



М.В. Зеленська

Національна медична академія післядипломної освіти  
імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

## Підходи щодо профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини із застосуванням зидовудину у ВІЛ-інфікованих вагітних

У статті висвітлено проблеми на шляху досягнення Україною показників європейських країн щодо ефективності профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини.

Подано інформацію про світову практику забезпечення профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини (ППМД) із застосуванням внутрішньовенного зидовудину у ВІЛ-інфікованих вагітних.

Висвітлено реалії та перспективи проведення ППМД із застосуванням внутрішньовенного зидовудину в Україні.

### Ключові слова

ВІЛ-інфекція, вагітність, опіодна залежність, профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини, зидовудин, клінічні протоколи.

Питання забезпечення ефективної профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини (ППМД) в Україні є предметом копіткої праці провідних інфекціоністів та акушерів-гінекологів протягом двадцяти років. На жаль, певний прогрес у розв'язанні цього питання (зниження показника передачі ВІЛ від матері до дитини від 27 % у 2004 р. до 3,7 % у 2014 р.) не дає підстав говорити про очікувану ефективність програми [5]. Так, у багатьох країнах Європи нині передача ВІЛ від матері до дитини не перевищує 1 %, а більшість випадків передачі ВІЛ невідворотні. Україна поставила собі за мету досягти відповідних результатів у 2018 р.

Нині в Україні заходи із запобігання передачі ВІЛ від матері до дитини здійснюють у рамках реалізації закону України «Про затвердження Загальнодержавної цільової соціальної програми протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу у 2014–2018 роках» на виконання наказів МОЗ України від 12.07.2010 р. № 551 та від 10.09.2010 р. № 766 «Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків», а також від 14.11.2007 р. № 716 «Про

затвердження Клінічного протоколу з акушерської допомоги «Попередження передачі ВІЛ від матері до дитини».

Міністерство охорони здоров'я керує програмою та забезпечує міжвідомчу координацію, організацію виконання завдань і заходів програми на національному й регіональному рівнях, закупівлю та постачання в регіони лікарських засобів і виробів медичного призначення за переліком, який міститься у клінічних протоколах.

Відповідно до Закону України «Про запобігання захворюванню на синдром набутого імунodefіциту (СНІД) та соціальний захист населення» держава гарантує безоплатне лікування ВІЛ-інфікованих. Вони повністю залежать від держави, з огляду на брак препаратів в аптеках. В умовах обмежених ресурсів держава насамперед фінансує напрями, які належать до питань національної безпеки та є галузевими пріоритетами. Щороку Україна забезпечує проведення майже 5000 курсів профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини. Обсяг фінансування у 2009–2013 рр. заходів ППМД становив 230 495 900 грн. Аналіз тенденції розвитку епідемії ВІЛ свідчить про потребу в подальшій сталій державній політиці стосовно щорічного 100 %

забезпечення ППМД за рахунок коштів саме державного бюджету.

З огляду на складну соціальну та економічну ситуацію в Україні найкращим вирішенням питання забезпечення ВІЛ-інфікованих ліками є налагодження вітчизняного виробництва антиретровірусних препаратів. У рамках реалізації Державної цільової програми «Розвиток імпортозамінних виробництв в Україні та заміщення імпортованих лікарських засобів вітчизняними, зокрема біотехнологічними препаратами та вакцинами на 2011–2021 роки» планували до 2021 р. задовольнити внутрішній попит та забезпечити потребу охорони здоров'я України в лікарських препаратах вітчизняного виробництва не менше ніж на 50 % (у грошовому еквіваленті) та на 85 % за номенклатурою лікарських препаратів, закупити за державні кошти тільки вітчизняні лікарські засоби, за винятком незамінних патентованих імпортованих препаратів [2]. Очікуваними результатами цієї програми було зниження вартості та розширення доступу до лікарських засобів у країні.

Для подальшого підвищення ефективності ППМД проведено ретельний аналіз епідситуації, наслідків попередньої діяльності та встановлено проблемні категорії вагітних, які негативно вплинули на досягнення у 2013 р. частоти ПМД 2 %.

