

Современные подходы к профилактике передачи ВИЧ от матери ребенку в Российской Федерации

Межрегиональная научно-практическая
конференция с международным участием
«Дальний Восток без СПИДа»
15 мая 2019 года
г.Хабаровск

И.Б. Латышева
заместитель главного врача
Республиканской клинической
инфекционной больницы, к.м.н.



«Гарантом развития страны и ее будущего являются, в первую очередь, дети»

**Указ Президента Российской Федерации от 01.06.2012 г. № 761
«О Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 гг.»**

Искоренение вертикальной передачи ВИЧ-инфекции Появление поколений, свободных от ВИЧ

- Сокращение числа детей и подростков с ВИЧ-инфекцией
- Расширение профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции
- Законодательное закрепление сокращения до 3-6 месяцев срока установления ВИЧ-статуса ребенка
- Включение показателей профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции в статистическую отчетность службы охраны материнства и детства в качестве целевого индикатора эффективности ее деятельности

«Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020 года»



Целевые показатели реализации Стратегии в части ППМР

**Указ Президента Российской Федерации от 29.05.2017 г. № 240
«Об объявлении в Российской Федерации Десятилетия детства»**

1. Объявить 2018 - 2027 годы в Российской Федерации 10-летием детства.
2. В 3-месячный срок утвердить план основных мероприятий до 2020 года, проводимых в рамках Десятилетия детства.



Ранняя диагностика ВИЧ-инфекции у беременных



94% беременных состояли на диспансерном учете

99% беременных обследованы на ВИЧ

Более 4,2 млн обследований на ВИЧ у беременных в 2018г.

С 2016 года внедрено тестирование на ВИЧ супругов/половых партнеров беременных

Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 11.01.2011г. (ред. от 21.07.2016г.)

«Об утверждении СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции»

ПЦР-диагностика ВИЧ у беременных

«Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция: профилактика перинатальной передачи вируса иммунодефицита, 2017»

Всего родов в РФ

>1,5 млн.





3/4 женщин с ВИЧ-инфекцией сохраняют беременность

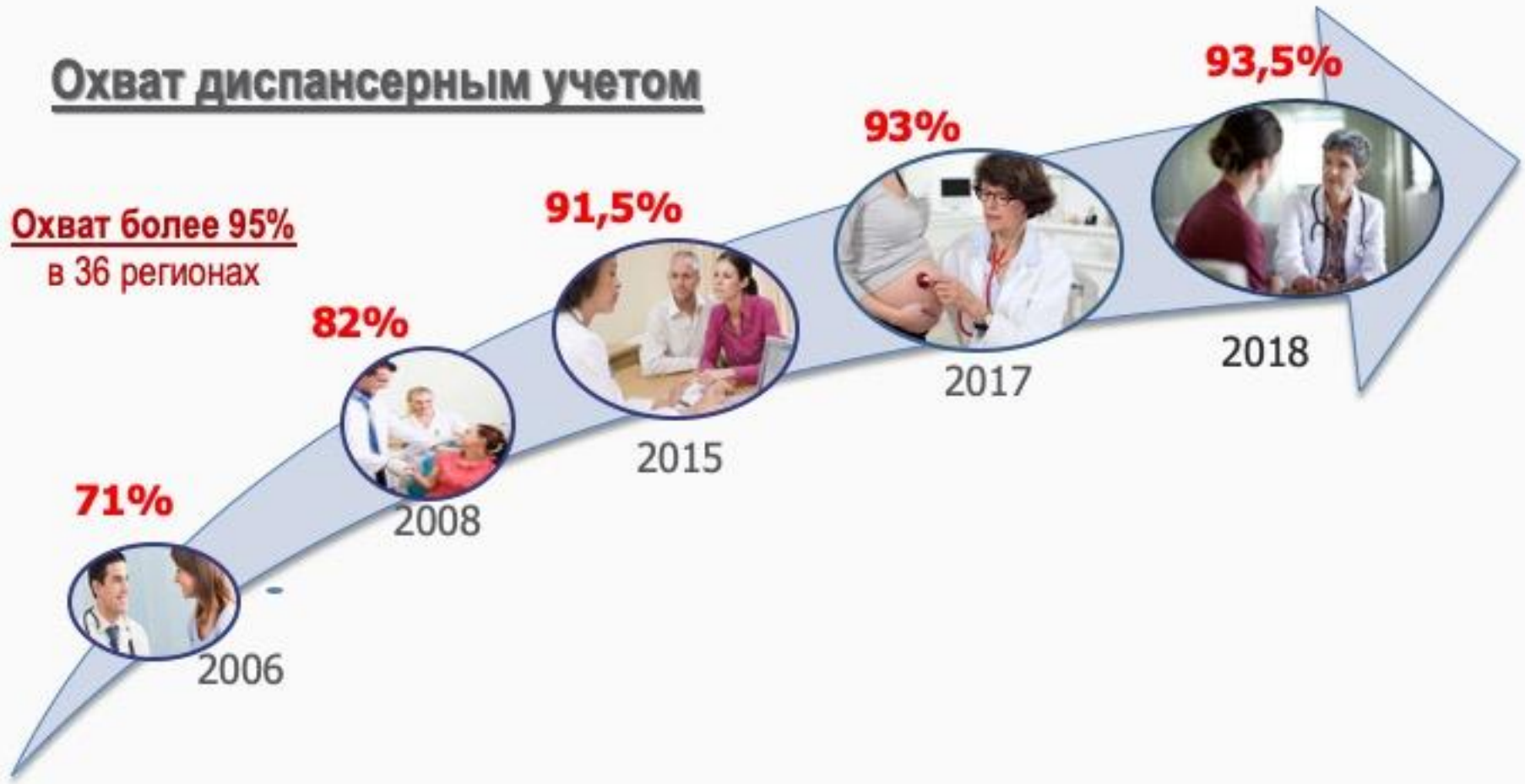




Диспансерное наблюдение беременных женщин с ВИЧ-инфекцией

Охват диспансерным учетом

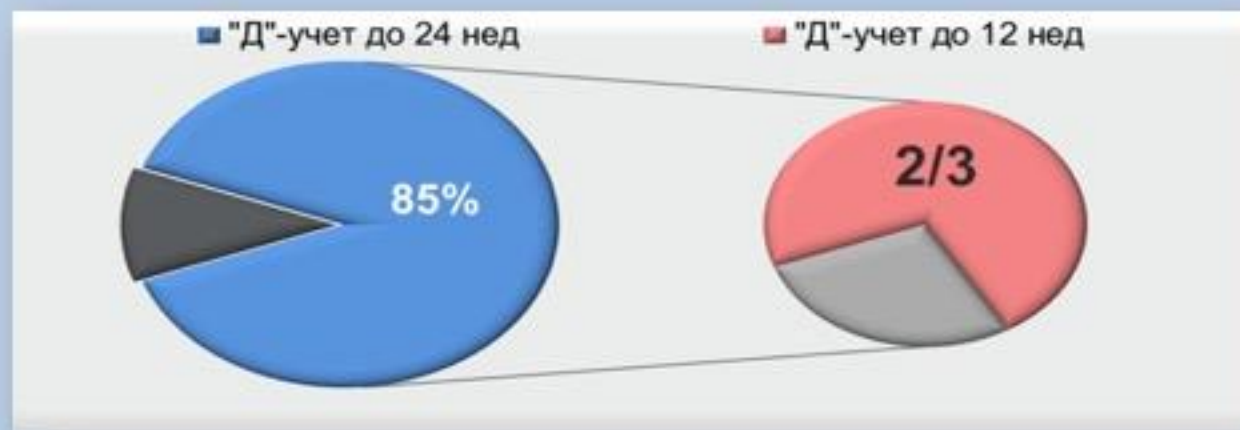
Охват более 95%
в 36 регионах



Раннее взятие на Д-учет и назначение АРВТ ВИЧ-инфицированным беременным



6



- 80% женщин начали прием АРВТ в течение 1-2 триместра
- У 93% женщин проведен контроль эффективности лечения перед родами



