

ZASADY PROFILAKTYKI ODMATCZYNIEGO ZAKAŻENIA HIV I ICH REALIZACJA W PRAKTYCE

PROPHYLAXIS OF VERTICAL HIV TRANSMISSION AND ITS PRACTICAL REALIZATION

Lidia Stopyra

Oddział Obserwacyjno-Zakaźny Dorosłych i Dzieci
Szpitala Specjalistycznego im. S. Żeromskiego w Krakowie

Streszczenie: 80–86% zakażeń HIV u dzieci to zakażenia wertykalne. Ryzyko zakażenia dziecka przez matkę HIV pozytywną podczas ciąży, porodu i karmienia piersią wynosi w Europie 25–30%, a np. w Afryce sięga 65%. Istnieje skuteczna profilaktyka tych zakażeń. Zmniejsza ona ryzyko zakażenia odmatczynego HIV do ok. 8% a wg niektórych doniesień do 1%. Zasady profilaktyki określone są w protokole ACTG 076 z późniejszymi modyfikacjami związanymi ze stale rosnącymi możliwościami terapii zakażeń HIV (1). **Cel pracy.** Celem pracy była ocena realizacji profilaktyki zakażeń wertykalnych HIV u 15 dzieci matek HIV(+) hospitalizowanych na oddziale w latach 1994 - 2002. Oceniano zgodność prowadzonej profilaktyki u matki oraz u dziecka z zaleceniami protokołu ACTG 076 oraz jej skuteczność. **Wyniki.** Stwierdzono, że spośród 15 obserwowanych matek i dzieci profilaktykę przeprowadzono u 6 matek (u 4 prawidłową, u 2 profilaktyka była niepełna) oraz u 9 dzieci. Spośród 13 dzieci, które zakończyły obserwację - u 1 zdiagnozowano wertykalne zakażenie HIV. Warto podkreślić, że w 8 przypadkach (na 15 obserwowanych) fakt zakażenia HIV był nieznanym służbie zdrowia w chwili zgłoszenia się pacjentki do porodu. **Wnioski.** W związku z dużą skutecznością profilaktyki zakażeń wertykalnych oraz koniecznością leczenia dzieci zakażonych należy podjąć działania zmierzające do usprawnienia identyfikacji kobiet zakażonych HIV we wczesnej ciąży oraz osiągnięcia zadowalającej współpracy między lekarzem chorób zakaźnych, ginekologiem i pediatrą, zapewniającej właściwą realizację tej profilaktyki w praktyce.

Słowa kluczowe: HIV, zakażenie odmatczynne, profilaktyka

Abstract: 80–86% of HIV infections in children are due to vertical transmission. The risk of mother to child transmission during pregnancy, delivery and breastfeeding is 25 to 30% in Europe but it reaches 65% in Africa. There are the effective methods of prevention of these infections. They diminish the risk of vertical HIV transmission to about 8% and according to some reports, even to 1%. The principles of vertical HIV prophylaxis are defined in the protocol ACTG 076 with later modifications introduced as new possibilities of HIV infections therapy appear (1). **The aim of this study** was evaluation of the vertical infections' prophylaxis in 15 infants from HIV infected mothers hospitalized between 1994 and 2002. The accordance of mother and child prophylaxis with Protocol ACTG 076 was evaluated, as well as protocol's efficiency. **Results.** It was found that from among 15 observed mothers and infants prophylaxis was realized in 6 mothers (in 4 cases correct, in 2 incomplete) and in 9 infants. From among 13 infants who finished the study 1 was diagnosed as HIV infected. In 8 (from among 15) women coming to the delivery room HIV infection was not known to be present. **Conclusion.** The prophylaxis of vertical transmission of HIV is efficient and it is necessary to treat infected children the intensive activities should be undertaken to identify the HIV infected women in early pregnancy and to achieve the successful cooperation between infectious diseases specialist, gynecologist and pediatrician which secures the correct realization of this prophylaxis in practice.