За даними ДУ «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами МОЗ України» [1] встановлено: у 2013 р. в Україні показник поширення ВІЛ серед вагітних, за даними первинного обстеження, становив 0,39 % та був найвищим у Європі. Діагноз ВІЛ-інфекція встановлено 2262 (49,4 %) жінкам під час вагітності, пологів або в післяпологовий період. Найгірша ситуація зафіксована у Дніпропетровській (0,77 %), Одеській (0,79), Донецькій (0,75 %) та Миколаївській (0,67 %) областях. Інфікованість ВІЛ вагітних віком 15–24 років становить 0,33 %.

Прогнозують подальше збільшення кількості випадків передачі ВІЛ статевим шляхом (65,7 % випадків інфікування у 2013 р.), зростання частоти випадків ВІЛ у жінок репродуктивного віку (6455 у 2013 р.).

Найбільш проблемна група жінок-споживачів внутрішньовенних опіоїдних наркотиків (СІН). 22,4 % представниць цієї групи було ВІЛ-інфіковано в 2013 р. У 2010 р. показник передачі ВІЛ від матері до дитини у жінок, які пройшли повноцінний курс антиретровірусної профілактики, становив 1,5 %; середній показник по Україні сягав 4,9 %. Однак саме в жінок СІН він досягав 11,3 %, а у 2011 р. зріс до 11,7 %. У 2014 р.

охоплено ППМД 68 % вагітних СІН порівняно з 97,5 % жінок без шкідливих звичок [8].

За даними аналізу показника спостереження вагітності у СІН в жіночій консультації, у I триместр взято на облік 50 % вагітних, у II – 34 %, у III – 5 %. Не перебували під спостереженням жіночої консультації 11 % вагітних СІН, причому саме у них була максимальна кількість патологічних пологів та випадків передачі ВІЛ від матері до дитини. Основною причиною звернення по медичну допомогу стало ускладнення вагітності, які потребували надання кваліфікованої медичної допомоги в умовах стаціонару (у 87 % була загроза переривання вагітності, передчасних пологів на тлі екстрагенітальної патології).

Таким чином, основними характеристиками ВІЛ-інфікованих вагітних СІН можна вважати такі: встановлення діагнозу ВІЛ під час вагітності/пологів переважно у II та III стадії ВІЛ-інфекції, пізня явка в жіночу консультацію для спостереження вагітності, брак часу для повноцінного профілактичного курсу антиретровірусної терапії, вірусне навантаження (ВН) понад 1000 копій та висока ймовірність вірусологічної неефективності курсу АРТ, висока частота передчасних пологів.

Отже, під час перегляду клінічних рекомендацій та протоколів ППМД слід звернути увагу на вказані вище особливості та потреби проблемних категорій пацієнток. В умовах сьогодення доцільною є широка дискусія фахівців щодо визначення оптимальних підходів до антиретровірусної профілактики передачі ВІЛ від матері для дитини. Належить враховувати найкращий світовий досвід, забезпечити його впровадження та досягти в Україні європейських показників.

Наводимо інформацію про сучасні світові практики забезпечення ППМД із застосуванням внутрішньовенного зидовудину у ВІЛ-інфікованих вагітних.

Аналіз протоколів ППМД Сполученого Королівства Великобританії та Північної Ірландії [7] (переглянуті в листопаді 2014 р., наступний перегляд заплановано на 2017 р.) свідчить щодо потребу у включенні внутрішньовенного зидовудину до переліку препаратів, які застосовують для потреб ППМД.

У протоколі Великої Британії зазначено, що курс ППМД повинні починати з 24-го тижня вагітності.

Монотерапію зидовудином можна проводити у разі планування кесаревого розтину у вагітних, які отримують курс АРТ з профілактичною метою, за наявності показників вірусологічного навантаження < 10000 вірусних копій/мл та

рівні CD4 > 350 клітин/мл (рівень доказовості 1A) (р.69 5.3.4).

Для забезпечення ППМД у жінок, які починають курс АРВ-профілактики після 28-го тижня вагітності (5.4), рекомендовано терапію із застосуванням трьох або чотирьох препаратів із уведенням ралтегравіру (ВААРТ), коли невідомий рівень ВН або перевищує > 10 000 вірусних копій/мл (рівень доказовості 2 D).

У разі госпіталізації ВІЛ-інфікованої в пологах одразу призначають стартову дозу невірапіну, зидовудин з ламівудином та релтагравір (рівні доказовості 1B, 1B, 2D) (5.4.1).