Государственная стратегия противодействия ВИЧ-инфекции в РФ на период до 2020 года и дальнейшую перспективу

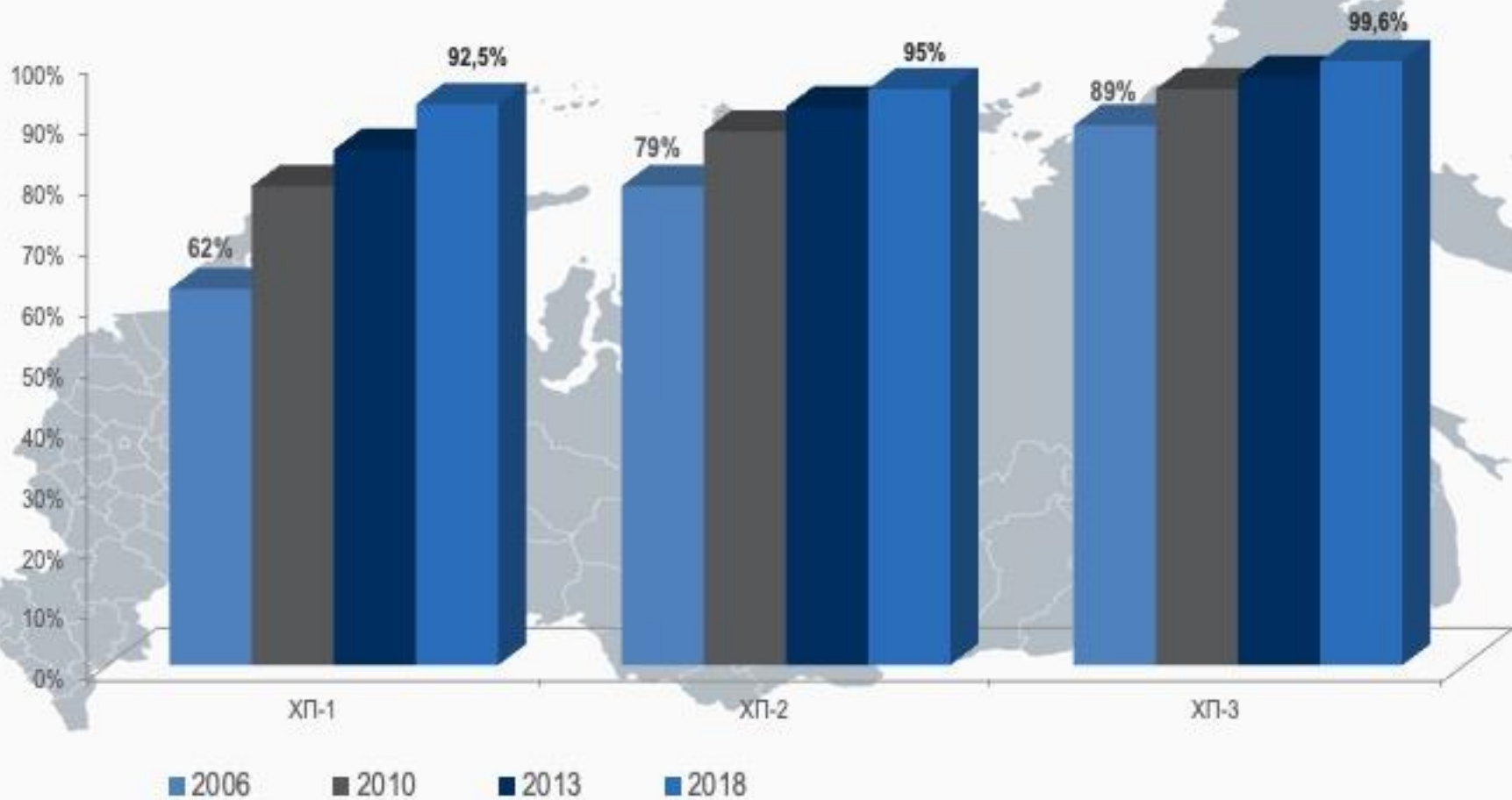
Целевые индикаторы ППМР 2018 года



Увеличение охвата АРТ с целью снижения уровня передачи ВИЧ от матери ребенку

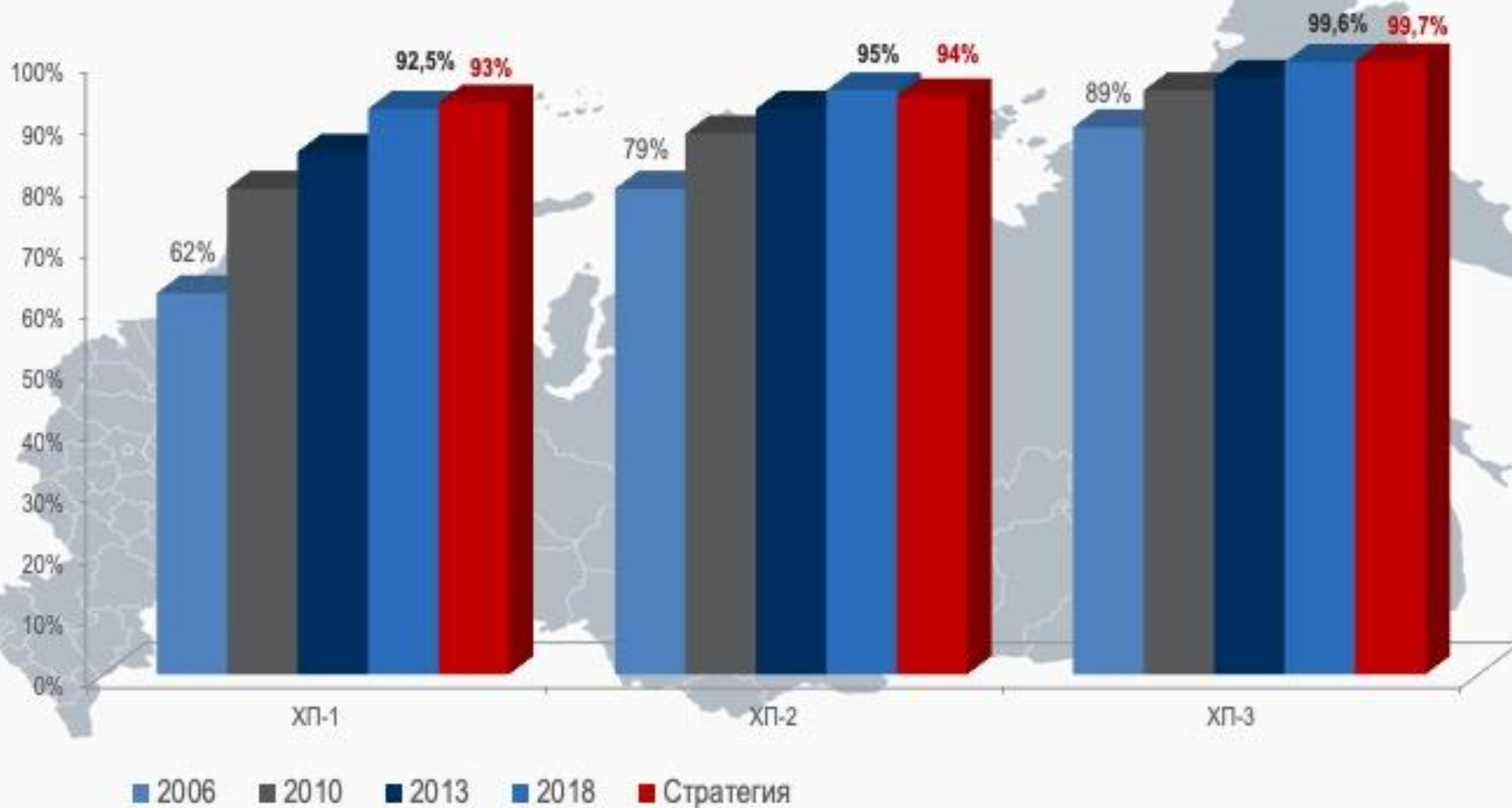


Выполнение показателей Государственной стратегии





Выполнение показателей Государственной стратегии

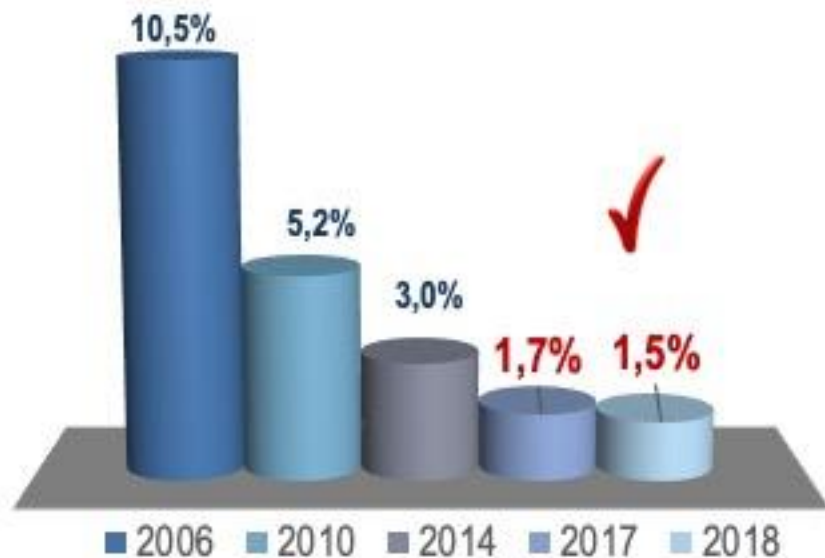


Риск перинатальной передачи ВИЧ-инфекции в России



Россия

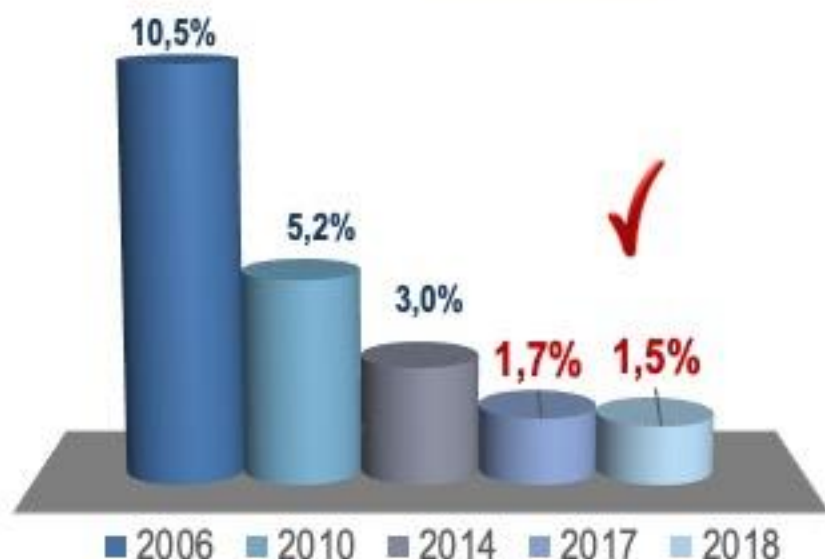
По предварительным данным
на 01.01.2019



Риск перинатальной передачи ВИЧ-инфекции в России



Россия



Ликвидация перинатальной передачи ВИЧ?

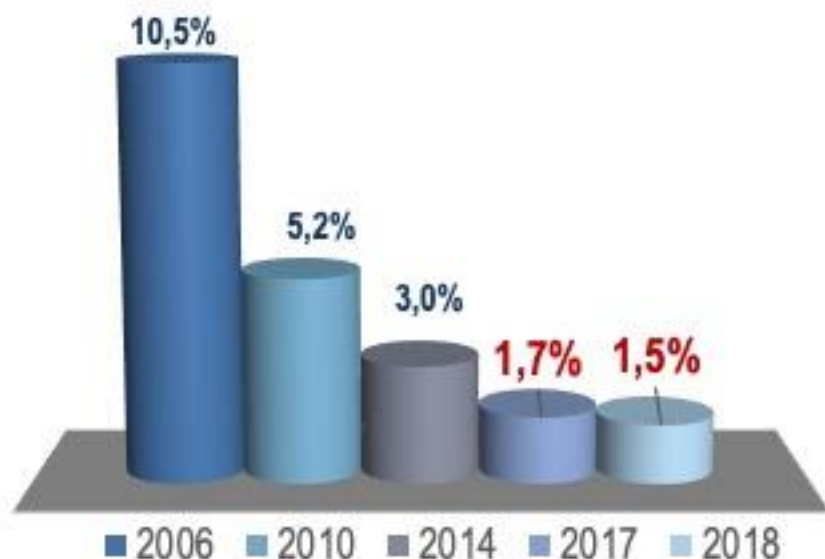
