

LIETUVOS AIDS CENTRAS
VILNIAUS UNIVERSITETAS
KAUNO MEDICINOS UNIVERSITETAS

**Žmogaus imunodeficito viruso
perdavimo iš motinos vaikui profilaktikos
rekomendacijos**

Mokomoji metodinė medžiaga

Vilnius
2007

UDK 616.98:578 (075.8)
Zm-07

Autoriai:

Audronė Arlauskienė
Saulius Čaplinskas
Rūta Jarašūnienė
Rūta Jolanta Nadišauskienė
Vilma Uždavinienė

Recenzavo:

med. dr. Vytautas Klimas
med. dr. Regina Mačiulevičienė

Redagavo:

Dainius Račiūnas

Mokomoji metodinė medžiaga patvirtinta:

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto tarybos posėdyje
2007 11 22, protokolo Nr. 3 (528).

Kauno medicinos universiteto Akušerijos ir ginekologijos klinikos
posėdyje 2007 09 25, protokolo Nr. 2-07.

Mokomoji metodinė medžiaga skirta medicinos studentams ir
visų specialybių gydytojams.

ISBN 978 - 9986 - 720 - 36 - 2

©Lietuvos AIDS centras, 2007
©Vilniaus universitetas, 2007
©Kauno medicinos universitetas, 2007

Turinys

Santrumpos	4
Įvadas	6
Problemos apžvalga ir aktualumas	7
Nėščiujų tyrimas dėl ŽIV	7
ŽIV perdavimo iš motinos vaikui dinamika	8
Antenatalinė ŽIV užsikrėtusios nėščiosios priežiūra	10
ŽIV perdavimo iš motinos vaikui profilaktika nėštumo metu	12
Gimdymas	14
Postnatalinė naujagimio priežiūra gimdykloje	15
Postnatalinis vaiko gydymas	15
Susilaikymas nuo natūralaus maitinimo	16
Postnatalinė vaiko priežiūra	16
Didelės ŽIV perdavimo tikimybės profilaktika	17
ŽIV perdavimo dalinės profilaktikos procedūros	18
Postnatalinė moters priežiūra	18
Literatūros šaltiniai	22

Santrumpos

AIDS – įgytasis imuniteto nepakankamumo sindromas

ALT –alanino amino transferazė

AST – asparagino amino transferazė

ARV – antiretrovirusinis

AZT, ZDV – zidovudinas

BKT – bendras kraujo tyrimas

DNR – dezoksiribonukleino rūgštis

d4T – stavudinas

ddC – zalcitabinas

ddI – didanozinas

DTL – cholesterolis – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis

EFV – efavirenasas

FDA – maisto ir vaistų administracija (angl. FDA – *Food and Drug Administration*)

FI – fuzijos inhibitoriai

HCV – C hepatito virusas

HAART – labai aktyvus antiretrovirusinis gydymas (angl. *HAART – highly active antiretroviral therapy*).

IFA – imunofermentinė analizė

IgG – G klasės imunoglobulinai

IgA – A klasės imunoglobulinai

LAC – Lietuvos AIDS centras

LDH – laktatdehidrogenazė

LR SAM – Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija

NATI – nukleozidiniai ir nukleotidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai

NNATI – nenukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai

NVP – nevirapinas

PI – proteazių inhibitoriai

PGR – polimerazės grandininė reakcija

PP – perinatalinis perdavimas

RNR – ribonukleino rūgštis

ŠF – šarminė fosfatazė

TLK – tarptautinė ligų klasifikacija

ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas

ZDV, AZT – zidovudinas

3TC – lamivudinas

Ivadas

Ši mokomoji metodinė medžiaga perteikia šiuolaikines tarptautines žinias ir Europos Sąjungos šalių neščiujų, užsikrėtusių ŽIV, gydymo ir priežiūros patirtį. Joje aptariami dažniausi klausimai, kylantys gydytojams, kurie prižiūri neščiąsias.

Ne visi moksliniai įrodymai, kuriais grindžiamos metodinės rekomendacijos, yra vienodai patikimi, todėl nurodomas diagnostikos kriterijų ar gydymo metodų įrodymų lygis:

A lygis – duomenys pagrįsti daugeliu atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų ar metaanalize;

B lygis – duomenys pagrįsti vienu atsitiktinių imčių klinikiniu tyrimu ar neatsitiktinių imčių tyrimu;

C lygis – ekspertų susitarimas ir (ar) nedideli tyrimai.

Nors rekomenduojami diagnostikos ir gydymo metodai remiasi klinikinių tyrimų duomenimis, vis dėlto šių tyrimų rezultatai neat-sako į visus klausimus, todėl klinikinė patirtis ir ekspertų nuomonė taip pat yra labai svarbi.

Problemų apžvalga ir aktualumas

1. Žmogaus imunodeficitu viruso (ŽIV) liga – patologinis procesas, sukiantis laipsnišką imuniteto nykimą, kuris lemia oportunistinių infekcijų, piktybinių navikų ir kitų ligų vystymąsi (TLK-10 koduojama šifrais B20-B24).

2. ŽIV plinta trimis būdais: per kraują, per lytinius santykius ir iš motinos vaikui (perinataliniu būdu), t.y. nėščia moteris gali užkrėsti savo vaiką nėštumo metu, gimdydama ir po gimdymo maitindama krūtimi.

3. ŽIV perdavimo iš motinos vaikui tikimybė, jei netaikomos jokios profilaktikos priemonės, Šiaurės Amerikos ir Europos šalyse siekia 16–25 proc. (remiantis klinikinių tyrimų, atliktų Šiaurės Amerikoje ir Europoje, rezultatais), o Afrikoje – 25–40 procentų [1, 2]. Taikomos profilaktikos priemonės ŽIV perdavimo iš motinos vaikui tikimybę sumažina iki 2 procentų [3].

