства или пребывания, а также врачом-инфекционистом.

Для определения тактики медикаментозной ППМР у ВИЧ-инфицированной беременной женщины проводится ее обследование с определением уровня CD4- лимфоцитов и вирусной нагрузки непосредственно после постановки диагноза ВИЧ-инфекции, желательно до срока 26 недель гестации.

Для определения тактики родоразрешения у ВИЧ-инфицированных беременных в 32-34 недели необходимо определить вирусную нагрузку методом количественной ПЦР.

В обменной карте ВИЧ-инфицированной беременной женщины в графе «Сопутствующие заболевания» указывается диагноз «ВИЧ-инфекция», с уточнением стадии заболевания. В обменной карте представляется информация об антиретровирусном лечении или профилактике, если они проводились: сроки начала, препараты, дозы, переносимость. Если не проводилась АРВ-профилактика, то почему. В обменной

карте следует также отразить рекомендации по проведению медикаментозной профилактики в родах. Препараты для медикаментозной профилактики в родах выдаются беременной на руки.

Госпитализация ВИЧ-инфицированных беременных женщин осуществляется в наблюдательные отделения территориальных родильных домов. Необходимо отметить в истории родов тактику использованной медикаментозной профилактики.

Информация о ВИЧ-статусе беременной и новорожденного может быть передана медицинским работникам, участвующим в наблюдении беременной и новорожденного, при условии соблюдения конфиденциальности.

Алгоритм обследования беременных на ВИЧ

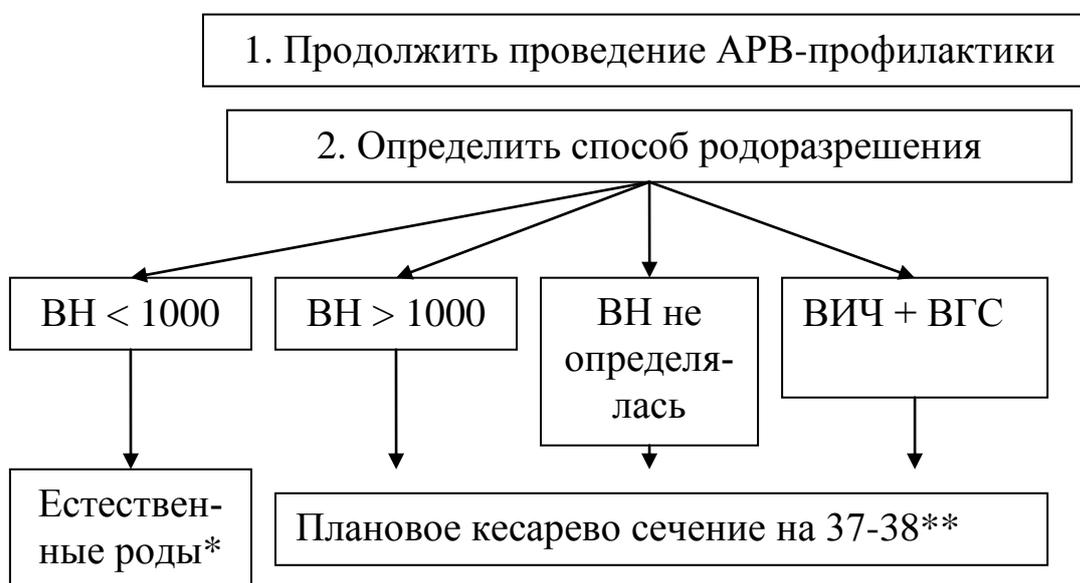


Алгоритм наблюдения за беременной с ВИЧ-инфекцией



¹ Возможные клинические сценарии см. в приложении 1

Тактика ППМР в родах



*При естественных родах у ВИЧ-инфицированных беременных должна проводиться вагинальная дезинфекция 2% хлоргексидином; следует избегать инвазивных акушерских вмешательств, в частности мони-

