

## Комплексная химиотерапия беременных с ВИЧ-инфекцией

Э. С. Иванова<sup>1</sup>, Н. Н. Воробьева<sup>2</sup>, Д. К. Садыкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГКУЗ ПК «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени Е.А. Вагнера» Минздрава России

*Проведено изучение безопасности антиретровирусной терапии (АРВТ) в схемах перинатальной химиопрофилактики (ХП).*

**Цель.** Проанализировать эффективность и безопасность применения трехкомпонентной схемы противоретровирусной терапии для снижения риска передачи ВИЧ от матери к ребенку.

**Материалы и методы.** 96 беременных с ВИЧ-инфекцией принимали ХП, 66 из них получали фосфазид (1 группа), 30 – комбивир (2-я группа, сравнения) в схемах АРВТ с 28 недель беременности до родов. Фосфазид применялся по схеме - 0,4г дважды в сутки. Другие препараты применялись в стандартных дозах. Результаты оценивались по отсутствию случаев перинатального инфицирования и безопасности использования.

**Результаты и обсуждение.** У 100% детей обеих групп наблюдения исключена ВИЧ-инфекция в возрасте 1,5 и 3 мес. жизни. Безопасность лечения доказана отсутствием миело-гепатотоксического воздействия препаратов. При применении схемы ХП с включением комбивира выявлена тенденция к снижению параметров красной крови (гемоглобина и эритроцитов) начиная с 4 недели терапии до родов. В схеме АРВТ с применением фосфазидом снижения показателей красной крови не отмечено.

**Заключение.** Полученные результаты позволяют считать исследуемые схемы АРВТ одними из наиболее перспективных в перинатальной ХП.

**Ключевые слова:** перинатальная химиопрофилактика, ВИЧ-инфекция.

### Complex chemotherapy of pregnant women with HIV infection

E.S. Ivanova, N.N. Vorob'jova, D.K. Sadykova

*The safety of antiretroviral therapy as part of regimens of perinatal chemoprophylaxis was analyzed.*

**Objective.** Analyze the efficiency and safety of applying triple antiretroviral therapy to reduce the risk of mother-to-child-HIV-transmission.

**Materials and methods.** 96 pregnant women with HIV infection received chemoprophylaxis, 66 of which received phosphazide (1 group), 30 – combivir (2 control group) as part of ARVT regimens from the 28 th week of pregnancy up to giving birth. Phosphazide was taken according to the following pattern: 0.4 g twice a day. Other medications were taken in standard doses. The results were assessed based on the absence of cases of perinatal infection and safety of usage.

**Results and discussion.** HIV infection was excluded among 100% children of both the groups examined at the age of 1.5 and 3 months. The safety of treatment is proved by the absence of myelotoxic and hepatotoxic effect of medications. When applying chemoprophylaxis regimens with the inclusion of combivir, the tendency to reduce red blood cells (hemoglobin and erythrocyte) starting from the 4th week of therapy before child birth was identified. The ARVT regimen with the use of phosphazide revealed no indication of reduced red blood cells.

**Conclusion.** The obtained results allow considering the analyzed ARVT regimens to be one of the most promising in perinatal chemoprophylaxis.

**Key words:** perinatal chemoprophylaxis, HIV infection.

До настоящего времени остаются недостаточно изученными вопросы обоснования выбора методов химиопрофилактики (ХП) перинатальной передачи ВИЧ, эффективности и безопасности использования препаратов [1]. В России первые рекомендации по химиопрофилактике ВИЧ-инфицирования по вертикальному пути были даны в

1997 г. [2]. Позднее, В.В. Покровским, О.Г. Юриным (2000-2001 гг.), а также ВОЗ (2001 г.), предложены различные схемы профилактики, подтвержденные мнением экспертов, опирающихся на теоретические представления и результаты доклинических исследований на животных.

Фосфазид (Phosphazide) применяется в России по-

Иванова Эльвира Сергеевна, к.м.н.