Протягом усього часу переїм та пологів рекомендовано внутрішньовенне введення зидовудину (рівень доказовості 2C) (5.4.4).

У розділі 7 протоколу зазначено, що внутрішньовенне введення зидовудину під час пологів показано у таких випадках:

- вагітним з рівнем ВН > 1000 копій/мл під час пологів, або в зв'язку з відходженням навколоплідних вод, або вагітним, які потрапили до пологового будинку для проведення елективного кесаревого розтину;
- вагітним, які надійшли під час пологів, або з відходженням навколоплідних вод та під час вагітності не отримали курсу ППМД, рівень ВН невідомий (рівень доказовості 1C);
- вагітним, які отримували профілактичний курс ППМД з використанням монотерапії зидовудином. Альтернативним може бути продовження прийому препарату *per os* (рівень доказовості 1B).

Новонародженому призначають монотерапію зидовудином, якщо у його матері був ВН < 50 копій/мл у 36 тиж гестації та пізніше, або дитина народжена шляхом елективного кесаревого розтину з уведенням внутрішньовенного зидовудину під час операції (рівень доказовості 1C).

Заслужує на увагу мультицентрове багаторічне дослідження, яке проводили у Франції, у якому вивчали ефективність застосування внутрішньовенного зидовудину з метою проведення ППМД під час пологів [6].

У дослідженні взяли участь 11 538 ВІЛ-інфікованих жінок (Французька перинатальна когорта ANRS-EPF), які народжували у 90 центрах Франції в період від 1 січня 1997 до 31 грудня 2010 р., мали перші пологи, отримували під час вагітності антиретровірусні препарати та не практикували грудне вигодовування. Внутрішньовенний зидовудин під час пологів отримали 95,2 % (n = 10 984) ВІЛ-інфікованих.

У жінок, які під час пологів мали рівень ВН  $\geq$  1000 копій/мл та отримали зидовудин внутрішньовенно, рівень передачі ВІЛ від матері

до дитини був меншим, ніж у жінок, які не отримали препарату (2,9 % порівняно з 7,5 %; p = 0,1). Однак суттєвої різниці не зауважено, якщо діти отримували посилену АРТ у неонатальний період. Діти, народжені від жінок, які під час пологів не отримали зидовудин внутрішньовенно, частіше потребували інтенсивної антиретровірусної терапії, ніж ті, що її отримали (35 та 20 % відповідно; p < 0,01).

У 77 % вагітних, які мали ВН < 400 копій/мл, не помічено різниці щодо частоти передачі ВІЛ від матері до дитини (0 % без зидовудину порівняно з 0,6 % з внутрішньовенним зидовудином; p = 17). Отже, зидовудин залишається ефективним інструментом лікаря у разі застосування у пацієнток з доведеною вірусологічною неефективністю попереднього курсу антиретровірусної терапії.

За результатами аналізу, частота передачі ВІЛ від матері до дитини у жінок, які отримали внутрішньовенно зидовудин під час пологів, становила 0,9 % (95/10 239), а в групі жінок, які не отримували зидовудину, — 1,8 % (9/514), однак на цей показник впливали рівень ВН у вагітної перед пологами та вид постнатальної профілактики (інтенсивність антиретровірусної терапії новонароджених).

У вагітних, які народили шляхом елективного кесаревого розтину з використанням внутрішньовенного зидовудину, рівень трансмісії ВІЛ дорівнював 1,8 порівняно з 9,5 % у жінок, які зидовудин не отримали (p = 01).

Доведено, що немає потреби в застосуванні внутрішньовенного зидовудину під час пологів у вагітних, які отримують комбіновану антиретровірусну терапію та мають підтверджену вірусологічну ефективність лікування (низький рівень ВН).

Водночас доведено ефективність та збережено рекомендації щодо потреби у внутрішньовенному застосуванні зидовудину під час пологів у жінок, які отримали повноцінний курс антиретровірусної профілактики, однак мали акушерські чинники ризику щодо передачі вірусу.

Таким чином, результати французького дослідження підтвердили підходи, застосовані у ППМД у Великобританії. Внутрішньовенне застосування зидовудину під час пологів вважають ефективним профілактичним засобом щодо запобігання трансмісії ВІЛ у вагітних з невідомим або високим рівнем ВН перед пологами [6].