Key words: HIV, vertical transmission, prophylaxis

Wstęp

80–86% stwierdzonych w Polsce zakażeń HIV u dzieci to zakażenia wertykalne tzn. zakażenia dziecka od matki, do których dochodzi w okresie ciąży, porodu lub w okresie karmienia piersią. W krajach rozwiniętych kobiety zakażone HIV obowią-

zuje bezwzględny zakaz karmienia piersią. W krajach Trzeciego Świata wprowadzenie tego zakazu jest niemożliwe, gdyż ryzyko śmierci głodowej jest w tej sytuacji wyższe od ryzyka śmierci w następstwie zakażenia HIV w trakcie karmienia piersią, które wynosi w zależności od czasu zakażenia matki 14–6% (2). W krajach gdzie noworodki matek za-

każonych HIV są karmione sztucznie szacuje się, że do 70% zakażeń wertykalnych dochodzi w czasie porodu, a do 30% w okresie ciąży. Wewnątrzplodowe zakażenie następuje najprawdopodobniej w III trymestrze ciąży. W grupie dzieci zakażonych HIV drogą wertykalną obserwuje się krótszy okres wylegania i szybszy postęp choroby. Wg WHO 23% z nich rozwija AIDS w pierwszym roku życia, a 10% umiera, zaś 40% rozwija AIDS, a 21% umiera do ukończenia 4 rż. Obecnie nie obserwuje się opisywanych wcześniej zespołów embriopatii lub dysmorfizmu związanego z płodowym zakażeniem HIV (3). Noworodki zakażone HIV z reguły nie różnią się od dzieci zdrowych, ewentualne odstępstwa wynikają przeważnie ze stanu immunologicznego i klinicznego matki oraz ewentualnie innych czynników, jak np. narkomania.

Do czasu wprowadzenia profilaktyki zakażeń wertykalnych ryzyko zakażenia dziecka wynosiło średnio – w Europie 25–30%, a np. w krajach afrykańskich 40–5% (3). Na ryzyko zakażenia dziecka wpływa przede wszystkim wirusmia u matki, szczególnie w ostatnich tygodniach ciąży i w okresie porodu, poziom limfocytów CD4 oraz wszelkie czynniki wpływające na kontakt krwi matki oraz wydzielin kanału rodowego z dzieckiem. Stosowana obecnie profilaktyka zakażeń wertykalnych HIV ma na celu minimalizację tych czynników. Powszechnie stosowane są zalecenia programu ACTG 076(1). Polska przystąpiła do jego realizacji w 1994 r.

Na profilaktykę zakażeń wertykalnych HIV składają się:

1. Dążenie do minimalizacji wirerii u ciężarnej. Poziom wirerii HIV u ciężarnej szczególnie w końcowych tygodniach ciąży i podczas porodu jest najistotniejszym czynnikiem ryzyka zakażenia wertykalnego. Stwierdzono, że u dzieci matek z wirerią powyżej 50 000 kopii/ml do zakażenia wertykalnego HIV dochodzi w 50%, a przy wartościach powyżej 100 000 kopii/ml 100% dzieci ulega zakażeniu (4). Równie istotne znaczenie ma poziom limfocytów CD4. Wykazano, że gdy liczba limfocytów CD4 u matki spada poniżej 200 kom./ μ l ryzyko zakażenia dziecka wynosi 43%, a gdy CD4 są powyżej 600/ μ l ryzyko zakażenia dziecka zmniejsza się do 15% (4). Należy więc dążyć do minimalizacji wirerii u ciężarnej szczególnie w okresie największego ryzyka transmisji wertykalnej zakażenia tj. w okresie okołoporodowym. Uważa się, że bezwzględnie konieczna jest redukcja wirerii u matki poniżej 20 000 kopie/ml (5). Do niedawna w profilaktyce zakażenia wertykalnego HIV stosowano zidowudynę od 14 tyg. ciąży w dawce 5 x 100 mg. Obecnie uważa się, że ciężarna powinna być leczona tak jak wymaga tego jej zaawansowanie choroby, fakt ciąży nie powinien wpływać na terapię szczególnie w ostatnim trymestrze ciąży. Decyzję o podjęciu lub zmianie terapii antyretrowirusowej podejmuje ciężarna, która powinna być wyczerpująco poinformowana o wszystkich znanych - korzystnych i niekorzystnych konsekwencjach stosowania wielolekowej terapii antyretrowirusowej w ciąży (6). Ze względu na potencjalne działanie teratogenne leków antyretrowirusowych każde dziecko urodzone z takiej ciąży powinno być poddane wieloletniej obserwacji.