ГКУЗ ПК «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»

614088, г. Пермь, ул. Архитектора Свизева, д. 21

E-mail: aids\_ivanova@mail.ru

стоянно уже более двенадцати лет и не имеет аналогов, относится к классу нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) вируса иммунодефицита человека типа 1 [3]. Препарат синтезирован в 1987 г. и защищен серией патентов в России, США, Японии, Республике Корея, производится до настоящего времени в России. Фосфазид остается единственным в мире оригинальным лекарством от СПИДа, разработанным и произведенным за пределами Соединенных Штатов и Канады. Низкая токсичность, минимальные побочные и нежелательные явления, высокая антиВИЧ-активность определяют применение этого препарата в схемах перинатальной ХП. Наряду с этими положительными свойствами, он характеризуется более низкой цитотоксичностью по сравнению с азидотимидином, входящим в состав комбивира [4–6], не вызывает гематологических изменений, что позволяет увеличивать его дозировку и тем самым добиваться более эффективно подавления вируса [7, 8].

В 2005 году в лаборатории лекарственной токсикологии Научно-исследовательского института экспериментальной кардиологии ФГУ РКНПК под руководством профессора Е.В. Арзамасцева был доказан низкий уровень эмбриотоксических и тератогенных свойств фосфазида [9], что соответствует методическим рекомендациям Фармакологического Государственного Комитета Министерства здравоохранения Российской Федерации по изучению репродуктивной токсичности фармакологических веществ [5]. Препарат прошел успешно все три фазы клинического изучения по мультицентровой системе. Координатором таких исследований явился Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом (г. Москва). Клинические испытания на добровольцах и больных ВИЧ-инфекцией осуществлены в 1995–1997 годах [10].

### Цель исследования

Проанализировать эффективность и безопасность применения трехкомпонентной схемы противоретровирусной терапии для снижения риска передачи ВИЧ от матери к ребенку.

### Материалы и методы

Настоящее исследование выполнено в 2010–2012 гг. на базе Государственного казенного учреждения здравоохранения «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» и основано на анализе эпидемиологических данных, результатов клинического и лабораторного обследования пациентов.

Наблюдались 96 беременных в возрасте 19–32 лет и 100 детей (четыре двойни), рожденные ими. Первая группа (66 беременных) получала фосфазид в сочетании с ламивудином и калетрой, вторая группа (30 беременных) – группа сравнения – комбивир (азидотимидин + ламивудин) и калетру.

Фосфазид (5'-Н-фосфонат-3'-азидо-3'-дезокситимидин, натриевая соль) производства ООО «АЗТ ФАРМА К.Б.», имеет регистрационный номер на субстанцию, таблетку и государственный стандартный образец – 99/358/2, 99/358/4, 99/358/12, соответственно. Для перинатальной ХП препарат применялся в таблетках по 0,4 г дважды в сутки, остальные средства использовались в стандартных дозировках [10].

Критериями назначения ХП были: наличие у женщин ВИЧ-инфекции, уровень РНК ВИЧ в плазме крови >1000 копий/мл, гестационный срок беременности 19–28 недель, нормальные показатели лабораторных исследований: гематологических и биохимических. Во время родов внутривенно вводили зидовудин по 2 мг/кг/ч в течение 1-го часа родов, далее – 1 мг/кг/ч до завершения родов. Новорожденные с 8-го часа жизни получали зидовудин в виде сиропа (ретровир) перорально по 2 мг/кг каждые 6 часов в течение 6 недель.

Общелабораторные методы исследования: общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и тромбоцитов – выполнен с помощью гемоглометра МЕК-7222 на базе лаборатории ГКУЗ «ПКЦ СПИД и ИЗ». Биохимическое исследование крови проводилось на автоматическом анализаторе Conelab, 20 с ионоселективным блоком для оценки функционального состояния печени в динамике.

Мониторинг эффективности антиретровирусной терапии (АРВТ) в рамках ХП у женщин обеих групп проводился по уровню вирусной нагрузки РНК ВИЧ-1 и количеству CD4 лимфоцитов на 0–4 неделях лечения, в 36 недель беременности (перед родами) и через 1,5 месяца после родов. Оценка побочных эффектов от ХП проанализирована в динамике клинического наблюдения с учетом показателей периферической крови – уровня гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, данных биохимического исследования крови – параметров АСТ, АЛТ и билирубина – в установленные сроки.

