



**Всемирная организация  
здравоохранения**

**Европейское** региональное бюро

## **10 Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку**

Оптимизация клинической тактики и эффективные методы ликвидации новых случаев ВИЧ-инфекции у детей

Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ  
(обновленная версия 2012 г.)

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

HIV INFECTIONS — prevention and control — transmission  
INFECTIOUS DISEASE TRANSMISSION, VERTICAL — prevention and control  
PREGNANCY COMPLICATIONS, INFECTIOUS — drug therapy  
INFANT , NEWBORN  
VIRAL LOAD  
ANTIRETROVIRAL THERAPY, HIGHLY ACTIVE  
MATERNAL HEALTH SERVICES  
EUROPE

Запросы относительно публикаций Европейского регионального бюро ВОЗ следует направлять по адресу:

Publications  
WHO Regional Office for Europe  
Scherfigsvej 8  
DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark

Кроме того, запросы на документацию, информацию по вопросам здравоохранения или разрешение на цитирование или перевод документов ВОЗ можно заполнить в онлайн-режиме на сайте Регионального бюро: <http://www.euro.who.int/Pubrequests>.

### © Всемирная организация здравоохранения 2012 г.

Все права защищены. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения охотно удовлетворяет обращения с просьбой разрешить перепечатку или перевод своих публикаций частично или полностью.

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы ни в коем случае не отражают какого-либо мнения Всемирной организации здравоохранения по поводу юридического статуса какой-либо страны, территории, города или района или их органов власти или относительно делимитации их границ. Там, где в заголовках таблиц используется обозначение «страна или район», оно охватывает страны, территории, города или районы. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, которые пока могут быть не согласованы.

Упоминание тех или иных компаний или продукции отдельных производителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов пишутся с прописной буквы.

Всемирная организация здравоохранения не гарантирует, что информация, содержащаяся в настоящей публикации, является полной и правильной, и не несет ответственности за какой-либо ущерб, нанесенный в результате ее использования. Мнения, выраженные авторами или редакторами данной публикации, необязательно отражают решения или официальную политику Всемирной организации здравоохранения.

# Содержание

Сокращения .....	vi
Благодарности .....	vii
Введение.....	viii
Градации рекомендаций по силе и качеству.....	ix
<b>I. Тестирование на ВИЧ в службах дородовой помощи по инициативе медработника .....</b>	<b>1</b>
1. Первичное обращение .....	1
2. Послетестовое обследование .....	2
<b>II. Клинические сценарии: беременность, роды и послеродовый период .....</b>	<b>4</b>
1. Неосложненная беременность.....	4
1.1. Сценарий 1. Женщина пока не нуждается в лечении ВИЧ-инфекции .....	4
1.2. Сценарий 2. Женщина нуждается в АРТ по состоянию здоровья .....	5
1.3. Сценарий 3. Зачатие на фоне приема АРТ, ВН <50 копий/мл .....	6
1.4. Сценарий 4. Зачатие на фоне приема АРТ, ВН >50 копий/мл .....	7
1.5. Сценарий 5. Женщина получает короткий курс АРТ, на 36-й неделе беременности ВН >50 копий/мл.....	7
1.6. Сценарий 6. Женщина получает АРТ по состоянию здоровья, на 36-й неделе ВН >50 копий/мл.....	8
1.7. Сценарий 7. Обращение при сроке беременности более 32 недель, но до начала родов; число лимфоцитов CD4 >350 клеток/мкл .....	9
1.8. Сценарий 8. Обращение при сроке беременности более 32 недель, но до начала родов; число лимфоцитов CD4 <350 клеток/мкл .....	9
2. Осложненная беременность - более редкие сценарии .....	12
2.1 Сценарий 9. Угроза преждевременных родов и (или) отхождения околоплодных вод, ВН <50 копий/мл .....	12
2.2. Сценарий 10. Угроза преждевременных родов и (или) отхождения околоплодных вод, ВН >50 копий/мл .....	12
2.3. Сценарий 11. Доношенная беременность, преждевременное отхождение околоплодных вод, ВН <50 копий/мл .....	13
2.4. Сценарий 12. Доношенная беременность, преждевременное отхождение околоплодных вод, ВН >50 копий/мл .....	13
2.5. Сценарий 13. Женщина поступает в родах (известный или неизвестный ВИЧ-статус).....	14
2.6. Сценарий 14. ВИЧ-инфекция диагностирована у матери после родов, но не позже 48 часов.....	15
2.7. Сценарий 15. ВИЧ-инфекция диагностирована у матери спустя более 48 часов после родов.....	15
3. Особые обстоятельства.....	17
3.1. Сценарий 16. Сопутствующий гепатит В.....	17
3.2. Сценарий 17. Сопутствующий гепатит С.....	17
3.3 Сценарий 18. Сопутствующая туберкулезная инфекция .....	17
3.4. Сценарий 19. Инфекция, вызванная ВИЧ-2 .....	19
3.5. Сценарий 20. Потребление наркотиков во время беременности.....	20
3.6. Сценарий 21. Тактика при низкой приверженности лечению .....	20
3.7. Сценарий 22. Применение инвазивных методов диагностики.....	21

<b>III. Ведение ВИЧ-инфицированных беременных, потребляющих наркотики ....</b>	<b>22</b>
1. Организация помощи.....	22
2. Оценка наркотической зависимости и симптомов абстиненции у беременных.....	22
3. Воздействие психоактивных веществ во время беременности и абстинентный синдром.....	23
4. Консультирование и лечение при наркотической зависимости.....	24
5. Заместительная терапия опиоидами во время беременности .....	24
5.1. Заместительная терапия метадонном.....	25
5.2. Заместительная терапия бупренорфином.....	26
6. Ведение ВИЧ-инфицированных женщин с наркотической зависимостью, поступивших в родах.....	27
7. Выбор схемы АРТ для беременных, потребляющих наркотики.....	27
<b>IV. Тактика ведения родов.....</b>	<b>29</b>
1. Пациентки с неопределяемой ВН на фоне АРТ.....	29
1.1. Доношенная беременность .....	29
1.2. Недоношенная беременность, срок <34 недель.....	29
2. Пациентки с определяемой ВН на фоне АРТ .....	29
2.1. Доношенная беременность .....	29
2.2. Недоношенная беременность, срок <34 недель.....	29
3. Пациентки с определяемой ВН, не получающие АРТ .....	30
3.1. Доношенная беременность .....	30
3.2. Недоношенная беременность, срок <34 недель.....	30
<b>V. Тактика ведения новорожденного, имевшего контакт с ВИЧ.....</b>	<b>31</b>
1. Антиретровирусная терапия .....	31
2. Лечение недоношенных новорожденных .....	32
3. Длительность превентивной АРТ у ребенка .....	32
4. Вскармливание младенца .....	33
4.1. Сценарий 23. Искусственное вскармливание соответствует критериям ПОДСБ.....	34
4.2. Сценарий 24. Искусственное вскармливание не соответствует критериям ПОДСБ.....	34
5. Лечение наркотической зависимости и абстинентного синдрома у новорожденных ..	35
5.1. Клинический осмотр .....	35
5.2. Лечение неонатального абстинентного синдрома .....	35
6. Иммунизация.....	36
7. Определение ВИЧ-статуса новорожденного.....	36
<b>VI. Начало, прекращение и мониторинг антиретровирусной терапии.....</b>	<b>38</b>
1. Время начала антиретровирусной терапии при беременности .....	38
2. Мониторинг результатов терапии.....	38
3. Мониторинг концентрации препарата в сыворотке крови.....	39
4. Прекращение АРТ, назначенной для профилактики ПМР .....	39
<b>VII. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях.....</b>	<b>40</b>

<b>Приложение 1. Антиретровирусные препараты, применяемые у беременных...</b>	<b>42</b>
<b>Приложение 2. Препараты, применяемые у беременных для лечения зависимости от психоактивных веществ .....</b>	<b>52</b>
<b>Приложение 3. Определение приемлемости, осуществимости, доступности, стабильности и безопасности искусственного вскармливания .....</b>	<b>54</b>
<b>Приложение 4. Оценка тяжести неонатального абстинентного синдрома.....</b>	<b>56</b>
<b>Библиография.....</b>	<b>57</b>

## Сокращения

АРВ	антиретровирусный
АРТ	антиретровирусная терапия
ВГВ	вирус гепатита В
ВГС	вирус гепатита С
ВН	вирусная нагрузка
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗТО	заместительная терапия опиоидами
ИП	ингибитор протеазы
ИППП	инфекции, передающиеся половым путем
ИФА	иммуноферментный анализ
КПС	концентрация препарата в сыворотке крови
НАС	неонатальный абстинентный синдром
НИОТ	нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
ННИОТ	ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
ОШ	отношение шансов
ПИН	потребители инъекционных наркотиков
ПКС	плановое кесарево сечение
ПМР	передача ВИЧ от матери ребенку
ПОДСБ	приемлемость, осуществимость, доступность, стабильность и безопасность (критерии)
ППК	прием препаратов под контролем («стратегия DOT»)
ППМР	профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РПАБ	Регистр применения антиретровирусных препаратов у беременных (Antiretroviral Pregnancy Registry)
РКИ	рандомизированное контролируемое исследование
РНК	рибонуклеиновая кислота
ЦНС	центральная нервная система
ACTG	Группа по клиническим исследованиям СПИДа
ECS	Европейское объединенное исследование (European Collaborative Study)
HLA	человеческий лейкоцитарный антиген

## Благодарности

Настоящий документ представляет собой обновленную версию клинического протокола, выпущенного в 2007 г. Это один из 13 клинических протоколов, разработанных Европейским региональным бюро ВОЗ в документа «Лечении и помощь при ВИЧ/СПИДе: клинические протоколы для Европейского региона ВОЗ».

Обновление документа выполнено д-ром Graham Taylor (Faculty of Medicine, Imperial College, Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии) в сотрудничестве с Европейским региональным бюро ВОЗ и группой экспертов, предоставивших ценные комментарии к предварительным версиям протокола. В экспертную группу входили: Лариса Афонина (Республиканская клиническая инфекционная больница, Усть-Ижора, Российская Федерация), Masoud Dara (ВОЗ, Копенгаген, Дания), Irina Gramova (ВОЗ, Копенгаген, Дания), Светлана Комар (Национальная детская больница «Охмадет», Киев, Украина), Hermione Lyall (Imperial College, Лондон, Соединенное Королевство), Ruslan Maljuta (ЮНИСЕФ, Женева, Швейцария), Nathan Shaffer (ВОЗ, Женева, Швейцария), Viorel Soltan (Министерство здравоохранения, Кишинев, Молдова), Annette Verster (ВОЗ, Женева, Швейцария) и Steven Welch (Heartlands Hospital, Соединенное Королевство).

## Введение

Со времени публикации в 2007 г. последней версии данного протокола для Европейского региона в профилактике передачи ВИЧ от матери ребенку достигнуты значительные успехи. Там, где рекомендуемые методы были доступны и применялись в должной мере, случаи передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку стали редкими. Однако некоторые трудности в регионе и сейчас имеют место, особенно в профилактике передачи ВИЧ от матери ребенку у женщин, потребляющих инъекционные наркотики или относящихся к маргинальным группам населения. Основными целями настоящего документа являлось, во-первых, обновление версии 2007 г. с учетом глобальных рекомендаций ВОЗ для общественного здравоохранения «*Антиретровирусные препараты для лечения беременных женщин и профилактики ВИЧ-инфекции у новорожденных*», 2010 г. (1) и, во-вторых, обеспечение выполнения в Европейском регионе наиболее эффективных мер, доступных для клинического применения, и прогресса в искоренении новых случаев инфекции у детей.

Перечень клинических сценариев в данной версии протокола существенно расширен и охватывает неосложненную и осложненную беременность, коинфекции с гепатитом В, гепатитом С и туберкулезом, наркотическую зависимость, тактику ведения недоношенных новорожденных, варианты вскармливания и многое другое. Он отвечает имеющимся у медицинских работников потребностям в более подробных рекомендациях по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным беременным женщинам в разнообразных клинических ситуациях.

Процесс обновления протокола включал консультации с клиническими экспертами Региона во время технического совещания в Киеве (Украина) в 2010 г. (2) и последующие консультации посредством электронной почты с целью обеспечить соответствие обновленной версии протокола как потребностям отдельных стран, так и их разным возможностям его выполнения.

Там, где это возможно, рекомендации основаны на результатах рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и подкреплены доказательными данными. Однако в некоторых случаях практика изменяется даже при отсутствии результатов дальнейших РКИ - например, в отношении роли планового кесарева сечения, монотерапии зидовудином и однократной дозы невирапина в качестве основных мер профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку. В связи с этим настоящие рекомендации следует использовать с учетом появления новых данных. Кроме того, для многих представленных сценариев такие исследования не проводились, и степень их доказательности указывает, что эти рекомендации основаны на мнениях экспертов. Наконец, каждый случай индивидуален и может включать элементы двух или более сценариев или компоненты, не учтенные данным протоколом, в связи с чем врач должен будет выбрать другую тактику лечения.

Для исследователя эти рекомендации должны стать стимулом к изучению каждого сценария и поиску новых данных, которых недостает в большинстве из них. Хотя РКИ остаются «золотым стандартом», ретроспективный анализ существующих данных, как по отдельности, так и в совокупности, может явиться основанием для принятия клинических решений и совершенствовании клинической практики.



## Градация рекомендаций по силе и качеству

<b>1A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• сильная рекомендация</li> <li>• высокое качество доказательств</li> <li>• польза явно перевешивает риск и издержки, или наоборот</li> <li>• совпадающие результаты хорошо организованных рандомизированных контролируемых исследований или подавляющая доказательность одного из них; низкая вероятность того, что оценка соотношения риск/польза в дальнейших исследованиях будет пересмотрена</li> <li>• безоговорочно применима к большинству пациентов в большинстве обстоятельств</li> </ul> <p>Медицинские работники должны следовать сильным рекомендациям во всех случаях, кроме тех, когда имеются явные причины для выбора другой тактики.</p>
<b>1B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• сильная рекомендация</li> <li>• среднее качество доказательств</li> <li>• польза явно перевешивает риск и издержки, или наоборот</li> <li>• сведения получены в рандомизированных контролируемых исследованиях с существенными ограничениями (несовпадающие результаты, методологические недочеты, непрямые или неточные данные) или высококачественные данные исследований другого типа; дальнейшие исследования могут изменить оценку соотношения риск/польза</li> <li>• применима к большинству пациентов</li> </ul> <p>Медицинские работники должны следовать сильным рекомендациям во всех случаях, кроме тех, когда имеются явные и убедительные причины для выбора другой тактики.</p>
<b>1C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• сильная рекомендация</li> <li>• низкое качество доказательств</li> <li>• польза может перевешивать риск и издержки, или наоборот</li> <li>• данные наблюдательных исследований, несистематизированного клинического опыта или рандомизированных контролируемых исследований с серьезными недостатками; оценка эффекта неопределенная</li> <li>• применимо к большинству пациентов, но некоторые подкрепляющие данные низкого качества</li> </ul>
<b>1D</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• сильная рекомендация</li> <li>• очень низкое качество доказательств</li> <li>• польза может перевешивать риск и издержки, или наоборот</li> <li>• данные ограничены исследованиями отдельных случаев</li> <li>• основана в основном на исследованиях случаев и мнении экспертов</li> </ul>
<b>2A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• слабая рекомендация</li> <li>• высокое качество доказательств</li> <li>• разница между пользой и риском или издержками невелика</li> <li>• совпадающие результаты хорошо организованных рандомизированных контролируемых исследований или подавляющая доказательность одного из них; низкая вероятность того, что оценка соотношения риск/польза в дальнейших исследованиях будет пересмотрена</li> <li>• слабо обоснованная рекомендация, оптимальные действия зависят от обстоятельств, пациента или социальных факторов</li> </ul>
<b>2B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• слабая рекомендация</li> <li>• среднее качество доказательств</li> <li>• разница между пользой и риском или издержками невелика, есть некоторая неопределенность оценок</li> <li>• сведения получены в рандомизированных контролируемых исследованиях с серьезными ограничениями (несовпадающие результаты, методологические недочеты, непрямые или неточные данные), дальнейшие исследования могут изменить оценку соотношения риск/польза</li> <li>• у некоторых пациентов при определенных обстоятельствах альтернативные подходы могут быть более полезными</li> </ul>
<b>2C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• слабая рекомендация</li> <li>• низкое качество доказательств</li> <li>• неопределенность оценок пользы, риска или издержек, разница между которыми может быть невелика</li> <li>• данные наблюдательных исследований, несистематизированного клинического опыта или рандомизированных контролируемых исследований с серьезными недостатками; оценка эффекта неопределенная</li> <li>• могут быть целесообразны альтернативные подходы</li> </ul>
<b>2D</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• очень слабая рекомендация</li> <li>• очень низкое качество доказательств</li> <li>• неопределенность оценок пользы, риска и издержек, разница между которыми может быть невелика</li> <li>• доказательства основаны на исследованиях отдельных случаев и мнениях экспертов</li> <li>• в равной мере могут быть использованы альтернативные методы</li> </ul>

# I. Тестирование на ВИЧ в службах дородовой помощи по инициативе медработника

## 1. Первичное обращение

Выявление ранее не диагностированной или скрытой от медицинских работников информации о ВИЧ-инфекции при рекомендованном службой дородовой помощи тестировании на ВИЧ — необходимый первый шаг, позволяющий снизить частоту случаев передачи ВИЧ от матери ребенку (ПМР) до уровня менее 1%. Кроме того, это важный момент для начала лечения и оказания помощи ВИЧ-инфицированным женщинам и их детям.

Цель дородового скрининга на ВИЧ — выявить всех ВИЧ-инфицированных беременных женщин как можно раньше, чтобы провести комплекс мероприятий для профилактики ПМР (ППМР) и свести к минимуму риск передачи вируса ребенку во время беременности, родов и в послеродовом периоде.

Хотя тестирование на ВИЧ должно быть добровольным, становится все более ясно, что для оказания помощи ВИЧ-инфицированным стандартизация тестирования на ВИЧ, как важная часть дородовой и общей медицинской помощи, имеет большое значение для улучшения доступности лечения. С этой точки зрения специальное консультирование (т.е. проводимое помимо консультирования по поводу обычных дородовых скрининговых тестов), направление из службы дородовой помощи в другие учреждения и требование письменного согласия, которые раньше были общепринятыми, сегодня рассматриваются как препятствия для тестирования (3, 4). Каждый акушер-гинеколог и акушерка должны уметь непредвзято обсуждать с пациенткой и рекомендовать ей пройти тестирование на ВИЧ, с соответствующей записью в ее карте. Там, где стала применяться такая стратегия, дородовой скрининг на ВИЧ стал нормой и достиг охвата, близкого к 100%; среди женщин, отказывавшихся обследоваться, выявлена более высокая распространенность ВИЧ (5). Одной из причин отказа от тестирования может быть страх разглашения диагноза ВИЧ-инфекции, поэтому таким женщинам должна быть предоставлена возможность дополнительно обсудить тестирование на ВИЧ с опытным и понимающим специалистом. Послетестовое обсуждение отрицательного теста на ВИЧ должно включать рекомендации по снижению риска (6).

Время и ресурсы, которые ранее уходили на дотестовое консультирование, теперь направлены на послетестовую помощь. По возможности, женщины с диагностированной ВИЧ-инфекцией должны наблюдаться у медицинского работника, имеющего опыт ведения ВИЧ-инфицированных беременных, чтобы женщина могла незамедлительно и конфиденциально получить ответы на волнующие ее вопросы. Первичная оценка ВИЧ-статуса должна включать:

- предложение и рекомендации пройти тест на антитела к ВИЧ;
- серологическое тестирование на антитела к ВИЧ - обычно ИФА и (или) экспресс-тест, с последующим подтверждающим тестом в случае положительного результата (иммуноблоттинг) и типированием ВИЧ-1/2 (при наличии эпидемиологических показаний);
- послетестовое консультирование, включая информирование о способах снижения поведенческого риска, независимо от результатов теста.

Если женщина инфицирована ВИЧ, то ее половому партнеру (партнерам) следует предложить пройти тестирование на ВИЧ. Дальнейшее обследование ВИЧ-инфицированной женщины необходимо провести совместно со специалистом по ВИЧ-инфекции, чтобы определить клиническую стадию. Исходное обследование каждой ВИЧ-инфицированной женщины обязательно должно включать определение числа лимфоцитов CD4 и, по возможности, вирусной нагрузки (ВН), так как от этих показателей будет зависеть тактика профилактики ПМР.

Одна из важнейших задач первичного обследования — выявить факт потребления любых наркотиков (включая инъекционные и так называемые «легкие» наркотики), чтобы предоставить соответствующую помощь независимо от ВИЧ-статуса. Потребление наркотиков и, в частности, наркозависимость может серьезно сказаться на течении беременности и развитии плода и потребовать специализированной медицинской помощи во время беременности, родов и в послеродовом периоде — как матери, так и плоду или новорожденному. Если женщина потребляет инъекционные наркотики и пользуется общими с другими лицами иглами, шприцами или другими принадлежностями для инъекций, следует предложить тестирование на ВИЧ всем ее партнерам по инъекциям. Выявление наркотической зависимости и симптомов абстиненции подробно рассмотрено в разделе III.