4. Lietuvoje daugėja ŽIV užsikrėtusių moterų, todėl ŽIV perdavimas iš motinos vaikui tampa aktualus. Pirmoji užsikrėtusi ŽIV moteris gimdė 2002 metais. 2007 metais buvo užregistruotas pirmasis ŽIV perdavimo iš motinos vaikui atvejis.

Nėščiųjų tyrimas dėl ŽIV

1. Lietuvoje visi ŽIV užsikrėtę asmenys valstybės lėšomis draudžiami privalomuoju sveikatos draudimu, todėl jiems garantuojamos nemokamos sveikatos priežiūros paslaugos. Pagal 2006 metais Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro (LR SAM) patvirtintus nėščiųjų sveikatos priežiūros reikalavimus visos nėščiosios tiriamos dėl ŽIV infekcijos 2 kartus: iki 12 nėštumo savaitės ir 29–40 nėštumo savaitę [4]. Tyrimų išlaidos apmokamos Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis (minėtieji tyrimai yra skatinamosios pirminės ambulatorinės asmens sveikatos priežiūros paslaugos).

2. Tyrimas dėl ŽIV turi būti savanoriškas, prieš atliekant tyrimą

turi būti gaunamas informuoto paciento sutikimas. Sveikatos priežiūros specialistas (gydytojas, slaugytojas) arba socialinis darbuotojas suteikia konsultacinę pagalbą prieš ŽIV tyrimą ir gavęs tyrimo duomenis. **Konsultacinė pagalba** – tai asmens ir specialisto, pasirengusio suteikti žinių, kurios padėtų asmeniui spręsti kilusias problemas, pokalbis.

3. Suaugusiesiems laboratorinei ŽIV infekcijos diagnozei nustatyti dažniausiai taikomi imunofermentiniai (IFA) aparatūriniai metodai specifiniams ŽIV antikūnams nustatyti. Galimi ir alternatyvūs tyrimo metodai – greitasis ŽIV testas, sauso kraujo lašo, gingivalinio skysčio, šlapimo ar kiti mėginiai, tačiau jie pasižymi didesne klaidingai teigiamo rezultato tikimybe. Atlikus ŽIV antikūnų tyrimą ir gavus teigiamą rezultatą, kraujo ėminys (mėginys) siunčiamas į Lietuvos AIDS centro laboratoriją diagnozei patvirtinti. Teigiama laboratorinė diagnozė patvirtinama, atlikus ŽIV antikūnų imunoblototo reakciją. Kartais ŽIV infekcijos diagnozė gali būti tvirtinama kombinuotuoju metodu: atliekamos ŽIV antigeno ir jo neutralizacijos reakcijos, ŽIV RNR/DNR ar virusologiniai tyrimai. Siunčiant teigiamus tyrimų rezultatus užtikrinamas konfidencialumas.

ŽIV perdavimo iš motinos vaikui dinamika

1. ŽIV perdavimo iš motinos vaikui užsikrėtimo laikas ir tikimybė[2]:

1.1. Nėštumo metu (in utero): dažniausiai užsikrečiama vėlyvuojų nėštumo periodu (20–25 proc.).

1.2. Gimdymo metu (intrapartum): užsikrečiama dėl naujagimio odos ar gleivinių sąlyčio su motinos krauju ar gimdos kaklelio išskyromis (60–70 proc.).

1.3. Po gimimo (postpartum): užsikrečiama retai. Naujagimius ir kūdikius galima užkrėsti maitinant motinos pienu (10–15 proc.).

2. Veiksniai, didinantys ŽIV perinatalinio perdavimo (PP) tikimybę [5, 6]:

2.1. Virusų veiksniai:

2.1.1. didelė viremija (pvz., ŽIV RNR >100 000 kopijų/ml);

2.1.2. kai kurie ŽIV-1 potipiai (pvz., E potipis);

- 2.1.3. viruso atsparumas antiretrovirusiniams (ARV) vaistams.
- 2.2. Motinos veiksniai:
 - 2.2.1. imuniteto nepakankamumas;
 - 2.2.2. diagnozuota AIDS stadija;
 - 2.2.3. nepakankama mityba;
 - 2.2.4. nesaugus elgesys (rūkymas, alkoholio, narkotinių ir psichotropinių medžiagų vartojimas, nesaugūs lytiniai santykiai);
 - 2.2.5. lytiniu būdu plintančios infekcijos;
 - 2.2.6. HCV infekcija;
 - 2.2.7. A vitamino stoka;
 - 2.2.8. ARV vaistų nevartojimas nėštumo ir gimdymo metu.
- 2.3. Akušeriniai veiksniai:
 - 2.3.1. invazinės procedūros ir invaziniai vaisiaus tyrimo metodai;
 - 2.3.2. bevandenis laikotarpis: kiekvieną valandą perinatalinio ŽIV perdavimo grėsmė padidėja 2 proc.;
 - 2.3.3. gimdymo būdas (gimdimas natūraliais takais perinatalinio ŽIV perdavimo pavojų padidina du kartus, palyginti su planine cezario pjūvio operacija);
 - 2.3.4. epiziotomija, vakuuminė ekstrakcija, akušerinių replių naudojimas;
 - 2.3.5. kraujavimas gimdymo metu.
- 2.4. Vaisiaus ir naujagimio veiksniai:
 - 2.4.1. neišnešiotas naujagimis;
 - 2.4.2. daugiavaisis nėštumas;
 - 2.4.3. nesubrendusi naujagimio imuninė sistema;
 - 2.4.4. naujagimio virškinimo trakto ypatybės – mažas rūgštingumas, plona gleivinė, mažas gleivinės IgA aktyvumas.
- 2.5. Maitinimas krūtimi:
 - 2.5.1. krūtų patologija;
 - 2.5.2. krūtų spenelių įtrūkimai;
 - 2.5.3. naujagimio burnos pažeidimai.