НО!!!

- Уровень менее 2% должен быть в каждом регионе
- 37 регионов в РФ риск ППМР более 2%

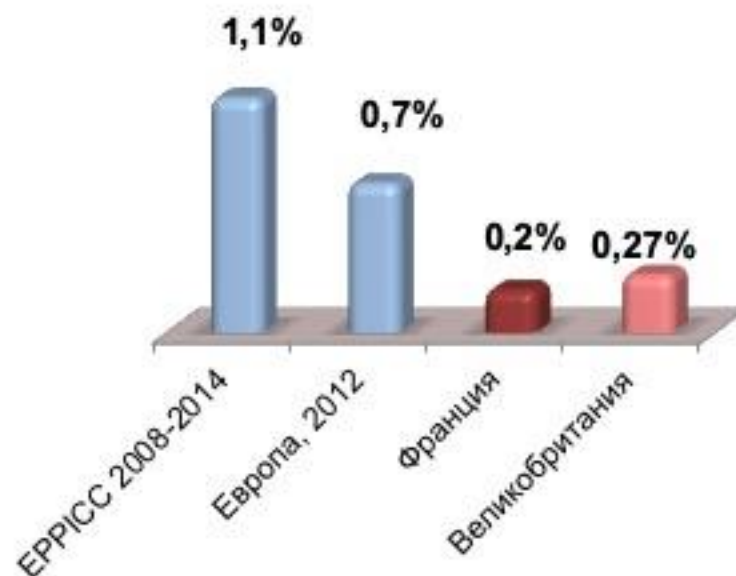
Риск перинатальной передачи ВИЧ-инфекции в Европе и в России



Россия



Европейские когорты



Урок 1

**Профилактика перинатальной
передачи ВИЧ начинается до
наступления беременности...**



Наименьший риск ПМР у женщин, получающих АРВТ до беременности



Французская перинатальная когорта, 2005-2015:

Начало АРВТ

	До беременности		1 триместр до 14 нед		2 триместр 14-28 нед		3 триместр после 28 нед		p
	%	N	%	N	%	N	%	N	
Всего	0.5	1684	0.6	333	1.2	1395	2.6	684	<0.01
<400 cp/ml	0.1	1441	0.4	281	0.9	1187	1.8	507	<0.01
<50 cp/ml	0.0	1090	0.0	206	0.5	768	0.8	260	0.045