## **2. Послетестовое обследование**

После первичного обследования на ВИЧ следует предложить ряд дополнительных тестов, показанных для ВИЧ-инфицированных беременных, и провести консультирование по следующим вопросам:

- использование презервативов для профилактики инфекций, передающихся половым путем (ИППП);
- риск передачи ВИЧ плоду и новорожденному и способы ее предупреждения;
- риски и выгоды антиретровирусной (АРВ) профилактики или антиретровирусной терапии (АРТ) как для здоровья самой женщины, так и для ребенка в рамках ППМР;
- риск и профилактика перинатальной передачи вирусов гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС);
- риск перинатальной передачи ИППП и необходимость выявления и лечения сифилиса, гонореи и хламидиоза для снижения риска передачи ВИЧ;
- влияние потребления наркотиков на развитие плода, включая абстинентный синдром и лекарственные взаимодействия;
- программы снижения вреда и лечения наркотической зависимости, включая в соответствующих случаях заместительную терапию опиоидами (ЗТО);
- влияние различных способов родоразрешения на снижение риска передачи ВИЧ, включая пользу и нежелательные эффекты планового кесарева сечения (ПКС, т.е. кесарева сечения, проведенного до начала родовой деятельности и разрыва плодных оболочек);
- риск послеродовой передачи ВИЧ при грудном вскармливании и рекомендации по искусственному вскармливанию [вскармливание ребенка искусственными детскими смесями соответствует пяти критериям - приемлемость, осуществимость, доступность, стабильность и безопасность (ПОДСБ) - в большинстве стран региона];
- возможности планирования семьи и современные методы контрацепции для предупреждения нежелательной беременности в будущем.

Располагая полной и точной информацией о возможных рисках и вариантах помощи, ВИЧ-инфицированная женщина может принять информированное решение о сохранении либо прерывании беременности. Сама по себе ВИЧ-инфекция у беременной не считается показанием к медицинскому прерыванию беременности; принуждать женщину прерывать беременность нельзя ни при каких обстоятельствах.

## II. Клинические сценарии: беременность, роды и послеродовой период

К одной пациентке может быть применимо несколько сценариев. В них описано оказание помощи при ВИЧ-инфекции у женщин с неосложненной (раздел 1) и осложненной беременностью (раздел 2). Основные и более редкие сценарии представлены в таблицах 1 и 2. Перечень сценариев значительно расширен по сравнению с протоколом 2007 года, но не является исчерпывающим.

### 1. Неосложненная беременность

#### 1.1. Сценарий 1. Женщина пока не нуждается в лечении ВИЧ-инфекции

Согласно рекомендациям по лечению взрослых, лечение не должно проводиться всем ВИЧ-инфицированным. В настоящее время (2012 г.) это относится к пациентам с бессимптомной ВИЧ-инфекцией и числом лимфоцитов CD4 более 350 клеток/мкл.

*Цели.* Безопасное кратковременное снижение ВН до неопределяемого уровня (в настоящее время он соответствует <50 копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы), профилактика передачи ВИЧ во время беременности и родов, минимизация риска развития лекарственной устойчивости.

*Вопросы.* Если число лимфоцитов CD4 слишком велико для лечения невирапином (см. Приложение 1), эфавиренз применять труднее, так как в связи с его большим периодом полувыведения после отмены терапии создается остаточная концентрация, которая, как и у невирапина, требует «прикрытия» другими препаратами, чтобы свести к минимуму риск развития устойчивости к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ). Схема с использованием усиленного ритонавиром ингибитора протеазы (ИП) (саквинавира, лопинавира или атазанавира) и двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) обеспечивает гибкость лечения, но сопряжена с повышенным риском преждевременных родов при применении ИП. Комбинация зидовудина, ламивудина и абакавира связана с меньшей частотой преждевременных родов и может рассматриваться в качестве альтернативного выбора при условии, что уровень ВН у женщины составляет менее 100000 копий/мл (см. Приложение 1).

Наибольший опыт накоплен при применении схем на основе нуклеозидных аналогов зидовудина и ламивудина, однако во многих руководствах по лечению взрослых (небеременных женщин) в качестве препаратов первого ряда сегодня рекомендуется применять комбинацию тенофовира и эмтрицитабина. Некоторые опасения, связанные с безопасностью комбинации зидовудина и ламивудина, особенно в отношении митохондриальной токсичности, пока сохраняются (см. Приложение 1). Не исключена токсичность тенофовира для костей и почек. По результатам ретроспективного когортного анализа (7), безопасность и эффективность схем без зидовудина и схем с зидовудином сопоставимы.

Оптимальные сроки начала кратковременной АРТ для профилактики ПМР пока не установлены (см. раздел V, 1). Прием АРВ-препаратов не следует начинать до окончания первого триместра беременности. Время, необходимое для подавления ВН до неопределяемого уровня, зависит от исходной ВН и применяемых комбинаций АРВ-препаратов. Если ВН у матери превышает 32000 копий/мл, начало лечения до 21-й недели беременности

повышает вероятность снижения ВН к 36-й неделе до неопределяемого уровня (8). Данные, подтверждающих целесообразность внутривенного введения зидовудина во время родов у женщин с неопределяемой ВН, нет.

Оптимальная продолжительность профилактики у новорожденного в случае неопределяемой ВН у матери, получающей АРТ, не установлена (см. раздел V, 1). В отсутствие грудного вскармливания обычно рекомендуется профилактика в течение 4 недель, однако результаты некоторых РКИ показывают, что может быть достаточно трех дней (9), а данные о необходимости проведения АРВ-профилактики более 4 недель отсутствуют. За исключением данных, полученных при использовании невирапина для ППМР, подробные сведения о безопасности и эффективности АРВ-препаратов у новорожденных получены только в отношении зидовудина.

**Предпочтительный выбор.** Кратковременная АРТ с использованием ИП (или абакавира), начатая в период с 14-й по 24-ю неделю беременности и продолжающаяся до перерезания пуповины при рождении ребенка. Рекомендуется комбинированный препарат зидовудина и ламивудина с фиксированной дозировкой. АРВ-профилактика зидовудином у новорожденного продолжительностью не более 4 недель. Вводить зидовудин внутривенно во время родов не рекомендуется, но пероральную АРВ-профилактику в это время следует продолжать. Если при сроке 36 недель ВН у матери превышает 50 копий/мл, проводят перинатальную профилактику - см. Сценарий 5.

**Особые обстоятельства.** Предыдущее применение АРВ-препаратов для ППМР. У женщин, ранее получивших профилактику одной дозой невирапина, возможно наличие мутаций устойчивости к невирапину и эфавирензу. Мутации, снижающие чувствительность к зидовудину после применения монотерапии зидовудином для снижения риска ПМР, встречаются редко (см. Приложение 1). Лекарственная устойчивость также описана после профилактического лечения невирапином (10). Если информация о предшествующем приеме лекарств указывает на вероятность наличия мутаций резистентности, а провести анализ чувствительности к препаратам нет возможности, предпочтительна схема на основе усиленных ритонавиром ИП.

Поскольку АРТ доступна во всем Европейском регионе, альтернативные схемы лечения (монотерапия зидовудином, одна доза невирапина) здесь не рассматриваются.

## **1.2. Сценарий 2. Женщина нуждается в АРТ по состоянию здоровья**

**Цели.** Безопасное снижение вирусной нагрузки до неопределяемого уровня с целью восстановления иммунитета у матери и максимального улучшения состояния ее здоровья, а также профилактики передачи ВИЧ ребенку во время беременности и родов. Лечение назначается пожизненно.

**Вопросы.** Специфические вопросы касаются сроков начала лечения, профилактики и лечения оппортунистических инфекций (ОИ) и выбора АРТ.

Следует начать АРТ в соответствии с местными рекомендациями по лечению взрослых (дополнительную информацию можно найти в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков», обновленная версия 2012 г.). Хотя у небеременных предпочтение обычно отдается эфавирензу, опыт применения невирапина у беременных значительно больше, поэтому можно выбрать невирапин, если число лимфоцитов CD4 составляет <250 клеток/мкл. Несмотря на сообщения о

случаях токсичности невирапина у беременных (11, 12), результаты многих когортных исследований свидетельствуют о его безопасности и хорошей переносимости (13–16). Если непосредственный риск ОИ относительно низок, рекомендуется отложить начало лечения до второго триместра (см. примечания о предпочтительных схемах на основе НИОТ в Сценарии 1). Если необходимо проводить профилактику пневмоцистной пневмонии, некоторые специалисты откладывают начало АРТ на период до 2 недель, чтобы снизить риск токсичности при лекарственных взаимодействиях, в частности, появления сыпи, при назначении дополнительных препаратов. Любые ОИ следует лечить незамедлительно и начинать АРТ, как только будет установлена переносимость этого лечения. После родов схему АРТ можно изменить. У женщин с поздними стадиями ВИЧ-инфекции и повышенным риском ОИ откладывать начало АРТ из-за беременности необязательно, поэтому при наличии показаний АРТ можно начать в первом триместре. (Примечание: если зачатие произошло на фоне АРТ, женщине рекомендуют не прерывать терапию).

**Предпочтительный выбор.** При числе лимфоцитов CD4 <250 клеток/мкл — комбинированный препарат зидовудина, ламивудина и невирапина с фиксированной дозировкой. Если число лимфоцитов CD4 >250 клеток/мкл, заменить невирапин на эфавиренз или усиленный ИП. АРВ-профилактика зидовудином у новорожденного в течение максимум 4 недель. Родоразрешение через естественные родовые пути. При ВН менее <50 копий/мл внутривенное введение зидовудина во время родов не рекомендуется. Если на сроке 36 недель уровень ВН у матери >50 копий/мл, см. тактику перинатальной терапии в Сценарии 6.

**Альтернативный выбор.** Комбинированный препарат с фиксированной дозировкой тенофовира и эмтрицитабина или абакавира и ламивудина в сочетании либо с невирапином (если число лимфоцитов CD4 <250 клеток/мкл), либо с эфавирензом или усиленным ИП.

### **1.3. Сценарий 3. Зачатие на фоне приема АРТ, ВН <50 копий/мл**

**Цели.** Безопасное (для матери и плода) и эффективное лечение ВИЧ-инфекции с поддержанием неопределяемого уровня ВИЧ с целью сохранить иммунную систему матери и предотвратить передачу ВИЧ во время беременности и родов.

**Вопросы.** Специфические вопросы касаются безопасности АРТ для эмбриона и плода в первом триместре беременности, переносимости терапии и приверженности матери лечению, а также выбора препаратов для профилактики заражения новорожденного.

Из-за недостатка данных полностью исключить риск дефектов развития нервной трубки при применении эфавиренза нельзя, однако оценки безопасности в первом триместре беременности обнадеживают, так как в двух крупных проспективных исследованиях признаков тератогенности не обнаружено (см. Приложение 1). Поэтому АРТ на основе эфавиренза прерывать не следует. Автоматическая замена эфавиренза другим препаратом в течение первого триместра не рекомендуется. Следует учесть гестационный возраст на момент обращения, длительный период полувыведения эфавиренза, анамнез приема лекарств пациенткой, безопасность нового препарата, риск, установленный в проспективных исследованиях, и предпочтения пациентки. Замена терапии после закрытия нервной трубки (26-е сутки беременности или примерно 40 дней после последней менструации) не имеет биологических оснований, а учитывая длительный период полувыведения эфавиренза, более ранняя его отмена также нецелесообразна.

Непереносимость АРТ и других препаратов во время беременности из-за утренней тошноты обычно удается преодолеть путем изменения времени приема лекарств (например, 1 раз в сутки вечером) в сочетании с назначением противорвотных средств. В некоторых случаях при *неукротимой рвоте беременных* показано прерывание АРТ, чтобы предупредить неэффективность терапии. Такой перерыв в лечении должен быть максимально коротким, но не следует возобновлять АРТ слишком рано.

Если в анамнезе нет неуспешного лечения зидовудином или выявления мутаций резистентности к этому препарату, его следует применять для профилактики заражения у новорожденного независимо от схемы, получаемой матерью. В остальных случаях выбор препарата для ребенка будет зависеть от перечня принимавшихся ранее АРВ-препаратов и генотипа вируса, но и в этом случае предпочтение отдается профилактике одним препаратом.

**Предпочтительный выбор.** Продолжать АРТ по успешной схеме лечения. Планировать роды через естественные родовые пути. Внутривенное введение зидовудина в родах не рекомендуется. У ребенка проводить АРВ-профилактику зидовудином (если нет устойчивости к нему) максимум 4 недели.

#### **1.4. Сценарий 4. Зачатие на фоне приема АРТ, ВН >50 копий/мл**

**Цели.** Безопасное (для матери и плода) и эффективное лечение ВИЧ-инфекции, подавление репликации вируса для сохранения иммунитета у матери и предотвращения передачи ВИЧ во время беременности и родов.

**Вопросы.** Определить, обусловлена ли неудача лечения устойчивостью вируса, недостаточной концентрацией препарата в крови (см. раздел VI, 3) или недостаточной приверженностью. Неэффективность лечения на ранних сроках беременности заставляет провести оценку приверженности лечению и анализ мутаций ВИЧ, а также измерить сывороточный уровень препаратов. Применимы принципы лечения ВИЧ-инфекции у взрослых с выбором в качестве терапии первого ряда новых эффективных схем. Однако назначение новой схемы без выяснения причин неудачи лечения — верный путь к следующей неудаче.

Неудачи лечения на более поздних сроках беременности рассмотрены в Сценарии 6. Выбор препарата для профилактического лечения новорожденного будет зависеть от того, какие АРВ-препараты принимала ранее мать.

**Предпочтительный выбор.** Подбор эффективной схемы терапии для полного подавления репликации ВИЧ зависит не только от беременности. Необходимо тщательно следить за результатами лечения. В некоторых случаях рассматривают вопрос о приеме препаратов под контролем (ППК), т.е. об использовании «стратегии DOT».

#### **1.5. Сценарий 5. Женщина получает короткий курс АРТ, на 36-й неделе беременности ВН >50 копий/мл**

**Цель.** Безопасные роды неинфицированного ребенка.

**Вопросы.** Когда следует произвести ПКС и когда усилить лечение.

Независимо от времени начала лечения такой сценарий встречается часто, если исходная ВН была высокой, но особенно распространен в случаях, когда кратковременная АРТ



откладывается, как это описано в первом сценарии. Основных причин две: низкая приверженность лечению (см. Сценарий 21) и медленное снижение уровня ВН после первой фазы терапии, несмотря на полностью эффективное лечение.

Если при сроке беременности 36 недель ВН у матери превышает 1000 копий/мл, и высока вероятность того, что роды произойдут до полного подавления репликации вируса, рекомендуется выполнить ПКС на 39-й неделе (см. раздел IV) - при условии, что оно не будет представлять повышенного риска для здоровья матери. Новорожденному можно проводить стандартную профилактику в форме монотерапии зидовудином (в соответствии с тактикой «монотерапия зидовудином + ПКС», см. Приложение 1), но некоторые специалисты предлагают при этом сценарии проводить у ребенка трехкомпонентную АРТ. Если ВН на 36-й неделе у матери находится в диапазоне от 50 до <1000 копий/мл и наблюдается ее снижение, тактика может быть разной: ПКС, как описано выше; спонтанные роды через естественные родовые пути в сочетании с одной дозой невирапина в начале родов (у женщин, которые не получают схем на основе ННИОТ); спонтанные роды через естественные родовые пути и продолжение используемой схемы терапии. Хотя результаты Европейского объединенного исследования (European Collaborative Study - ECS) свидетельствуют о том, что ПКС снижает частоту передачи ВИЧ даже у женщин, у которых ВН на фоне АРТ снизилась до уровня менее 1000 копий/мл, эти данные касаются только пациенток, получающих назначенную АРТ (Сценарий 4). Данных о пользе интенсификации АРТ, успешно проводившейся до родов, нет. Целесообразность применения одной дозы невирапина подкрепляется результатами РКИ, но не применительно к данной ситуации.

**Предпочтительный выбор.** Продолжать АРВ-профилактику и планировать кесарево сечение. При спонтанном начале родовой деятельности дать матери одну дозу невирапина. Во время родов можно ввести зидовудин внутривенно. Проводить профилактику у новорожденного зидовудином или, если ВН у матери превышает 1000 копий/мл, назначить трехкомпонентную АРТ в течение 4 недель.

### **1.6. Сценарий 6. Женщина получает АРТ по состоянию здоровья, на 36-й неделе ВН >50 копий/мл**

*Цели.* Подавление репликации вируса, сохранение выбранной терапии, безопасные роды неинфицированного ребенка.

*Вопросы.* Если ВН после снижения до неопределяемого уровня вновь увеличилась, это свидетельствует о неэффективности лечения. Время для полного обследования, выбора и применения новой схемы терапии, позволяющей достичь поставленных целей, ограничено. Важно выяснить, обусловлена ли неэффективность лечения устойчивостью, недостаточной концентрацией препаратов в крови (см. раздел VI, 3) или низкой приверженностью лечению, однако первостепенная задача - предупреждение ПМР. ПКС - эффективная мера снижения риска независимо от уровня вирусной нагрузки и лекарственной чувствительности. ПКС следует планировать на 38-ю неделю, чтобы снизить вероятность спонтанных родов. Поскольку существует вероятность контакта ребенка с лекарственноустойчивым вирусом, постконтактная профилактика у новорожденного должна заключаться в трехкомпонентной АРТ в течение 4 недель. При этом желательно, чтобы при выборе препаратов учитывались генотип вируса и лечение, полученное матерью. Если неэффективность лечения обусловлена низкой приверженностью, рассматривают вопрос о приеме препаратов под непосредственным контролем. В зависимости от местных возможностей такая терапия может проводиться на дому под контролем друзей

и родственников или медицинского работника. Если это невозможно или нерезультативно, можно предложить госпитализацию. Для упрощения ППК рассматривают возможность перехода на схему с приемом препаратов 1 раз в сутки.

**Предпочтительный выбор.** ПКС на сроке 38 недель; оптимизация новой комбинированной терапии; трехкомпонентная АРВ-профилактика у новорожденного в течение 4 недель. Введение зидовудина внутривенно показано только в случаях, когда он входит в текущую схему терапии.

### **1.7. Сценарий 7. Обращение при сроке беременности более 32 недель, но до начала родов; число лимфоцитов CD4 >350 клеток/мкл**

**Цель.** Быстрое подавление вирусной нагрузки ВИЧ с помощью кратковременной АРТ для снижения риска ПМР.

**Вопросы.** За исключением случаев, когда исходная ВН относительно низка, вероятность того, что с помощью лечения удастся полностью подавить репликацию вируса до родов, мала. Число лимфоцитов CD4 препятствует применению невирапина. Лечение, скорее всего, будет кратковременным. ПКС эффективно снижает риск независимо от уровня вирусной нагрузки и чувствительности к препаратам. ПКС следует планировать на 38-ю неделю для снижения вероятности спонтанных родов. При проведении АРТ более 14 дней частота ПМР низкая (17). Данных для того, чтобы рекомендовать АРТ на основе ингибиторов интегразы, недостаточно.

**Предпочтительный выбор.** Исходить из того, что на 38-й неделе ВН останется на определяемом уровне (учитывая тенденцию, выявленную при предыдущих измерениях ВН, особенно при определяемой исходной вирусной нагрузке на сроке более 32 недель). Начать АРТ с использованием ИП и планировать ПКС на сроке 38 недель. Если предполагаемая ВН превышает 1000 копий/мл, начать вводить зидовудин внутривенно за 2–4 часа до ПКС и во время операции (18). У новорожденного проводить трехкомпонентную АРТ в течение 4 недель, предпочтительная схема: зидовудин, ламивудин и невирапин (дозы см. в разделе V, 1).

### **1.8. Сценарий 8. Обращение при сроке беременности более 32 недель, но до начала родов; число лимфоцитов CD4 <350 клеток/мкл**

**Цели.** Быстрое подавление репликации ВИЧ для снижения риска ПМР и продолжительное лечение для улучшения здоровья матери.

**Вопросы.** За исключением случаев, когда исходная ВН относительно низка, вероятность того, что с помощью лечения удастся полностью подавить репликацию вируса до родов, мала. При числе лимфоцитов CD4 >250 клеток/мкл, но <350 клеток/мкл применение невирапина противопоказано. Лечение должно быть длительным, допускается применение схем первого ряда на основе ННИОТ. Однако следует внимательно учесть обстоятельства выявления ВИЧ-инфекции на поздних сроках беременности, чтобы избежать начала долгосрочного лечения в неблагоприятных условиях (т.е. до осмысления женщиной диагноза и его последствий и ее готовности к пожизненной терапии или когда нет гарантированного доступа к лечению и наблюдения). Если невирапин противопоказан из-за высокого числа лимфоцитов CD4, предпочтение отдают эфавирензу. Однако если из-за указанных обстоятельств длительная терапия маловероятна, рассматривают вопрос о проведении усиленной АРТ с использованием ИП. Такие схемы можно также рассматривать в случаях, когда инфекция может быть вызвана устойчивым вирусом. Если

определить устойчивость вируса затруднительно, риск оценивают на основании данных местных, региональных или национальных служб эпиднадзора или эпидемиологических оценок риска. В любой ситуации лечение нужно начинать сразу, не ожидая результаты анализа чувствительности. ННИОТ быстрее снижают вирусную нагрузку и лучше проникают через плаценту, чем усиленные ИП. Пока недостаточно данных, чтобы рекомендовать при этом сценарии АРТ на основе ИП, хотя при применении этих препаратов отмечено более быстрое подавление ВН. ПКС эффективно снижает риск независимо от ВН и чувствительности к препаратам. ПКС следует планировать на 38-ю неделю, чтобы снизить вероятность спонтанных родов.