Taikant ŽIV perinatalinio perdavimo grėsmę mažinančias

priemonės turi būti laikomasi nuostatos, kad vaiko gerovė yra svarbesnė nei motinos gerovė [7].

Antenatalinė ŽIV užsikrėtusios nėščiosios priežiūra

1. Nustačius nėščiajai ŽIV infekciją, suteikiama konsultacinė pagalba. Pacientė siunčiama gydytojo specialisto konsultacijai dėl ŽIV infekcijos į Lietuvos AIDS centrą ar kitą sveikatos priežiūros įstaigą.

2. ŽIV užsikrėtusią nėščiąją prižiūri komanda:

2.1. akušeris ginekologas ar šeimos gydytojas ir akušerė, kurie atlieka įprastinę antenatalinę priežiūrą pagal šalyje galiojančią nėščiųjų, gimdyvių sveikatos priežiūros tvarką;

2.2. gydytojas specialistas, konsultuojantis dėl ŽIV ligos, vertina klinikinę, imunologinę, virusologinę pacientės būklę, skiria ARV gydymą ir oportunistinių infekcijų profilaktikos priemones nėštumo ir gimdymo metu;

2.3. pediatras, konsultuojantis dėl žindymo ir naujagimio priežiūros;

2.4. socialinis darbuotojas;

2.5. psichologas.

3. ŽIV užsikrėtusi moteris nėštumo metu stebima pagal įprastą nėščiųjų sveikatos priežiūros tvarką.

4. Dėl ŽIV infekcijos sudaromas nėščiosios priežiūros ir gydymo planas. Būsimoji motina turi pritarti šiam planui. Jei motina atsisako siūlomų diagnostikos ir gydymo priemonių, reikia atsižvelgti į jos nuomonę.

5. Papildomi tyrimai:

5.1. dėl lytiškai plintančių infekcijų (chlamidiozės, gonorėjos, trichomonozės ir bakterinės vaginozės);

5.2. dėl virusinio B ir C hepatito;

5.3. dėl toksoplazmozės;

5.4. gimdos kaklelio citologinis tyrimas, jei yra indikacijų – kolposkopija (C) [8];

5.5. ląstelinio imuniteto (CD4 ląstelių) ir virusologiniai (ŽIV RNR) tyrimai atliekami nustačius nėštumą, toliau – kas 2–3 mėnesius. Pradėjus ARV gydymą, papildomai tiriama po mėnesio nuo gydymo pradžios (C) [9;7].

5.6. jei pastoja moteris, jau gydoma ARV vaistais, pirmąjį nėštumo trimestrą atliekamas ultragarsinis tyrimas, siekiant įvertinti galimus vaisiaus sklaidos trūkumus. Negydytai ARV vaistais nėščiajai ultragarsinis tyrimas atliekamas pagal įprastinį nėščiųjų sveikatos priežiūros planą.

6. Paskyrus ARV gydymą atliekama:

6.1. bendras kraujo tyrimas (BKT) – kas mėnesį (C). Jei gydant zidovudinu hemoglobinas sumažėja <100 g/l, sprendžiama dėl gydymo keitimo;

6.2. kepenų funkcijos tyrimai (ALT, AST, ŠF, bendras bilirubinas), LDH, šlapalo, kreatinino, amilazės arba lipazės tyrimai, cholesterolio, DTL-cholesterolio, trigliceridų, gliukozės, laktatų tyrimai atliekami nėštumo pradžioje, po vieno mėnesio nuo ARV gydymo pradžios ir vėliau kas tris mėnesius arba jei yra indikacijų;

6.3. gliukozės tolerancijos mėginys – 24–28 nėštumo savaitę, jei būsimoji mama gydoma proteazių inhibitoriais (PI) (C) [10].

7. Atsparumo vaistams tyrimai rekomenduojami atlikti [3, 7]:

7.1. prieš pradėdant ARV gydymą (C);

7.2. nustačius, kad ARV gydymas virusologiniu požiūriu yra nesėkmingas (C);

7.3. nustačius, kad gimdymo metu ŽIV RNR >1000 kopijų/ml (C);

7.4. praėjus 2–6 savaitėms nuo ultratrumpos profilaktikos nevirapinu (viena dozė motinai ir viena naujagimiui po gimimo).

8. Rekomenduojama vengti invazinių prenatalinių procedūrų (amniocentezė). Jei tokia procedūra būtina, ji atliekama skyrus gydymą ARV vaistais (C).

ŽIV perdavimo iš motinos vaikui profilaktika nėštumo metu

1. Gydomo ARV vaistais nėštumo metu tikslas yra maksimali viruso supresija ir veiksminga perinatalinio ŽIV perdavimo profilaktika. ARV vaistai pateikti 1 lentelėje.

2. Jei pastoja ARV vaistais gydoma moteris:

2.1. jei nėra klinikinių simptomų ir pacientės imunologinė būklė stabili, tikslinga nutraukti ARV gydymą pirmąjį nėštumo trimestrą, nes ARV vaistai gali turėti neigiamą poveikį vaisiaus organų genezei. Pirmąjį trimestrą ŽIV perdavimo tikimybė yra maža. Jei ištyrus nėščią moterį nustatomi klinikiniai simptomai, o imunologiniai bei virusologiniai rodikliai rodo vėlyvąją ligos stadiją ir yra didelė ligos progresavimo tikimybė, ARV gydymo nutraukimas gali būti žalingas. Todėl kiekvienu atveju individualiai sprendžiama, ar nutraukti ARV gydymą pirmąjį trimestrą (A, B);

2.2. jei nusprendžiama nutraukti ARV vaistų vartojimą, jie turi būti nutraukiami visi kartu (išskyrus efavirenzą (EFV) ir nevirapiną (NVP), kurių vartojimas turi būti nutrauktas savaitę anksčiau). Gydyti vėl pradedama tuo pačiu vaistų deriniu (išskyrus d4T+ddI, netaikyti gydymo EFV);

2.3. embriologai nerekomenduoja pirmąjį nėštumo trimestrą gydyti vaistais (tarp jų ir ARV vaistais), kurių teratogeninis poveikis žmogui yra neaiškus dėl galimo poveikio vaisiaus organų genezei [11].