Среди женщин, забеременевших на АРВТ

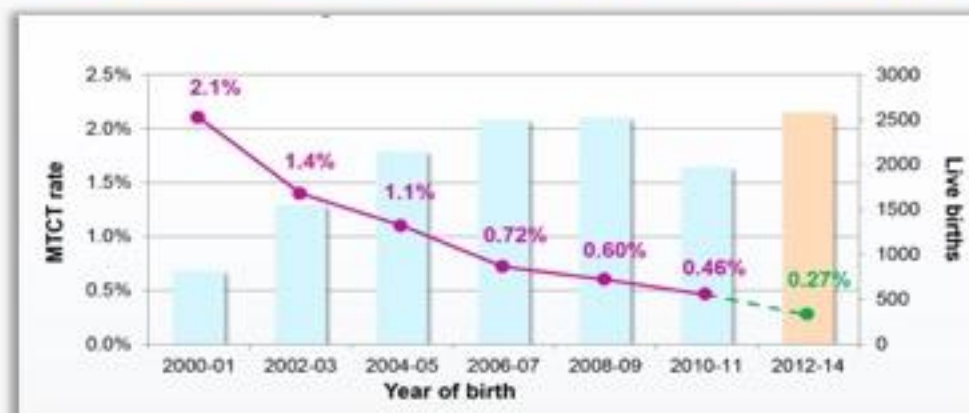
(LPV/r, ATV/r, DRV/r, RAL),

риск ПМР <0.2%

Великобритания и Ирландия (NSHPC):

Риск ПМР: 0.27% (2012-2014) и 0.28% (2015-2016)

Доля женщин, забеременевших на АРВТ достигла 65%



Pregnancies conceived on ART (p<0.001)



РФ: АРВТ как профилактика вертикальной передачи ВИЧ



50%
2017



63%
2018

✓ доля женщин, состоящих на ДУ и получающих АРВТ



24%
2017



35%
2018

✓ доля беременных женщин, получающих АРВТ до наступления беременности



✓ Неопределяемая ВН у женщин на АРВТ



Урок 2

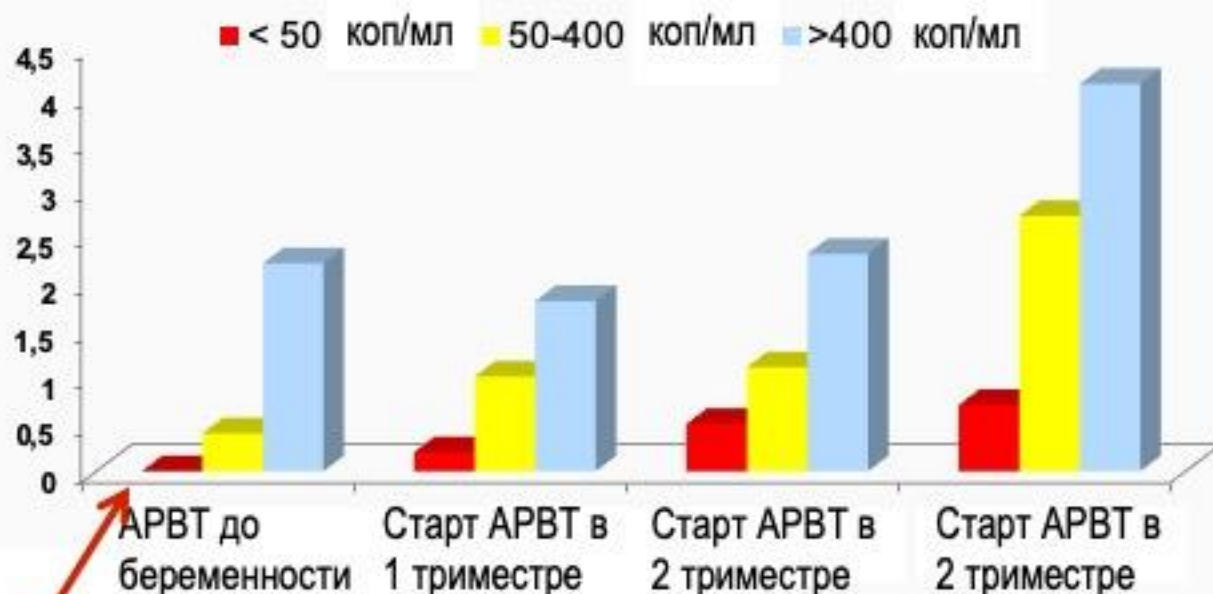
**Эффективность профилактики
перинатальной передачи ВИЧ зависит
от...**



Влияние вирусной нагрузки на риск ПМР

ФРАНЦИЯ: РИСК ПЕРЕДАЧИ ВИЧ ОТ МАТЕРИ РЕБЕНКУ

- 2000-2010
- n=8075



Эффективность подавления ВН

0% [0.0 - 0.1]
N=2996

Эффективность раннего начала АРВТ

Позднее начало химиопрофилактики – повышенные риски инфицирования детей



Поздняя постановка на «Д»-учет
после 24 недель беременности



Поздняя диагностика ВИЧ-инфекции
после 28 недели беременности



Позднее начало ХП-1
с 28 недели беременности



Каждая 10
беременная с
ВИЧ

EPPICSS, 2017:

- 32% женщин диагностированы позже 20 недели беременности
- Если АРВТ начата в 3-м триместре, в 6 раз выше риск родов на фоне неподавленной ВН

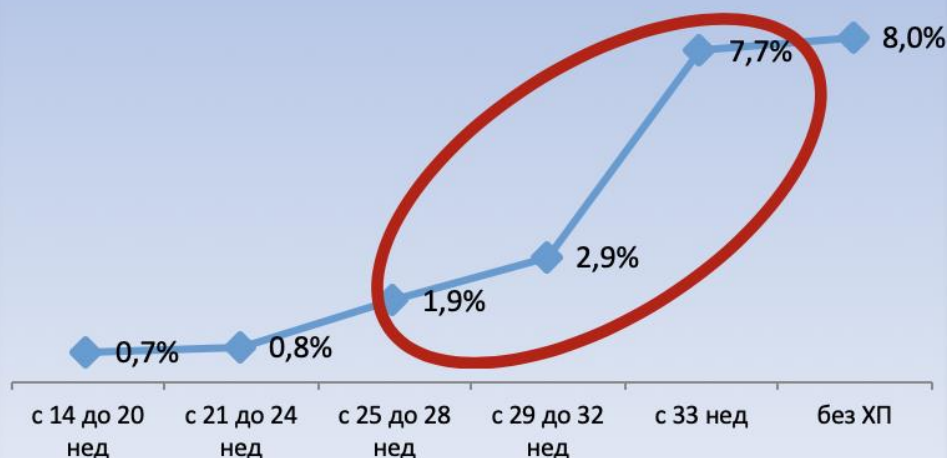


**Химиопрофилактика
должна быть начата до
24 недели
беременности**





Частота вертикальной передачи ВИЧ в зависимости от сроков начала 1 этапа ХП в РФ, 2018



► у 1/3 ВИЧ+ детей матери начали принимать ХП-1 позже 28 недель.

- Французская перинатальная когорта: длительность профилактики ассоциируется с риском инфицирования ребенка (16 недель – инфицирования не произошло, 9,5 недель – риск инфицирования, $P < 0.001$)
- При ВН $> 10\,000$ коп/мл продолжительность ХП в течение 20 недель ассоциируется со значительным уменьшением вероятности подавления ВН