Все полученные материалы были обработаны статистически на персональном компьютере «Pentium» с помощью пакета статистической обработки данных «Biostat»: полученные цифровые данные подвергнуты математическому анализу методом вариационной статистики с вычислением средних величин ( $M$ ), ошибки средней ( $m$ ), квадратичного

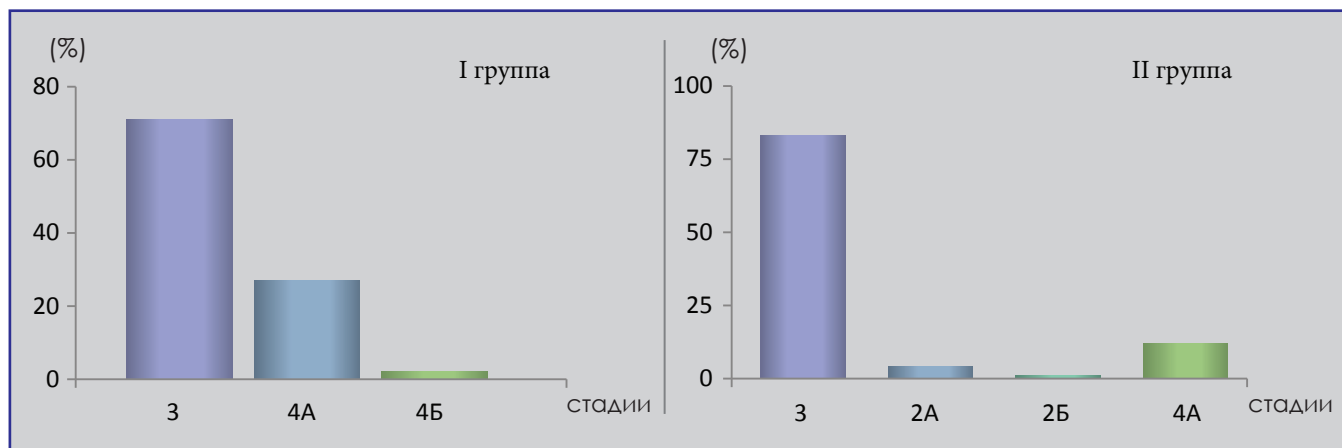


Рис. 1. Стадии ВИЧ-инфекции у беременных I-й и II-й групп

отклонения». Показатель достоверности различий (*p*) определен по таблицам Стьюдента-Фишера. Различия считали достоверными при *p* < 0,05.

Программное обеспечение работы: электронные таблицы «Microsoft Excel», «Statistica». Подготовка текста и печать – текстовый редактор «Microsoft Word».

### Результаты и обсуждение

У беременных I-й и II-й групп перед началом лечения клинически диагностированы, в основном, 3 (латентная) и 4А стадии ВИЧ-инфекции с проявлениями кандидозного поражения слизистых оболочек полости рта, анемии I-й степени (рис. 1).

У женщин обеих групп прогрессирования ВИЧ-инфекции не установлено. В структуре сопутствующих заболеваний вирусный гепатит С наблюдался у 45% и 66% женщин I-й и II-й групп, соответственно, хламидийная инфекция выявлена у 5% пациенток I-й группы.

Показатели CD4 лимфоцитов до начала лечения были в 1,5 раза ниже у пациенток I-й группы, чем II-й (259,4 и 376,2 клеток/мм<sup>3</sup>, соответственно). На фоне полученной ХП уровень CD4 лимфоцитов у женщин I-й группы увеличился перед родами почти в 2 раза по сравнению с исходным (504,4 клеток/мм<sup>3</sup>), в отличие от беременных II-й группы, где их количество повысилось лишь в 1,3 раза. После отмены лечения в I-й группе (через 1,5 месяца после родов) – показатель снизился до 321,9 клеток/мм<sup>3</sup> (табл. 1).

Исходный уровень вирусной нагрузки у пациенток I-й группы составил в среднем 253226 копий/мл, через

4 недели от начала химиопрофилактики – снизился на 3lg<sub>10</sub>. Перед родами вирусная нагрузка была неопределяемой, а через 1,5 месяца после отмены лечения (после родов) – увеличилась до 27472 копий/мл.

Во II-й группе перед началом ХП вирусная нагрузка колебалась от 8010 до 193000 копий/мл (средний показатель 93153), через 4 недели от начала химиопрофилактики – снизилась до неопределяемого уровня (<50 копий/мл) и сохранялась таковой до родов (рис. 2).

Оценка эффективности ХП при вертикальном пути передачи ВИЧ-1 в обеих группах наблюдения проводилась на основании исключения ВИЧ-инфекции у детей в возрасте 1,5 и 3-х месяцев жизни. Все дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей, сразу были отнесены к категории риска и обследованы на наличие ДНК ВИЧ-1 методом ПЦР в указанные сроки.