3. Jei pastoja ARV vaistais negydoma moteris, tačiau yra indikacijos skirti ARV gydymą dėl jos pačios sveikatos:

3.1. ARV gydymas skiriamas vadovaujantis klinikiniais, imunologiniais ir (ar) virusologiniais kriterijais. 2 lentelėje pateikiamos naujausios kai kurių tarptautinių organizacijų rekomendacijos, kada pradėti ARV gydymą. Lietuvoje vadovaujamosi LR SAM patvirtinta Žmogaus imunodeficito viruso ligos diagnostikos ir ambulatorinio gydymo, kompensuojamo iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšų, metodika [15]. Pagal metodiką

Lietuvoje ARV gydymas skiriamas, kai:

3.1.1. nustatomas AIDS indikacinis susirgimas,

3.1.2. CD4 ląstelių skaičius $< 200/\text{mm}^3$,

3.1.3. CD4 ląstelių skaičius yra $200\text{--}250/\text{mm}^3$ ir ŽIV RNR $> 50\,000$ kopijų/ml;

3.2. ARV gydymas pradamas pasibaigus pirmajam nėštumo trimestrai;

3.3. Nėštumo metu rekomenduojami standartiniai mažiausiai trijų ARV vaistų deriniai (B):

2NATI+PI,

2NATI+2PI (kurių vienas – ritonaviras (RTV), skiriamas stiprinančiomis dozėmis),

2NATI+NNATI;

3.4. Rekomenduojama į ARV vaistų derinį visada įtraukti zidovudiną (AZT) (A);

3.5. Nėštumo metu dėl teratogeniškumo neskiriamas EFV (B). Rekomenduojama vengti zalcitabino (ddC), stavudino (D4T) ir didanozino (ddI) derinio dėl laktatinės acidozės tikimybės bei indinaviro dėl naujagimių hiperbilirubinemijos tikimybės (C).

4. Jei pastoja moteris, kuriai pagal klinikinę, imunologinę ir virusologinę būklę nėra indikacijų skirti ARV gydymo, ŽIV perinatalinio perdavimo profilaktika taikoma atsižvelgiant į ŽIV RNR:

4.1. jei ŽIV RNR < 1000 kopijų/mL, skiriamas AZT po 300 mg x 2 kartus arba 250 mg po 2 kartus per dieną nuo 28–32 nėštumo savaitės (pagal JAV ligų ir kontrolės centro rekomendacijas – nuo 14–34 savaitės) (A). Gali būti skiriamas AZT+3TC (B) arba standartinis mažiausiai trijų ARV vaistų derinys (HAART) (C). AZT monoterapija veiksmingai sumažina viremiją, jei virusas jau trus AZT. AZT šiuo atveju geriau nei HAART, nes sumažina vaistų toksiškumo grėsmę [16, 17];

4.2. jei ŽIV RNR > 1000 kopijų/ml, gydyma mažiausiai trijų ARV vaistų deriniais (HAART) nuo 28–32 nėštumo savaitės iki gimdymo, nes AZT monoterapija nesugebės pakankamai sumažinti viremijos (A, B) [3]. Iš motinos vaikui ŽIV perdavimo grėsmė tiesiogiai proporcinga viremijos lygiui.

Gimdymas

1. ŽIV užsikrėtusiai moteriai rekomenduojama gimdyti sveikatos priežiūros įstaigose, teikiančiose tretinio lygio akušerijos ir ginekologijos paslaugas.

2. Planinė cezario pjūvio operacija yra pagrindinis perinatalinio ŽIV perdavimo profilaktikos komponentas (A). 38 nėštumo savaitę patyrusio akušerio ginekologo atliekama planinė cezario pjūvio operacija, kurios metu siekiama išvengti didelio kraujavimo, sumažina ŽIV perdavimo iš motinos vaikui tikimybę apie 50 proc., palyginti su gimdymu natūraliu būdu [18, 19].

3. Planinė cezario pjūvio operacija 38 nėštumo savaitę atliekama [18, 20]:

3.1. jei nėštumo metu netaikomas reikiamas ARV gydymas;

3.2. jei nepaisant ARV gydymo, viremija išlieka >1000 kopijų/ml;

3.3. moterims, kurioms negalima nustatyti viremijos, arba jei jos negalima nustatyti dėl techninių priežasčių;

3.4. jei neturima duomenų apie antenatalinę moters priežiūrą.

4. Cezario pjūvio operacijos metu visoms ŽIV užsikrėtusioms nėščiosioms taikoma antibiotikoprofilaktika. Patirtis rodo, kad komplikacijų dėl cezario pjūvio operacijos ŽIV užsikrėtusioms moterims būna ne dažniau nei kitoms moterims [21].

5. Daugiavaissio ŽIV užsikrėtusių moterų nėštumo atveju visada atliekama planinė cezario pjūvio operacija.

6. Jei moteris, įsitikinusi sėkminga gimdymo natūraliais gimdymo takais baigtimi, nori gimdyti tokiu būdu ir jei 4–6 savaitės prieš gimdymą viremija neaptinkama bei moteris gauna optimalų ARV gydymą, galimas gimdymas natūraliu būdu [22].

7. 3–4 val. prieš operaciją į veną pradedama lašinti AZT – 2 mg/kg pirmąją valandą, toliau infuzija tęsiama po 1 mg/kg per valandą, kol baigsis gimdymas (A, B).