Российские рекомендации по АРВТ у беременных

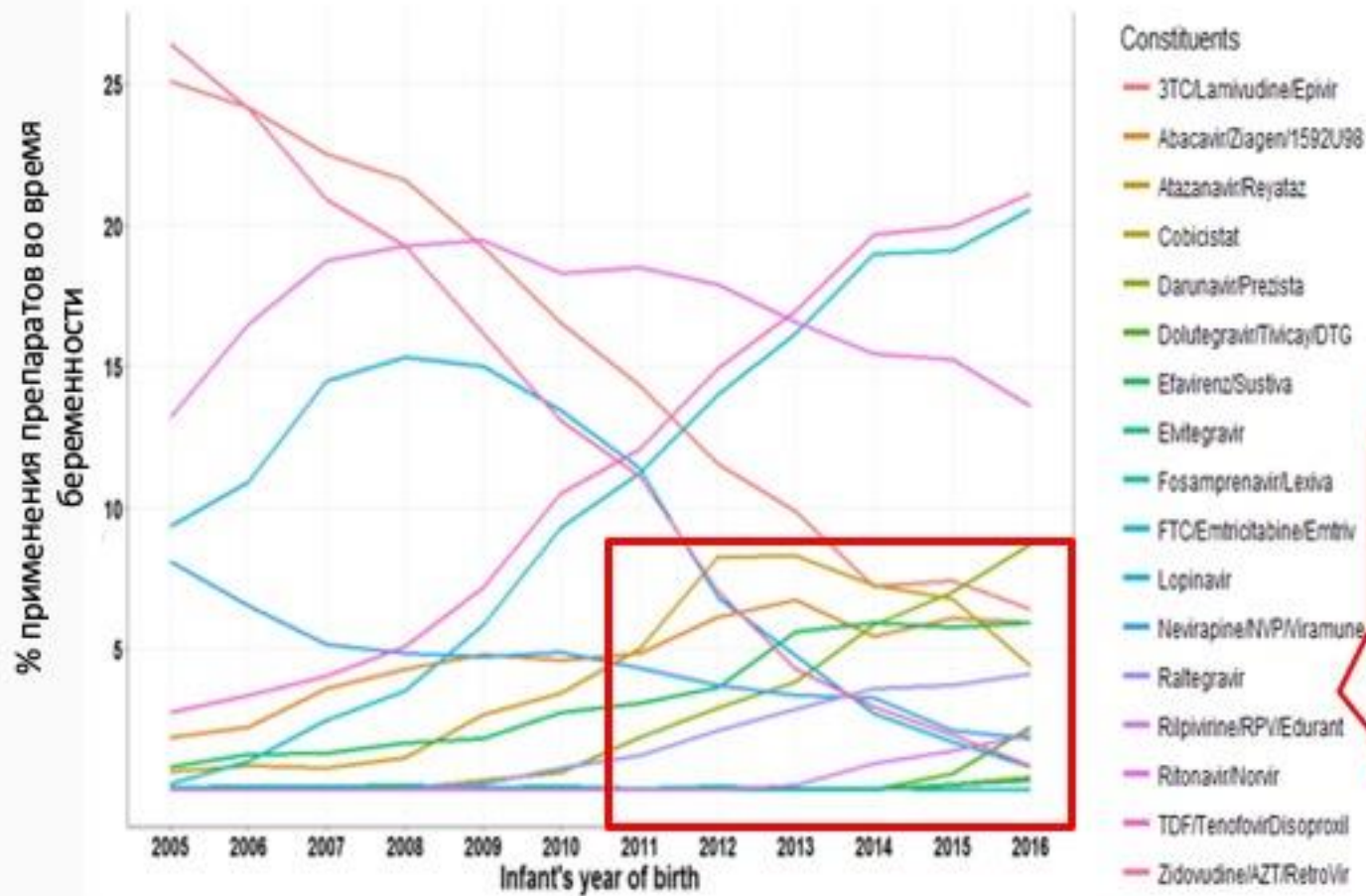


Предпочтительные Комбинации ИИОТ	
<i>Препараты</i>	<i>Комментарии</i>
<u>Зидовудин/Ламивудин**</u> (ZDV/3TC или ZDV+3TC)	Наиболее изучены у беременных. Более высокий риск развития анемии (ZDV)
<u>Абакавир/Ламивудин**</u> (ABC/3TC или ABC+3TC)	У беременных с отрицательным результатом обследования на HLA-B*5701 (ABC)
<u>Тенофовир** + Ламивудин**</u> (TDF + 3TC)	Осторожно использовать у беременных с почечной недостаточностью (TDF)
<u>Тенофовир/Эмтрицитабин</u> (TDF/FTC или TDF+FTC)	
<i>Третий препарат в схеме</i>	
<u>Лопинавир/Ритонавир**</u> (LPV/ r)	Рекомендуется увеличение дозы в 3м триместре беременности Исключить однократный прием
<u>Атазанавир**+Ритонавир**</u> (ATV+ r)	Стандартная терапевтическая доза в течение всей беременности, за исключением сочетания с тенофовиром (TDF) или антагонистом H ₂ -гистаминовых рецепторов
<u>Эфавиренз** (EFV)</u>	Является приоритетным после 8/9 недель гестации у беременных: <ul style="list-style-type: none"> - имеющих показания для лечения ВИЧ-инфекции; - получающих или нуждающихся в назначении противотуберкулезных препаратов; - при невозможности назначить ИИП; - при наличии комбинированных форм АРВТ (с фиксированными комбинациями доз) - TDF/FTC/EFV и TDF/3TC/EFV

Эффективность **Безопасность**



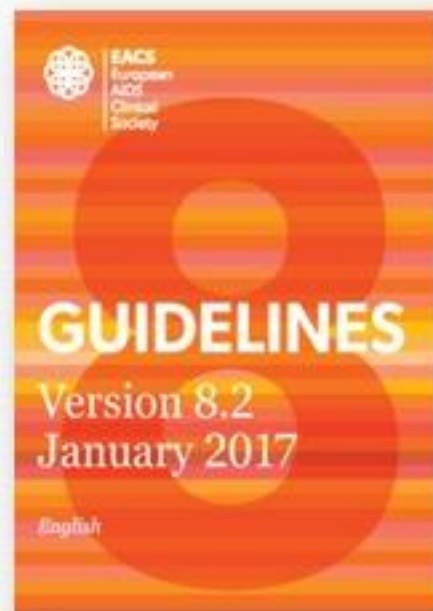
Великобритания: использование АРВТ у беременных, 2010-2016



Уменьшение пропорции ZDV/3TC NVP

Увеличение доли современных препаратов, диверсификация режимов

Российские рекомендации по АРВТ у беременных



Альтернативные	
НИИОТ	
<u>Фосфазид</u> ** + <u>Ламивудин</u> ** (Ф-АЗТ + ЗТС)	При умеренной анемии
<i>Третий препарат в схеме</i>	
<u>Дарунавир</u> ** + <u>Ритонавир</u> ** (DRV+r)	Менее изучен, чем LPV/r** и ATV+r**
<u>Саквинавир</u> ** + <u>Ритонавир</u> ** (SQV+r)	Противопоказан у беременных с нарушением сердечной проводимости
<u>Невирепин</u> ** (NVP)	С осторожностью у беременных с CD4 > 250 кЛ/мкл. Возможна РГЧ. Не рекомендуется в стартовой схеме АРВТ у беременных женщин, но возможно применение в ранее назначенной успешной схеме.
<u>Тенофовир/эмтрицитабин/рипивирин</u> ** (TDF/FTC/RPV)	возможно применение в качестве ранее назначенной успешной схемы
<u>Ралтегравир</u> ** (RAL)	- При невозможности назначить ИП и НИИОТ - При начале АРВТ на сроке > 32 недель, если ВН ≥ 100 000 коп/мл у беременных с нормальными показателями <u>трансаминаз</u> – четвертым препаратом в схеме - возможно продолжение применения в ранее назначенной успешной схеме.
В особых случаях	
<u>Абакавир/Ламивудин/Зидовудин</u> ** (ABC/ZTC/ZDV)	У беременных с ВН < 100 000 коп/мл при совместном назначении с <u>рифампицином</u> .
<u>Ставудин</u> ** (d4T)	При тяжелой анемии и невозможности применения других НИИОТ. Повышенная токсичность
Не рекомендуется использовать у беременных	
<u>Ставудин</u> ** + <u>Диданозин</u> ** (d4T+ ddI)	Высокая токсичность
<u>Диданозин</u> ** (ddI)	Повышенная токсичность
<u>Индинавир</u> + <u>Ритонавир</u> ** (IDV+r)	Почечнокаменная болезнь, <u>гипербилирубинемия</u>
Недостаточно данных по применению у беременных	
FPV/r**, MVC, TAF	
Недостаточно данных по применению у беременных плюс Не рекомендуется в схеме стартовой терапии	
ETR**, TPV, T-20**	

Рекомендации по ведению беременных женщин при позднем назначении АРВТ



При выявлении ВИЧ-инфекции у женщины со сроком беременности 28 недель и более рекомендуется начать АРВТ незамедлительно [A2].