Jeżeli ciężarna zakażona HIV nie jest dotychczas leczona, to w ramach profilaktyki zakażenia wertykalnego należy jej podać doustnie zidowudynę w dawkach podanych powyżej. W sytuacji, gdy ciężarna zgłasza się do leczenia późno lub zakażenie zostaje ujawnione dopiero po porodzie istnieje możliwość podania nevirapiny w jednorazowej dawce podczas porodu - 200 mg u matki przed porodem i u noworodka 2 mg/kg do 72 godz. od porodu. W świetle obecnych badań nevirapina jest lekiem, z którym ze względu na wysoką skuteczność pojedynczej dawki i niskie koszty leczenia wiąże się nadzieje na opanowanie epidemii zakażeń wertykalnych HIV w Afryce (7).

2. Właściwe prowadzenie porodu z ograniczeniem do minimum wszelkich traumatyzujących zabiegów (użycie kleszczy, próżnościagu, nacinanie krocza). Należy dążyć do skrócenia okresu od odpłynięcia wód płodowych do urodzenia dziecka. Wykazano, iż jeżeli czas od odpłynięcia wód płodowych do porodu wynosi do 4 godz., to ryzyko zakażenia wertykalnego wynosi ok. 14%; po przekroczeniu tego czasu ryzyko wzrasta do 25% (8). Postuluje się rozszerzenie wskazań do cięcia cesarskiego. Elektywne cięcie cesarskie ma zarówno zwolenników, jak i przeciwników. W trakcie porodu należy również stosować profilaktykę farmakologiczną polegającą na dożylnym wlewie zidowudyny w dawce 2 mg/kg przez pierwszą godzinę, a następnie 1 mg/kg do końca porodu (9).

3. Właściwe postępowanie na oddziale noworodkowym – obmycie skóry noworodka jak najszybciej po urodzeniu wodą z mydłem, przetarcie miejsc zabrudzonych krwią 1% roztworem chloraminy. W ciągu pierwszych godzin życia należy rozpocząć chemioprophylaktykę zidowudyną w syropie 2 mg/kg co 6 godz. przez 6 tyg. Obowiązuje bezwzględny zakaz karmienia piersią. W ciągu pierwszych 24 godz. życia dziecka należy zaszczepić dziecko BCG i przeciw WZW B noworodkom matek HBsAg(+) - łącznie z immunoglobuliną anti-HBs w ciągu pierwszych 12 godz. życia (9).

Właściwe prowadzenie profilaktyki zmniejsza ryzyko zakażenia wertykalnego do 8,3%, a w niektórych doniesieniach nawet do 1%.

Podczas pobytu na oddziale noworodkowym należy również niezwłocznie rozpocząć diagnostykę noworodka w kierunku zakażenia wertykalnego. W związku z faktem, iż przeciwciała anti-HIV od matki utrzymują się we krwi dziecka do ok. 18. miesiąca życia diagnostyka niemowlęcia jest możliwa jedynie w oparciu o badania wirusologiczne.

Dzieci matek HIV-pozytywnych należy objąć odrębnym programem szczepień. Program ten stanowi modyfikację kalendarza zalecanego przez CDC, uwzględnia również Kalendarz Szczepień Ochronnych obowiązujący w naszym kraju. Odzwierciedla on też specyfikę środowiska, w którym zazwyczaj żyją dzieci urodzone przez matki HIV (+).

Cel pracy

Celem niniejszego opracowania była ocena realizacji profilaktyki wertykalnego zakażenia HIV wg zasad protokołu ACTG 076 w ciągu kilku lat od przyjęcia zasad protokołu przez Polskę i ocena skuteczności profilaktyki.

Materiał i metody

W latach 1994 – 2002 na Oddziale Obserwacyjno-Zakaźnym Dzieci Szpitala Specjalistycznego im. S. Żeromskiego obserwowano 15 dzieci matek HIV pozytywnych. Dzieci trafiły na oddział bezpośrednio po porodzie albo po wykryciu zakażenia u matki lub anti-HIV u dziecka.

W ramach obserwacji:

1. Oceniano realizację profilaktyki zakażeń wertykalnych w okresie ciąży i porodu.

2. Przeprowadzano profilaktykę u noworodka wg powyższych zasad.

3. Diagnostowano dzieci w kierunku innych zakażeń przenoszonych drogą wertykalną tj. HBV, HCV i T. pallidum.

4. Przeprowadzono diagnostykę zakażenia wertykalnego HIV. Oznaczano p24 Ag i PCR HIV we krwi oraz w hodowli wirusa, a także poziomy limfocytów CD4 i CD8.