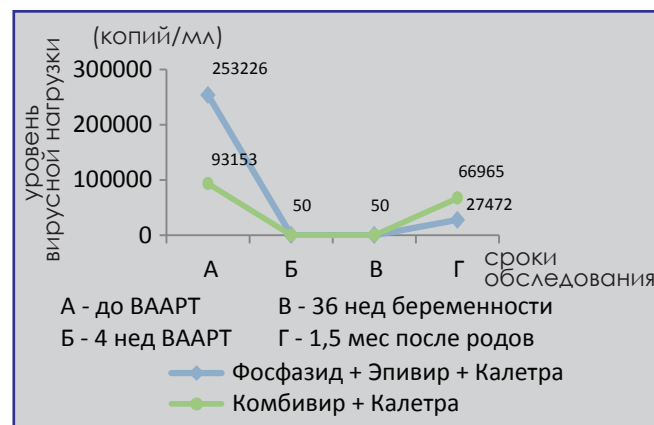


Рис. 2. Показатели уровня вирусной нагрузки у беременных

Параметры CD4 лимфоцитов у беременных (M+m)

Таблица 1

Сроки обследования	До АРВТ		4 нед. АРВТ		36 нед. берем.		1,5 мес. после родов	
	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа
Уровень CD4 (клеток/мл)	259,4 ± 35,7	376,2 ± 31,7	394,8 ± 38,3	372,5 ± 37,4	504,4 ± 69,9	501,4 ± 84,9	321,9 ± 47,2	484,2 ± 78,9

Результаты были отрицательными.

Прием препаратов выявил вполне удовлетворительную переносимость обеих схем терапии. Выраженных побочных эффектов и нежелательных явлений, связанных с лекарственными средствами, не отмечалось. Показатели жизнедеятельности соответствовали физиологическому течению беременности.

Для оценки развития возможных побочных эффектов ХП проводился анализ гемограмм. Беременность у женщин первой группы наступила на фоне среднего уровня показателя Hb 105,2 г/л, в то время как у пациенток группы сравнения – на фоне нормальных показателей красной крови (средний уровень Hb 117,6 г/л). Через 4 недели приема препаратов отмечалось более значительное снижение уровня Hb у беременных II-й группы.

Параметры уровня эритроцитов перед началом ХП составляли  $3,6 \times 10^{12}/л$  и  $3,9 \times 10^{12}/л$  у пациенток I-й и II-й групп соответственно. Через 4 недели лечения и перед родами у женщин из группы сравнения отмечалось достоверное снижение этого показателя ( $p < 0,05$ ).

Количество тромбоцитов и лейкоцитов в период наблюдения у женщин обеих групп не изменялось (табл. 2). Показатели функциональных печеночных проб (АлАТ, АсАТ, билирубин) у женщин обеих групп при исследовании в различные сроки беременности оставались в пределах нормы.

Клинические признаки прогрессирования ВИЧ-инфекции у всех беременных отсутствовали.

Роды были физиологическими (45% и 44% женщин I-й и II-й групп, соответственно) [11], в остальных случаях – оперативные. Достоверных различий по частоте осложнений беременности в обследуемых группах выявлено не было. Наиболее часто встречалась такая патология как плацентарная недостаточность (24,1% в I-ой и 17,4% во II-ой группах), внутриутробная гипоксия плода (41,4% и 38,2% соответственно), преэклампсия (17,2 и 17,4 соответственно), угроза невынашивания (10,3 и

13,1% соответственно). Преждевременные роды зарегистрированы у 2 женщин – по одной из каждой группы – на сроке 32 и 34 недель. Случаев грудного вскармливания не было.

### Выводы

1. Отсутствие вируса ВИЧ-1 к 3 месяцу жизни у 100% детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, свидетельствует о высокой эффективности примененных схем АРВТ для перинатальной химиопрофилактики.
2. Эффективность обеих схем терапии АРВТ в профилактике вертикальной передачи ВИЧ-1 (фосфазид + эпивир + калетра и комбивир + калетра), подтверждалась достоверным снижением вирусной нагрузки в период терапии, начиная с 4-й недели, до родов.
3. Повышение параметров CD4 лимфоцитов в период применения препаратов свидетельствует о позитивном влиянии схем лечения на иммунный статус ВИЧ-инфицированных беременных.
4. Безопасность применения схем АРВТ доказана отсутствием токсического воздействия препаратов на биохимические показатели у ВИЧ-инфицированных женщин в различные сроки беременности. Однако при применении схемы комбивир + калетра была выявлена тенденция к снижению параметров красной крови (гемоглобина и эритроцитов) на 4-й неделе от начала терапии и перед родами. В схеме АРВТ с применением фосфазид + эпивир + калетра снижения уровней гемоглобина и эритроцитов в эти сроки не выявлено.
5. Полученные результаты позволяют считать исследованные схемы АРВТ одними из наиболее перспективных в профилактике передачи ВИЧ-1 от матери ребенку по вертикальному пути и рекомендовать продолжение терапии после родов.