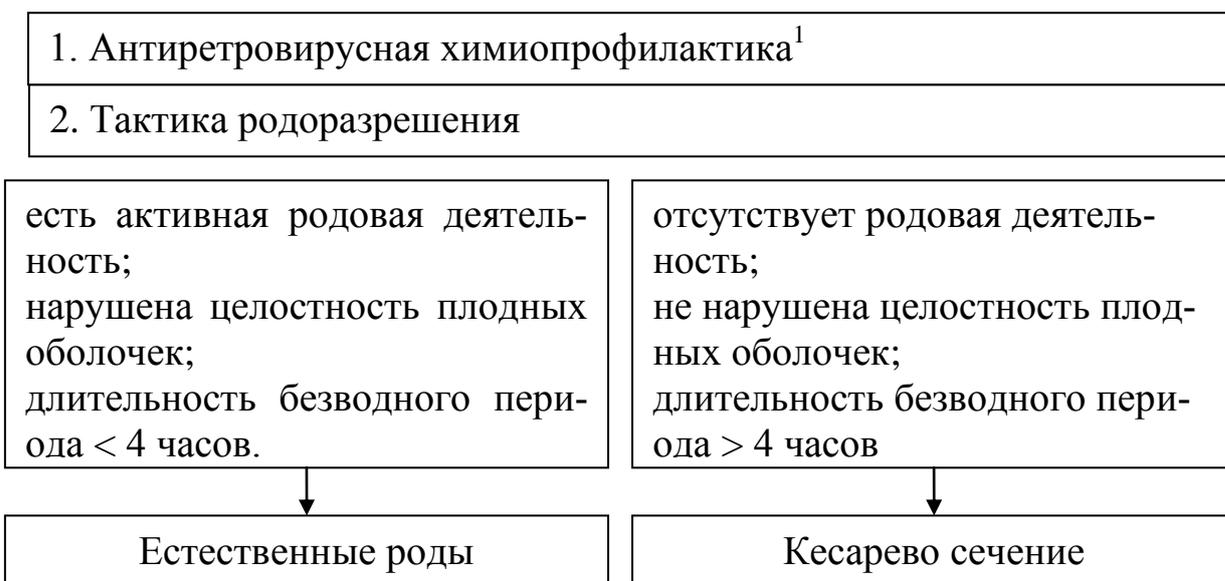
торинга с наложением электродов на кожу головки, амниотомии, наложения акушерских щипцов или вакуум-экстрактора и эпизиотомии. Эпизиотомию следует проводить только по строгим акушерским показаниям.

Новорожденного следует тщательно вымыть.

**Плановое кесарево сечение ВИЧ-инфицированным проводится с использованием классических оперативных пособий, применяющихся в родовспомогательном учреждении.

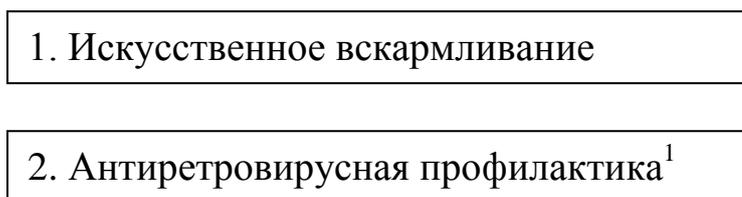
У беременных, поступивших на роды без обследования на ВИЧ, без обменной карты, с асоциальным статусом, а также у беременных с одним обследованием ИФА на ВИЧ в 1-м триместре беременности – должна проводиться, экспресс-диагностика ВИЧ-инфекции в роддомах. При положительном результате обследования после родов женщина обследуется в полном объеме (определение анти-ВИЧ методом ИФА, иммуноблоттинга) для окончательного подтверждения диагноза.

Тактика ППМР в родах для ВИЧ-инфицированных беременных, которые впервые обращаются за помощью к моменту родов или диагноз установлен в родах, тактика родоразрешения определяется акушерской ситуацией



¹ Возможные клинические сценарии см.в приложении 1

2. Тактика ППМР у новорожденных



¹ Схема АРВ профилактики определяется клинической ситуацией и медикаментозной профилактикой у беременной и в родах. Возможные клинические сценарии см.в приложении 1.