**Предпочтительный выбор.** АРТ на основе ННИОТ; ПКС на сроке 38 недель; перед и во время ПКС можно назначить зидовудин внутривенно; у новорожденного проводят трехкомпонентную АРТ в течение 4 недель.

Основные клинические сценарии при неосложненной беременности представлены в таблице 1.

Таблица 1.		Неосложненная беременность (основные сценарии)			
	Сценарий	Тактика у матери	Тактика в родах	Тактика у ребенка	Уровень обоснованности рекомендации
1	Женщина пока не нуждается в лечении ВИЧ-инфекции	Короткий курс комбинированной АРТ, включая 2 НИОТ + усиленный ритонавиром ИП или три НИОТ (зидовудин, ламивудин, абакавир при ВН <100000 копий/мл).	На 36-й неделе ВН <50 копий/мл: рекомендуются роды через естественные родовые пути, если нет акушерских показаний к ПКС. На 36-й неделе ВН >50 копий/мл: см. Сценарий 5.	Зидовудин 4 недели.  На 36-й неделе у матери ВН >50 копий/мл: см. Сценарий 5.	1С
2	Женщина нуждается в АРТ по состоянию ее здоровья	Начать АРТ, но если нет высокого риска ОИ, подождать до II триместра. Предпочтительный выбор: комбинация фиксированных доз зидовудина и ламивудина + невирапин (при числе лимфоцитов CD4 <250 клеток/мкл) или усиленный ИП (при числе лимфоцитов CD4 >250 клеток/мкл).	На 36-й неделе ВН <50 копий/мл: рекомендуются роды через естественные родовые пути, если нет акушерских показаний к ПКС. На 36-й неделе ВН >50 копий/мл: см. Сценарий 6.	Зидовудин 4 недели.  Если на 36-й неделе у матери ВН >50 копий/мл: см. Сценарий 6.	До родов: 1А;  В родах: 1С;  Ребенку: 1С
3	Зачатие на фоне приема АРТ, ВН <50 копий/мл	Продолжать АРТ	Роды через естественные родовые пути	Зидовудин 4 недели.	1С

4	Зачатие на фоне приема АРТ, ВН >50 копий/мл	Перейти на новую схему АРТ.	Роды через естественные родовые пути, если на 36-й неделе ВН <50 копий/мл	Зидовудин 4 недели.	1С
5	Женщина получает короткий курс АРТ, на 36-й неделе ВН>50 копий/мл (риск устойчивости низкий)	Оценить приверженность и риск неудачи лечения; если риск невысокий - продолжать кратковременную АРТ, если высокий - см. Сценарий 6	ПКС на сроке 39 недель. При спонтанных родах назначить одну дозу невирапина	Зидовудин 4 недели. Рассмотреть вопрос о назначении АРТ, если ВН у матери >1000 копий/мл	До родов: 1С В родах: 1В Ребенку: 1С
6	Женщина на АРТ по состоянию здоровья, на 36-й неделе ВН >50 копий/мл (риск устойчивости высокий)	Оценить приверженность. Сменить схему АРТ на основании анализа мутаций ВИЧ или сведений о ранее принимавшихся АРВ-препаратах. Рассмотреть вопрос о приеме препаратов под непосредственным контролем	ПКС на сроке 39 недель.	Трехкомпонентная АРТ с учетом сведений об АРВ-препаратах, которые ранее получала мать	До родов: 1С; В родах: 1В Ребенку: 1С
7	Обращение на сроке беременности более 32 недель, до начала родов и отхождения околоплодных вод, число лимфоцитов CD4 >350 клеток/мкл; ранее женщина не получала АРТ	Начать АРТ с использованием усиленного ИП	ПКС на сроке 38 недель.	Трехкомпонентная АРТ	До родов: 1D В родах: 1В Ребенку: 1С
8	Обращение на сроке беременности >32 недель, до начала родов, число лимфоцитов CD4 <350 клеток/мкл; ранее женщина не получала АРТ	При числе лимфоцитов CD4 <250 клеток/мкл: начать АРТ с использованием невирапина. При числе лимфоцитов CD4 >250 клеток/мкл: назначить АРТ на основе эфавиренза, если нет подозрения на первичную устойчивость ВИЧ	ПКС на сроке 38 недель.	Трехкомпонентная АРТ	До родов: 1D В родах: 1В Ребенку: 1С

## 2. Осложненная беременность - более редкие сценарии

### 2.1 Сценарий 9. Угроза преждевременных родов и (или) отхождения околоплодных вод, ВН <50 копий/мл

*Цели.* Безопасные роды и рождение ребенка со зрелыми легкими, профилактика восходящей инфекции, профилактика ПМР.

*Вопросы.* Сопоставление риска передачи ВИЧ и риска осложнений у недоношенного ребенка. Глубокая недоношенность повышает риск осложнений и смерти. Разные клиники располагают различными ресурсами специализированной неонатальной помощи. Риск передачи ВИЧ зависит от ВН. У пациенток с неопределяемой ВН на фоне кратко- или долгосрочной АРТ приоритетное значение имеют акушерские решения, поэтому раннее родоразрешение для снижения риска передачи ВИЧ не показано. Для ускорения созревания легких плода следует назначить системные стероиды. Некоторые специалисты рекомендуют начинать антибиотикотерапию сразу после отхождения околоплодных вод, чтобы предотвратить восходящую инфекцию; однако в общепринятой практике антибиотики назначают через 24 часа после отхождения вод. У недоношенных новорожденных всасывание пероральных АРВ-препаратов может быть нарушено. Зидовудин — единственный препарат, который можно вводить внутривенно.

*Предпочтительный выбор.* Продолжать АРТ для подавления репликации ВИЧ у матери. Для повышения зрелости легких плода назначить стероиды на 24 часа. При раннем отхождении околоплодных вод рассмотреть вопрос о назначении антибиотиков. У новорожденного проводить монотерапию зидовудином в течение 4 недель.

### 2.2. Сценарий 10. Угроза преждевременных родов и (или) отхождения околоплодных вод, ВН >50 копий/мл

*Цели.* Безопасные роды и рождение ребенка со зрелыми легкими, профилактика восходящей инфекции, профилактика ПМР.

*Вопросы.* Сопоставление риска передачи ВИЧ и риска осложнений у недоношенного ребенка. Глубокая недоношенность повышает риск осложнений и смерти. Разные клиники располагают различными ресурсами специализированной неонатальной помощи. Риск передачи ВИЧ зависит от ВН. Если ВН определяется, на основании местных данных сопоставляют риск инфекции и риск смерти и осложнений, связанных с недоношенностью. Для ускорения созревания легких плода следует назначить системные стероиды. Некоторые специалисты рекомендуют проводить антибиотикотерапию сразу после отхождения околоплодных вод, чтобы предотвратить восходящую инфекцию; однако в общепринятой практике антибиотики назначают через 24 часа после отхождения вод. У недоношенных новорожденных всасывание пероральных АРВ-препаратов может быть нарушено. Зидовудин — единственный препарат, который можно вводить внутривенно.

Если мать получает одну дозу невирапина более чем за 2 часа до родов, у ребенка защитная концентрация этого препарата в крови сохраняется до 7 дней, поэтому трансплацентарное получение АРВ-препарата недоношенным плодом имеет очень большое значение. Однако при регулярном приеме беременной невирапина у плода происходила трансплацентарная индукция печеночных ферментов; в этом случае клиренс невирапина у новорожденного существенно ускоряется (19), поэтому при отсутствии непереносимости рекомендуется назначать регулярный прием невирапина в составе трехкомпонентных схем. В некоторых

клиниках используют парентеральное введение энфувиртида, который может быть полезен при неэффективности обычного лечения из-за полирезистентности.

**Предпочтительный выбор.** Продолжать АРТ для подавления репликации ВИЧ у матери. Для повышения зрелости легкого плода назначить стероиды на 24 ч. При раннем отхождении околоплодных вод рассмотреть вопрос о назначении антибиотиков. Если ВН определяется, а у новорожденного есть риск непереносимости пероральной терапии, следует рассмотреть вопрос о назначении матери одной дозы невирапина (независимо от числа лимфоцитов CD4 у нее). У новорожденного следует проводить трехкомпонентную АРТ в течение 4 недель. По возможности избегать назначения лопинавира, усиленного ритонавиром (см. Приложение 1)

### **2.3. Сценарий 11. Доношенная беременность, преждевременное отхождение околоплодных вод, ВН <50 копий/мл**

*Цели.* Безопасные роды, профилактика восходящей инфекции, профилактика ПМР.

*Вопросы.* Риск ПМР зависит от показателя ВН у матери. Если на фоне терапии ВН составляет <50 копий/мл, рекомендуется стандартная тактика ведения доношенной беременности с преждевременным отхождением околоплодных вод, включающая медикаментозную стимуляцию родовой деятельности.

Время проведения антибиотикопрофилактики может различаться; согласно принятой в настоящее время практике, у женщин с ВИЧ-инфекцией антибиотикопрофилактику начинают сразу, а не через 18 часов после отхождения околоплодных вод, как указано в стандартных рекомендациях. При этом преследуется цель предотвратить восходящую инфекцию и местные воспалительные изменения, однако доказательных данных о необходимости раннего начала профилактики у женщин с полностью подавленной репликацией вируса на фоне АРТ нет. Решение о кесаревом сечении принимают на основании акушерских показаний, при этом наличие ВИЧ-инфекции не принимается в расчет.

**Предпочтительный выбор.** Роды ведут как у не инфицированных ВИЧ, однако не забывают о раннем назначении антибиотикопрофилактики. Ребенку назначают профилактическую монотерапию зидовудином в течение 4 недель.

### **2.4. Сценарий 12. Доношенная беременность, преждевременное отхождение околоплодных вод, ВН >50 копий/мл**

*Цели.* Безопасные роды, профилактика восходящей инфекции, профилактика ПМР.

*Вопросы.* Риск ПМР зависит от показателя ВН у матери. Каждый дополнительный час безводного периода увеличивает риск передачи ВИЧ на 2% (эти данные были получены до широкого применения АРТ) (20). В когортных исследованиях с участием пациентов, получавших АРТ, не выявлено увеличение риска передачи ВИЧ по мере удлинения безводного периода. Многие специалисты по-прежнему рекомендуют раннее кесарево сечение в связи с риском передачи устойчивого вируса при длительном безводном периоде.

**Предпочтительный выбор.** Если мать не получает невирапин, следует немедленно назначить ей одну дозу невирапина и провести кесарево сечение не ранее, чем через 2 часа. Если мать уже получает невирапин (или другой ННИОТ), сразу выполнить кесарево

сечение. Одна доза невирапина безопасна при любом числе лимфоцитов CD4. Ребенку назначают трехкомпонентную АРТ на 4 недели. Если мать не получает длительную АРТ, следует придерживаться тактики, описанной в Сценарии 13.

## **2.5. Сценарий 13. Женщина поступает в роды (известный или неизвестный ВИЧ-статус)**

*Цели.* Быстрая оценка ВИЧ-статуса; безопасные роды, профилактика ПМР, сохранение возможностей для выбора других схем лечения матери.

*Вопросы.* Если ВИЧ-статус неизвестен, оценка риска крайне ненадежна; если тестирование на ВИЧ предлагается всем беременным, отсутствие предыдущего дородового теста на ВИЧ служит фактором риска ВИЧ-инфекции. Отдельный вопрос касается доступности экспресс-теста на ВИЧ.

*Предпочтительный выбор.* Если есть возможность обследовать женщину с помощью экспресс-теста, это следует предложить и сделать незамедлительно. При положительном результате лечение нужно начать **сразу**, опираясь только на результат этого теста. Не следует повторять тест и ждать подтверждения его результатов стандартными серологическими методами, хотя позже нужно будет обязательно подтвердить ВИЧ-положительный статус. Женщине следует объяснить, что возможен ложноположительный результат. Если результат экспресс-теста отрицательный, тактика такая же, как у не инфицированных ВИЧ, за исключением случаев, когда есть существенный риск ранней ВИЧ-инфекции; эффективность экспресс-тестов 4-го поколения в выявлении антигенположительных, но серонегативных (не имеющих антител) может быть ниже эффективности стандартных лабораторных тест-систем 4-го поколения.

При известном диагнозе ВИЧ-инфекции или положительном результате экспресс-теста на ВИЧ нужно сразу дать женщине 200 мг невирапина (пероральная форма препарата позволяет сделать это легко и быстро) и начать комбинированную терапию «прикрытия» для снижения риска развития устойчивости к ННИОТ. В качестве такой терапии можно назначить комбинированный препарат (зидовудин + ламивудин или тенофовир + эмтрицитабин) с фиксированной дозировкой (если статус по HLA B57\*01 не известен, комбинацию абакавира и ламивудина лучше не применять из-за риска аллергической реакции). Роль внутривенного введения зидовудина в этих условиях неясна. Если принято решение о применении зидовудина внутривенно, его в течение часа вводят в дозе 2 мг/кг, а затем в дозе 1 мг/кг/ч до пережатия пуповины (для введения зидовудина требуется время и хорошие вены). Если роды уже начались, проводят родоразрешение через естественные родовые пути, так как кесарево сечение на этой стадии на частоту передачи ВИЧ влияет незначительно. Если роды на ранней стадии, показано кесарево сечение, которое проводят через 2 часа после приема невирапина. У ребенка проводят трехкомпонентную АРТ в течение 4 недель (см. раздел V).

Необходимо подтвердить ВИЧ-статус матери, определить число лимфоцитов CD4 и уровень ВН. При наличии клинических показаний лечение матери АРВ-препаратами продолжают по схеме, включающей ННИОТ и 2 НИОТ. Если лечение матери не показано или неосуществимо, в течение 2 недель проводят лечение комбинацией двумя НИОТ с фиксированной дозировкой в сочетании с усиленным ИП, чтобы избежать развития устойчивости из-за низкой остаточной концентрации невирапина. По возможности следует подтвердить чувствительность вируса у матери в исходной пробе крови.

## **2.6. Сценарий 14. ВИЧ-инфекция диагностирована у матери после родов, но не позже 48 часов**

*Цель.* Снизить риск ВИЧ-инфекции вследствие передачи вируса во время родов.

*Вопросы.* При отсутствии какого-либо лечения во время родов эффективна постконтактная профилактика в виде комбинированной АРТ или монотерапии зидовудином, начатая в первые 48 часов после рождения ребенка (21).

*Предпочтительный выбор.* Не позднее 48 часов после родов начать у ребенка постконтактную профилактику трехкомпонентной АРТ. Провести исследование исходного уровня ДНК ВИЧ с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) или количественное определение РНК ВИЧ. Следовать рекомендациям по лечению и обследованию взрослых (см. Протокол 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков», обновленная версия 2012 г.).

## **2.7. Сценарий 15. ВИЧ-инфекция диагностирована у матери спустя более 48 часов после родов**

*Цель.* Раннее выявление и лечение ВИЧ-инфекции у новорожденного.

*Вопросы.* Доказательных данных об эффективности постконтактной профилактики в этот поздний период нет. Риск передачи ВИЧ при грудном вскармливании в первые 48 часов может быть слишком низким, чтобы рекомендовать постконтактную профилактику, если мать начала кормить ребенка грудью.

*Предпочтительный выбор.* Провести с помощью ПЦР определение исходного уровня ДНК ВИЧ или количественный анализ на РНК ВИЧ и повторить анализы через 4 недели и через 3 месяца.

Клинические сценарии при осложненной беременности суммированы в таблице 2.



Таблица 2.		Осложненная беременность (более редкие сценарии)			
	Сценарий	Тактика у матери	Тактика в родах	Тактика у ребенка	Уровень обоснованности рекомендации
9	Угроза преждевременных родов, отхождение околоплодных вод, ВН <50 копий/мл	Продолжать АРТ. Матери назначить стероиды на 24 ч для ускорения созревания легких плода. Вести роды как у не инфицированных ВИЧ	Тактику определяют акушерские показания	Зидовудин внутрь или внутривенно 4 недели	1D
10	Угроза преждевременных родов, отхождение околоплодных вод, ВН >50 копий/мл	Продолжать АРТ. Добавить 1 дозу невирапина независимо от числа лимфоцитов CD4. Матери назначить стероиды на 24 ч для ускорения созревания легких плода.	Ускорить роды, если ожидаемый эффект для новорожденного перевешивает риск, связанный с недоношенностью	Трехкомпонентная АРТ 4 недели (если ребенок переносит энтеральное питание)	1D
11	Доношенная беременность, преждевременное отхождение околоплодных вод, ВН <50 копий/мл на фоне АРТ	Продолжать АРТ. Вести роды как у не инфицированных ВИЧ	Тактику определяют акушерские показания	Зидовудин 4 недели	1D
12	Доношенная беременность. преждевременное отхождение околоплодных вод, ВН >50 копий/мл	Продолжать АРТ. Добавить 1 дозу невирапина независимо от числа лимфоцитов CD4, если не используется схема на основе ННИОТ	Экстренное кесарево сечение, не ранее чем через 2 часа после приема матерью одной дозы невирапина	Трехкомпонентная АРТ 4 недели	1D
13	Женщина поступает в роды	Экспресс-тест на ВИЧ. При положительном результате назначить лечение, НЕ дожидаясь подтверждения результата. Назначить одну дозу невирапина 200 мг. Начать внутривенное введение зидовудина. До завершения обследования проводить АРТ на основе ИП для сохранения возможности перехода на схему с ННИОТ	Если роды в начальной стадии, рекомендуется экстренное кесарево сечение (не ранее чем через 2 часа после приема одной дозы невирапина)	Трехкомпонентная АРТ 4 недели	1D
14	ВИЧ-инфекция выявлена у матери после родов, но не позже 48 часов			Трехкомпонентная АРТ 4 недели	1D

### 3. Особые обстоятельства

#### 3.1. Сценарий 16. Сопутствующий гепатит В

*Цели.* Безопасное проведение АРТ у матери, профилактика передачи ВИЧ и ВГВ, сохранение возможности выбора лечения гепатита В и ВИЧ-инфекции у матери.

*Вопросы.* Применение препаратов, активных против обоих вирусов, и предупреждение устойчивости из-за неоптимальной терапии. Избегать применения невирапина, особенно при аномальных показателях функции печени и (или) определяемом уровне ДНК ВГВ.

*Предпочтительный выбор.* Количественное определение исходного уровня ДНК ВГВ, по возможности. Применение комбинированного препарата тенофовира и эмтрицитабина с фиксированной дозировкой в составе АРТ позволит подавить репликацию ВГВ и снизить риск устойчивости. Начиная лечение или меняя его схему, следует избегать назначения ламивудина или эмтрицитабина без тенофовира. В схему АРТ первого ряда должен входить усиленный ИП или эфавиренз. Способ родоразрешения такой же, как при моноинфекции ВИЧ. Ребенку назначить стандартную профилактику ВИЧ-инфекции и вакцинацию против гепатита В. При высоком уровне ДНК ВГВ у матери показано введение ребенку иммуноглобулина против гепатита В.

Уровень рекомендации: 1С.

#### 3.2. Сценарий 17. Сопутствующий гепатит С

*Цели.* Безопасное проведение АРТ у матери, профилактика передачи ВИЧ и ВГС.

*Вопросы.* Не назначать невирапин, особенно при отклонении от нормы биохимических показателей функции печени и (или) определяемом уровне РНК ВГС. Лечение интерфероном и рибавирином, если оно доступно, отложить до послеродового периода. При коинфекции повышен риск передачи ВИЧ и ВГС.

*Предпочтительный выбор.* Количественное определение уровня РНК ВГС, по возможности; в начальную схему АРТ должен входить усиленный ИП или эфавиренз. Вид родоразрешения: рассмотреть вопрос о ПКС (за исключением случаев, когда РНК ВГС не определяется). Ребенку назначить стандартную профилактику ВИЧ-инфекции.

Уровень рекомендации: 1С.

#### 3.3 Сценарий 18. Сопутствующая туберкулезная инфекция

*Цели.* Безопасное лечение туберкулезной инфекции у матери, профилактика передачи ВИЧ, профилактика передачи *M.tuberculosis*.

*Вопросы.* Лекарственные взаимодействия, синдром восстановления иммунитета. Раннее лечение для снижения ВН с целью профилактики ПМР может потребоваться даже у пациентов с достаточно высоким числом лимфоцитов CD4.

*Предпочтительный выбор.* Начать стандартную четырехкомпонентную терапию туберкулеза первого ряда для взрослых: рифампицин, изониазид, пипразинамидиэтамбутол. Лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью рассматривается в Протоколе 4 «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с коинфекцией», обновленная версия (в

печати); рекомендуется также получить консультацию у специалиста. Учитывать аспекты безопасности и тератогенности лечения, как у не инфицированных ВИЧ беременных; в особенности следует избегать применения стрептомицина, этионамида и протиионамида.

Начать АРТ; время начала лечения зависит от срока беременности и уровня ВН у матери. Если туберкулез выявлен на ранних сроках беременности (I или начало II триместра), возможно, удастся завершить двухмесячный курс начальной терапии туберкулеза до проведения АРТ. Если туберкулез диагностирован в конце II или в III триместре, большое значение имеет раннее начало АРТ для профилактики ПМР, особенно если ВН составляет >32000 копий/мл. В этом случае желательно, чтобы между началом лечения туберкулеза и началом АРТ прошло не менее 1–2 недель, чтобы снизить риск усиленной токсичности от противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов, особенно появления сыпи и развития лекарственного гепатита. В отдельных случаях, например, после 32-й недели, оба вида лечения можно начинать одновременно. Предпочтительная схема АРТ включает эфавиренз (если масса тела превышает 60 кг, увеличить дозу до 800 мг 1 раз в сутки) и два НИОТ (доза рифампицина стандартная). В альтернативной схеме можно применять невирапин (если исходное число лимфоцитов CD4 <250 клеток/мкл или уровень ВН на фоне лечения меньше 50 копий/мл) в стандартной дозе.