### Литература

1. Кравченко А.В., Юрин О.Г., Беляева В.В., Покровский В.В. Лечение инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита

Показатели гемограммы у беременных (M+m)

Таблица 2.

Сроки обследования	До АРВТ		4 нед. АРВТ		36 нед. берем.		1,5 мес. после родов	
	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа
Уровень Hb (г/л)	101,389 ± 3,422	114,889 ± 2,792	103,588 ± 2,058	109,167 ± 2,587	109,857 ± 2,447	111,091 ± 3,310	111,389 ± 2,493	120,500 ± 4,702
Уровень эритроцитов ( $\times 10^{12}/л$ )	3,597 ± 0,080	3,973 ± 0,150	3,629 ± 0,061	3,543* ± 0,098	3,743 ± 0,078	3,505* ± 0,103	3,699 ± 0,082	3,966 ± 0,206
Уровень лейкоцитов ( $\times 10^{12}/л$ )	8,494 ± 0,622	6,772 ± 0,535	7,771 ± 0,438	7,609 ± 0,454	7,327 ± 0,724	7,750 ± 0,558	5,544 ± 0,278	5,813 ± 0,564
Уровень тромбоцитов ( $\times 10^9/л$ )	209,667 ± 21,935	226,097 ± 17,319	224,647 ± 21,581	202,900 ± 23,515	271,857 ± 13,584	226,467 ± 36,216	243,538 ± 19,847	238,500 ± 18,470

\* $p < 0,05$

человека в Российской Федерации // Ж. Тер. архив. – 2009. – №4. – С. 64.

2. Рахманова А.Г. ВИЧ-инфекция. Профилактика ВИЧ-инфекции у новорожденных // СПб. – 1997. – С. 1-14.
3. О.Г. Юрин, А.А. Краевский, Л.Ю. Афонина, В.А. Балаганин, Н.В. Бурова, Е.Е. Воронин, А.Н. Колесник, И.Б. Молодов, Г.Ф. Мошкович, В.В. Покровский. Никавир – новый отечественный противоретровирусный препарат // Эпидем. и инф. бол. – 2001. – № 1. – С. 43-45.
4. Галегов Г.А. Никавир (фосфазид) – антиретровирусный препарат: анти ВИЧ-активность, токсикология, фармакокинетика и некоторые перспективы клинического применения // Антибиотики и химиотерапия. – 2004. – № 7. – с. 3-8.
5. Юрин О.Г., Кравченко А.В., Голохвастова Е.Л. Первая фаза клинических испытаний Никавира // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Сборник материалов научно-практической конференции. Санкт-Петербург, 1997. – С. 154-155.
6. Иванова Э.С., Шмагель Н.Г., Воробьева Н.Н. Никавир в схемах химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции. // Ж. Вопросы вирусологии. – 2010г. – №2. – Стр. 31-34.
7. Иванова Э.С., Шмагель Н.Г., Воробьева Н.Н. Фосфазид – препарат комбинированной терапии в перинатальной химиопрофилактике ВИЧ-инфекции // Российский иммунологический журнал. – Октябрь – декабрь 2010. – том 4 (13). – №4. – Стр. 433.
8. E. Ivanova, N. Shmagel, N. Vorobeva. Nikavir in Chemoprevention Regimens of Vertical HIV Transmission // Understanding HIV/ AIDS Management and Care – Pandemic Approaches in the 21st Century. - November, 2011, - Croatia. – P.125-148.
9. В.П. Фисенко, Е.В. Арзамасцев, Э.А. Бабаян, В.М. Булаев, В.Б. Герасимов, Р.Г. Глушков, Т.А. Гуськова, А.П. Дрожжин, Ю.Д. Игнатов, В.Г. Кукес, Б.И. Любимов, М.Д. Машковский, В.И. Петров, Д.В. Рейхарт, П.В. Сергеев, В.И. Сергиенко, С.Б. Серединин, Г.Б. Соколова, А.А. Фирсов, И.П. Фомина, Р.У. Хабриев, Р.М. Хаитов, В.П. Яковлев. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. - М. - 2000. – 399 с.
10. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Канестри В.Г., Афонина Л. Ю., Ермак Т. Н., Буравцова Е. В., Шахгильдян В. И., Козырина Н. В., Нарсия Р. С., Зимица В. Н., Покровская А. В., Конов Д. С., Конов В. В., Голуцова М. А., Ефремова О. С., Попова А.А. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией // Ж. Эпидемиология и инфекционные болезни. – М. – 2013. – №6. – С. 1-52.
11. ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. Ак. В.И. Кулакова // Базовый протокол ведения родов. – Москва. – 2011.