Особенности проведения АРВ-химиопрофилактики у новорожденных

а) после выписки из родильного дома ребенок продолжает принимать антиретровирусный препарат под наблюдением педиатра медицинского и/или социального учреждения, в котором находится и/или наблюдается ребенок.

б) зидовудин (ретровир) в сиропе дается ребенку в течение первых 4 недель жизни из расчета 4 мг/кг внутрь 2 раза в сутки (недоношенным

новорожденным назначается в дозе 1,5 мг/кг внутривенно или 2,0 мг/кг внутрь) за 30 минут до еды или с приемом молочной смеси.

в) перерасчет дозы препаратов производится врачом-педиатром при изменении массы тела ребенка на 10% и более (максимальная доза 600 мг/сут в два приема).

г) не допускается пропусков в приеме препаратов

д) сироп ретровира хранится в заводской упаковке при температуре 15-25 °С. Нельзя переливать раствор в другую тару. Длительность хранения в открытом виде – до двух месяцев (по прилагаемой инструкции).

е) если ребенок обильно срыгнул принятую дозу препарата, и прошло менее 2 часов с момента приема – то следует повторно дать такую же дозу. Если прошло более 2 часов с момента приема – то следует в положенное время принять следующую стандартную дозу.

При развитии частой рвоты или поноса у ребенка на фоне приема зидовудина возможно назначение симптоматических средств.

ж) матери ребенка или лицу, осуществляющему уход, необходимо дать рекомендации, как хранить препарат, как его дозировать, как давать его ребенку.

При выписке новорожденного (переводе в детскую больницу) в обменной карте производится запись «ВИЧ-экспонированный». Обменная карта направляется главному врачу детской поликлиники (детской больницы) под грифом «ДСП». В обменной карте указывается, какая медикаментозная профилактика проводилась новорожденному и неонатологом (при необходимости инфекционистом) даются рекомендации по медикаментозной профилактике (препараты, дозы, длительность) и дальнейшему диспансерному наблюдению.

3. Ведение женщин в послеродовом периоде

До выписки из роддома необходимо провести консультирование по методам вскармливания ребенка и контрацепции у всех ВИЧ-инфицированных женщин.

4. Вакцинация детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей

Вакцинация ВИЧ-экспонированных детей и ВИЧ-инфицированных детей без выраженных признаков иммунодефицита (клинические стадии 1-2 по классификации ВОЗ 2006 г. и незначительный или умеренный иммунодефицит, CD4 >15%) проводится в соответствии с национальным календарем профилактических прививок согласно приказа МЗ РБ №913 от 5 декабря 2006 г. «О совершенствовании организации проведения профилактических прививок» с учетом следующего:

1) при наличии клинических проявлений острых инфекций вакцинация проводится в период ремиссии, длящейся не менее 1 месяца;

2) ограничено использование живых вакцин: вакцинация детей против туберкулеза проводится вакциной БЦЖ-М; вакцинация против полиомиелита детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, а также других детей, проживающих с ними в тесном контакте, проводится инактивированной полиомиелитной вакциной (ИПВ), но не живой оральной полиомиелитной вакциной (ОПВ).

Основным методом иммунопрофилактики у ВИЧ-инфицированных детей с выраженным или тяжелым иммунодефицитом является назначение внутривенного иммуноглобулина.

5. Профилактика пневмоцистной пневмонии

Профилактика пневмоцистной пневмонии (ПЦП) у детей, рожден-

ных от ВИЧ-инфицированных матерей является обязательной. Профилактика проводится триметоприм/сульфаметоксазолом.

Проведение профилактики у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей следует начинать с момента отмены медикаментозной АРВ профилактики или, если по каким-либо причинам новорожденному не проводится медикаментозная АРВ профилактика, – с 5-х суток жизни.

Схема: триметоприм/сульфаметоксазол 5 мг/кг/сутки (по триметоприму) внутрь в 2 приема ежедневно.