Інформація щодо реалій та перспектив проведення ППМД із застосуванням внутрішньовенного зидовудину в Україні.

Відповідно до клінічних протоколів МОЗ [3, 4], зидовудин для наївних ВІЛ-інфікованих ва-

гітних рекомендованих для застосування в альтернативних схемах, призначають його в комбінації з іншими препаратами. Рекомендованим є поєднання 2 НІЗТ (ВІ), що застосовують разом із 1 ННІЗТ або 1 посиленням ІІ. У певних клінічних ситуаціях, а саме за наявності виявів ураження нервової системи у хворих на ВІЛ-інфекцію, застосування зидовудину має переваги порівняно з тенофовіру дизопроксимом, оскільки зидовудин проникає через гематоенцефалічний бар'єр та створює терапевтичну концентрацію АРВ-препарату в нервовій системі. У разі застосування зидовудину потрібен ретельний моніторинг токсичності.

Усі ВІЛ-інфіковані вагітні для забезпечення ППМД повинні отримати профілактичний курс АРВ із 24-го тижня вагітності.

Внутрішньовенно зидовудин рекомендований до застосування у разі розродження шляхом елективного планового кесаревого розтину ВІЛ-інфікованих вагітних, які не потребували ВААРТ за станом здоров'я (CD4 понад 350 клітин/мкл; ВН > 10000 копій/мл або визначити його неможливо) та отримали під час вагітності профілактичний курс АРВ. За 4 год перед операцією призначають зидовудин по 300 мг перорально або внутрішньовенно 2 мг/кг у 1-шу годину та 1 мг/кг до перетину пуповини.

Альтернативний режим застосовують у ВІЛ-інфікованих вагітних за рівня ВН менше 10000 копій/мл. З 24–26-го тижня вагітності призначають зидовудин по 300 мг 2 рази на добу до початку пологів (у разі протипоказань до застосування таблетованих форм можливе внутрішньовенне введення). Моніторинг рівня гемоглобіну проводять через 2–3 тиж.

У разі розродження шляхом елективного планового кесаревого розтину за 4 год перед операцією призначають зидовудин по 300 мг перорально або внутрішньовенно по 2 мг/кг у першу годину та 1 мг/кг до перетину пуповини.

Недоношеним новонародженим зидовудин призначають у дозі 1,5 мг/кг внутрішньовенно або 2,0 мг/кг всередину. Якщо мати під час вагітності отримувала антиретровірусну профілактику менше 4 тиж, новонароджена дитина повинна отримувати зидовудин протягом 4 тиж.

Протипоказаннями до застосування зидовудину у вагітних є перший триместр вагітності, гранулоцитопенія (рівень нейтрофільних гранулоцитів нижчий за  $0,75 \times 10^9/\text{л}$ ); анемія при рівні гемоглобіну до 75 г/л. Протипоказаннями до його застосування у дитини є анемія тяжкого ступеня.

Нині в Україні ТОВ «Юрія-Фарм» налагодило виробництво антиретровірусного препарату зидовудин (zidovudine) під торговою назвою «Нардін». Лікарська форма – розчин для внутрішньовенного застосування (1 мл розчину містить 10 мг зидовудину; 1 флакон містить 20 мл розчину, або 200 мг зидовудину). Препарат зареєстровано у встановленому порядку та дозволено до використання в Україні наказом МОЗ України від 27.06.2014 р. № 437 «Про державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарських засобів (медичних імунобіологічних препаратів) та внесення змін до реєстраційних матеріалів».

## Висновки

В Україні робота з подальшого удосконалення нормативної бази продовжується. Так, у 2014 р. з урахуванням вітчизняного та світового досвіду підготовлено проект Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини». Після його затвердження буде розроблено клінічний протокол «Профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини», в якому повинні врахувати світовий досвід застосування антиретровірусних препаратів для потреб здоров'я ВІЛ-інфікованої матері та її дитини.