## References

1. Kravchenko AV, Jurin OG, Beljaeva VV, Pokrovskij VV. Lechenie infekcii, vyzyvajemoj virusom immunodeficitna cheloveka v Rossijskoj Federacii. Zh. Ter. arhiv. 2009;4:64. Russian.
2. Rahmanova AG. VICH-infekcija. Profilaktika VICH-infekcii u novorozhdennyh. Sankt-Peterburg. 1997: 1-14. Russian.
3. Jurin OG, Kraevskij AA, Afonina LJu, Balaganin VA, Burova NV, Voronin EE, Kolesnik AN, Molodov IB, Moshkovich GF, Pokrovskij VV. Nikavir – novyj otechestvennyj protivoretrovirusnyj preparat. Jepidem. i inf. bolezni. 2001; 1:43-45. Russian.
4. Galegov GA. Shikavir (fosfazid) – antiretrovirusnyj preparat: anti VICH-aktivnost', toksikologija, farmakokinetika i nekotorye perspektivy klinicheskogo primeneniya. Antibiotiki i himioterapija. 2004;7:3-8. Russian.
5. Jurin OG, Kravchenko AV, Golohvastova EL. Pervaja faza klinicheskikh ispytanij Nikavira. Aktual'nye voprosy VICH-infekcii, Sbornik materialov nauchno-prakticheskoy konferencii. Sankt-Peterburg. 1997:154-155. Russian.
6. Ivanova JeS, Shmagel' NG, Vorob'jova NN. Nikavir v shemah himioprolaktiki vertikal'noj peredachi VICH-infekcii. Zh. Voprosy virusologii. 2010;2: 31-34. Russian.
7. Ivanova JeS, Shmagel' NG, Vorob'jova NN. Fosfazid – preparat kombinirovannoj terapii v perinatal'noj himioprolaktike VICH-infekcii. Rossijskij immunologicheskij zhurnal. Oktjabr' – dekabr' 2010; 4(13): 433. Russian.
8. Ivanova E, Shmagel N, Vorobeva N. Nikavir in Chemoprevention Regimens of Vertical HIV Transmission. Understanding HIV/ AIDS Management and Care – Pandemic Approaches in the 21st Century. Croatia. November, 2011:125-148.
9. Fisenko VP, Arzamascev EV, Babajan JeA, Bulaev VM, Gerasimov VB, Glushkov RG, Gus'kova TA, Drozhzhin AP, Ignatov JuD, Kukes VG, Ljubimov BI, Mashkovskij MD, Petrov VI, Rejhart DV, Sergeev PV, Sergienko VI, Seredinin SB, Sokolova GB, Firsov AA, Fomina IP, Habriev RU, Haitov RM, Jakovlev VP. Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv. Moskva. 2000;399. Russian.
10. Pokrovskij VV, Jurin OG, Kravchenko AV, Beljaeva VV, Kanestri VG, Afonina LJu, Ermak TN, Buravcova EV, Shahgil'djan VI, Kozyrina NV, Narsija RS, Zimica VN, Pokrovskaja AV, Konov DS, Konov VV, Golusova MA, Efremova OS, Popova AA. Protokoly dispansernogo nabljudeniya i lecheniya bol'nyh VICH-infekciej. Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. Moskva. 2013;6:1-52. Russian.
11. FGU Nauchnyj centr akusherstva, ginekologii i perinatologii imeni Akademika Kulakova VI. Bazovyj protokol vedeniya rodov. Moskva. 2011. Russian.