Visose sveikatos priežiūros įstaigoje, teikiant sveikatos priežiūros paslaugas, turi būti laikomasi universalių apsaugos priemonių. Jei kyla profesinio užsikrėtimo ŽIV pavojus pagal LR

SAM patvirtintą poekspozicinės žmogaus imunodeficitu viruso profilaktikos skyrimo tvarkos aprašą skiriama poekspozicinė ŽIV profilaktika [23].

Postnatalinė naujagimio priežiūra gimdykloje

1. Gimdymo metu galimas naujagimio kontaktas su motinos krauju, makšties sekretu, amniono skysčiu, kuriuose gali būti ŽIV. Naujagimių kvėpavimo ir virškinimo trakto gleivinė nėra pakankamas barjeras ŽIV, be to, anacidinis skrandžio turinys nepajėgia inaktyvuoti viruso [24].

2. Gimdykloje rekomenduojama laikytis šių procedūrų:

2.1. naudoti sterilias pirštines;

2.2. prieš išsiurbiant burną, išvalyti burnos ertmę ir šnerves nuo galimo ŽIV užkrėsto amniono skysčio sterilia servetėle, sumirkyta 0,9 proc. izotoniniu NaCl tirpalu;

2.3. stabilizavus visas gyvybines funkcijas, visas kūno angas (ausų, akių, išangę ir genitalijas) išvalyti sterilia servetėle, sumirkyta 0,9 proc. izotoniniu NaCl tirpalu;

2.4. prieš galutinį virkštelės sutvarkymą pakeisti pirštines, kad būtų išvengta galimo virkštelės bigės užkrėtimo ŽIV (C).

Postnatalinis vaiko gydymas

1. Naujagimiui 8–12 valandą po gimimo pradedama duoti geriamojo AZT sirupo – 2 mg/kg kas 6 valandas pirmąsias 6 savaites (kai kuriose Europos šalyse – 4 savaites) (A) [16]. Jei ATZ leidžiamas į veną, skiriama 1,5 mg/kg kas 6 valandas. Neišnešiotiems naujagimiams per os skiriama AZT po 1,5 mg/kg kas 12 valandų arba 2 mg/kg kas 12 valandų pirmąsias dvi savaites, po to dozė didinama iki 2 mg/kg kas 8 val. (jei naujagimis gimė <30 savaičių, dozė didinama po keturių savaičių).

2. Naujagimis šios profilaktikos metu turi būti stebimas dėl galimos anemijos, neutropenijos ir laktatinės acidozės.

3. Jei motina gavo ARV gydymą ne vėliau kaip nuo 32 nėštumo savaitės ir nebuvo gimdymo komplikacijų, naujagimiui gali būti

taikoma 4 savaitių profilaktika AZT (A, C) [25].

Susilaikymas nuo natūralaus maitinimo

1. ŽIV užsikrėtusios moterys neturi žindyti krūtimi (A) [26, 27].
2. Natūraliai maitinami kūdikiai užsikrečia dvigubai dažniau nei vaikai, maitinami dirbtiniu būdu. Motinos piene nustatomas ŽIV ir ŽIV užkrėsti limfocitai. Spenelių įtrūkimai ar pieno liaukų uždegimai lemia didesnę infekcijos dažnį.

Postnatalinė vaiko priežiūra

1. Serologinė naujagimio, kurį pagimdė užsikrėtusi ŽIV moteris, diagnozė yra komplikuota, nes motinos specifiniai anti-ŽIV IgG per placentą patenka vaisiui. Todėl visiems naujagimiams, kuriuos pagimdė užsikrėtusios ŽIV moterys, nustatoma ŽIV antikūnų. Nors šių antikūnų titrai laikui bėgant mažėja, jų galima aptikti netgi iki 15–18 mėnesių.

2. Naujagimiams ir kūdikiams pirmaisiais gyvenimo metais ŽIV diagnozei nustatyti taikomi virusologiniai tyrimo metodai: tiriama ŽIV DNR arba ŽIV RNR, taikant polimerazės grandininę reakciją (PGR), arba viruso kultūra. Lietuvos AIDS centro laboratorijoje taikomas ŽIV RNR nustatymo metodas.

3. Naujagimiui per pirmąsias 48 valandas po gimimo atliekamas ŽIV RNR tyrimas (tiriamas ne virkštelės kraujas!). Vaikams, jaunesniems nei 18 mėnesių, ŽIV infekcija diagnozuojama gavus du teigiamus skirtingų kraujo mėginių virusologinių tyrimų rezultatus [28].

4. Jei pirmasis tyrimo rezultatas neigiamas, tyrimas kartojamas sulaukus 1–2 mėnesių ir 3–6 mėnesių. ŽIV infekcija atmetama, jei pakartotinai gaunami du neigiami ŽIV RNR tyrimų, atliktų 1–2 ir 3–6 gyvenimo mėnesių, rezultatai.

5. Pakartotinai gavus du neigiamus ŽIV RNR rezultatus, būtina bent kartą nustatyti, ar vaiko organizme išnyko motinos antikūnai.

Motinos antikūnai vaiko organizme turi išnykti iki 18 gyvenimo mėnesio.

6. Kol nėra žinoma, ar naujagimis, pagimdytas užsikrėtusios ŽIV motinos, yra užsikrėtes ŽIV, jo būklė pagal tarptautinę statistinę ligų ir sveikatos problemų klasifikaciją TLK–10 koduojama: **R75 Laboratoriniai žmogaus imunodeficitu viruso (ŽIV) radiniai** (negalutiniai naujagimių ŽIV mėginio radiniai).