З огляду на дані наукових досліджень, наведені в статті, вважаємо за доцільне подальше використання в Україні внутрішньовенного зидовудину для потреб програми профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини у таких випадках:

- під час пологів у ВІЛ-інфікованих жінок, які отримали повноцінний курс антиретровірусної профілактики, однак мають акушерські чинники ризику щодо передачі вірусу;
- під час пологів у ВІЛ-інфікованих вагітних, які отримали курс комбінованої антиретровірусної терапії, однак за результатами вірусологічного дослідження (ВН) доведено його неефективність;
- вагітним із рівнем ВН > 1000 копій/мл під час пологів або у зв'язку з відходженням навколоплідних вод;
- у разі розродження ВІЛ-інфікованої вагітної шляхом елективного планового кесаревого розтину;
- проведення постнатальної профілактики дитині, народженої ВІЛ-інфікованою жінкою шляхом елективного кесарського розтину з уведенням внутрішньовенного зидовудину під час операції;
- проведення постнатальної профілактики для недоношених новонароджених.

## Список літератури

1. Інформаційний бюлетень «ВІЛ-інфекція в Україні». — № 41. — К., 2014. — 95 с.
2. Концепція Державної цільової програми «Розвиток імпортозамінних виробництв в Україні та заміщення імпортованих лікарських засобів вітчизняними, у тому числі біотехнологічними препаратами та вакцинами на 2011–2021 роки».
3. Наказ МОЗ України від 12.07.2010 № 551 та від 10.09.2010 № 766 «Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків».
4. Наказ МОЗ України від 14.11.2007 № 716 «Про затвердження Клінічного протоколу з акушерської допомоги «Попередження передачі ВІЛ від матері до дитини».
5. Опічка виконання Загальнодержавної програми забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, лікування, догляду та підтримки ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД на 2009–2013 роки в Україні. Зведений звіт. — К.: Державна служба України з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та інших соціально небезпечних захворювань, 2013. — 84 с.
6. Briand N., Warszawski J., Mandelbrot L. et al. Is intrapartum intravenous zidovudine for prevention of mother-to-child HIV-1 transmission still useful in the combination antiretroviral therapy era? // Clin. Infect. Dis. — 2013. — Vol. 57 (6). — P. 903–914. — Doi: 10.1093/cid/cit374.
7. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2014 interim review // HIV Medicine. — 2014. — Vol. 15 (Suppl. 5). — P. 1–77. — Doi:10.1111/HIV.12185.
8. Gotsadze T. Evaluation of the pilot project prevention of mother-to-child transmission and improving neonatal outcomes among drug-dependent pregnant women and children born to them in Ukraine. — 2015. — 68 p.

М.В. Зеленская

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев

## Подходы к профилактике передачи ВИЧ от матери к ребенку с использованием зидовудина у ВИЧ-инфицированных беременных

В статье раскрыты проблемы на пути достижения Украиной показателей европейских стран, касающихся эффективности профилактики передачи ВИЧ от матери к ребенку.

Представлена информация о мировой практике обеспечения профилактики передачи ВИЧ от матери к ребенку (ППМР) с использованием внутривенного зидовудина у ВИЧ-инфицированных беременных.

Освещены реалии и перспективы проведения ППМР с использованием внутривенного зидовудина в Украине.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, беременность, опиоидная зависимость, профилактика передачи ВИЧ от матери к ребенку, зидовудин, клинические протоколы.

M.V. Zelenska

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health Care of Ukraine, Kyiv, Ukraine

## Modern approaches to the prevention HIV transmission from mother to child with the usage of zidovudine with HIV-infected pregnant women

The article deals with problems of achieving European indicators by Ukraine relating to the effectiveness of prevention of HIV transmission from mother to child.

This article provides information on global practices for prevention of HIV transmission from mother to child (PMTCT) using intravenous zidovudine in HIV-infected pregnant women with opioid dependence.

We covered the main realities and prospects of the PMTCT with intravenous zidovudine in Ukraine.

**Key words:** HIV infection, pregnancy, opioid dependence, prevention of HIV transmission from mother to child, zidovudine, clinical protocols.

### Контактна інформація:

Зеленська Марина Володимирівна, к. мед. н., доц. кафедри акушерства, гінекології та репродуктології  
04210, м. Київ, просп. Героїв Сталінграда, 16  
Тел. (044) 411-87-61  
E-mail: zelmarina@i.ua

Стаття надійшла до редакції 29 грудня 2015 р.