Комментарии: прием препаратов следует начать сразу после забора крови для исследований, проводимых перед началом АРВТ (определение уровней РНК ВИЧ, CD4-лимфоцитов, общих и биохимический анализы крови), не дожидаясь их результатов. После получения результатов лабораторных исследований в случае необходимости назначенная схема может быть скорректирована.

В случае выявления высокой ВН (100 000 коп/мл и выше) на очень поздних сроках гестации (32 недели и более) рекомендуется для быстрого снижения ВН добавить в схему высокоактивной антиретровирусной терапии (АРВТ) ралтегравир четвертым препаратом в схеме [B3].



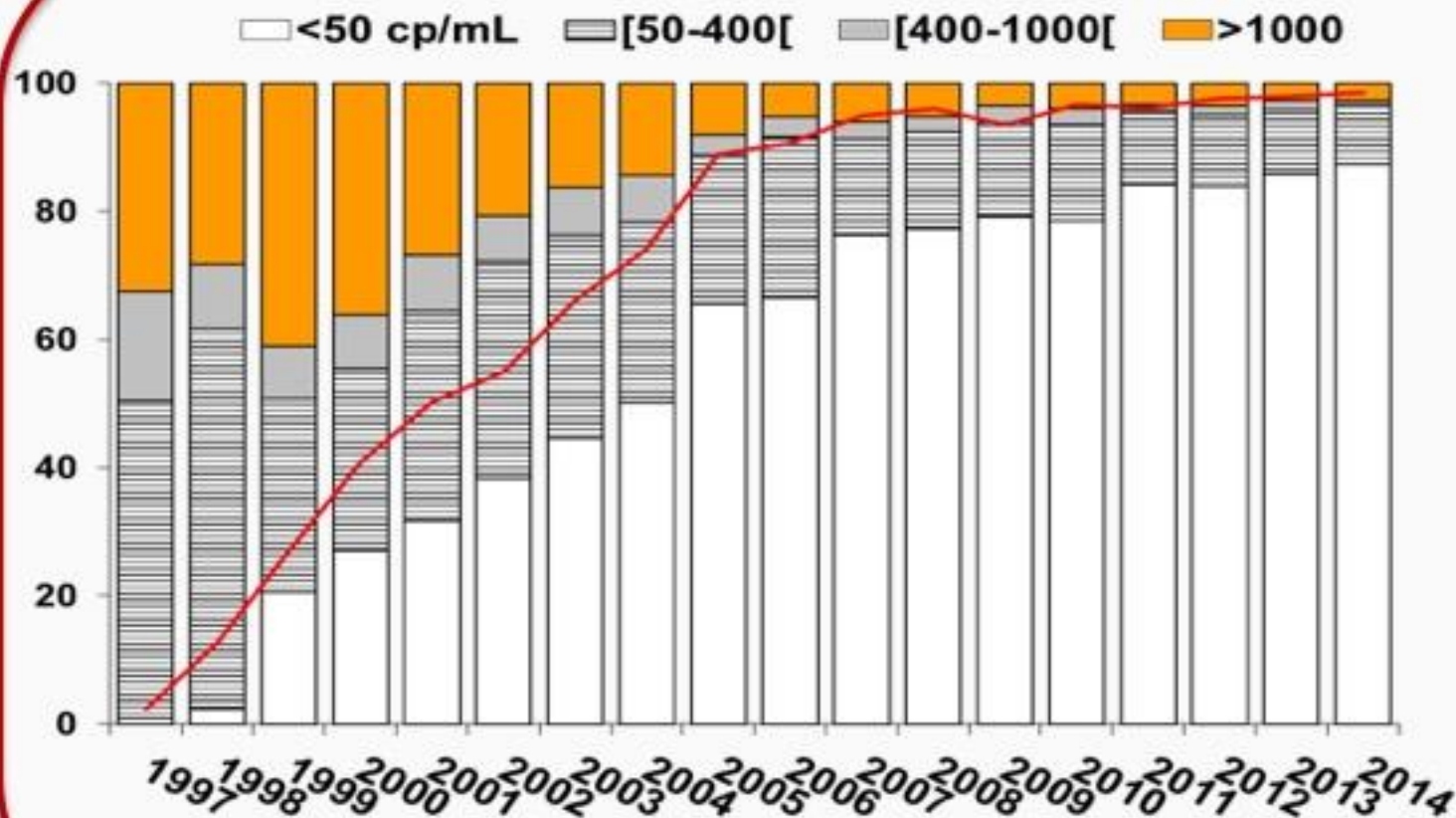


Урок 3

Приверженность во время беременности...