Didelės ŽIV perdavimo tikimybės profilaktika

1. Priešlaikinio gimdymo atveju, jei moteriai dar netaikoma ARV profilaktika, tuoj pat skiriamas ARV vaistų derinys (pvz., AZT+3TC+PI) bei stengiamasi sustabdyti gimdymą. Taikomi tokolitikai, antibiotikai; gali būti skiriami kortikosteroidai vaisiaus plaučiams brandinti. Jei priešlaikinis gimdymas neišvengiamas, turi būti atliekamos šio skirsnio 2-ame punkte aprašytos procedūros (A/C).

2. Jei nustatomas amnionitas, priešlaikinis vaisiaus vandenų nutekėjimas ar ŽIV RNR >10000 kopijų/ml [29, 30]:

2.1. prasidėjus gimdymui motinai papildomai skiriama viena NVP 200 mg dozė ir viena NVP 2 mg/kg dozė skiriama naujagimiui 48–72 val. po gimimo (kartu skiriant į veną AZT motinai bei geriamąjį AZT sirupą naujagimiui pirmąsias 6 savaites po gimimo). Jei motina negavo NVP, naujagimiui skiriamos dvi NVP dozės: pirma – iš karto po gimimo, antra – praėjus 72 val. nuo gimimo (C);

2.2. arba skiriamas kombinuotasis AZT ir 3TC preparatas per os motinai gimdymo metu bei naujagimiui vieną savaitę po gimimo (C);

2.3. rekomenduojamas gimdymo būdas – skubi cezario pjūvio operacija. Tačiau cezario pjūvio operacijos, kuri atliekama praėjus 4 valandoms nuo vaisiaus vandenų nutekėjimo, nauda neįrodyta.

3. Jei gimdymo metu sužeidžiamas vaisius, jei jis aspiruoja ar nuryja kraujingo amniono skysčio, standartinis naujagimio gydymas AZT papildomas vienu NATI (C).

ŽIV perdavimo dalinės profilaktikos procedūros

1. Jei gimdyti atvyksta pacientė, netirta dėl ŽIV, rekomenduojama ją iširti dėl ŽIV greituoju neaparatinu testu.

2. Jei užsikrėtusiai ŽIV moteriai nėštumo metu nebuvo taikyta ŽIV perdavimo iš motinos vaikui profilaktika, ji turi būti atliekama gimdymo metu ir postnataliniu periodu [3, 7, 9]. Pasirenkama viena iš galimų taktikų:

2.1. gimdymo metu motinai skiriama AZT infuzija į veną – pirmąją valandą lašinama 2mg/kg, toliau lašinama po 1 mg/kg per valandą, kol baigsis gimdymas. Naujagimiui skiriamas AZT sirupas per os po 2 mg/kg kas 6 valandas pirmąsias 6 savaites;

2.2. kombinuotasis AZT ir 3TC preparatas skiriami per os motinai gimdymo metu. Naujagimiui AZT ir 3TC derinys skiriamas vieną savaitę;

2.3. viena NVP 200 mg dozė skiriama motinai prasidėjus gimdymui ir viena NVP 2mg/kg dozė – naujagimiui 48 val. po gimimo (dėl galimo viruso atsparumo NVP ši taktika taikoma retai);

2.4. kartu su viena NVP doze motinai ir viena NVP doze naujagimiui skiriama intraveninio AZT motinai ir geriamojo AZT sirupo naujagimiui pirmąsias 6 savaites po gimimo (A).

Postnatalinė moters priežiūra

1. Įvertinamas tolesnis ARV gydymo poreikis: jei ARV vaistai buvo skirti dėl perinatalinio ŽIV perdavimo profilaktikos, jie nutraukiami; jei ARV gydymas buvo skirtas dėl motinos sveikatos pagal kliniškes, imunologines ar virusologines indikacijas, jis tęsiamas toliau.

2. Moteris konsultuojama dėl šeimos planavimo, individualiai parenkamas jai priimtinas kontracepcijos būdas. Būtina prisiminti, kad jei abu partneriai užsikrėtę ŽIV, per nesaugius lytinius santykius jie gali pakartotinai užsikrėsti kitu ŽIV potipiu ar atspariu vaistams virusu.

1 lentelė. Antiretrovirusinių vaistų saugumas nėštumo metu[3]

Antiretrovirusinis vaistas	FDA nėštumo kategorija*	Perėjimas per placentą (naujagimio/ motinos vaistų santykis)	Ilgalaikiai gyvūnų karcinogeniškumo klinikiniai tyrimai	Gyvūnų teratogeniškumo klinikiniai tyrimai
Nukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NATI)				
Abakaviras (<i>Ziagen</i> , ABC)	C	Taip (žiurkėms)	Taip (piktybiniai ir gerybiniai kepenų, skydliaukės navikai žiurkėms)	Taip (didelės dozės 1000 mg/kg graužikams sukelia anasarką ir skeleto malformacijas skiriant organogenezės metu)
Didanozinas (<i>Videx</i> , ddI)	B	Taip (žmogui) [0.5]	Ne (jokių tumorų)	Ne
Emtricitabinas (<i>Emtriva</i> , FTC)	B	Nežinoma	Nebaigtos	Ne
Lamivudinas (<i>EpiVir</i> , 3TC)	C	Taip (žmogui) [1.0]	Ne (jokių tumorų)	Ne
Stavudinas (<i>Zerit</i> , d4T)	C	Taip (beždžionėms) [0.76]	Taip (labai didelės dozės pelėms ir žiurkėms sukelia kepenų ir šlapimo pūslės navikus)	Ne
Tenofoviras DF (<i>Viread</i> , TDF)	B	Taip (beždžionėms ir žiurkėms)	Taip (didelės dozės sukelia kepenų adenomą)	Ne (didelės dozės jauniems gyvūnams sukelia osteomalaciją)
Zalcitabinas (<i>Hivid</i> , ddC)	C	Taip (beždžionėms) [0.3-0.5]	Taip (graužikams sukelia thymus limfomas)	Taip (graužikams didelės dozės sukelia hidrocefalią)
Zidovudinas (<i>Retrovir</i> , AZT, ZDV)	C	Taip (žmogui) [0.85]	Taip (graužiku patelėms sukelia neinvazinius makšties epitelio tumorus)	Taip (graužikams – beveik letalinės dozės)
Ne nukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI)				
Delavirdinas (<i>Rescriptor</i> , DLV)	C	Nežinoma	Taip (sukelia hepatoceliulinę adenomą ir karcinomą pelėms, bet ne žiurkėms; šlapimo pūslės naviką – pelių patinėliams)	Taip (graužikams sukelia skilvelių pertvaros defektą)