Если НИОТ применять нельзя из-за устойчивости вируса или токсичности препаратов, назначают усиленный ИП и снижают дозу рифабутина (150 мг 3 раза в неделю). Однако данных о применении рифабутина у беременных недостаточно, и препарат не везде доступен.

Если у пациентки низкий уровень ВН (<32000 копий/мл), высокое число лимфоцитов CD4 (>350 клеток/мкл) и планируется начать кратковременную АРТ для снижения риска ПМР, подходящим вариантом может быть применение до родов трех НИОТ — абакавира, ламивудина и зидовудина, что позволит проводить оптимальную противотуберкулезную терапию по схеме, содержащей рифампицин.

Рекомендуется профилактика пневмоцистной пневмонии котримоксазолом независимо от исходного числа лимфоцитов CD4.

Если ВИЧ-инфицированная мать, у которой выявлен туберкулез легких с положительным результатом исследования мокроты на *Mycobacterium tuberculosis*, кормит ребенка грудью, у него имеется высокий риск развития туберкулеза. Рекомендуется назначить ребенку превентивную терапию изониазидом в течение 6 месяцев с последующей вакцинацией БЦЖ.<sup>1</sup>

Лечение сочетанного туберкулеза и ВИЧ-инфекции суммировано в таблице 3.

<sup>1</sup> См. также «Implementing the WHO Stop TB Strategy». Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2008 ([http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241546676\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241546676_eng.pdf), по состоянию на 22 января 2012 г.

Таблица 3.		Лечение сочетанного туберкулеза и ВИЧ-инфекции		
Срок беременности, время начала лечения туберкулеза и АРТ, отсутствие указаний на лекарственную устойчивость				
Срок беременности	Число лимфоцитов CD4, клеток/мкл, ВН копий/мл	Интервал между лечением туберкулеза и АРТ	АРТ, рекомендованная для применения с противотуберкулезной терапией, включающей рифампицин	Уровень рекомендации
До 14 недель	>350	8 недель	1. На основе эфавиренза 2. На основе абакавира	Нет разницы в выживаемости, если число лимфоцитов CD4 >50 клеток/мкл РКИ, 1В (на момент начала АРТ)
До 14 недель	250–<350	2 недели		CD4 > 50 клеток/мкл: можно отложить на 2 недели, чтобы снизить риск синдрома восстановления иммунитета
До 14 недель	<250	АРТ можно отложить на период до 2-х недель или начать одновременно с лечением туберкулеза, если число лимфоцитов CD4 <50 клеток/мкл	АРТ на основе невирапина как дополнительный выбор. 2С	Незамедлительное начало лечения улучшает выживаемость, если число лимфоцитов CD4 <50 клеток/мкл.
14–32 недели	>350, ВН <32000 копий/мл	АРТ можно отложить до 24-й недели или начать через 2 недели после начала лечения туберкулеза, в зависимости от того, что займет больше времени	На основе эфавиренза На основе абакавира	Время начала АРТ в зависимости от лечения туберкулеза см. выше, однако остается меньше времени для начала АРТ во время беременности, особенно если ВН >32000 копий/мл 1D
14–32 недели	<350 или ВН >32000 копий/мл	Начать АРТ через 1–2 недели после начала лечения туберкулеза или на 32-й неделе, в зависимости от того, что займет меньше времени	На основе эфавиренза На основе абакавира	Как указано выше
Более 32 недель	>250	Начать АРТ и лечение туберкулеза одновременно	На основе эфавиренза На основе абакавира	1D
Более 32 недель	<250		Альтернативный выбор - АРТ на основе невирапина	1D

### 3.4. Сценарий 19. Инфекция, вызванная ВИЧ-2

*Цели.* Безопасное лечение инфекции у матери и профилактика ПМР.

*Вопросы.* Оценка риска и определение чувствительности ВИЧ-2 к АРТ: ННИОТ не активны; устойчивость к зидовудину возникает при меньшем числе мутаций, чем у ВИЧ-1, поэтому зидовудин нельзя применять в качестве монотерапии; у ВИЧ-2 отмечена природная устойчивость к ингибиторам слияния (энфувиртиду); ИП дают неоднозначный

эффект (например, атазанавир не активен против ВИЧ-2 *in vitro*, а ампренавир и фосампренавир можно назначать только в комбинации с ритонавиром в низких дозах); уровень устойчивости к нелфинавиру низкий. Лопинавир, саквинавир, дарунавир и типранавир обладают хорошей активностью. Данные в отношении ингибиторов интегразы ограничены, однако есть сведения об активности ралтегравира, поэтому его можно применять в схемах второго ряда.

**Предпочтительный выбор.** Учитывать возможность ВИЧ-2-инфекции (и ВИЧ-1/ВИЧ-2 коинфекции у пациентов из Западной Африки). Необходимо измерить вирусную нагрузку ВИЧ-2. Если она ниже определяемого уровня, а число лимфоцитов CD4 >500 клеток/мкл, антиретровирусная терапия не требуется. Избегать грудного вскармливания. Планировать роды через естественные родовые пути. Если ВН определяется, проводить АРТ препаратами с высокой активностью против ВИЧ-2. В качестве терапии первого ряда предпочтителен лопинавир, усиленный ритонавиром, в комбинации с тенофовиром и эмтрицитабином.

### **3.5. Сценарий 20. Потребление наркотиков во время беременности**

**Цели.** Безопасное ведение беременности и лечение ВИЧ-инфекции у матери, снижение вреда от наркотиков для плода и (или) новорожденного и профилактика передачи ВИЧ.

**Вопросы.** Повышен риск неблагоприятных исходов беременности, риск коинфекций (тактика, как в Сценариях 16 и 17). Лекарственные взаимодействия: усиленный ритонавиром лопинавир значительно усиливает метаболизм метадона (раздел III, 7); низкая приверженность лечению (Сценарий 21); токсичность наркотиков для плода и абстинентный синдром у новорожденного. Вредные последствия для плода и (или) новорожденного включают сонливость (бензодиазепины), абстинентный синдром (опиоиды), кровоизлияния в мозг (кокаин).

**Предпочтительный выбор.** Можно отдать предпочтение схемам с приемом 1 раз в сутки препаратов с относительно коротким периодом полувыведения, например, тенофовир 245 мг, эмтрицитабин 200 мг, атазанавир 300 мг + ритонавир 100 мг (рекомендации по коррекции доз в III триместре см. в Приложении 1). При этой схеме также нет значимых взаимодействий с метадоном. Взаимодействия между АРВ-препаратами и ЗТО рассмотрены в разделе III, 5.

Рекомендуется контроль потребления наркотиков со снижением доз во время беременности и усиленный мониторинг плода. В некоторых условиях можно сочетать лечение ВИЧ-инфекции с заместительной терапией метадоном или бупренорфином (прием препаратов под контролем).

### **3.6. Сценарий 21. Тактика при низкой приверженности лечению**

**Цели.** Безопасное ведение беременности и сохранение альтернативных вариантов лечения для матери. Профилактика ПМР, включая предупреждение передачи лекарственной устойчивости.

**Вопросы.** В I–II триместрах беременности низкая приверженность лечению может быть связана с рвотой беременных, социально-психологическими факторами и побочными эффектами. Обычно беременные хорошо переносят АРТ.

**Предпочтительный выбор.** Самое простое решение при рвоте беременных — изменить время приема препаратов, чтобы оно не совпадало с периодами тошноты; для этого может потребоваться переход на схему с приемом препаратов 1 раз в сутки. Существуют противорвотные средства, которые безопасны при беременности: циклизин или прометазин можно выбрать в качестве препарата первого ряда, а прохлорперазин и метоклопрамид — в качестве препаратов второго ряда.

При непереносимости препаратов можно рассмотреть вопрос о полном прерывании лечения. При отмене препаратов с коротким периодом полувыведения трудности не возникают. Если же применяются комбинации препаратов с большим периодом полувыведения (например, невирапин или эфавиренз), то желательно сначала отменить их и некоторое время продолжать лечение препаратами с коротким периодом полувыведения (например, усиленными ИП). Если такой возможности нет, отмена терапии в момент полного подавления репликации вируса менее опасна в отношении развития устойчивости, чем продолжение нерегулярного приема плохо усваивающихся препаратов. Следует стремиться к возобновлению АРТ сразу, как только это позволит состояние пациентки.

Если низкая приверженность лечению обусловлена социальными и (или) психологическими факторами, их следует подробно проанализировать; таким факторами могут быть страх раскрытия ВИЧ-статуса, страх токсичности, отрицание болезни и неспособность глотать таблетки. В некоторых случаях может помочь ППК, вспомогательные способы улучшения приема препаратов и поддержка групп взаимопомощи. Обязательно следует подумать об упрощении режима терапии. Если приверженность лечению остается низкой, и в III триместре выявляется вiremия, см. Сценарий 6.

### **3.7. Сценарий 22. Применение инвазивных методов диагностики**

**Цель.** Снизить риск передачи ВИЧ при амниоцентезе и биопсии хориона.

**Вопросы.** Время проведения амниоцентеза и биопсии хориона в зависимости от диагностики ВИЧ и АРТ.

**Предпочтительный выбор.** Помимо других рисков, связанных с выполнением амниоцентеза и биопсии хориона, возникает риск передачи ВИЧ плоду. Снизить его можно с помощью заранее назначенной АРТ (22). В связи с этим амниоцентез и биопсию хориона не следует выполнять до оценки ВИЧ-статуса. Если подтвердится диагноз ВИЧ-инфекции, амниоцентез и биопсию хориона следует отложить до проведения АРТ и подавления репликации вируса. Если обращение за дородовой помощью было поздним и откладывать амниоцентез и биопсию хориона нельзя, рекомендуется во время процедуры начать АРТ и дополнительно назначить одну дозу невирапина (если он не входит в схему АРТ).

### **III. Ведение ВИЧ-инфицированных беременных, потребляющих наркотики**

У беременных женщин, потребляющих наркотики, повышен риск осложнений. При оказании помощи таким женщинам необходимо учитывать возможные неблагоприятные последствия наркотической зависимости для течения беременности, состояния плода и их собственного здоровья. В связи с этим важнейшей задачей при оказании помощи беременным, потребляющим наркотики, является стабилизация количества наркотических веществ или их сокращение до минимально возможного уровня. Помощь направлена на снижение вреда, и для ее оказания требуется выявить специфические риски для матери и плода и (или) новорожденного. Риски для матери включают передозировку, коинфекции, осложнения после инъекций наркотиков (тромбоэмболия, сепсис), нарушение приверженности лечению и лекарственные взаимодействия, включая непредвиденный абстинентный синдром. Риски для плода и новорожденного включают повышенный риск передачи ВИЧ и сопутствующих инфекций, преждевременные роды, токсичность препаратов и абстиненцию.

#### **1. Организация помощи**

Для эффективного ведения ВИЧ-инфицированных беременных, потребляющих инъекционные наркотики (ПИН), необходимо обеспечить их обращение в медицинские службы в возможно более ранние сроки беременности и доступность необходимых видов помощи в течение всей беременности. Основная стратегия — комплексный подход в работе служб дородовой помощи, родовспоможения и послеродовой помощи, которые должны сотрудничать со:

- службами снижения вреда от наркотиков, которые направляют беременных ПИН в службы дородовой помощи;
- специалистами по лечению наркотической зависимости (на протяжении всей беременности);
- СПИД-сервисными службами;
- службами психологической и социальной помощи;
- специализированными акушерскими службами;
- службами педиатрической и неонатологической помощи.

#### **2. Оценка наркотической зависимости и симптомов абстиненции у беременных**

Нередко пациентки скрывают, что они потребляют наркотики. Женщин, признающих факт потребления наркотиков, и женщин, которые отрицают это, но при этом у них обнаружены следы от инъекций или подозрительные симптомы, необходимо обследовать дополнительно.

Женщины, потребляющие наркотики, нередко страдают зависимостью сразу от нескольких психоактивных веществ (никотина, алкоголя, марихуаны, опиатов, кокаина, «экстази», амфетаминов, бензодиазепинов) (23). Иногда клинические признаки и симптомы потребления психоактивных веществ и абстинентного синдрома выявить трудно. Важно отличать клинические признаки беременности и симптомы осложнений беременности от симптомов потребления наркотиков и абстинентного синдрома.

Не все женщины, потребляющие наркотики, страдают наркотической зависимостью. Последняя влияет на тактику ведения пациентки, поэтому очень важно выявить и оценить такую зависимость. Персонал службы дородовой помощи может легко и быстро провести предварительную оценку зависимости, используя 10 вопросов по списку симптомов психических расстройств из МКБ-10 (24) (см. Приложение 2 к Протоколу 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь», 2007 г.). Существуют и другие проверенные стандартизованные методы выявления и оценки наркотической зависимости, в том числе Показатель тяжести зависимости (ASI) [Европейская версия 6 (EuroASI6) представлена в Приложении 1 к Протоколу 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь», 2007 г.]. Однако дальнейшая оценка тяжести зависимости и составление плана лечения должна проводиться наркологом или в тесном сотрудничестве с ним.

### 3. Воздействие психоактивных веществ во время беременности и абстинентный синдром

Симптомы абстиненции, обусловленные потреблением психоактивных веществ во время беременности, перечислены в таблице 4, а влияние этих веществ на плод и новорожденного описано в таблице 5.

<b>Таблица 4.</b> Симптомы абстинентного синдрома у беременных в зависимости от конкретного психоактивного вещества	
<b>Вещество</b>	<b>Симптомы</b>
Алкоголь	Возбуждение, тремор, нарушения сна, тахикардия, повышение артериального давления, тошнота, расширение зрачков, судороги
Дельта-9-тетрагидроканнабинол (конопля, марихуана, гашиш)	Беспокойство, раздражительность, умеренное возбуждение, бессонница, тошнота, спазмы в животе
Табак	Раздражительность, беспокойство, нарушение концентрации внимания, трудности при выполнении заданий, тревога, чувство голода, прибавка в весе, нарушения сна, тяга к курению, сонливость
Транквилизаторы и снотворные: алпразолам, барбитураты, хлордиазепоксид, диазепам, флуразепам, глутетимид, мепробамат, метаквалон и др.	Тремор, бессонница, мигательный синдром, возбуждение, интоксикационный психоз, судороги, тревога, беспокойство, мышечные спазмы, нарушения сна, повышение артериального давления, лихорадка, потеря аппетита
Психостимуляторы: метамфетамины, кокаин, метилфенидат, фенметразин, диметилтриптамин, фенциклидин	Боль в мышцах, боль в животе, чувство голода, длительный сон, суицидальные мысли, брадикардия, тяга к препарату, депрессия
Опиаты: кодеин, оксикодон, героин, гидроморфон, трипеленамин	Гриппоподобный синдром, возбуждение, мидриаз, спазмы в животе, бессонница, тревога, тяга к препарату, тахикардия, повышение артериального давления

Источник: Rayburn, Bogenschutz (25).



<b>Таблица 5. Влияние психоактивных веществ на плод, новорожденного и исходы беременности</b>	
<b>Вещество</b>	<b>Влияние</b>
Алкоголь	Самопроизвольный аборт, микроцефалия, задержка роста; нарушения со стороны ЦНС, включая задержку психического развития и поведенческие нарушения; черепно-лицевые аномалии (срастание век в углах глаз, гипоплазия верхней губы, гипоплазия верхней челюсти)
Табак	Не вызывает пороков развития, внутриутробная задержка роста (дефицит массы тела при рождении 200 г), преждевременные роды, предлежание плаценты, преждевременная отслойка плаценты
Марижуана (дельта-9-тетрагидроканнабинол)	Не вызывает пороков развития, роды за 0,8 недели до срока, соответственно меньшая масса тела при рождении, небольшие поведенческие нарушения
Психостимуляторы: препараты для лечения ожирения, метамфетамин, кокаин, метилфенидат, фенметразин	Самопроизвольный аборт, гиперактивность плода, пороки развития (пороки сердца, атрезия желчных путей), угнетение интерактивных поведенческих реакций, аномалии мочевых путей, симметричная задержка развития, преждевременная отслойка плаценты, инфаркт и другие поражения головного мозга, внутриутробная гибель плода, некротический энтероколит у новорожденного
Наркотики: кодеин, героин, гидроморфон, меперидин, морфин, опий, пентазоцин, трипеленамин	Внутриутробная задержка развития без пороков развития, абстинентный синдром у плода с повышением его активности, угнетение дыхания, преждевременное отхождение околоплодных вод, преждевременные роды, примесь мекония в околоплодных водах, перинатальная смерть

Источник: Rayburn, Bogenschutz (25)

#### **4. Консультирование и лечение при наркотической зависимости**

Консультирование — обязательный компонент помощи ВИЧ-инфицированным женщинам, страдающим наркотической зависимостью. Оно должно включать обсуждение следующих вопросов:

- вред наркотиков для плода и новорожденного;
- польза ЗТО для матери и плода;
- риск стресса у плода вследствие попыток отказа от наркотиков при отсутствии медицинской и психологической помощи;
- влияние беременности на дозировку опиоидов при заместительной терапии и возможная необходимость ее повышения;
- взаимодействия между препаратами для ЗТО и АРВ-препаратами при профилактике ПМР;
- приверженность заместительной терапии и АРТ.

#### **5. Заместительная терапия опиоидами во время беременности**

Если беременная женщина употребляет опиоиды и у нее определяется зависимость (см. Приложение 3 к Протоколу 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь», 2007 г.), необходимо провести консультирование по вопросам риска и пользы ЗТО, а также получить согласие на лечение и соблюдение назначений (26—28). Препараты для лечения зависимости от психоактивных веществ у беременных женщин перечислены в Приложении 2.

### 5.1. Заместительная терапия метадон

В настоящее время метадон рекомендуется в качестве основного препарата для ЗТО у беременных с опиоидной зависимостью. Заместительная терапия предупреждает рецидивы использования наркотиков, предотвращает симптомы абстиненции и тягу к наркотику и уменьшает риск осложнений беременности (27, 28). Преимущества и недостатки этого лечения описаны в таблице 6. Заместительная терапия должна проводиться наряду с дородовой помощью и социально-психологическим консультированием (группы взаимопомощи, социальная поддержка, управление неожиданными ситуациями, обучение поведенческим навыкам, мотивационная и семейная поведенческая психотерапия).

Факты показывают, что воздержание от наркотиков у беременных с опиоидной зависимостью (включая тех, кто получает метадон) повышает риск внутриутробной гибели плода даже при благоприятных в остальных условиях (27). Доказано, что заместительная терапия метадон в сочетании с дородовой помощью улучшает развитие плода, в то время как продолжение употребления героина во время беременности может привести к развитию заболеваний у младенцев (27).

Таблица 6.	Достоинства и недостатки заместительной терапии метадон у беременных женщин	
Достоинства	Недостатки	
Позволяет избежать вредного воздействия примесей, содержащихся в наркотиках, на плод.	Абстинентный синдром у новорожденного тяжелее и дольше, чем у детей, матери которых не получали лечения от опиоидной зависимости.	
По имеющимся данным, чистый героин и метадон не вызывают пороков развития плода.	Удлинение периода госпитализации и лечения новорожденного.	
Прием известной дозы на регулярной основе.	Увеличение потери веса у новорожденного.	
Позволяет избежать периодов воздержания от наркотиков, которые на ранних сроках беременности могут привести к выкидышу, а на поздних — к внутриутробной задержке развития плода и мертворождению.	Снижение потребности ребенка в еде.	
Снижение риска преждевременных родов.		
Снижение риска внутриутробной задержки развития.		
Повышение регулярности дородового наблюдения.		

Источник: Brown et al. (27)

Метадон — препарат длительного действия, который при назначении в адекватных дозах обеспечивает относительно благоприятные условия для развития плода. У беременных лечение метадон необходимо начинать как можно раньше. Начало лечения в I триместре беременности оптимально как для матери, так и для ребенка, и коррелирует с большей массой тела новорожденного.

#### 5.1.1. Дозы

Дозу метадона всегда необходимо подбирать индивидуально; она должна быть достаточной для устранения субъективных и объективных симптомов абстиненции и уменьшения тяги к наркотику. Следует использовать минимальную эффективную дозу. Дозы менее 60 мг в сутки неэффективны; назначение низких доз у беременных пациенток часто приводит к повышению потребления наркотиков, а также к отказу от ЗТО (27). У небольшого числа пациенток, получающих метадон, из-за особенностей обмена веществ или приема некоторых

препаратов метаболизм метадона в печени ускоряется. Это может потребовать назначения доз, превышающих 120 мг в сутки.

#### **5.1.2. Снижение дозы (детоксикация)**

Как только состояние пациентки, получающей метадон, стабилизируется, необходимо обсудить с ней, готова ли она к постепенному снижению дозы и прекращению ЗТО перед родами, или же поддерживающую терапию следует продолжать. Снижать дозу можно только в том случае, если беременность протекает без осложнений и достигла II триместра. Снижение дозы на 2,5–5 мг в неделю считается безопасным (27). Необходимо сделать все возможное, чтобы не допустить симптомов абстиненции, так как они вызывают выраженный дистресс у плода.