Эволюция эффективности ХП, французская когорта 1997-2014



98%
получают
БААРТ

90%
ВН<400
коп/мл

Приверженность АРВТ и беременность



Эффективность ХП-1



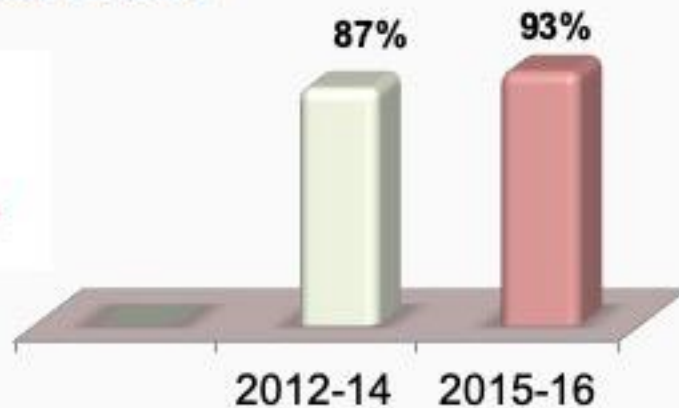
Приверженность АРВТ и беременность



Эффективность ХП-1



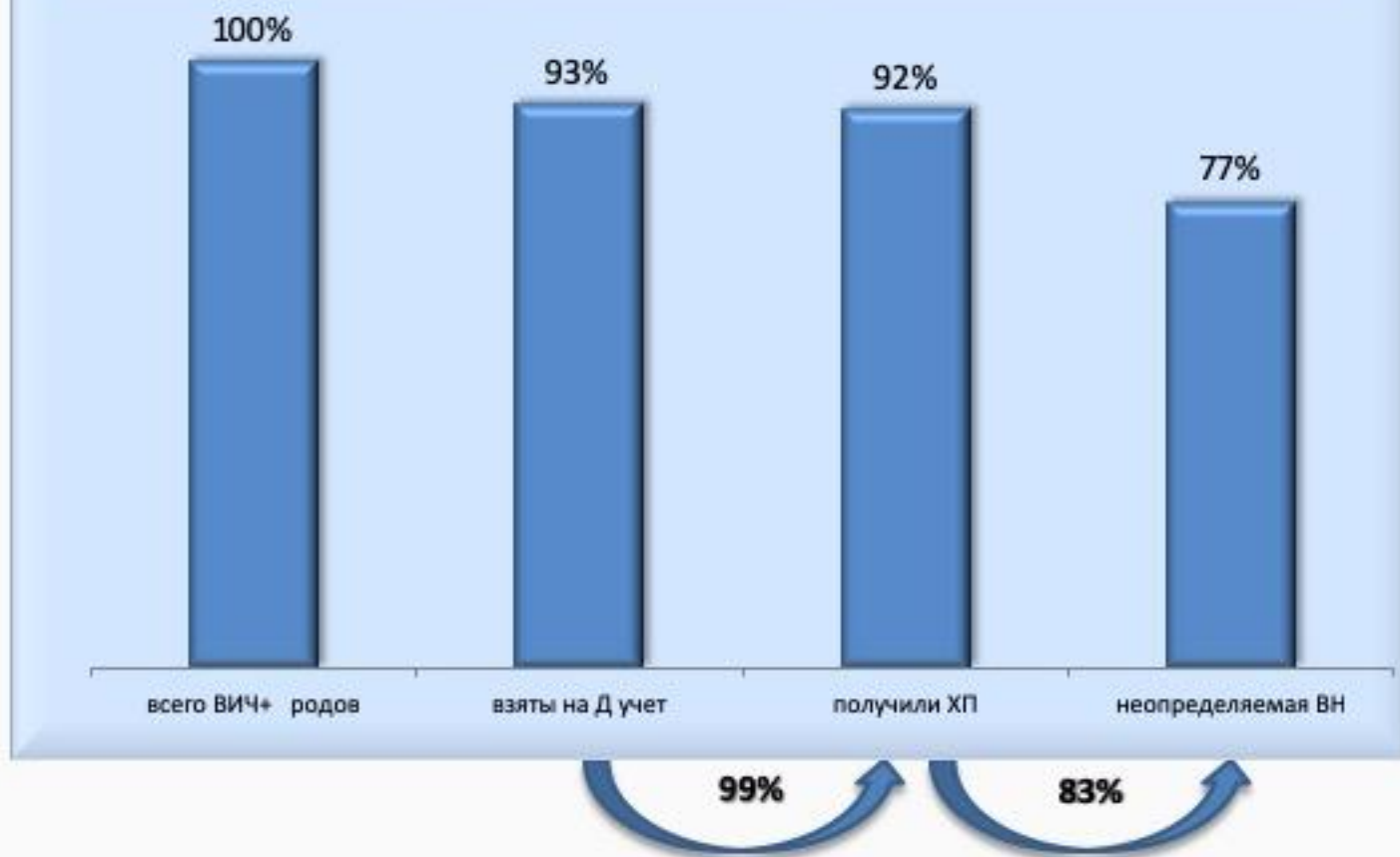
Эффективность ХП-1



National Study of HIV in
NSHPC
Pregnancy and Childhood

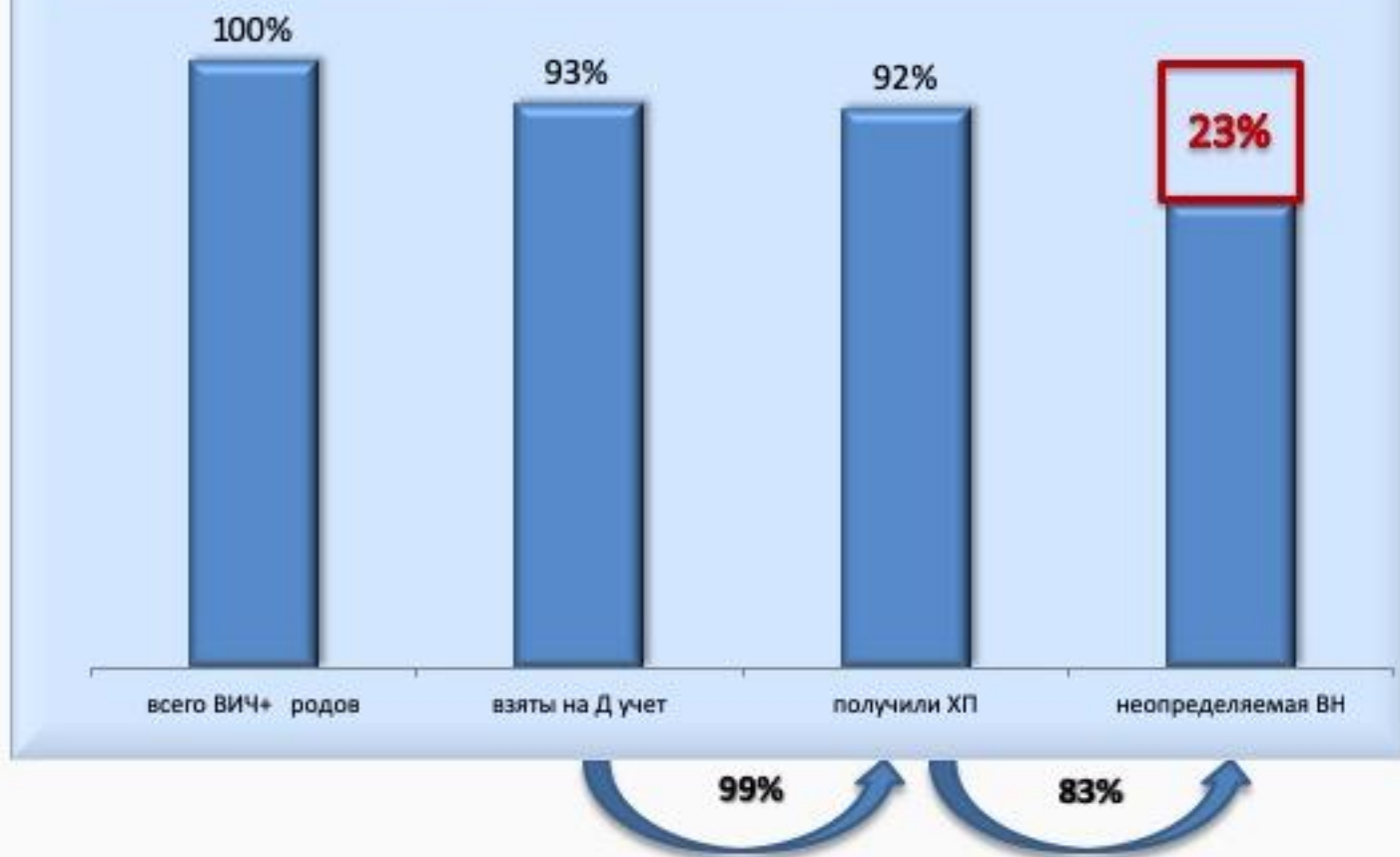


Каскад оказания помощи ВИЧ-инфицированным беременным, 2018г





Каскад оказания помощи ВИЧ-инфицированным беременным, 2018г





Урок 4

Самый опасный период!



Россия: Алгоритм ведения родов



Рекомендации по применению антиретровирусных препаратов в период родов:

- **В/в инфузия ZDV**
- **Не рекомендуется применение однократной дозы NVP в родах**
- **При невозможности применить в родах внутривенное введение ZDV в качестве альтернативы рекомендуется назначить его перорально в начальной дозе 600 мг и далее по 400 мг через 3 и 6 часов**
- **При невозможности внутривенного введения ZDV у женщин, не получавших АРВП перед родами, назначить схему, включающую однократный прием NVP (200 мг) в +ZDV + 3ТС**



Урок 5

**Всегда можно сделать большее, даже,
когда уже кажется, что сделать ничего
нельзя...**





Определение «Дети из группы повышенного риска инфицирования ВИЧ»

ВН у матери



2 клинические
детерминанты



длительность
ХП-1 у матери

Дети из группы повышенного риска инфицирования ВИЧ:

1. Вирусная нагрузка у матери более 1000 копий за 4 недели до родов и/или
2. Беременная женщина получала ХП менее 4 недель до родов (исследование ВН не доступно)
3. Инфицирование ВИЧ женщины во время беременности или грудного вскармливания (положительный тест на ВИЧ у ранее ВИЧ-негативной женщины) или
4. ВИЧ-инфекция впервые обнаружена во время родов или после родов во время грудного вскармливания (отсутствие ХП-1, ХП-2)