Žmogaus imunodeficitu viruso perdavimo iš motinos vaikui profilaktikos rekomendacijos

<i>Efavirenz (Stocrin, Sustiva, EFV)</i>	D	Taip (beždžionėms, pelėms ir triušiams) [1.0]	Taip (sukelia hepatoceliulinę adenomą ir karcinomą, plaučių alveolinę/ bronchiolinę adenomą pelių patelėms)	Taip (beždžionėms sukelia anencefaliją, anoftalmiją, mikrooftalmiją)
<i>Nevirapinas (Viramune, NVP)</i>	C	Taip (žmogui) [1.0]	Taip (sukelia hepatoceliulinę adenomą ir karcinomą pelėms ir žiurkėms)	Ne
Proteazių inhibitoriai (PI)				
<i>Amprenaviras (Agenerase, APV)</i>	C	Nežinoma	Taip (sukelia hepatoceliulinę adenomą ir karcinomą pelių patinėliams ir žiurkėms)	Ne (bet žiurkėms ir triušiams sukelia thymus elongaciją, nevysišką osifikaciją)
<i>Atanazaviras (Reyataz, ATV)</i>	B	Nežinoma	Taip (sukelia hepatoceliulinę adenomą pelių patelėms)	Ne
<i>Darunaviras (Prezista)</i>	B	Nežinoma	Nebaigtos	Ne
<i>Fosamprenaviras (Telzir, Lexiva)</i>	C	Nežinoma	Taip (sukelia gerybinius ir piktybinius kepenų navikus pelių patinėliams)	Ne
<i>Indinaviras (Crixivan, IDV)</i>	C	Minimali (žmonėms)	Taip (didelės dozės sukelia skydliaukės adenomą pelių patinėliams)	Ne (toksinės dozės lėtina žiurkių skeleto osifikaciją)
<i>Lopinaviras/ritonaviras (Kaletra, LPV/RTV)</i>	C	Nežinoma	Taip (sukelia hepatoceliulinę adenomą ir karcinomą pelėms ir žiurkėms)	Ne (bet toksinės dozės lėtina žiurkių skeleto osifikaciją)
<i>Nelfinaviras (Viracept, NFV)</i>	B	Minimali (žmonėms)	Taip (sukelia skydliaukės folikulų adenomą ir karcinomą pelėms)	Ne
<i>Ritonaviras (Norvir, RTV)</i>	B	Minimali (žmonėms)	Taip (sukelia kepenų adenomą ir karcinomą pelių patinėliams)	Ne (bet graužikams sukelia kriptorchizmą)

Sakvinavirus (<i>Invirase</i> , <i>Fortovase</i> , SQV)	B	Minimali (žmonėms)	Ne	Ne
Tipranavirus (<i>Aptivus</i>)	C	Nežinoma	Nebaigtos	Ne (bet toksinės dozės žiurkėms mažina osifikaciją)
Fuzijos inhibitoriai (FI)				
Enfuvirtidas (<i>Fuzeon</i>)	B	Nežinoma	Neatlikta	Ne

*FDA nėštumo metu siūlomų vaistų kategorijos:

A – atlikti reikiami gerai kontroliuojami klinikiniai nėščiųjų tyrimai, pavojingumas vaisiui nenustatytas;

B – klinikiniai gyvūnų tyrimai nerodo žalos vaisiui; reikiami gerai kontroliuojami klinikiniai nėščiųjų tyrimai neatlikti;

C – saugumas nėščiosioms nenustatytas; klinikiniai gyvūnų tyrimais nustatytas pavojingumas vaisiui arba klinikiniai tyrimai neatlikti; vaistai gali būti vartojami, jei galima nauda yra didesnė nei galimas pavojus vaisiui;

D – įrodytas pavojingumas žmogaus vaisiui, pagrįstas vaistų tyrėjų ir rinkodaros specialistų duomenimis. Tačiau vaistas vartojamas, jei galima nauda yra didesnė nei galima žala;

X – tiek gyvūnų, tiek žmogaus klinikiniai tyrimai rodo, kad pavojingumas vaisiui yra kur kas didesnis nei galima nauda. Vaisto kontraindikacija nėštumo metu.

2 lentelė. Rekomendacijos dėl antiretrovirusinio gydymo pradžios [12, 13, 14]

Situacija	Sveikatos ir žmogaus tarnybos skyriaus (JAV)	Tarptautinės AIDS draugijos	Europos AIDS klinikinės draugijos
Simptominė ŽIV liga	Gydyti	Gydyti	Gydyti
Besimptomė infekcija, kai CD4 <200/mm ³	Gydyti	Gydyti	Gydyti
Besimptomė infekcija, kai CD4 200-350/mm ³	Siūloma gydyti, įvertinus visus „už“ ir „prieš“	Siūloma gydyti, kiekvienu atveju sprendžiama individualiai	Siūloma gydyti, jei: - CD4 ląstelių sparčiai mažėja; - ŽIV RNR >100 000 kop/ml; - nustatoma HVC infekcija
Besimptomė infekcija, kai CD4 >350/mm ³	Gydyti nerekomenduojama	Gydyti nerekomenduojama	Gydyti nerekomenduojama