#### **5.1.3. Повышение дозы**

На поздних сроках беременности может потребоваться повышение дозы метадона или деление дозы пополам (прием утром и вечером), чтобы не допустить низких концентраций метадона в крови вследствие увеличения объема циркулирующей плазмы, повышения связывания метадона белками плазмы и усиления почечного кровотока. Иногда дозу метадона приходится повышать на 5–10 мг, чтобы избежать абстиненции и рецидива потребления наркотиков. Необходимо отметить, что назначение АРТ для профилактики ПМР по схеме, содержащей неврирапин или эфавиренз, требует повышения дозы метадона.

#### **5.1.4. Взаимодействия метадона и АРВ-препаратов**

У беременных женщин взаимодействия метадона и АРВ-препаратов такие же, как у других пациентов. Если для ППМР беременная получает ННИОТ (неврирапин или эфавиренз), дозу метадона необходимо повысить, так как ННИОТ существенно снижают концентрацию метадона, что может вызывать синдром отмены. При исследовании серии случаев было показано, что при длительном приеме метадона после начала АТР, содержащей неврирапин, для устранения абстиненции ежедневную дозу метадона приходилось повышать на 50–100%. Абстинентный синдром обычно развивался на 4–8-е сутки после начала приема неврирапина (27).

Саквинавир, усиленный ритонавиром, снижает уровень метадона незначительно; изменения дозы не требуется, однако за пациенткой необходимо наблюдать. Атазанавир (как усиленный, так и неусиленный) существенного влияния не оказывает. Лопинавир, усиленный ритонавиром, снижает концентрацию метадона на 26–28% с риском развития синдрома отмены.

Метадон существенно повышает концентрацию зидовудина (до 43%), что увеличивает риск нежелательных эффектов. Коррекцию дозы следует проводить после тщательного мониторинга концентрации препарата.

Другие НИОТ, а также маравирок и ралтегравир не вступают в существенные взаимодействия с метадоном.

### **5.2. Заместительная терапия бупренорфином**

Хотя бупренорфин не рекомендовано применять во время беременности, результаты североамериканских и европейских исследований (29, 30) показали, что лечение беременной бупренорфином снижает продолжительность неонатального абстинентного синдрома (НАС) и длительность госпитализации новорожденного по сравнению с метадоном. Результаты РКИ не выявили различий в частоте нежелательных исходов у матери и плода при лечении метадоном и бупренорфином (29). Небольшое число ВИЧ-инфицированных женщин вошли в шведское исследование, в котором проспективную когорту, получавшую бупренорфин, сравнивали с ретроспективно анализируемой исторической контрольной группой, получавшей метадон (26).

Как и при лечении метадон, следует уделять внимание возможным взаимодействиям бупренорфина и АРВ-препаратов, особенно из класса ННИОТ. У небеременных женщин, получавших эфавиренз, отмечено снижение концентрации в сыворотке крови на 50%; при приеме неврирапина описан такой же эффект. Атазанавир может повысить концентрацию бупренорфина почти на 60%, тогда как лопинавир на нее не влияет или почти не влияет, и поэтому предпочтителен. Взаимодействия с НИОТ, а также маравироком и ралтегравиром не зарегистрированы<sup>2</sup>.

## **6. Ведение ВИЧ-инфицированных женщин с наркотической зависимостью, поступивших в роды**

Многие женщины, потребляющие наркотики, не обращаются в службы дородовой помощи и поступают в родильный дом к моменту родов. В таких случаях персонал учреждения должен быть готов:

- оценить наркотическую зависимость (см. Приложение 1 к Протоколу 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь», 2007 г.) и проинформировать о результатах неонатолога;
- предложить экспресс-тест на ВИЧ, если ВИЧ-статус женщины неизвестен или во время беременности был отрицательным;
- провести соответствующее лечение абстинентного синдрома;
- при необходимости начать ЗТО;
- проконсультировать женщину по поводу влияния наркотиков на исход беременности, на новорожденного и рассказать о возможном лечении.

Выбор схемы профилактики ПМР у ВИЧ-инфицированных женщин, не получавших АРТ во время беременности, не зависит от наличия или отсутствия наркотической зависимости и представлен выше в таблице 4. Женщинам, страдающим зависимостью от опиоидов, которым назначают АРВ-препараты в начале родов или при поступлении в роддом, необходим метадон в дозах, достаточных для предупреждения симптомов абстиненции.

Обезболивание требует особого внимания во время родов и в послеродовом периоде, особенно после кесарева сечения. У женщин с зависимостью от опиоидов его проводят также, как у остальных беременных и рожениц. Для устранения боли могут потребоваться более высокие дозы анальгетиков. Эпидуральную анестезию необходимо провести на самом раннем этапе родов; ее можно повторить в раннем послеродовом периоде, особенно после кесарева сечения.

## **7. Выбор схемы АРТ для беременных, потребляющих наркотики**

Для выбора тактики лечения необходимо сделать анализ мочи на наркотики. Многие женщины хотят сократить потребление наркотиков во время беременности. При выборе АРТ следует учитывать приверженность лечению и наличие коинфекций. Даже при низком числе лимфоцитов применение неврирапина может быть нежелательным в случае коинфекции вирусами гепатитов и нарушения функции печени, а также из-за риска неэффективности лечения при низкой приверженности. Хотя предпочтение отдается схемам с приемом препаратов 1 раз в сутки, особенно если планируется проводить ППК, назначение эфавиренза может быть нежелательным из-за психоневрологических побочных эффектов и риска развития устойчивости (как при лечении неврирапином),

<sup>2</sup> См. например, сайт Ливерпульской фармакологической группы по изучению лекарственных взаимодействий при ВИЧ-инфекции <http://www.hiv-druginteractions.org/>, по состоянию на 22 января 2012 г.

если приверженность лечению будет низкой. В связи с этим предпочтение может быть отдано усиленным ритонавиром ИП для приема 1 раз в сутки (например, атазанавиру) в комбинации с двумя НИОТ 1 раз в сутки, особенно если женщина получает заместительную терапию метадонам. Применение атазанавира без усиления ритонавиром у беременных не рекомендуется (см. Приложение 1). Результаты исследования фармакокинетики атазанавира в III триместре беременности (даже при усилении его ритонавиром) показали, что применение его с тенофовиром нежелательно, поэтому вместо комбинации тенофовира и эмтрицитабина лучше применять другие препараты. В альтернативной схеме можно использовать комбинированный препарат абакавира и эмтрицитабина с фиксированной дозой. В начале лечения лопинавиром, усиленным ритонавиром, дозу метадона необходимо увеличить, так как лопинавир снижает концентрацию метадона на 30%. Если заместительную терапию проводят бупренорфином, применение лопинавира, усиленного ритонавиром, может быть предпочтительным.

## IV. Тактика ведения родов

Тактика ведения родов во многом зависит от того, получает ли пациентка АРТ, и удалось ли у нее снизить ВН до неопределяемого уровня (<50 копий/мл); как правило, показатели определяют на 36-й неделе беременности.

### 1. Пациентки с неопределяемой ВН на фоне АРТ

#### 1.1. Доношенная беременность

Во время родов следует продолжать пероральную АРТ. Если пациентка выбирает роды через естественные родовые пути, тактика ведения родов такая же, как у неинфицированных ВИЧ беременных, за исключением интенсивного мониторинга. Тактика при слабости родовой деятельности или акушерских осложнениях такая же, как при стандартной практике, показаний к ускорению родов с помощью кесарева сечения нет, так как риск ПМР в этих условиях близок к нулю. Это также относится к преждевременному отхождению околоплодных вод до начала родовой деятельности при доношенной беременности.

#### 1.2. Недоношенная беременность, срок <34 недель

При преждевременном отхождении околоплодных вод применяют антибиотики для профилактики восходящей инфекции и стероиды для повышения зрелости легких плода. Ведение родов как у беременных, не инфицированных ВИЧ. При спонтанных или угрожающих родах используют токолитические препараты и стероиды для ускорения созревания легких плода. Ведение родов как у беременных, не инфицированных ВИЧ.

### 2. Пациентки с определяемой ВН на фоне АРТ

#### 2.1. Доношенная беременность

Если АРТ начата во время беременности и ВН продолжает снижаться, а роды находятся в начальной стадии, рассматривают вопрос о дополнительном назначении одной дозы невирапина и проведении кесарева сечения; у ребенка проводят стандартную АРВ-профилактику тремя препаратами. Если АРТ начата во время беременности или до нее, но ВН не снижается, рассматривают вопрос об устойчивости к АРВ-препаратам. Применение одной дозы невирапина без замены или усиления неэффективной схемы терапии не уменьшит риск передачи ВИЧ, но повысит риск устойчивости к невирапину (31). Если роды в начальной стадии — решают вопрос о кесаревом сечении. Также решают вопрос о проведении у ребенка трехкомпонентной АРВ-профилактики другими препаратами (на основе ИП). При спонтанном отхождении околоплодных вод до начала родовой деятельности необходимо как можно раньше провести кесарево сечение.

#### 2.2. Недоношенная беременность, срок <34 недель

При спонтанном отхождении околоплодных вод применяют антибиотики для профилактики восходящей инфекции, стероиды для повышения зрелости легких у плода. Рекомендуется кесарево сечение, но необходимо сопоставить риск осложнений и смерти у недоношенного ребенка в местных условиях и низкий риск передачи ВИЧ. Полученная матерью одна доза невирапина обеспечит защитный уровень препарата в крови новорожденного в течение недели, тогда как пероральное введение препарата у новорожденного может быть затруднено или сопровождаться риском некротического

энтероколита. При спонтанных или угрожающих родах используют токолитические препараты и стероиды для ускорения созревания легких плода. Роды вести как при преждевременном отхождении околоплодных вод (см. выше).

### **3. Пациентки с определяемой ВН, не получающие АРТ**

#### **3.1. Доношенная беременность**

При спонтанных родах или отхождении околоплодных вод одна доза невирапина снижает риск передачи ВИЧ на 50% (32), поэтому ее следует дать незамедлительно. Эффективность применения зидовудина в родах менее очевидна, введение зидовудина внутривенно может снизить риск (10%) при условии, что у ребенка профилактика будет начата в первые 48 часов жизни (9,3%) (33). Родоразрешение путем кесарева сечения. Если от приема невирапина до кесарева сечения прошло менее 2 часов, первую дозу невирапина ребенку следует дать незамедлительно (34).

#### **3.2. Недоношенная беременность, срок <34 недель**

Необходимо начать АРТ у матери, дополнительно назначить одну дозу невирапина, придерживаться тактики, как у получающих АРТ рожениц с определяемой вирусной нагрузкой, но риск устойчивости в этих случаях ниже (кроме случаев передачи устойчивого вируса матери).

У женщин с различными показателями ВН кесарево сечение снижает риск передачи ВИЧ на 80% (35). В Европе частота выполнения ПКС значительно варьирует, при этом различия в странах Северной Европе меньше, чем в Южной Европе (36). Это европейское исследование показало, что защитный эффект ПКС наблюдается даже у женщин с вирусной нагрузкой более 400 копий/мл [скорректированное отношение шансов (ОШ) 0,2, 95%-й доверительный интервал 0,05—0,65].

Об эффективности кесарева сечения, проведенного после начала родовой деятельности или отхождения околоплодных вод, известно меньше. Неэффективность экстренного кесарева сечения в качестве меры профилактики ПМР в некоторых исследованиях обусловлена, по-видимому, поздним выполнением этого вмешательства (после нескольких часов родовой деятельности и безводного периода), а также другими факторами риска передачи ВИЧ, в том числе факторами, служившими показанием к экстренному кесареву сечению. Необходим дополнительный анализ эффективности отдельно для случаев, в которых кесарево сечение проводилось по акушерским показаниям, и случаев, в которых оно было использовано только для профилактики ПМР.

## V. Тактика ведения новорожденного, имевшего контакт с ВИЧ

Данные, доказывающие эффективность специальных методов первичной обработки новорожденного, отсутствуют. Уход за новорожденным осуществляют по стандартной методике. АРТ у новорожденного следует начинать как можно раньше, обязательно в первые 4 часа жизни.

### 1. Антиретровирусная терапия

Применение зидовудина у новорожденных изучалось в рамках дозорного исследования 076 Группой по клиническим исследованиям СПИДа (ACTG), которым впервые показана эффективность зидовудина при ППМР (37), однако оценка антенатального, перинатального и неонатального компонентов по отдельности в этом исследовании не планировалась. Эффективность неонатальной монотерапии зидовудином подтверждена в когортных исследованиях, например, проведенном службой ПЦР ВИЧ штата Нью-Йорк; здесь неонатальная монотерапия зидовудином, начатая в первые 48 часов жизни ребенка, снижала частоту передачи ВИЧ по сравнению с отсутствием терапии (33). В большинстве клинических испытаний и когортных исследований для ППМР у новорожденного применяли монотерапию зидовудином; была отмечена очень низкая частота передачи ВИЧ при комбинировании неонатальной профилактики с АРТ или монотерапией зидовудином у матери и ПКС - например, в когортном исследовании в Великобритании и Ирландии (17).

При отсутствии точных данных большинство клиницистов и некоторые руководства<sup>3</sup> рекомендовали комбинированную терапию, если новорожденный контактировал с ВИЧ на поздних сроках внутриутробного периода из-за позднего обращения матери, неэффективности лечения или низкой приверженности лечению с ее стороны. В рамках исследования HPTN 040, проведенного Национальным институтом здоровья детей и развития человека, сравнивались трехкомпонентные схемы АРТ, начатой в первые 48 часов после рождения, для снижения частоты ПМР у детей, матери которых не получали АРТ во время беременности. Частота внутриутробной передачи ВИЧ составила 5,7% без существенных различий между сравниваемыми схемами терапии. Однако добавление к стандартной 6-недельной терапии зидовудином трех доз невирапина в течение первой недели снижало частоту перинатальной передачи ВИЧ до 2,2%, а добавление ламивудина и нелфинавира в течение 2 недель — до 2,5% по сравнению с 4,5% при монотерапии зидовудином (21). У таких детей наблюдались значительные колебания концентрации нелфинавира в сыворотке, которая нередко была низкой (38). Хотя нелфинавир больше не применяют, эти данные свидетельствуют в пользу применения трехкомпонентной постконтактной профилактики в этих условиях. При выборе комбинации следует учитывать данные о наличии мутаций ВИЧ у матери, а если такой информации нет, то сведения о проведенной АРТ. Если установлено или предполагается заражение диким типом вируса, рекомендуется назначить зидовудин в дозе 4 мг/кг каждые 12 часов и ламивудин в дозе 2 мг/кг каждые 12 часов в течение 4 недель плюс невирапин (2 мг/кг в сутки в течение первой недели с повышением дозы до 4 мг/кг в течение второй недели, после чего невирапин можно отменить); эти препараты наиболее эффективны в жидкой лекарственной форме (сироп), что подтверждено результатами исследования фармакокинетики.

<sup>3</sup> Например, руководство Ассоциации по ВИЧ-инфекции у детей (Children's HIV Association, CHIVA), <http://www.chiva.org.uk/professionals/health/guidelines/mtct/perinatalcare.html>, по состоянию на 23 января 2012 г.



Если лечение зидовудином, ламивудином и невирапином нецелесообразно (вероятна неэффективность из-за уже имеющейся устойчивости), показано лечение по альтернативным схемам на основе ИП. В жидкой лекарственной форме (сироп) имеется лопинавир, усиленный ритонавиром (300 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки, однако дозы для новорожденных первых двух недель жизни не утверждены)<sup>4</sup>. Выбор лечения должен быть основан на местных эпидемиологических данных о распространенности устойчивости у ВИЧ. Необходимо обратить внимание на высокую концентрацию пропиленгликоля и этанола в некоторых жидких лекарственных формах, а также на информацию о случаях кардиотоксичности и других угрожающих жизни состояний (39). Сообщалось также о клинических и биохимических признаках угнетения функции надпочечников у доношенных новорожденных, получавших лопинавир, усиленный ритонавиром (см. Приложение 1). Всех детей, получающих усиленный ритонавиром лопинавир, следует тщательно наблюдать на предмет возможного угнетения функции надпочечников.

## 2. Лечение недоношенных новорожденных

При тяжелой недоношенности может быть нарушено всасывание пероральных препаратов в ЖКТ, а также повышен риск некротического энтероколита. При адекватной АРТ у матери лечением выбора у ребенка остается парентеральная монотерапия зидовудином. При позднем обращении матери назначение ей невирапина в родах снижает риск передачи ВИЧ, а прошедший через плаценту препарат будет циркулировать в организме ребенка до 10 дней<sup>5</sup>. Установлено, что дополнительное назначение дозы тенофовира и эмтрицитабина матери во время родов снижает частоту мутаций устойчивости к невирапину (41), однако для обеспечения достаточной концентрации в организме ребенка мать должна принять двойную дозу тенофовира (42). Из других препаратов для парентерального введения доступен только энфувиртид, но данные о его дозировке у младенцев ограничены (43). Применения лопинавира, усиленного ритонавиром, у недоношенных новорожденных следует избегать из-за повышенного риска угнетения функции надпочечников (см. Приложение 1) и описанной выше токсичности.

## 3. Длительность превентивной АРТ у ребенка

В исследовании АСТG 076 терапия у новорожденного продолжалась 6 недель. В когорте из Великобритании и Ирландии низкая частота ПМР при отсутствии грудного вскармливания (<1%) была достигнута даже несмотря на сокращение терапии до 4 недель. Наилучшие данные об эффективности лечения новорожденных зидовудином при различной его продолжительности получены в тайском исследовании, где сравнивали короткие и длительные схемы терапии у матери и ребенка (6). В этом исследовании короткую (3 дня) монотерапию зидовудином у матери начинали на 36-й неделе, а длительную (6 недель) — на 28-й неделе. Наиболее высокая частота передачи ВИЧ наблюдалась, когда и мать, и ребенок получали короткую терапию, однако если мать начинала лечение на сроке 28 недель, то даже увеличение продолжительности терапии у ребенка с 3 дней до 6 недель не улучшало результаты. Хотя эти данные были получены более 10 лет назад, в клинических руководствах по-прежнему рекомендуется назначать ребенку зидовудин на 4 недели, независимо от лечения, полученного матерью. Если мать получает АРТ, имеет неопределяемую ВН и не собирается кормить ребенка грудью, можно сократить лечение зидовудином у новорожденного до одной недели. Преимуществами такого

<sup>4</sup> См. информацию о дозах препаратов для лечения ВИЧ-инфекции у детей на сайте Ассоциации по ВИЧ-инфекции у детей (Children's HIV Association) <http://www.chiva.org.uk/professionals/health/arv/index.html>, по состоянию на 22 января 2012 г.

<sup>5</sup> У доношенных детей, матери которых перед родами получали невирапин в течение длительного времени (например, несколько недель), выведение препарата происходит быстрее (19).

подхода являются сокращение времени приема препарата, снижение риска случайного раскрытия информации о ВИЧ-статусе, потенциальное улучшение приверженности лечению и возвращение материнского ухода за ребенком в нормальное русло.

Если ребенку назначают комбинированную терапию в связи с предполагаемым повышенным риском заражения, ее длительность, как и у взрослых, должна составлять 4 недели. (Данных о преимуществе более длительного лечения нет).

#### 4. Вскармливание младенца

Отказ от грудного вскармливания полностью ликвидирует риск постнатальной ПМР (43–45). Искусственное вскармливание рекомендуется только при соблюдении критериев ПОДСБ (см. Приложение 3). Исключения определяются ресурсами и местными условиями, но не географическим положением. Несмотря на желание многих женщин кормить ребенка грудью и давление множества социальных и культурных факторов, большинство ВИЧ-инфицированных женщин в Европейском и других регионах, где выполняются названные критерии, соглашаются на исключительно искусственное вскармливание. В некоторых странах решение матери кормить ребенка грудью, при котором она подвергает его риску заражения ВИЧ, рассматривается как ситуация, требующая вмешательства органов защиты детей.

Ретроспективный анализ результатов исследования, в котором изучалось применение препаратов витамина А, выявил, что при смешанном вскармливании частота передачи ВИЧ выше, чем при исключительно грудном вскармливании (46). Ранее было рекомендовано исключительно грудное вскармливание в течение 6 месяцев с последующим быстрым отнятием от груди, но многие исследования, проведенные в странах с ограниченными ресурсами, выявили высокую заболеваемость и смертность после раннего прекращения грудного вскармливания (47, 48). В РКИ в Кении доля детей на грудном вскармливании, выживших к двум годам и не имевших ВИЧ-инфекции, была существенно ниже (58%), чем в группе искусственного вскармливания (70%) ( $p < 0,02$ ) (49).

Результаты когортных исследований (50, 51–53), а затем РКИ в Африке (54, 55) показали, что послеродовая АРТ у матери существенно снижает риск ПМР, на основании чего ВОЗ разработала новые рекомендации по исключительно грудному вскармливанию в течение 5 месяцев с последующим постепенным отнятием ребенка от груди и получением матерью АРТ в течение всего периода кормления грудью, если искусственное вскармливание не соответствует критериям ПОДСБ (за исключением случаев, когда мать не получала АРТ во время беременности; здесь рекомендуется продолжение у ребенка профилактики невирапином с ежедневным приемом препарата) (56). В совместном заявлении Британской ассоциации по ВИЧ-инфекции и Ассоциации по ВИЧ-инфекции у детей рассматривается значение этих новых данных применительно к условиям Соединенного Королевства, где исключительно искусственное вскармливание соответствует критериям ПОДСБ. В этом заявлении отмечено, что хотя риск передачи ВИЧ после родов существенно ниже, такие случаи еще встречаются (до 3%), и сделан вывод, что и в дальнейшем следует рекомендовать исключительно искусственное вскармливание (57). Подчеркивается также, что при искусственном вскармливании длительную профилактику невирапином у ребенка проводить не следует, по крайней мере, до появления новых данных о безопасности.