Алгоритм проведения профилактики новорожденным



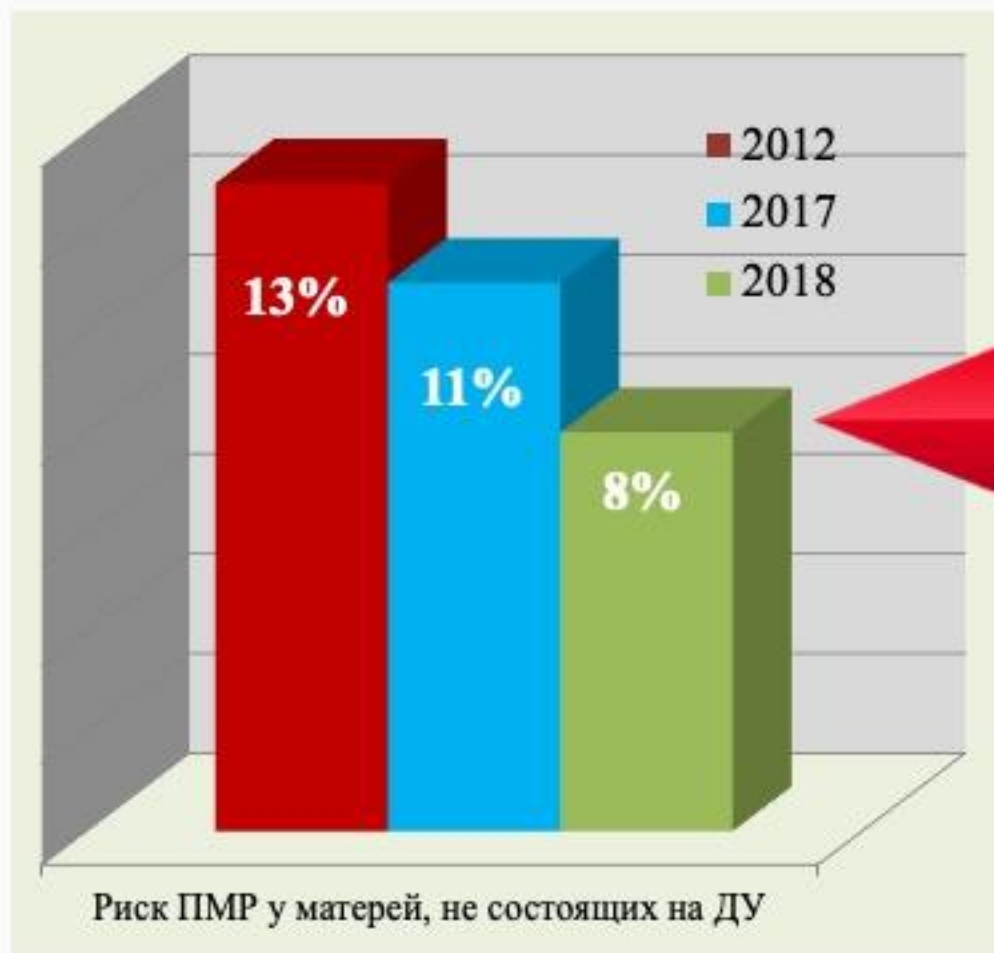
NICHD
HPTN 040



Критерии оценки качества медицинской помощи беременной женщине с ВИЧ-инфекцией и ее ребенку:

- Назначена ППМР ВИЧ новорожденному в течение первых 4-6 часов жизни
- Назначена ППМР ВИЧ новорожденному по усиленной схеме (в режиме ВААРТ) при наличии показаний

Снижение риска инфицирования детей у матерей без антенатальной помощи



NICHD
HPTN 040

Урок 6

По пути Казань взять...



HSV-инфекция у женщин с ВИЧ



- Более высокая частота передачи ВГС половым путем (с 1 до 3%)
- Более быстрое развитие неудачи АРТ (вирусологической и иммунологической)
- Повышение гепатотоксичности АРВТ
- Увеличение передачи ПМР ВГС с 5 до 20%
- Более высокая (в 2 – 8 раз) концентрация РНК ВГС в крови



Французские данные о нежелательных явлениях и исходах в когорте беременных женщин с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС

- **Чаще встречается холестаз**

13.9% при ко-инфекции против 2.0% у моноинфицированных (aOR: 4.1 [95% CI 1.5, 10.8])

- **Преждевременные роды**

41.1% при ко-инфекции против 15.2% при моноинфекции (aOR: 3.0 [95% CI 1.6, 5.7])

Риск инфицирования ребенка HCV



Распространенность

коинфекции ВИЧ/ВГС в мире



**HCV-инфекция у ребенка
>90% результат
перинатальной передачи
от матери!**

**Хронизация гепатита
у детей ~ 70-80%**

Коинфекция ВИЧ + HCV

- Частота передачи HCV: 6 –23% (Pediatric AIDS Clinical Trials Group),
14-16% в РФ (Шахгильдян И.В., 2011)
17-54% (Крылова Т.В., 2009)
- Сочетанная передача ВИЧ + ВГС: 4 –10% (Toussi S.S. et al., 2007, PACTG)

Рекомендации EASL 2018

Показания для начала лечения ХГС: кто должен получать терапию?

Recommendations

- All patients with HCV infection must be considered for therapy, including treatment-naïve patients and individuals who failed to achieve SVR after prior treatment (A1).
- Treatment should be considered without delay in patients with significant fibrosis or cirrhosis (METAVIR score F2, F3 or F4), including compensated (Child-Pugh A) and decompensated (Child-Pugh B or C) cirrhosis, in patients with clinically significant extra-hepatic manifestations (e.g. symptomatic vasculitis associated with HCV-related mixed cryoglobulinaemia, HCV immune complex-related nephropathy and non-Hodgkin B-cell lymphoma), in patients with HCV recurrence after liver transplantation, in patients at risk of a rapid evolution of liver disease because of concurrent comorbidities (non-liver solid organ or stem cell transplant recipients, HBV coinfection, diabetes) and in individuals at risk of transmitting HCV (PWID, men who have sex with men with high-risk sexual practices, women of childbearing age who wish to get pregnant, haemodialysis patients, incarcerated individuals) (A1).
- Patients with decompensated (Child-Pugh B or C) cirrhosis and an indication for liver transplantation with a MELD score $\geq 18-20$ should be transplanted first and treated after transplantation (B1).
- If the waiting time on a liver transplant list is more than 6 months, patients with decompensated (Child-Pugh B or C) cirrhosis with a MELD score $\geq 18-20$ can be treated before transplantation, although the clinical benefit for these patients is not well established (B2).
- Treatment is generally not recommended in patients with limited life expectancy due to non-liver-related comorbidities (B2).

**«..женщины детородного
возраста, планирующие
беременность, ..»**



Урок 7

В качестве послесловия...



ПОСЛЕСЛОВИЕ И КОММЕНТАРИИ

ПОСЛЕСЛОВИЕ И КОММЕНТАРИИ

Особенности профилактики у новорожденных



	Искусственное вскармливание		Грудное вскармливание	
	Схема ХП	продолжительность	Схема ХП	продолжительность
Высокий риск инфицирования ребенка, вкл. выявление ВИЧ у матери после родов	AZT (2р/сутки) + 3ТС (2р/сутки)+ NVP (1р/сутки)	4 недели 2 недели	AZT (2р/сутки) + NVP (1р/сутки) → NVP (1р/сутки)	6 недель + 6 недель ДЗ матери после родов, АРВТ менее 4 нед
ВН у матери перед родами	AZT (2р/сутки)	4 недель	NVP (1р/сутки)	6 недель

Особенности профилактики у новорожденных



	Искусственное вскармливание		Грудное вскармливание
	Схема ХП	продолжительность	не рекомендуется, но возможно при
Высокий риск инфицирования ребенка, вкл. выявление ВИЧ у матери после родов	AZT (2р/сутки) + ЗТС (2р/сутки)+ NVP (1р/сутки)	4 недели 2 недели	<input type="checkbox"/> АРВТ+ у матери <input type="checkbox"/> ВН менее 50 коп/мл <input type="checkbox"/> Здоровы мама и ребенок <input type="checkbox"/> Тестирование на ВИЧ каждый месяц до прекращения вскармливания
ВН у матери перед родами менее 50 коп/мл	AZT (2р/сутки)	4 недель	



Цель 2019: снижение риска ПМР менее 1,5%



Достижения

- Высокие показатели охвата диспансеризацией ВИЧ+женщин
- Высокие показатели охвата химиопрофилактикой на всех этапах
- Снижение риска перинатальной передачи ВИЧ менее 2%

Задачи

- Увеличение числа женщин, получающих АРВТ
- Повышение эффективности химиопрофилактики ППМР ВИЧ
- Современные подходы к профилактике при наличии высокого риска инфицирования



Спасибо за внимание