Literatūros šaltiniai

1. Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A, et al.: Perinatal HIV-1 Transmission. Interaction between Zidovudine Prophylaxis and Mode of Delivery in the French Perinatal Cohort. *JAMA* 1998; 280: 55-60.
2. Bertolli J., St Louis M.E., Simonds R.J., et al. Estimating the timing of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus in a breast-feeding population in Kinshasa, Zaire. *J Infect Dis* 1996; 174: 722-726.
3. CDC. Public Health service Task Force. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women for Maternal Health and Interventions to reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States. October 12, 2006; (<http://www.hivatis.org>).
4. LR SAM 2006 m. gruodžio 29 d. įsakymas Nr. V-1135 „Dėl nėščiųjų sveikatos tikrinimų“, *Žin.*, 2007, Nr. 2-103.
5. Dunn D.T., Peckham C.S., Semprini A.E., Pardi G. Vertical transmission of HIV-1: maternal immune status and obstetric factors. The European Collaborative Study. *AIDS* 1996; 10: 1675.
6. Pitt J., Brambilla D., Reichelderfer P., et al. Maternal and immunologic and virologic risk factors for infant human immunodeficiency virus type 1 infection: Findings from the Women and Infants Transmission Study. *J Infect Dis* 1997; 175: 567-575.
7. Coll O, Fiore S, Floridia M, Giaquinto C, Grosch-Worner I, Guiliano M, et al. Pregnancy and HIV infection: a European consensus on management. *AIDS* 2002; 16 (supp2): S1-18.
8. Wright TC Jr, Subbarao S, Ellerbrock TV, et al. Human immunodeficiency virus 1 expression in the female genital tract in association with cervical inflammation and ulceration. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 279-85.
9. German-Austrian recommendations for HIV-therapy in pregnancy – update, may 2003. (<http://www.rki.de>).
10. Justman JE, Benning L, Danoff A, Minkoff H, et al. Protease inhibitor use and the incidence of diabetes mellitus in a large cohort of HIV-infected women. *JAIDS* 2003; 32: 298-302.
11. Larsen WJ : *Human Embryology*. New York: Churchill Livingstone, 1993.
12. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents, October 10, 2006. Panel on Clinical Practices for HIV Infection. Department of Health and Human Services (DHHS). 1-94.
13. Hammer M.H, Saag S.S, Schechter M et al. Treatment for adult HIV infection. 2006 recommendations of the International AIDS - USA Panel. *JAMA* 2006; 296 (7): 827-843.
14. The EACS Euroguidelines group. European guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. *AIDS* 2003; suppl 2: S2-S26, updated 2005.

15. LR SAM 2004 m. gegužės 3 d. įsakymas Nr. V-313 „Dėl artrozės, žmogaus imunodeficitu viruso, chlamydia trachomatis sukeltų ligų diagnostikos bei ambulatorinio gydymo, kompensuojamo iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšų, metodikų patvirtinimo“, Žin., 2004, Nr. 89-3299.

16. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of Maternal-Infant Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 with Zidovudine Treatment. *N Engl J Med* 1994; 331: 1173-80.

17. Bardeguez AD, Shapiro DE, Mofenson LM, et al. Effect of cessation of zidovudine prophylaxis to reduce vertical transmission on maternal HIV disease progression and survival. *JAIDS* 2003; 32: 170-81.

18. The International Perinatal HIV Group: The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 - a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med* 1999; 340: 977-87.

19. European Collaborative Study. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2005; 40(30): 458-65.

20. Management of HIV in pregnancy. RCOG Guideline No. 39, April 2004.

21. Rodriguez EJ, Spann C, Jamieson D, Lindsay M. Postoperative morbidity associated with cesarean delivery among human immunodeficiency virus-seropositive women. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1108-1111.

22. Zoe J. Penn, Shahla Ahmed. HIV in pregnancy. *Current Obstet Gynecol* 2003; 13:321-328.

23. LR SAM 2004 m. gruodžio 1 d. įsakymas Nr.V-853 „Dėl poekspozicinės žmogaus imunodeficitu viruso profilaktikos skyrimo aprašo patvirtinimo“, Žin., 2004, Nr. 179-6634.

24. Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, Richardson B, Overbaugh J, et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on Transmission of HIV-1. *JAMA* 2000; 283: 1167-1174.

25. Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 2000; 343: 982-991.

26. Thiry L, Spencer-Goldberger S, Jonckheer T, et al. Isolation of AIDS virus from cell-free breastmilk of three healthy virus carriers. *Lancet* 1985 ii: 891-892.

27. WHO. HIV and infant feeding. Guidelines for decision-makers. 2003: 1-86.

28. LR SAM 2004 m. gegužės 10 d. įsakymas Nr. V-344 „Užkrečiamųjų ligų, išvardytų Europos Komisijos sprendimuose Nr. 2000/96/EB ir 2003/542/EB, atvejų apibrėžimų patvirtinimo“, Žin., 2004, Nr. 82-2958.

29. Stringer JSA, Sinkala M, Chapman V, et al. Timing of the maternal drug dose and risk of perinatal HIV transmission in the setting of intrapartum and neonatal single-dose nevirapine. *AIDS* 2003; 17: 1659-65.

30. Gaillard P, Verhofstede C, Mwanyumba F, et al. Exposure to HIV-1 during delivery and mother-to-child transmission. *AIDS* 2000; 14: 2341-2348.

**Žmogaus imunodeficito viruso
perdavimo iš motinos vaikui profilaktikos
rekomendacijos**

Mokomoji metodinė medžiaga

2007-12-. 1,6 sp. l. Tiražas 1000 egz.

Išleido Lietuvos AIDS centro leidykla, Nugalėtojų g. 14D, 10105 Vilnius
Spausdino BĀ „Baltijos kopija“, Kareivių 13B, 09109 Vilnius