Oznaczenia przeprowadzano :

- w 0–48 godz. po porodzie,

- po 6 tyg. życia,

- po 4 miesiącu życia.

Zakażenie wertykalne HIV rozpoznawano po dwukrotnym stwierdzeniu dodatnich badań wirusologicznych.

Rycina 1. Zakażenie dziecka.



Zakażenie wykluczano po dwukrotnym stwierdzeniu ujemnych badań wirusologicznych pod warunkiem, iż przynajmniej jedno z tych badań pochodziło z okresu powyżej 4 miesiąca życia dziecka.

5. U niemowląt powyżej 6 tygodnia życia do czasu wykluczenia zakażenia prowadzono profilaktykę pneumocystozy.

Obserwację zakończono po stwierdzeniu zaniknięcia odmatczyń anty-HIV we krwi noworodka potwierdzonego dwukrotnie. Noworodki matek, które w okresie ciąży otrzymywały leki antyretrowirusowe pozostają nadal pod długoterminową kontrolą, oceniającą ewentualne efekty uboczne terapii.

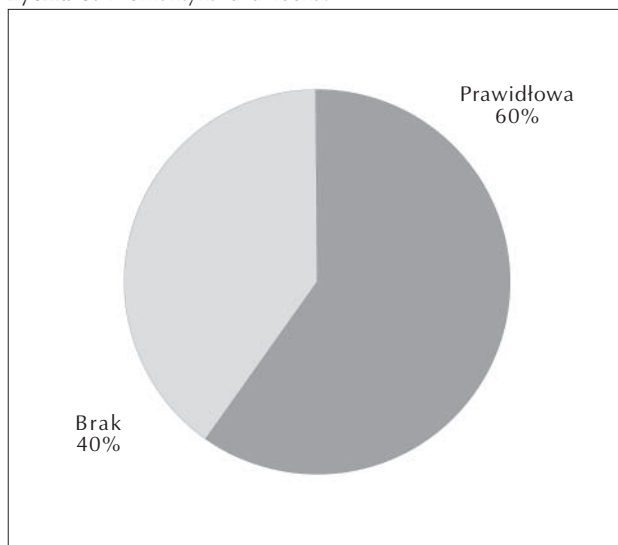
Wyniki

1. Spośród 15 dzieci matek zakażonych HIV zakażenie wertykalne potwierdzono u 1, 2 dzieci nie zakończyło diagnostyki, 12 dzieci jest niezakażonych (tab. 1, ryc. 1).

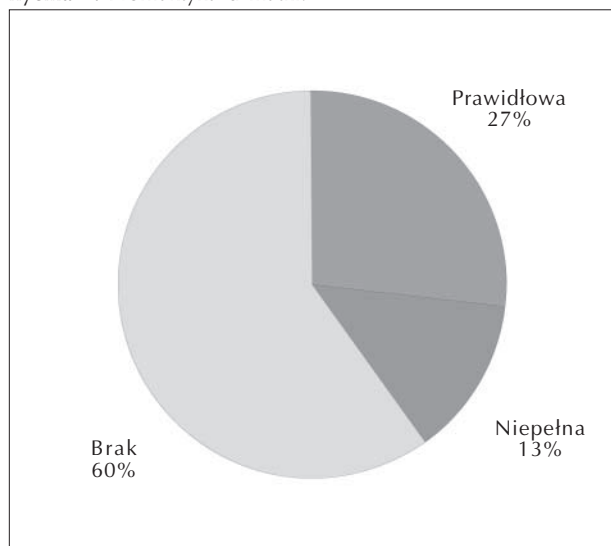
2. Prawidłowa profilaktyka w czasie ciąży została przeprowadzona u 4 matek, u 2 profilaktyka była niepełna (tab. 1, ryc. 2). Prawidłową profilaktykę zakażenia wertykalnego udało się przeprowadzić u 9 noworodków (tab. 1, ryc. 3).