Профилактика ПЦП у ВИЧ-экспонированных детей прекращается в возрасте 6 месяцев при условии отсутствия клинических признаков начального иммунодефицита (нормальное физическое и психомоторное развитие, отсутствие лимфаденопатии, спленомегалии, гематологических проявлений и клинической симптоматики поражения барьерных органов – частых рецидивирующих инфекций дыхательного тракта и кожи). ВИЧ-экспонированным детям в возрасте 6-12 месяцев рекомендуется назначение триметоприм/сульфаметоксазола при каждом эпизоде респираторной инфекции на время ее острых проявлений.

Варианты клинических ситуаций

для проведения профилактики передачи ВИЧ-инфекции от беременной женщины к ребенку

№ пп	Клиническая ситуация	Схема профилактики		Способ родоразрешения	Примечания
		беременная	ребенок		
1	2	3	4	5	6
1.	ВИЧ-инфицированные беременные, которые по состоянию здоровья пока не нуждаются в АРТ (CD4 > 350/мкл)	1.1. При ВН < 10 тыс. копий/мл с 28 нед. (при более поздней диагностике ВИЧ-инфекции возможно назначение с 29-36 нед.): зидовудин по 300 мг 2 раза в сутки внутрь до родов и в родах ⁸ . После родов препарат отменяется.	Зидовудин ¹ (сироп) по 4 мг/кг х 2 раза в сутки в течение 7 дней (начать в первые 6-12 ч. после рождения) ⁶	При ВН < 1000 копий/мл на 34-36 нед. ждать самопроизвольных родов, но без инвазивных акушерских вмешательств ³ . Если ВН > 1000 копий/мл, проводить ПКС на 37-38 нед.	Независимо от схемы медикаментозной профилактики ребенок сразу переводится на искусственное вскармливание.

		<p>1.2. При ВН > 10 тыс. копий/мл (невозможности определить ВН)⁷ или женщина ранее получала зидовудин, с 28 нед.: зидовудин² по 300 мг + ламивудин по 150 мг 2 раза в сутки внутрь + ингибитор протеазы (нелфинавир, лопинавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир) или невирапин⁴ до родов и в родах⁸. После родов одновременно отменяются все препараты.</p>		<p>Если нет возможности определить ВН, проводить ПКС на 37-38 нед.</p>	
--	--	---	--	--	--

2.	ВИЧ-инфицированные беременные, которые по состоянию здоровья нуждаются или могут нуждаться в АРТ	<p>2.1. При CD4 200-350/мкл в любом гестационном возрасте назначить зидовудин² по 300 мг + ламивудин по 150 мг + ингибитор протеазы (нелфинавир, лопинавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир) или невирапин⁴ внутрь и продолжить лечение после родов.</p> <p>2.2. При CD4 < 250/мкл зидовудин² по 300 мг + ламивудин по 150 мг + невирапин⁴ по 200 мг x 2 раза в сутки внутрь. По-</p>	Зидовудин ¹ (сироп) по 4 мг/кг x 2 раза в сутки в течение 7 дней (начать в первые 6-12 ч. после рождения) ⁶	<p>При ВН < 1000 копий/мл на 34-36 нед. ждать самопроизвольных родов³.</p> <p>Если ВН > 1000 копий/мл, проводить ПКС на 37-38 нед.</p> <p>Если нет возможности определить ВН, ПКС на 37-38 нед.</p>	Независимо от схемы медикаментозной профилактики ребенок сразу переводится на искусственное вскармливание.
----	--	---	---	--	--