В целом в регионе рекомендуется искусственное вскармливание новорожденных, контактировавших с ВИЧ. Продолжая рассматривать грудное вскармливание в качестве возможного выбора в некоторых частях Восточной Европы, Европейское региональное

бюро ВОЗ ставит цель искоренить ПМР в Регионе, сократив ее частоту в соответствии с Европейским планом действий по ВИЧ/СПИДу на 2011–2015 гг., утвержденным Региональным комитетом ВОЗ в сентябре 2011 г. (<2% при искусственном вскармливании и <5% при грудном вскармливании) (58).

Необходимо помочь ВИЧ-инфицированным женщинам сделать правильный выбор с учетом имеющихся обстоятельств и следовать принятому ими решению. Для этого они должны получить консультацию, в ходе которой их информируют о рисках и преимуществах различных видов вскармливания с учетом местных условий, а также окажут помощь в выборе наиболее подходящего метода для их ситуации. Независимо от того, какой вид вскармливания будет выбран, женщину нужно поддержать в его правильном и безопасном осуществлении. Хотя в Европейском регионе искусственное вскармливание приемлемо, осуществимо, доступно, стабильно и безопасно для большинства ВИЧ-инфицированных женщин, некоторые из них, исходя из личных обстоятельств, выберут другой вид вскармливания.

#### **4.1. Сценарий 23. Искусственное вскармливание соответствует критериям ПОДСБ**

*Цель.* Профилактика послеродовой ПМР.

*Вопросы.* Исключительно грудное, а также смешанное вскармливание без применения АРТ связаны с существенным риском послеродовой передачи ВИЧ. Результаты РКИ в условиях, когда искусственное вскармливание не соответствовало критериям ПОДСБ, показали низкую, но не нулевую частоту передачи ВИЧ в течение 6 месяцев исключительно грудного вскармливания с постепенным отнятием от груди, при условии, что мать или ребенок получают АРТ.

*Предпочтительный выбор.* Если ресурсы позволяют, предпочтительным является безопасное искусственное вскармливание, так как оно исключает риск передачи ВИЧ.

#### **4.2. Сценарий 24. Искусственное вскармливание не соответствует критериям ПОДСБ**

*Цель.* Профилактика послеродовой передачи ВИЧ от матери ребенку.

*Вопросы.* В условиях, когда искусственное вскармливание не соответствует критериям ПОДСБ, результаты РКИ показывают, что АРТ снижает (но не исключает) риск передачи ВИЧ при исключительно грудном вскармливании с постепенным отнятием от груди, если мать или ребенок получают АРВ-препараты. Если мать начала АРТ во время беременности, она должна продолжать ее в течение всего периода грудного вскармливания. Матери, которые принимали зидовудин в течение II триместра и одну дозу невирапина в родах в сочетании с двумя НИОТ для предупреждения негативного эффекта остаточной концентрации невирапина, прекращают терапию, а ребенку назначают монотерапию невирапином на все время грудного вскармливания. Данные относительно постепенного отнятия от груди при продолжении АРТ у матери, как это указано в текущих рекомендациях ВОЗ по вскармливанию (56), отсутствуют, но есть основания считать, что постепенное прекращение грудного вскармливания безопаснее, чем быстрое, при котором АРТ прекращают через 6 месяцев.

*Предпочтительный выбор.* Продолжение АРТ у матери существенно снижает риск послеродовой ПМР, поэтому прием АРВ-препаратов следует продолжать до полного прекращения кормления грудью на 12-м месяце жизни ребенка.

## 5. Лечение наркотической зависимости и абстинентного синдрома у новорожденных

### 5.1. Клинический осмотр

У 50–80% новорожденных, матери которых во время беременности принимали опиоиды, развивается наркотическая зависимость или неонатальный абстинентный синдром (НАС) - обычно в первые 24—72 часа после рождения. Однако тяжелая симптоматика, требующая медикаментозной терапии, наблюдается только у 5—20% новорожденных (59). Абстинентный синдром от бупренорфина максимально проявляется на 3—4-е сутки и продолжается в течение 5—7 дней; метадоновый абстинентный синдром обычно продолжается до 4 дней (60). Клиническая картина абстинентного синдрома у новорожденных варьирует по тяжести и продолжительности и включает тремор, повышенный мышечный тонус, беспокойство или нарушения сна, безутешный плач, гиперрефлексию, регургитацию, рвоту и диарею, тахипноэ и «малые» симптомы, такие как лихорадка, заложенность носа, потливость, чихание и зевота.

Если известно или предполагается, что мать употребляет наркотики, состояние новорожденного с признаками абстинентного синдрома следует оценивать каждые 4 часа. Оценку нужно проводить по одной и той же системе. См. оценку симптомов НАС в Приложении 4, на основании которой подбирают дозы препаратов, а также в таблице 8.

### 5.2. Лечение неонатального абстинентного синдрома

Цель лечения НАС — обеспечить ребенку покой, достаточный сон и питание; всю симптоматику лечение не устранил. Тактика лечения описана ниже (61).

- *Первый этап - поддерживающая терапия.* Обеспечить ребенку комфортные условия (тихое помещение, приглушенное освещение, тугое пеленание, укачивание на руках или в кроватке, соска-пустышка), частое кормление малыми дозами (по требованию), отсутствие резких перемен. Если симптоматика усиливается, переходят ко второму этапу.
- *Второй этап - медикаментозное лечение.* Согласно данным Кокрановского обзора, препаратами первого ряда при НАС, обусловленном потреблением матерью опиоидов, служат опиаты (62). Если требуется дополнительная седативная терапия, фенobarбитал предпочтительнее диазепама. Терапевтические дозы морфина при НАС варьируют (табл. 7) в зависимости от тяжести синдрома (Приложение 3). В некоторых случаях при тяжелой рвоте препарат временно заменяют на хлорпромазин (2–3 мг/кг в сутки в 3–4 приема внутримышечно). Для лечения НАС применяют также бупренорфин сублингвально в дозе 15,9 мкг/кг/сут в 3 приема, при этом продолжительность лечения короче, чем при лечении морфином. Однако для этого требуется развести препарат бупренорфина для инъекций в 30% растворе этанола (60) и растворе сахарозы (63,64).

Таблица 7.		Дозы препаратов для лечения НАС	
Тяжесть НАС, баллы	Раствор		
	Морфин 1 мг/мл	Фенобарбитал 10 мг/мл	
8–10	0,32 мг/кг/сут в 4 приема	6 мг/кг/сут в 3 приема	
11–13	0,48 мг/кг/сут в 4 приема	8 мг/кг/сут в 3 приема	
14–16	0,64 мг/кг/сут в 4 приема	10 мг/кг/сут в 3 приема	
17+	0,80 мг/кг/сут в 4 приема	12 мг/кг/сут в 3 приема	

Взаимодействие АРВ-препаратов, которые новорожденный получает для ППМР, и препаратов для лечения НАС пока не изучалось. И хотя усиленный ритонавиром лопинавир не влияет на метаболизм бупренорфина, опасения потенциальной токсичности существуют, так как жидкая лекарственная форма содержит этанол и пропиленгликоль. Хотя возможна индукция ферментов печени у новорожденных, матери которых во время беременности получали невирапин, взаимодействие с морфином не описано (у взрослых). Ритонавир (в дозах, применяемых для усиления ИП) может снижать концентрацию морфина вследствие индукции глюкуронизации.

## 6. Иммунизация

Иммунизация ВИЧ-инфицированных детей вакциной БЦЖ («бациллы Кальметта-Герена») теперь не рекомендуется даже в регионах с высокой распространенностью туберкулеза, так как у ВИЧ-инфицированных новорожденных существует риск диссеминированной БЦЖ-инфекции, а эффективность вакцины относительно низка<sup>6</sup>.

У детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами в регионах с показателем заболеваемости туберкулезом более 20 случаев на 100 тыс. жителей и доступным ранним тестированием на ВИЧ, введение вакцины БЦЖ можно отложить до исключения ВИЧ-инфекции лабораторными методами. В условиях, когда вакцину БЦЖ вводят всем детям, а ранняя диагностика ВИЧ-инфекции недоступна, иммунизацию этой вакциной проводить не следует. Вопрос о применении других вакцин рассматривают в соответствии с национальной программой иммунизации.

## 7. Определение ВИЧ-статуса новорожденного

*Цель.* Ранняя диагностика ВИЧ-инфекции у новорожденного для проведения своевременного лечения, включая АРТ, если ребенок инфицирован.

Если ресурсы позволяют, первый тест для выявления ДНК ВИЧ с помощью ПЦР следует выполнить в течение 48 часов после рождения. Пуповинная кровь для тестирования не подходит, так как проба может быть контаминирована материнской кровью. Положительный результат теста предположительно означает, что новорожденный инфицирован, и что требуется незамедлительное повторное исследование на ДНК или РНК ВИЧ для подтверждения диагноза и раннего перехода с монотерапии зидовудином на комбинированную АРТ. Если результат теста отрицательный, анализ на ДНК ВИЧ следует повторить через 6 и 12 недель после рождения. Результаты третьего теста могут быть важнее, если риск передачи считается высоким, и АРТ назначена на 4 недели. При

<sup>6</sup> См. Бюллетень Всемирного консультативного комитета по безопасности вакцин на сайте [http://www.who.int/vaccine\\_safety/topics/bcg/hiv\\_infected/Jan\\_2010/en/index.html](http://www.who.int/vaccine_safety/topics/bcg/hiv_infected/Jan_2010/en/index.html), (по состоянию на 22 января 2012 г.)

любом положительном результате необходимо незамедлительно провести дальнейшее обследование, чтобы, если диагноз ВИЧ-инфекции подтвердится, своевременно начать правильное лечение. Если исследование на ДНК ВИЧ недоступно, проводят анализ на РНК ВИЧ, однако следует помнить, что при низком уровне вирусной РНК во время или вскоре после получения новорожденным АРТ с целью ППМР возможны ложноположительные и ложноотрицательные результаты, поэтому интерпретировать их следует с осторожностью. При отрицательном результате анализов у контактировавшего с ВИЧ новорожденного рекомендуется наблюдать ребенка и провести исследование на антитела к ВИЧ в возрасте 15–18 месяцев с целью выявления сероконверсии. Чувствительность тестов четвертого поколения такова, что низкие титры материнских антител могут быть выявлены у неинфицированного ребенка даже через 15 месяцев, поэтому результат анализа следует интерпретировать с осторожностью или отложить тестирование до достижения ребенком возраста 18 месяцев.

Обследование новорожденного на ВИЧ должно сопровождаться консультированием ухаживающих за ним лиц, в ходе которого им следует объяснить результаты тестирования и необходимость дополнительного обследования для окончательного выяснения ВИЧ-статуса ребенка. Профилактика пневмоцистной пневмонии (возбудитель – *Pneumocystis jirovecii*) котримоксазолом показана только детям с высоким риском ВИЧ-инфекции и проводится с 5-й недели жизни до получения окончательных результатов всех тестов на ВИЧ. См. Протокол 11 «Лечение и помощь при ВИЧ инфекции у детей», обновленная версия 2012 г., раздел II, 1.

## VI. Начало, прекращение и мониторинг антиретровирусной терапии

### 1. Время начала антиретровирусной терапии при беременности

Большинство экспертов придерживаются мнения, что если непосредственной угрозы здоровью матери нет, начало АРТ следует отложить до II триместра. Это устраняет риск тератогенного действия лекарств на плод и позволяет избежать приема препаратов, способных вызвать тошноту и рвоту в период, когда эти симптомы могут быть вызваны гормональными изменениями у беременной. Учитывая высокую частоту самопроизвольных аборт в общей популяции независимо от ВИЧ-статуса, эта тактика также позволяет избежать ненужного краткосрочного лечения у женщин с ранним самопроизвольным аборт, которым АРТ назначается только с целью ППМР. Если лечение матери решено отложить до завершения органогенеза, его следует начать сразу после I триместра (65).

Оптимальные сроки начала лечения с целью ППМР менее ясны. Исследования подтвердили эффективность АРТ, начатой в начале II триместра (37) и в III триместре (9). Townsend и соавт. показали также хорошую эффективность лечения, начатого не менее чем за 14 дней до родов (17). Однако в большинстве исследований указывается на высокую частоту (13–20%) преждевременных родов. Поскольку надежных ранних предвестников преждевременных родов нет, чтобы снизить риск рекомендуется раннее начало лечения. Последним сроком начала АРВ-профилактики считают 28-ю неделю беременности; есть также аргументы в пользу начала профилактики при достижении плодом жизнеспособности (~24 недели). В ретроспективном исследовании Reid и соавт. показали важность исходной ВН при оценке вероятности супрессии ВИЧ (снижения ВН до неопределяемого уровня) ко времени родов (8). Авторы обнаружили, что среди женщин с исходной ВН >100000 копий/мл только у 10% женщин, начавших лечение после 21-й недели, была достигнута неопределяемая ВН (<50 копий/мл) ко времени родов. Оценка по квартилям показала, что только в верхнем квартиле (ВН >32000 копий/мл) частота определяемой вiremии к моменту родов была существенно выше. В этом относительно небольшом исследовании повышенный риск передачи ВИЧ в данной группе не наблюдался. Однако в некоторых руководствах рекомендуется проводить ПКС, если ко времени родов сохраняется определяемая ВН. Исходя из этого авторы считают, что раннее начало АРТ снизит количество ПКС.

### 2. Мониторинг результатов терапии

Для определения продолжительности АРТ достаточно оценки исходного числа лимфоцитов CD4, которую желательно повторить до начала терапии. Дополнительное определение числа лимфоцитов CD4 во время беременности имеет ограниченное значение. Исключения составляют случаи, когда исходное число лимфоцитов CD4 составляет менее 200 клеток/мкл. В этих случаях дальнейшие измерения этого показателя нужны, чтобы решить, когда можно отменять профилактику ОИ.

Определение ВН через 2 недели после начала кратковременной или длительной АРТ позволяет оценить ранний ответ на лечение. Это особенно важно у беременных, так как у них продолжительность времени до подавления вируса имеет особое значение. Повторное измерение ВН через 8 недель помогает дополнительно оценить ответ на лечение и выявить возможные проблемы. Необходимо также определить ВН на сроке 36 недель,

чтобы убедиться в отсутствии определяемой РНК ВИЧ в плазме при приближении родов. Неудача в достижении ожидаемого ответа на лечение потребует дальнейшей оценки в соответствии со Сценарием 5.

Если есть возможность, перед началом лечения проводят секвенирование ВИЧ, чтобы подобрать наиболее эффективные препараты.

### 3. Мониторинг концентрации препарата в сыворотке крови

У беременных измерение концентрации АРВ-препаратов в крови перед приемом очередной дозы целесообразно в следующих ситуациях:

- неизвестна фармакокинетика данного АРВ-препарата у беременных;
- используется нестандартная доза;
- известны или предполагаются существенные лекарственные взаимодействия;
- предполагается наличие дозозависимой токсичности.

Мониторинг концентрации препарата в сыворотке крови (КПС) позволяет проводить индивидуальную коррекцию лечения, особенно при применении препаратов с широкой индивидуальной вариабельностью концентрации лекарства в сыворотке. Это позволяет избежать ненужного повышения дозы на поздних сроках беременности. Мониторинг КПС также применяется при неудачах лечения и при подозрении на низкую приверженность терапии, однако не заменяет обычный мониторинг приверженности лечению. В настоящее время в Европейском регионе мониторинг КПС не везде доступен, поэтому он не рассматривается в качестве стандартной меры.

### 4. Прекращение АРТ, назначенной для профилактики ПМР

Обычно АРТ, начатую во время беременности для ППМР, после родов прекращают. Поскольку беременных не включали в ранние исследования прерывистой терапии ВИЧ-инфекции, неизвестно, относятся ли к краткосрочной АРТ для ППМР опасения в отношении частоты ВИЧ-ассоциированных инфекционных и воспалительных заболеваний. В ретроспективном когортном исследовании хорошее состояние здоровья матерей сохранялось на всем протяжении послеродового наблюдения (медиана 33 месяца) независимо от типа и продолжительности лечения во время беременности, однако число участников было небольшим, а данные, по-видимому, неполными (66). При сравнительном обследовании женщин, продолжавших АРТ после родов или прекративших лечение, показатели иммунитета у последних были лучше, а исходы почти не различались, хотя у первых частота СПИД-маркерных заболеваний и смертность от всех причин были ниже (67). Характеристики когорт существенно различались. Так, в исследовании, проведенном в Соединенном Королевстве, доля женщин, принимавших наркотики, составила 3%, а в американском исследовании — 38%. Исходное число лимфоцитов CD4 у пациенток с ВИЧ-инфекцией, диагностированной при дородовом скрининге, было значительно выше, чем у пациенток, у которых она была выявлена при применении других подходов; при этом у значительного числа женщин число лимфоцитов составляло более 500 клеток/мкл, а ВН стабильно оставалась ниже определяемого уровня. Для получения аргументированной информации необходимо провести исследования, которые покажут, следует ли продолжать неопределенно долго АРТ, начатую для профилактики ПМР. Пока нет такой информации, медицинские работники должны сопоставлять риск продолжения или прекращения АРТ у каждого отдельного пациента, исходя из текущих данных, конкретных обстоятельств и имеющегося опыта. Результаты выполнения многоцентровых программ в Африке и Таиланде показали, что суммарная вероятность показаний к долгосрочной АРТ через 24 месяца после родов у женщин, которые во время беременности получали короткий курс АРТ или одну дозу АРВ-препарата для ППМР при исходном числе лимфоцитов CD4 >400 клеток/мкл, составляет 28% (68).



## **VII. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях**

Предлагаемый минимальный перечень данных имеет большое значение для разработки ключевых показателей доступности и эффективности услуг по профилактике ПМР. Эта информация поможет организаторам здравоохранения в принятии решений, необходимых для укрепления и расширения соответствующих услуг для всех женщин, которые в них нуждаются. Следующую информацию должны регулярно собирать в каждом медицинском учреждении (например, один раз в месяц, квартал или полугодие).

В службах дородовой помощи:

- число беременных;
- число беременных, которым было рекомендовано пройти тестирование на ВИЧ;
- число беременных, прошедших тестирование на ВИЧ;
- число беременных с положительным результатом теста на ВИЧ;
- число ВИЧ-инфицированных беременных, прервавших беременность;
- число ВИЧ-инфицированных беременных, получавших АРТ по состоянию здоровья;
- число ВИЧ-инфицированных беременных, получавших АРТ только для ППМР;
- число ВИЧ-инфицированных беременных, потребляющих инъекционные наркотики и страдающих зависимостью от опиоидов;
- число ВИЧ-инфицированных беременных, получавших ЗТО;
- число ВИЧ-инфицированных беременных, получавших заместительную и антиретровирусную терапию.

В роддоме:

- число поступивших беременных, не прошедших тестирование на ВИЧ во время беременности и
  - прошедших экспресс-тестирование на ВИЧ;
  - имевших положительный результат экспресс-теста;
  - имевших положительный результат подтверждающего теста;
- число ВИЧ-инфицированных беременных, не получавших АРВ-профилактику во время беременности;
- число ВИЧ-инфицированных беременных, получавших АРВ-профилактику во время родов;
- число ВИЧ-инфицированных беременных, потребляющих инъекционные наркотики и страдающих опиоидной зависимостью, которые получали ЗТО во время родов;
- число ВИЧ-инфицированных женщин, родивших естественным путем;
- число ВИЧ-инфицированных женщин, у которых проведено кесарево сечение, в том числе:
  - плановое;
  - кесарево сечение только для профилактики ПМР;
- число новорожденных от ВИЧ-инфицированных матерей:
  - получавших АРВ-профилактику;
  - получавших искусственное вскармливание;

- получавших исключительно грудное вскармливание
  - и длительную АРВ-профилактику;
  - матери которых получали длительную АРТ;
- число ВИЧ-инфицированных новорожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, у которых диагноз был поставлен с помощью ПЦР;
- число новорожденных от матерей с опиоидной зависимостью;
- число новорожденных, леченных по поводу НАС.

# Приложение 1. Антиретровирусные препараты, применяемые у беременных

## 1. Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы

Во время беременности изменения дозы нуклеозидных и нуклеотидных аналогов не требуется.

**Зидовудин** широко применяется для профилактики ПМР со времени исследования АСТГ 076 в 1994 г., сначала в виде монотерапии, а затем в составе АРТ. В этом исследовании монотерапия зидовудином снизила частоту ПМР на 67%; мать получала зидовудин внутрь с конца I триместра и внутривенно во время родов, а ребенок получал монотерапию зидовудином 4 раза в сутки на протяжении 6 недель (37). Значение каждого из компонентов монотерапии зидовудином не оценивали. В исследовании в Таиланде монотерапия зидовудином перорально в течение в среднем 25 дней и однократный прием зидовудина внутрь во время родов снижали частоту ПМР на 50% даже без проведения АРВ-профилактики у новорожденного (69). Профилактика ПМР зидовудином у новорожденного в течение 6 недель не была эффективнее профилактики в течение 3 дней, если мать получала зидовудин с 28-й недели беременности (9, 70).