3. Fakt zakażenia HIV był znany służbie zdrowia jedynie w 7 przypadkach (na 15 obserwowanych). W pozostałych - pacjentki nie wiedziały bądź nie poinformowały o zakażeniu w chwili zgłoszenia się do porodu (tab. 1)

Rycina 3. Profilaktyka u dziecka.



Rycina 2. Profilaktyka u matki.



4. 13 dzieci trafiło na Oddział w okresie noworodkowym, a 2 w niemowlęcym.

5. Najczęściej stwierdzaną koinfekcją było zakażenie HCV - 6 matek, z których 2 przekazały zakażenie dziecku.

Dyskusja

Mimo olbrzymiego postępu w ostatnich latach w zakresie leczenia zakażenia HIV dotychczas nie udało się osiągnąć eradykacji wirusa, i zakażenie to wciąż nieuchronnie prowadzi do śmierci. Dlatego szczególnie nacisk należy położyć na staranne przestrzeganie zasad ochrony przed zakażeniem. Tymczasem mimo jasnych i nietrudnych w realizacji zasad profilaktyki zakażeń wertykalnych HIV opublikowanych w protokole ACTG 076, nie są one w praktyce zadowalająco realizowane. W przeprowadzonym przez nas badaniu stwierdziliśmy, że wśród obserwowanych pacjentek chemioprophylaktyka była prawidłowo przeprowadzona jedynie u 4 na 15 tj. w 27% (ryc. 2). W dużej mierze wynikało to z faktu, iż kobiety nie wiedziały bądź nie poinformowały o zakażeniu, ale były również przypadki, że nie zgłaszały się do gabinetów lekarskich w okresie ciąży. Część z nich nie była świadoma możliwości i skuteczności profilaktyki zakażenia u

Tabela 1. Profilaktyka i zakażenie HIV u dzieci matek HIV pozytywnych hospitalizowanych na Oddziale Obserwacyjno-Zakaźnym Dzieci Szpitala Specjalistycznego im. S. Żeromskiego w Krakowie w latach 1994-2002.

| Lp. | Profilaktyka u matki | Profilaktyka u dziecka | Zakażenie dziecka | Informacje o zakażeniu HIV u rodzicielki |
|-----|----------------------|------------------------|----------------------------|--|
| 1. | Brak | Brak | Nie zakończono diagnostyki | Nie |
| 2. | Brak | Prawidłowa | Niezakażony | Tak |
| 3. | Brak | Prawidłowa | Niezakażony | Nie |
| 4. | Prawidłowa | Prawidłowa | Niezakażony | Tak |
| 5. | Brak | Od 2 doby życia | Zakażony | Nie |
| 6. | Prawidłowa | Prawidłowa | Niezakażony | Tak |
| 7. | Brak | Brak | Niezakażony | Nie |
| 8. | Niepełna | Prawidłowa | Nie zakończono diagnostyki | Tak |
| 9. | Prawidłowa | Prawidłowa | Niezakażony | Tak |
| 10. | Prawidłowa | Prawidłowa | Niezakażony | Tak |
| 11. | Brak | Brak | Niezakażony | Nie |
| 12. | Niepełna | Prawidłowa | Niezakażony | Tak |
| 13. | Brak | Brak | Niezakażony | Nie |
| 14. | Brak | Brak | Niezakażony | Nie |
| 15. | Brak | Brak | Niezakażony | Nie |

dziecka. Żadne z dzieci urodzonych przez kobiety HIV pozytywne nie miało oznak traumatyzującego porodu. Żadne nie miało cech dysmorfii. W żadnym z przypadków zakażenie HIV nie miało wpływu na decyzję o zakończeniu porodu cięciem cesarskim. 13 dzieci matek HIV pozytywnych trafiło na oddział w okresie noworodkowym, dwoje w niemowlęcym. Spośród 13 dzieci, które zakończyły okres obserwacji u jednego zdiagnozowano zakażenie wertykalne HIV (tab. 1). Matka dziecka w okresie ciąży nie była pod kontrolą ginekologiczną, nie otrzymywała leków antyretrowirusowych, wiedziała o fakcie zakażenia, ale nie poinformowała o nim zgłaszając się do porodu. Rozpoznanie zostało postawione w 3. dobie życia po wystąpieniu objawów abstynencji narkotykowej u dziecka i dopiero wówczas była włączona profilaktyka u dziecka. U tego pacjenta doszło również do transmisji wertykalnej HCV. Na 15 obserwowanych na oddziale noworodków fakt zakażenia HIV był znany służbie zdrowia jedynie w 7 przypadkach (tab. 1), pozostałym pobrano przeciwciała anti-HIV np. ze względu na narkomanię matki, w związku z wystąpieniem objawów sugerujących zakażenie HIV u matki oraz objawów abstynencji narkotykowej u dziecka. Oczywisty wydaje się fakt, że istnieją HIV-pozytywne matki, u których zakażenia nie zdiagnozowano i profilaktyka nie została przeprowadzona. Próby oszacowania