		сле родов продолжить прием по той же схеме.			
3.	ВИЧ-инфицированные беременные, которые начали АРТ до беременности	<p>Продолжать текущую схему АРТ. При наличии в ней эфавиренца, в 1-ом триместре заменить на ингибитор протеазы или абакавир⁵, а при CD4 < 250/мкл - невирапин.</p> <p>Если срок беременности > 3 мес., можно продолжать лечение по схеме, содержащей эфавиренц.</p> <p>Лечение до родов, во время родов⁸ и продолжить после родов.</p>	Зидовудин ¹ (сироп) по 4 мг/кг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней (начать в первые 6-12 ч. после рождения) ⁶	<p>При ВН < 1000 копий/мл на 34-36 нед. ждать самопроизвольных родов, но без инвазивных акушерских вмешательств³.</p> <p>Если ВН > 1000 копий/мл, проводить ПКС на 37-38 нед.</p> <p>Если нет возможности определить ВН, проводить ПКС на 37-38 нед.</p>	Независимо от схемы медикаментозной профилактики ребенок сразу переводится на искусственное вскармливание

4.	ВИЧ-инфицированные беременные, которые впервые обращаются за помощью к моменту родов или у которых диагноз ВИЧ-инфекции выставлен в родах.	<p>Зидовудин по 300 мг каждые 3 ч. до рождения ребенка⁸ + ламивудин 150 мг в начале родов и затем каждые 12 ч. до рождения ребенка + невирапин 200 мг однократно в начале родов.</p> <p>При отсутствии зидовудина и ламивудина - невирапин 200 мг однократно</p> <p>После родов в течение 7 суток зидовудин по 300 мг + ламивудин по 150 мг х 2 раза в сутки.</p>	<p>Зидовудин¹ (сироп) по 4 мг/кг х 2 раза в сутки + ламивудин (сироп) по 2 мг/кг 2 раза в сутки в течение 4-х нед. + невирапин 2 мг/кг однократно в течение 48-72 ч. после рождения.</p>	<p>Естественные роды, если есть активная родовая деятельность, нарушена целостность плодных оболочек³</p> <p>ПКС, если отсутствует родовая деятельность, не нарушена целостность плодных оболочек.</p>	Ребенок переводится на искусственное вскармливание
5.	Диагноз ВИЧ-инфекция матери		Зидовудин ¹ (сироп) по 4 мг/кг х		Ребенок переводится на искус-

	установлен после родов (от 12 ч. до 3 сут.), АРВ профилактика до родов и в родах не проводилась.		2 раза в сутки + ламивудин (сироп) по 2 мг/кг 2 раза в сутки в течение 4-х нед. + невирапин 2 мг/кг однократно в течение 48-72 ч. после рождения.		ственное вскармливание.
б.	При госпитализации в стационар для родов женщины из группы социального риска	Экспресс-диагностика ВИЧ-инфекции. При получении положительного результата - невирапин 200 мг однократно в начале родов	Зидовудин ¹ (сироп) по 4 мг/кг х 2 раза в сутки + ламивудин (сироп) по 2 мг/кг 2 раза в сутки в течение 4-х нед. + невирапин 2		

			мг/кг однократно в течение 48-72 ч. после рожде- ния.		
7.	Ко- инфицированные беременные (ВИЧ+ВГС)	Как в п. 1-5	Как в п. 1-5	Вне зависимости от ВН роды путем ПКС на 37-38 нед.	Как в п. 1-5

¹ Недоношенным новорожденным зидовудин 2 мг/кг внутрь или 1,5 мг/кг в/в (при наличии препарата)

² При анемии у беременной вместо зидовудина использовать абакавир

³ Избегать инвазивных акушерских процедур

⁴ Невирапин относится к гепатотоксичным препаратам, в особенности у беременных с содержанием CD4 клеток > 250/мкл. Начать прием невирапина с 200 мг 1 раз в сутки, через 2 недели перейти на 200 мг 2 раза в сутки. Измерять активность печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) до начала лечения, через 2 и 4 недели после начала лечения и затем один раз в 4 недели.

⁵ Использование трех НИОТ у беременной должно проводиться с крайней осторожностью, ввиду повышенного риска развития лактатацидоза. Предпочтение отдается ингибиторам протеазы.

⁶Если мать во время беременности получала АРВ-профилактику менее 4 недель, или ребенок недоношенный с гестационным возрастом < 33 нед., то ребенок должен получать зидовудин 4 недели.