Перспективные отчеты для Регистра применения антиретровирусных препаратов у беременных (РПАБ) не выявили повышенного риска врожденных нарушений развития при приеме АРВ-препаратов в I триместре беременности, при этом число случаев было достаточно для исключения повышения риска более чем в 1,5 раза. Во французской когорте и в других отдельных сообщениях указывалось на случаи тяжелой митохондриальной токсичности у не инфицированных ВИЧ детей, получавших зидовудин в первые недели жизни, матери которых во время беременности лечились комбинацией зидовудина и ламивудина (69). Такие случаи наблюдаются редко, особенно на фоне АРТ, полностью подавляющей репликацию ВИЧ. У новорожденных, матери которых получали во время беременности зидовудин, описаны случаи нетяжелой, но иногда затяжной анемии и нейтропении, в большинстве случаев не требовавшей лечения.

Зидовудин во время беременности обычно переносится хорошо. В начале лечения самыми частыми побочными эффектами бывают преходящая головная боль, тошнота и рвота. Зидовудин вызывает пигментацию кожи и ногтей. Почти всегда развивается макроцитоз, не требующий отмены лечения; однако пациентам с анемией назначать зидовудин нежелательно. У беременных лечение зидовудином к липодистрофии обычно не приводит, однако впоследствии она развивается нередко.

Во многих странах зидовудин у взрослых больше не используется в качестве стандартного препарата первого ряда, поэтому у многих ВИЧ-инфицированных женщин зачатие происходит во время лечения по схемам, не содержащим этот препарат. Несмотря на доказанную эффективность зидовудина для ППМР, нет данных, указывающих на необходимость замены успешной АРТ на лечение по схеме с зидовудином. Результаты ECS и Национального исследования ВИЧ-инфекции у беременных и детей (National Study of HIV in Pregnancy and Childhood) не выявили различий в безопасности и эффективности схем АРТ с зидовудином и без зидовудина (7). В связи с этим, хотя зидовудин и остается частым компонентом АРТ у беременных, он больше не считается обязательной частью АРВ-профилактики ПМР. Внутривенное введение зидовудина показано во время ПКС у

женщин, получающих монотерапию зидовудином, и при спонтанных родах у женщин с определяемой ВН. Новорожденным зидовудин назначают 2 раза в сутки на срок обычно не более 4 недель. Зидовудин хорошо проникает через плаценту, чем во многом объясняется его профилактический эффект в отношении ПМР.

Эффективность монотерапии зидовудином для ППМР подтверждена в многочисленных РКИ, однако они проводились до появления комбинированной АРТ, и частота ПМР составляла  $\geq 6\%$ . Три тактики профилактики ПМР снижают частоту передачи до уровня примерно 1–2%: 1) комбинированная АРТ; 2) монотерапия зидовудином + одна доза невирапина; 3) монотерапия зидовудином + ПКС. До недавнего времени сведения об эффективности АРТ при ППМР получали только на основании когортных исследований. В рамках исследования WITS (Women Infants Transmission Study) частота ПМР у женщин, получавших АРТ во время беременности, составила 1,1% (71), а в Национальном исследовании ВИЧ-инфекции у беременных и детей, которым в Великобритании и Ирландии было охвачено более 90% ВИЧ-инфицированных женщин, средняя частота ПМР составила 1,2% независимо от вида лечения, что отражает как высокий охват профилактическими мерами, так и низкую (0,1%) частоту ПМР среди 2117 новорожденных, матери которых получали АРТ и к моменту родов имели неопределяемую ВН (17). Сходные данные были получены во Франции (ANRS French Perinatal Cohort): частота ПМР при неопределяемой ВН во время родов составила 0,4% (72). Ни одно исследование не продемонстрировало более низкую частоту ПМР при проведении комбинированной АРТ по сравнению с монотерапией зидовудином, хотя во французской когорте все женщины получали АРТ с 2004 г.

В Соединенном Королевстве монотерапия зидовудином назначается только при следующих четырех условиях: по состоянию собственного здоровья мать пока не нуждается в АРТ, родоразрешение планируется посредством ПКС, ВН  $< 10000$  копий/мл, и отсутствуют генотипические данные о сниженной чувствительности к зидовудину. Среди 464 женщин, отобранных по этим критериям, не было ни одного случая ПМР (17). В исследовании, проведенном в Таиланде у женщин, не кормивших детей грудным молоком, добавление к стандартной монотерапии зидовудином по одной дозе невирапина матери и ребенку снизило частоту ПМР до 1,9%, тогда как при монотерапии зидовудином она составила 6,3% (73). В Ботсване женщины с числом лимфоцитов CD4  $\leq 200$  клеток/мкл получали невирапин + зидовудин + ламивудин, а женщины с числом лимфоцитов  $> 200$  клеток/мкл получали три НИОТ (абакавир, ламивудин, зидовудин) или АРТ по схеме на основе ИП (усиленный ритонавиром лопинавир, эмтрицитабин и зидовудин). Общая частота ПМР составила 1,1%, (включая детей на грудном вскармливании в течение 6 месяцев при продолжении лечения), без существенных различий между исследуемыми группами (55). Учитывая эффективность АРТ даже в отсутствие ПКС, она стала предпочтительным выбором у большинства ВИЧ-инфицированных беременных женщин, а монотерапия зидовудином сегодня применяется редко.

**Ламивудин (ЗТС)** хорошо переносится беременными. Проспективные отчеты РПАБ не выявили повышенного риска врожденных аномалий развития при приеме ламивудина в I триместре беременности, а общего количества наблюдений достаточно для того, чтобы исключить повышение риска более чем в 1,5 раза. Добавление ламивудина к зидовудину снижает риск ПМР, однако при такой двухкомпонентной терапии быстро развивается устойчивость, поэтому ее не используют (74, 75). Ламивудин хорошо проникает через плаценту.

**Диданозин** также хорошо переносится беременными. Однако в РПАБ есть сведения о возможном повышенном риске врожденных аномалий (без уточнения их типов) при приеме этого препарата в I триместре беременности. У взрослых диданозин сегодня применяется реже, чем раньше. Комбинацию диданозина и ставудина беременным назначать не следует из-за повышенного риска лактацидоза с возможным летальным исходом. Соотношение концентрации препарата в пуповинной и материнской крови составляет около 0,3.

**Ставудин** хорошо переносится беременными. Проспективные отчеты РПАБ не выявили сколько-нибудь повышенного риска врожденных аномалий развития при приеме ставудина в I триместре беременности, а накопленного количества наблюдений достаточно для исключения повышения риска более чем в 2 раза. Ставудин часто назначают вместо зидовудина во избежание анемии, но митохондриальная токсичность возникает чаще, особенно выраженная периферическая нейропатия. Применение комбинации ставудина с зидовудином у беременных противопоказано из-за повышенного риска лактацидоза с возможным летальным исходом. В настоящее время не рекомендуется использовать ставудин для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых.

**Абакавир** хорошо переносится беременными. Рекомендуется проводить генотипирование HLA для выявления HLA-B57\*01 и предупреждения реакций гиперчувствительности к абакавиру. Проспективные отчеты РПАБ не выявили повышенный риск врожденных аномалий развития при приеме абакавира в I триместре беременности, а накопленного количества наблюдений достаточно, чтобы исключить повышение риска более чем в 2 раза. Абакавир хорошо проникает через плаценту, достигая равных концентраций в материнской и пуповинной крови. Соотношение концентраций в материнской и пуповинной крови составляет 1:0,3 (76).

**Эмтрицитабин** недостаточно хорошо изучен в отношении безопасности, переносимости и эффективности у беременных, несмотря на его широкое применение в комбинации с тенофовиrom. Проспективные отчеты РПАБ не выявили повышенного риска врожденных аномалий развития при приеме эмтрицитабина в I триместре беременности, а накопленного количества наблюдений достаточно для исключения повышения риска более чем в 2 раза. Европейская сеть PANNA и исследовательская группа IMPAACT в США проводят исследования фармакокинетики эмтрицитабина.

**Тенофовир** хорошо переносится беременными. Проспективные отчеты РПАБ не выявили сколько-нибудь повышенного риска врожденных аномалий развития при приеме тенофовира в I триместре беременности, а количества наблюдений достаточно для исключения повышения риска более чем в 2 раза. Европейская сеть PANNA проводит исследования фармакокинетики тенофовира. В исследованиях на животных введение тенофовира во время беременности вызывало нарушение развития костей, но данных о таких нарушениях у человека нет. Протеинурия у беременных, получающих тенофовир, требует тщательного обследования и правильной интерпретации.

## **2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы**

Невирапин широко применяется во время беременности, не требуя коррекции дозы. Данные о фармакокинетике эфавиренза и этравирина ограничены. Сведений об эффективности, безопасности, тератогенности и переносимости этравирина во время беременности также недостаточно. Положительный эффект назначения беременной этравирина для ее здоровья и здоровья ребенка необходимо сопоставить с неизвестными рисками.

**Невирапин.** Безопасность, переносимость и эффективность невирапина у беременных изучены подробно. Проспективные отчеты РПАБ не выявили повышенного риска врожденных аномалий развития при приеме невирапина в I триместре беременности, а количества наблюдений достаточно для исключения повышения риска более чем в 2 раза.

Невирапин хорошо переносится во время беременности. Данные, полученные у не беременных женщин, свидетельствуют о повышенном риске тяжелых нежелательных эффектов, в частности гепатотоксичности и синдрома Стивенса-Джонсона, у женщин с числом лимфоцитов CD4 250–400 клеток/мкл или выше. У беременных женщин также описаны нежелательные явления (12, 77), однако в нескольких исследованиях сообщалось о хорошей переносимости препарата даже у беременных с числом лимфоцитов CD4 >250 клеток/мкл (14, 15, 78). Другие факторы риска проявления гепатотоксичности невирапина — сопутствующие вирусные гепатиты и увеличение печеночных ферментов, свидетельствующие о нарушении функции печени (79). Эти факторы ограничивают применение невирапина только у тщательно отобранных ВИЧ-инфицированных женщин, не получавших ранее АРТ. Однако переход на невирапин у женщин с полностью подавленной репликацией ВИЧ (как беременных, так и небеременных) в настоящее время считается безопасным (80).

Эффективность невирапина в снижении риска ПМР подтверждена результатами ряда РКИ. В исследовании HIVNET 012 однократный прием невирапина матерью во время родов в сочетании с однократным приемом препарата ребенком в первые 48–72 часа после рождения снижал риск ПМР на 47% (по результатам оценки в возрасте 3 месяца) по сравнению с пероральным приемом зидовудина во время родов (33). Как описано выше, добавление одной дозы невирапина к монотерапии зидовудином снижает риск ПМР с 6,3% до 1,9% (68). Однако четко установлено, что прием одной дозы невирапина быстро приводит к развитию устойчивости к невирапину (и эфавирензу) (81) и снижает подавление репликации ВИЧ при последующем лечении по схемам на основе невирапина (82, 83). Для снижения риска развития устойчивости дополнительно назначают другие АРВ-препараты для «прикрытия» остаточной концентрации невирапина – зидовудин+ламивудин (84) или тенофовир+эмтрицитабин (85) - или одну дозу невирапина только новорожденным. Прием одной дозы невирапина (в Европе, например, в числе профилактических мер в случае позднего обращения беременной или преждевременных родов) не менее чем за 2 часа до родов обеспечивает достаточную концентрацию препарата в крови у новорожденного (35, 86). Подробнее применение невирапина при преждевременных родах описано в разделе о преждевременных родах и ниже в разделе об ингибиторах протеазы.

**Эфавиренз.** Применение эфавиренза у беременных было существенно ограничено после появления сообщений о пороках развития у потомства трех из 20 яванских макаков, получавших этот препарат во время беременности. Этими пороками были анэнцефалия, анофтальм и расщелина неба. Последующие ретроспективные сообщения о менингомиелоцеле и синдроме Денди-Уокера привели к тому, что Управление по контролю продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) изменило категорию риска врожденных пороков развития у эфавиренза с C на D. К категории D относятся препараты с доказанным высоким риском пороков развития. Однако в проспективных отчетах РПАБ не был выявлен повышенный риск врожденных аномалий развития при приеме эфавиренза в I триместре беременности, а количество наблюдений достаточно для исключения повышения риска более чем в 2 раза (87).

Эти данные хотя и обнадеживают, но недостаточны для исключения повышенного риска пороков развития нервной трубки при приеме эфавиренза в I триместре беременности. Частота пороков развития нервной трубки в общей популяции варьирует от 4,6 случаев миеломенингоцеле на 10 тыс. живорожденных в США до 10 дефектов нервной трубки (включая миеломенингоцеле, анэнцефалию и энцефалоцеле) на 10 тыс. живорожденных в Европе, хотя здесь отмечались колебания показателей в разные годы (88). В проспективных отчетах РПАБ зарегистрировано только 2 случая миеломенингоцеле среди 12652 новорожденных. У одного из них мать получала эфавиренз в I триместре (1 из 604 отчетов по контакту с эфавирензом в I триместре). Два случая синдрома Денди-Уокера и второй случай миеломенингоцеле не были связаны с приемом ННИОТ во время беременности. В метаанализе Ford и соавт., случаев воздействия эфавиренза частота миеломенингоцеле составила 1 случай на 1132 беременных, получавших эфавиренз в I триместре. Авторы пришли к выводу, что эфавиренз не повышает риск дефектов нервной трубки по сравнению с риском в общей популяции (89). Учитывая высокую частоту прерывания беременности в некоторых африканских когортах женщин, получавших АРТ на основе эфавиренза, эти данные имеют особенно большое значение. Кроме того, они позволяют уточнить тактику ведения ВИЧ-инфицированных беременных, у которых зачатие наступило при лечении эфавирензом. Эти данные свидетельствуют в пользу продолжения эффективной терапии, подавляющей репликацию ВИЧ, без необходимости замены АРВ-препаратов в I триместре. Для выбора оптимального лечения у таких женщин следует также учитывать предпочтения беременной, время обращения за дородовой помощью (нервная трубка закрывается на 24-е сутки беременности, т.е. через 5–6 недель после последней менструации) и длительный период полувыведения эфавиренза.

Противопоказания к лечению эфавирензом во время беременности, по-видимому, отсутствуют, хотя данные о переносимости начатого лечения и фармакокинетики ограничены. В настоящее время сеть PANNA в Соединенном Королевстве проводит фармакокинетические исследования эфавиренза.

**Этравирин.** Данные по применению этравирин во время беременности ограничены в основном отдельными сообщениями. Исследования показали, что у беременных фармакокинетика этравирин примерно такая же, как у не беременных женщин (90).

### 3. Ингибиторы протеазы

**Индинавир, ритонавир в полной дозе и нелфинавир** для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых больше не используются и поэтому рассматриваться не будут. Наибольшее количество данных о применении ИП у беременных накоплено в отношении усиленных ритонавиром саквинавира, лопинавира и атазанавира. Эти препараты считаются ИП первого ряда при беременности и подробно рассмотрены ниже. Если предыдущие неудачи лечения или непереносимость препятствуют применению этих препаратов, перспективы применения других препаратов (дарунавира, ампренавира, фосампренавира, типранавира) у матери и ребенка следует сопоставить с неизвестными рисками. Данные о безопасности, тератогенности, переносимости и эффективности этих ИП ограничены, исследования фармакокинетики проводятся в настоящее время сетью PANNA.

Параметры фармакокинетики различных ИП различаются в значительной степени. Возможные нежелательные явления при лечении беременных препаратами этого класса включают у матери сахарный диабет и преждевременные роды, а у новорожденных - недостаточность надпочечников.

*Недостаточность надпочечников у новорожденного*

В июле 2011 г. появилось сообщение о биохимических и клинических проявлениях недостаточности надпочечников у новорожденных, особенно у недоношенных, получавших усиленный ритонавиром лопинавир или рожденных женщинами, получавшими эти препараты во время беременности (91). Биохимические признаки недостаточности надпочечников отмечены у 14% новорожденных, которые сами или чьи матери получали усиленный ритонавиром лопинавир; у трех недоношенных новорожденных имелись клинические проявления недостаточности надпочечников. После отмены препарата отмечалась спонтанная нормализация состояния. Из полученных данных неясно, связана ли недостаточность надпочечников с лопинавиром, ритонавиром или с обоими препаратами. Авторы рекомендуют не назначать лопинавир, усиленный ритонавиром, недоношенным новорожденным, а при назначении его доношенным детям проводить тщательный мониторинг уровня электролитов. Пока не будут получены дополнительные данные, последняя рекомендация относится ко всем ИП, особенно если они назначаются вместе с ритонавиром.

*Сахарный диабет беременных*

В некоторых когортных исследованиях отмечена повышенная частота сахарного диабета беременных (92, 93), однако в других исследованиях при изучении толерантности к глюкозе у беременных, получавших ИП, неблагоприятных эффектов не выявлено (94–96).

*Преждевременные роды*

Нелеченная ВИЧ-инфекция сама по себе повышает риск преждевременных родов, которые, в свою очередь, являются фактором риска ПМР. На повышение риска преждевременных родов при проведении АРТ впервые указали результаты шведского когортного исследования: 33% преждевременных родов при двух- или трехкомпонентной АРТ по сравнению с 14% у женщин без АРТ и 17% при монотерапии зидовудином (97). Результаты этого небольшого когортного исследования были подкреплены данными ECS, в котором многофакторный анализ показал, что ОШ преждевременных родов при лечении ИП составило 2,6 по сравнению с отсутствием лечения и 1,8 по сравнению с лечением без ИП (98). Дальнейший анализ ECS показал повышение риска преждевременных родов, совпадающее по времени с расширением применения АРТ: общая частота преждевременных родов составила 24,9% в 2000–2004 гг. с показателем летальности среди глубоко недоношенных детей (<34 недель) 7,4% (99). Более высокая частота преждевременных родов при лечении ИП по сравнению с монотерапией зидовудином отмечена также в Австрии и Германии (ОШ 3,4) (100) и Соединенном Королевстве (101). В последнем случае частота преждевременных родов у женщин, получавших монотерапию зидовудином, составила 5,8%, а у женщин, начавших АРТ во время беременности — 20%. Различия в показателях могут быть обусловлены разными показаниями к лечению, однако обновленный анализ этой когорты показал, что начало АРТ для ППМР во время беременности у женщин, у которых могла быть начата монотерапия зидовудином, также сопровождалось повышенным риском рождения недоношенного ребенка (28,1% по сравнению с 6,2% при монотерапии зидовудином); при этом риск четко коррелировал с АРТ на основе ИП (39% по сравнению с 0% при проведении АРТ без ИП) (102).

В двух крупных североамериканских когортных исследованиях не была выявлена связь преждевременных родов с АРТ. В рамках исследования PSD частота преждевременных родов составила 22–35% (103), а в исследовании WITS — 16% в группе, получавшей монотерапию зидовудином, и почти столько же (15%) в когорте детей, получавших комбинированную терапию (92). Однако сообщения о повышенной частоте преждевременных



родов при проведении АРТ поступали не только из Европы. В когортном исследовании в Бразилии, несмотря на относительно высокую частоту преждевременных родов в общей популяции, вероятность преждевременных родов у женщин, у которых зачатие наступило во время АРТ, в среднем была в 5 раз выше, чем у женщин, начавших двухкомпонентную терапию во время беременности (104). В Майами Cotter и соавт. обнаружили повышенный риск преждевременных родов при проведении АРТ на основе ИП по сравнению с АРТ без ИП (ОШ 1,8) (105). В РКИ, где АРТ была начата во время беременности с целью профилактики ПМР (у всех женщин число лимфоцитов CD4 превышало 200 клеток/мкл), частота преждевременных родов в группах, получавших три НИОТ или АРТ с ИП, составила соответственно 15% и 23%. Данные ECS также указывают на меньшую частоту преждевременных родов при лечении только НИОТ. В исследовании, проведенном в Соединенном Королевстве, частота преждевременных родов при проведении АРТ с ИП (22,3%) была существенно выше, чем при АРТ с НИОТ (11,2%,  $p = 0,02$ ) (102).

В заключение следует отметить, что остается неясной связь риска преждевременных родов с проведением АРТ, приемом ИП и сроками начала терапии. В большинстве североамериканских исследований не выявлена связь между АРТ и преждевременными родами, а в европейских такая связь была обнаружена. Проблема состоит не в том, назначать ли АРТ беременным для улучшения состояния их здоровья и профилактики ПМР, а в том, какие препараты или классы препаратов для этого предпочтительны. Ответ на этот вопрос дадут дальнейшие, более подробные исследования, в которых будут учтены различные сопутствующие факторы.

**Саквинавир** (усиленный ритонавиром) хорошо переносится при беременности, хотя нередко наблюдаются отклонения биохимических показателей функции печени, которые обычно бывают легкими (степень тяжести 1/2) (106). Исследования фармакокинетики показали, что в III триместре не требуется вносить изменения в лечение по схеме, включающей саквинавир 1000 мг + ритонавир 100 мг 2 раза в сутки (107, 108).

Проспективные отчеты в РПАБ не выявили повышенного риска врожденных аномалий развития при приеме саквинавира в I триместре беременности, а количества наблюдений достаточно для исключения повышения риска более чем в 2 раза (87). У не беременных женщин-добровольцев отмечалось удлинение интервалов QT и PR, в связи с чем было рекомендовано провести электрокардиографию перед началом лечения саквинавиром и не назначать препарат, если QT >4500 миллисекунд; через 3–4 дня лечения повторить электрокардиографию и, если интервал QT увеличится более чем на 20 миллисекунд, отменить лечение. У пациенток, не получавших ранее АРВ-препаратов, рекомендуется начинать лечение с индукционной терапии саквинавиром/ритонавиром в дозах 500/100 мг 2 раза в сутки. За 14 лет постлицензионного надзора за препаратом не было зарегистрировано нежелательных явлений, связанных с удлинением интервала QT (109).