rzeczywistej liczby ciężarnych HIV-pozytywnych doprowadzają do wniosku, iż może ich być nawet dziesięciokrotnie więcej niż zakażeń wykrytych (12). W dużej części dochodzi do zakażenia dziecka. Jednocześnie wiadomo, że wcześniej rozpoczęta terapia antyretrowirusowa u dzieci zakażonych znacząco poprawia rokowanie. W tej sytuacji należy dążyć do identyfikacji kobiet zakażonych HIV na początku ciąży.

Istnieje również problem innych zakażeń przenoszonych wertykalnie. W obserwowanej grupie najczęściej stwierdzaną koinfekcją było zakażenie HCV – 6 matek, z których 2 przekazały zakażenie dziecku.

Wnioski

1. W ciągu 9 lat od czasu wprowadzenia w Polsce profilaktyki zakażenia wertykalnego HIV obserwuje się stałą poprawę opieki nad ciężarną zakażoną HIV i jej noworodkiem.

2. Należy podjąć działania zmierzające do usprawnienia identyfikacji kobiet zakażonych HIV we wczesnej ciąży.

3. Istnieje konieczność uświadamiania środowisk medycznych o problemie zakażeń HIV u kobiet ciężarnych i ich noworodków bez względu na przynależność do grupy ryzyka.

PIŚMIENNICTWO:

1. Protokół ACTG 076. N. Engl. J. Med. 1994, 331, 1173.
2. Inglot M., Ryszkowska A. Czynniki ryzyka odmatczywego zakażenia HIV. Problemy HIV i AIDS. 1997, 3, (1) 11-14.
3. Marczyńska M., Szczepańska-Putk M. Zakażenie HIV u dzieci. Nowa Medycyna. 1996, 15, 26-28.
4. Peckham C., Gibb D. Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus. N. Engl. J. Med. 1995, 333, 298-302.
5. Dickover R. E., Garatty E. M., Herman S. A. Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of perinatal transmission. Effects of maternal zidovudine treatment on viral load. JAMA 1996, 275, 599-605.
6. Borkowski W., Krasinsky K., Chao Y. Correlation of perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 with maternal viremia and lymphocyte phenotypes. J. Pediatr. 1994, 125, 345-351.
7. Gładysz A., Simon K., Inglot M., Knysz B., Gąsiorowski J. Profilaktyka zakażeń wertykalnych. Współczesne leczenie HIV i AIDS. 2000, 104-107.
8. Niemiec T. Zasady opieki medycznej nad ciężarną zakażoną HIV. Postępowanie zapobiegawcze i diagnostyczne w przypadku zakażenia HIV i zachorowania na AIDS. 2002, 53-56.
9. Hashimoto H., Kapiga S. H. Mass treatment with nevirapine to prevent mother-to-child transmission of HIV/AIDS in sub-Saharan African countries. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2002, 28, (6), 313-319.
10. Pawłowska M. Zakażenia HIV i AIDS u matki i dziecka. Zakażenia HIV i AIDS w praktyce lekarskiej. 1999, 128-140.
11. Marczyńska M., Szczepańska-Putk M. Zasady postępowania z noworodkiem i niemowlęciem matki zakażonej HIV. Problemy HIV i AIDS. 1997, 3, (1), 21-23.
12. Lech M. Odmatczyne (wertykalne) zakażenie HIV w Polsce - skala problemu. Problemy HIV i AIDS. 1997, 1, 15-20.

Adres do korespondencji:

Dr Lidia Stopyra
Oddział Obserwacyjno-zakaźny Dorosłych i Dzieci
Szpitala Specjalistycznego im S. Żeromskiego
Os. na Skarpie 67
31-913 Kraków
tel./fax: (0-12) 644 45 39