⁷**При неполном обследовании беременной с ВИЧ/СПИД, неопределенной вирусной нагрузке, показана 3-х компонентная схема АРВ профилактики**

⁸ В родах зидовудин внутривенно в дозе 2 мг/кг веса в первый час, последующие часы в дозе 1 мг/кг веса в час до родоразрешения (при отсутствии – per os)

Возможные побочные эффекты антиретровирусных препаратов, используемых для профилактики вертикальной трансмиссии

Препарат	Побочные эффекты	Наблюдение за состоянием пациента	Тактика при возникновении
1	2	3	4
зидовудин	<p>Частые: у 5-10% угнетение костного мозга (анемия, нейтропения) и головная боль.</p> <p>Реже: миопатия, миозит, гепатотоксичность, изменение цвета ногтей, расстройства желудочно-кишечного тракта (краткосрочные)</p> <p>Редкие (тяжелые): лактатацидоз и выраженный стеатоз печени с гепатомегалией</p>	Контроль общего состояния, общего анализа крови	При выраженной анемии у беременной ($Hb \leq 70$ г/л) и/или нейтропении (общее количество лейкоцитов $\leq 1,5-2 \times 10^9$ /л) заменить зидовудин на абакавир - 300 мг x 2 раза в сутки или 600 мг 1 раз в сутки
ламивудин	Минимальная токсичность. Лактатацидоз со стеатозом печени - редкое осложнение.		

1	2	3	4
абакавир	Реакции гиперчувствительности (лихорадка, сыпь, гриппоподобный синдром) - 2-5%.		Абакавир отменить! NB! Нельзя возобновлять прием препарата, отмененного из-за реакции гиперчувствительности, так как могут появиться более тяжелые симптомы в виде гипотонии и смерти.
невирапин	Сыпь (у 10-20% пациентов, может быть тяжелой, редко – системные реакции и синдром Стивенса-Джонсона, требующие отмены препарата, NB! должны быть предупреждены пациенты); клинически манифестный гепатит (включая фульминантный гепатит), миалгии, депрессия	Контроль АЛТ, АСТ через 2 нед. после начала терапии, затем каждые 4 нед. на протяжении 6 мес., в дальнейшем каждые 3 мес.	Если активность АЛТ превышает верхнюю границу нормы в 5 раз, или снижается белковосинтетическая функция печени или нарастает билирубинемия необходимо временно прекратить прием всех АРВ препаратов, добиться нормализации функции печени, затем начать новую схе-

			му АРТ.
1	2	3	4
саквинавир/ ритонавир	Расстройства желудочно-кишечного тракта; головная боль; гепатит; гипергликемия, дислипидемия, липодистрофия; сыпь; фото- сенсibilизация	Контроль АЛТ, АСТ, глюкозы каждые 3 мес.	
лопинавир/ ритонавир	диарея (обычно умеренная), тошнота; кож- ные сыпи; головная боль, слабость; гепатит; гипергликемия, дислипидемия, липодистро- фия; раствор для приема внутрь содержит 42% этилового спирта		

Обоснование целесообразности использования метода:

Проблема ВИЧ-инфицирования по-прежнему сохраняет свою актуальность для Республики Беларусь. Распространение ВИЧ/СПИДа среди населения республики негативно влияет на систему здравоохранения, психологическую и социальную адаптацию человека, демографическую ситуацию в стране в целом. С 2004 года отмечается рост гетеросексуального пути инфицирования, что приводит к вовлечению в эпидпроцесс все большего числа женщин и увеличению количества новорожденных. Женщины становятся все более уязвимыми категориями населения.

Предупреждение распространения ВИЧ-инфекции среди женского и детского населения республики признано приоритетным направлением деятельности в рамках Стратегического плана мероприятий по противодействию эпидемии ВИЧ/СПИД в Республике Беларусь и Государственной программы профилактики ВИЧ-инфекции на 2006-2010 годы.

Современные подходы к профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку позволяют значительно снизить риск перинатальной передачи ВИЧ (до менее 2%).