**Лопинавир** (усиленный ритонавиром) (калетра™) хорошо переносится во время беременности. Проспективные отчеты в РПАБ не показали повышенного риска врожденных аномалий развития при приеме лопинавира в I триместре беременности, а количества наблюдений достаточно, чтобы исключить повышение риска более чем в 2 раза (87). Фармакокинетические исследования у одних и тех же женщин показали, что в III триместре КПС ниже, чем во II триместре или после родов. У пациенток, получавших калетру в дозе 133мг/33мг по 3 капсулы 2 раза в сутки, КПС в III триместре была на 32% ниже, чем после родов (110). Случаи неудач лечения или неэффективности профилактики

ПМР не зарегистрированы; минимальная КПС обычно остается выше целевого уровня для взрослых (110, 111). Отмечена значительная индивидуальная вариабельность; во II триместре минимальная КПС может быть ниже, чем после родов. В III триместре концентраций лопинавира, равных концентрациям в послеродовом периоде, можно достигнуть, временно повысив дозу лопинавира, усиленного ритонавиром, до 533мг/133мг (112).

У калетры в таблетках биодоступность выше, чем в капсулах: установлено, что при приеме таблеток концентрация лопинавира в крови у беременных на 18% выше, чем при приеме капсул (113). Наряду с повышением концентрации свободного препарата в сыворотке на 18% в связи со снижением связывания лекарств белками во время беременности (114), это полностью компенсирует физиологическое снижение концентрации препарата в III триместре беременности. Поэтому в III триместре многие врачи продолжают лечение стандартной дозой препарата, хотя некоторые увеличивают ее. Повысить дозу можно, добавив таблетку с детской дозировкой (100 мг/25мг). Если есть возможность, для оптимизации лечения желательно проводить мониторинг уровня препарата в крови.

**Атазанавир** (усиленный ритонавиром) при беременности обычно переносится хорошо, сыпь наблюдается редко (4%). Самые частые побочные эффекты — тошнота и рвота, которые обнаружены у 36% пациентов. Нарушения биохимических показателей функции печени отмечены в 8% случаев, но обычно бывают легкими - зарегистрирован только один случай 3-й степени тяжести. Лечение продолжали во время беременности 96% из 155 женщин; у 93 из них зачатие произошло во время лечения атазанавиром (115).

Проспективные отчеты в РПАБ не выявили повышенного риска врожденных аномалий развития при приеме атазанавира в I триместре беременности, а количества наблюдений достаточно для исключения повышения риска более чем в 2 раза (87). Фармакокинетические исследования дали неоднозначные результаты. В Италии обнаружены небольшие различия между концентрацией препарата в III триместре и после родов, при этом среднее геометрическое значение минимальной КПС (486 нг/мл) существенно превышало рекомендуемый уровень 150 нг/мл (116). Американское исследование фармакокинетики атазанавира во время беременности и через 6–12 недель после родов показало снижение концентрации на 30–34% в III триместре и дополнительное снижение на 25% при одновременном назначении атазанавира и тенофовира (117). Различия в концентрации препарата в послеродовом периоде в этих исследованиях были значительными (в первом исследовании концентрация была существенно выше), поэтому исходы также различались. В родах ВН была неопределяемой у 11 из 16 женщин, получавших атазанавир без тенофовира, и у 17 из 19, получавших атазанавир с тенофовиром; при этом случаев передачи ВИЧ не было. Целевая КПС была достигнута у 7 из 8 женщин, не получавших тенофовир, и у 17 из 20 получавших этот препарат. Некоторая часть атазанавира проникает через плаценту: соотношение концентраций в пуповинной и материнской крови в упомянутых выше исследованиях составило 0,13 и 0,18 соответственно. Авторы пришли к выводу, что может потребоваться повышение дозы атазанавира и ритонавира до 400 мг и 100 мг соответственно. Если есть возможность, для оптимизации лечения пациентки желательно проводить мониторинг уровня препарата в крови и начать его во II триместре. Как и у лопинавира, нет данных о том, что снижение общей концентрации атазанавира в III триместре приводит к меньшей эффективности лечения. В исследовании Samuel и соавт. ВН в родах была ниже определяемого уровня (<50 копий/мл) у 80% женщин; при этом отмечен только 1 случай передачи ВИЧ (1 из 127, 0,8%), имевший место у пациентки с низкой приверженностью лечению (115).

В случае непереносимости ритонавира необходимо проводить мониторинг концентрации препарата в сыворотке, так как концентрации атазанавира у беременных варьируют, и может потребоваться повторное повышение дозы препарата (Taylor, неопубликованные данные). Если мониторинг концентрации препарата невозможен, неусиленный атазанавир следует применять с осторожностью.

**Ритонавир**, используемый в качестве фармакологического усилителя (в низкой дозе), беременными переносится хорошо. Проспективные отчеты РПАБ не выявили повышенного риска врожденных аномалий развития при приеме ритонавира в I триместре беременности, а количества наблюдений достаточно для исключения повышения риска более чем в 2 раза (87). Фармакокинетику ритонавира изучали в упомянутых выше исследованиях атазанавира и лопинавира. В III триместре беременности концентрации ритонавира снижаются, у части женщин до неопределяемого уровня. Этим может объясняться снижение концентрации усиленных ингибиторов протеазы, о чем было сказано выше.

У беременных выявлены важные лекарственные взаимодействия ритонавира с метадонем и противотуберкулезными препаратами. При терапевтических дозах ритонавира (400 мг и выше) усиление метаболизма метадона приводит к снижению его эффекта примерно на 30%, тогда как применение ритонавира в качестве усилителя других ИП (в дозе 100 мг) не оказывает существенного влияния на метадон. Однако комбинация лопинавира с ритонавиром снижает концентрацию метадона на 26–28%, что достаточно для развития симптомов абстиненции (118), хотя это происходит не всегда (119). При применении усиленного ритонавиром лопинавира может потребоваться временное повышение дозы метадона. Ритонавир подавляет CYP450, что существенно снижает метаболизм рифампицина, поэтому одновременно назначать эти препараты нельзя. Если альтернативной схемы без ИП нет, вместо рифампицина можно назначить рифабутин в дозе 150 мг 3 раза в неделю.

#### **4. Ингибиторы интегразы**

**Ралтегравир.** В настоящее время накоплено недостаточно данных, чтобы делать заключение о безопасности, тератогенности, переносимости и эффективности ралтегравира у беременных. Пользу назначения этого препарата беременной для ее здоровья и здоровья ребенка следует соотносить с неизвестным риском. Существует определенный интерес к применению этого препарата на ранних сроках беременности (например, при показаниях к амниоцентезу), а также при позднем обращении за дородовой помощью. Быстрое снижение ВН, наблюдавшееся у небеременных взрослых, иногда отмечали и у беременных (120). Предварительные результаты изучения фармакокинетики указывают на достаточные концентрации ралтегравира в III триместре и его эффективное проникновение через плаценту (отношение концентраций в пуповинной и материнской крови 1,0) (121).

#### **5. Ингибиторы слияния**

**Энфувиртид** лицензирован в 2004 г., случаев применения этого препарата во время беременности относительно мало, поэтому данных о его безопасности, тератогенности, переносимости и эффективности недостаточно. В связи с этим возможные выгоды от назначения энфувиртида во время беременности нужно соотносить с неизвестными рисками. Есть отдельные сообщения об успешном применении у беременных энфувиртида

в качестве компонента резервной терапии и о предотвращении передачи ВИЧ, устойчивого к нескольким классам препаратов.

**Маравирок.** Данных о безопасности, тератогенности, переносимости и эффективности недостаточно, поэтому пользу назначения маравирока во время беременности нужно соотносить с неизвестными рисками. Прежде чем назначить препарат, необходимо подтвердить эксклюзивный тропизм циркулирующего вируса к рецептору CCR-5.

## Приложение 2. Препараты, применяемые у беременных для лечения зависимости от психоактивных веществ

Таблица 8. Препараты, которые применяются у беременных для лечения зависимости от психоактивных веществ			
Препарат	Дозы	Побочные эффекты	Примечания
<b>Опиоидная зависимость</b>			
Клонидин	0,1–0,2 мг каждые 4–6 часов, мониторинг возможного развития абстинентного синдрома	Артериальная гипотония, сонливость	Более эффективен при соматических, чем при психических симптомах; требуются дополнительные препараты
Налтрексон	50 мг/сут, либо по 100 мг в понедельник и среду и 150 мг в пятницу	Боли в животе, повышение активности печеночных ферментов у пациентов старше 40 лет	Лечение абстинентного синдрома и поддерживающая терапия; назначать не раньше, чем через неделю после последнего употребления опиоидов
Бупренорфин	Начинать с 2–4 мг, в первые сутки максимальная доза 8 мг; на вторые сутки в зависимости от симптомов дозу можно повысить до 16 мг/сут; затем доза обычно составляет 8 мг через день	Легкий синдром отмены, запор, сонливость	Лечение абстинентного синдрома и поддерживающая терапия; применяется только в условиях клиники; назначать не раньше, чем через 24 часа после последнего употребления опиоидов
Метадон	Дозы >60 мг обычно более эффективны	Сонливость, запор, снижение полового влечения, отек стоп	Заместительная терапия опиоидной зависимости; применяется только в лицензированных программах наркологического лечения
<b>Никотиновая зависимость</b>			
Пластыри с никотином	4 недели по 21 мг/сут, затем 2 недели по 14 мг/сут, затем 2 недели по 7 мг/сут (Никодерм CQ); или 15 мг/16 ч (Никотрол) в течение 8 недель	Раздражение кожи, бессонница	У выкуривающих <10 сигарет в сутки доза ниже; место для наклеивания пластыря меняют ежедневно
Жевательная резинка с никотином	2 мг для выкуривающих <25 сигарет в день, 4 мг для выкуривающих ≥25 сигарет в день	Боль во рту, боль при жевании, икота, диспепсия	Жевать резинку «по часам» (каждые 1–2 часа), а не по необходимости; не есть и не пить за 15 минут до и во время жевания резинки

Бупропион с замедленным высвобождением	Начинать со 150 мг утром в течение 3 суток за 1 неделю до отказа от курения; затем принимать по 150 мг 2 раза в сутки в течение 7–12 недель; лечение можно продолжать до 6 месяцев	Бессонница и сухость во рту; противопоказан при судорожных припадках, расстройствах питания или черепно-мозговой травме в анамнезе; препарат нельзя назначать больным, принимавшим в последние 14 дней ингибиторы моноаминоксидазы; по классификации безопасности препаратов для беременных - класс В	По рецепту; вариант для тех пациенток, которые отказываются от заместительной терапии никотином
<b>Алкогольный абстинентный синдром</b>			
Хлордиазепоксид	Разовая доза 25–100 мг	Сонливость, головокружение, атаксия, спутанность сознания	Большой период полувыведения; можно дать нагрузочную дозу для уменьшения симптомов, а затем препарат отменить
Диазепам	Разовая доза 15–60 мг	Такие же, как у хлордиазепоксида	Короткий период полувыведения, нет активных метаболитов и зависимости от функции печени; обычно требуется прием каждые 4–6 часов
Карбамазепин	Нагрузочная доза 400 мг, затем по 200 мг 3 раза в сутки, отменять постепенно в течение 5 суток	Сонливость, головокружение, атаксия, спутанность сознания, тошнота и рвота, угнетение кровотечения	Эффективен при абстинентном синдроме умеренной тяжести; эффективность при тяжелом абстинентном синдроме изучена недостаточно
<b>Алкогольная зависимость</b>			
Дисульфирам	250–500 мг ежедневно или через день	Гепатит, неврит, периферическая нейропатия, дисульфирамовая реакция при употреблении алкоголя	Эффективность повышается при контроле за соблюдением назначений; может быть также эффективен при кокаиновой зависимости
Налтрексон	Те же, что при опиоидной зависимости	Те же, что при опиоидной зависимости	Исключить скрываемую опиоидную зависимость, чтобы избежать усиления абстинентного синдрома; противопоказан пациентам, у которых планируется операция, и пациенткам, которые нуждаются в обезболивании наркотическими анальгетиками

Источник: Rayburn, Bogenschutz (25)

## Приложение 3. Определение приемлемости, осуществимости, доступности, стабильности и безопасности искусственного вскармливания

Приведенные ниже термины можно взять за основу и адаптировать их в соответствии с местными условиями и проводимыми исследованиями.

**Приемлемость.** У матери нет никаких препятствий к искусственному вскармливанию, связанных с культурными традициями или социальными условиями либо вызванных страхом стигматизации или дискриминации. Приемлемость означает, что либо женщина не испытывает социального или культурного давления, направленного против искусственного вскармливания, и ее решение об искусственном вскармливании поддерживается семьей и окружающими, либо она сможет противостоять давлению семьи и друзей, настаивающих на кормлении грудью, и справиться со стигмой в связи с искусственным вскармливанием.

**Осуществимость.** У матери (и ее семьи) достаточно времени, знаний, навыков и других условий для приготовления молочной смеси и кормления ребенка до 12 раз в сутки. Мать способна разобраться в инструкциях по приготовлению смеси и следовать им; у нее есть поддержка со стороны близких, что позволит ей правильно готовить смесь и кормить ребенка днем и ночью с учетом того, что ей придется отвлекаться от приготовления еды для семьи и другой работы по дому.

**Доступность.** Мать (и ее семья) при поддержке общественных организаций или системы здравоохранения (если необходимо) способны оплачивать расходы, связанные с покупкой, приготовлением и использованием заменителей грудного молока, а также все другие расходы, связанные с искусственным вскармливанием (топливо, чистая вода, мыло, другие принадлежности), не нанося ущерба здоровью и питанию семьи. Понятие доступности также распространяется на доступность (в случае необходимости) медицинской помощи при диарее у ребенка и наличие средств на оплату такого лечения.

**Стабильность.** Постоянное и непрерывное обеспечение надежной системы распределения всех ингредиентов и продуктов, необходимых для искусственного вскармливания; они должны быть доступны на протяжении всего времени, пока ребенок в них нуждается — до годовалого возраста и позже. Это означает низкую вероятность того, что смесь нельзя будет найти, или она окажется не по средствам. Кроме того, стабильность означает, что другое лицо всегда сможет приготовить смесь и накормить ребенка в отсутствие матери.

**Безопасность.** Смесь для искусственного вскармливания готовится правильно с соблюдением гигиенических норм и правильно хранится; ребенок получает ее в достаточных количествах с соблюдением гигиенических требований (мытьё рук и чистая посуда, предпочтительно – чашка). Безопасность означает, что мать или другой человек, ухаживающий за ребенком:

- имеет доступ к надежному источнику безопасной воды (из водопровода или другого надежного источника);
- готовит смесь, полноценную по составу и не содержащую возбудителей инфекций;

- имеет возможность тщательно мыть руки и посуду с мылом и регулярно кипятить принадлежности, используемые для кормления ребенка, для обеспечения их стерильности;
- имеет возможность кипятить воду для приготовления смеси при каждом кормлении ребенка;
- имеет возможность хранить сухие смеси в чистых, закрытых контейнерах, защищенных от насекомых, грызунов и других животных.

*Источник: ВОЗ (122)*



## Приложение 4. Оценка тяжести неонатального абстинентного синдрома

Симптом	Баллы
<b>Нарушения со стороны ЦНС</b>	
Пронзительный (или другой) плач <5 минут	2
Продолжительный пронзительный (или другой) плач >5 минут	3
Сон <1 часа после кормления	3
Сон <2 часов после кормления	2
Сон <3 часов после кормления	1
Повышенный рефлекс Моро	2
Резко повышенный рефлекс Моро	3
Легкий тремор при беспокойстве ребенка	1
Умеренный или сильный тремор при беспокойстве ребенка	2
Легкий тремор в состоянии покоя	3
Умеренный или сильный тремор в состоянии покоя	4
Гипертонус мышц	2
Экскориации (специфические области)	1
Миоклонические судороги	3
Генерализованные судороги	5
<b>Метаболические, вазомоторные, дыхательные нарушения</b>	
Потливость	1
Лихорадка 37,2–38,3°C	1
Лихорадка >38,4°C	2
Частое зевание (>3–4 раз за время обследования)	1
Мраморный рисунок кожи	1
Заложенность носа	1
Чихание (>3–4 раз за время обследования)	1
Раздувание крыльев носа	2
Частота дыхания >60 в минуту	1
Частота дыхания >60 в минуту с втяжением податливых участков грудной клетки	2
<b>Желудочно-кишечные нарушения</b>	
Чрезмерно жадное сосание	1
Вялое сосание (редкие, некоординированные сосательные движения)	2
Срыгивания ( $\geq 2$ раз за время или после кормления)	2
Фонтанирующая рвота	3
Жидкий стул (как «свернувшееся молоко»)	2
Водянистый стул (мокрое пятно на пеленке вокруг фекалий)	3

Источник: Finnegan (123)

## Библиография

1. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infections in infants. Recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization, 2010 ([http://www.who.int/hiv/pub/mtct/antiretroviral\\_2010/en/index.html](http://www.who.int/hiv/pub/mtct/antiretroviral_2010/en/index.html), по состоянию на 16 января 2012 г.).
2. Regional consultation on revision of clinical protocols HIV/AIDS treatment and care for the WHO European Region. Copenhagen, World Health Organization Regional Office for Europe, 2011 ([http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0011/131132/e94674.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/131132/e94674.pdf), по состоянию на 16 января 2012 г.).
3. Wing C. Effects of written informed consent requirements on hiv testing rates: evidence from a natural experiment. *American Journal of Public Health*, 2009, 99(6):1087–1092.
4. Расширение тестирования и консультирования на ВИЧ как обязательный компонент мероприятий по обеспечению всеобщего доступа к профилактике, лечению, уходу и поддержке при ВИЧ-инфекции в Европейском регионе ВОЗ. Основы политики. Копенгаген, Европейское региональное бюро ВОЗ 2010 ([http://www.who.int/hiv/pub/vct/hiv\\_testing\\_counseling/ru/index.html](http://www.who.int/hiv/pub/vct/hiv_testing_counseling/ru/index.html), по состоянию на 16 января 2012 г.).
5. United Kingdom National Guidelines for HIV Testing, 2008. London, British HIV Association, 2008.
6. Руководство по вопросам ВИЧ-тестирования и консультирования по инициативе медицинских работников в лечебно-профилактических учреждениях. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2007 г. (<http://www.who.int/hiv/pub/vct/pitc/ru/index.html>, по состоянию на 16 января 2012 г.).
7. Tariq S et al. Use of Zidovudine-sparing HAART in pregnant HIV-infected women in Europe, 2000–2009. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2011, 57(4) 326–333.
8. Read P et al. When should HAART be initiated in pregnancy to achieve an undetectable viral load? 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, Ca, USA, 16–19 February 2010. Abstract no. #896.
9. Lallemand M et al. A trial of shortened ZDV regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type I. *New England Journal of Medicine*, 2000, 343:982–991.
10. Lyons F et al. Emergence of antiretroviral resistance in HIV-positive women receiving combination antiretroviral therapy in pregnancy. *AIDS*, 2005, 19(1):63–67.
11. Hitti J et al. Toxicity with continuous nevirapine in pregnancy: results from PACTG1022. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 36(3):772–776.
12. Lyons F et al. Maternal hepatotoxicity with NVP as part of combination antiretroviral therapy in pregnancy. *HIV Medicine*, 2006, 7(4):255–260.
13. Edwards S et al. Experience of Nevirapine use in a London cohort of HIV infected pregnant women. *HIV Medicine*, 2001, 2:89–91.
14. Natarajan U et al. The safety of nevirapine in pregnancy. *HIV Medicine*, 2007, 8:64–69.
15. Ouyang DW et al. Lack of increased hepatotoxicity in HIV-infected pregnant women receiving NVP compared with other antiretrovirals. *AIDS*, 2010, 24(1):109–114.
16. Timmermans S et al. Nelfinavir and nevirapine side effects during pregnancy. *AIDS*, 2005, 19:795–799.
17. Townsend CL et al. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000–2006. *AIDS*, 2008, 22(8):973–981.
18. Warszawski J et al. Is intrapartum intravenous ZDV still beneficial to prevent mother-to-child HIV-1 transmission? 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 22–25 February 2005. Abstract no. 781.
19. Taylor GP et al. Pharmacological implications of prolonged in utero exposure to NVP. *Lancet*, 2000, 355:2134–2135.
20. The International Perinatal HIV Group. Duration of ruptured membranes and vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis from 15 prospective cohort studies. *AIDS*, 2001, 15(3):357–368.

21. Nielsen-Saines K et al. phase III randomized trial of the safety and efficacy of 3 neonatal ARV regimens for prevention of intrapartum HIV-1 transmission: NICHD HPTN 040/PACTG 1043. *18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 27 February–2 March 2011*, Abstract no. 124LB.
22. Mandelbrot L et al. Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hepatites Virales French Perinatal Cohort. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2009, 200(2):160–169.
23. Chasnoff IJ, Neuman K, Thornton C, Callaghan MA. Screening for substance use in pregnancy: a practical approach for the primary care physician. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2001, 184(4):752–758.
24. Контрольный перечень диагностических критериев МКБ-10. Модуль по синдромам, связанным потреблением психоактивных веществ. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2004 г. ([http://www.who.int/substance\\_abuse/research\\_tools/en/russian\\_icd10.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/research_tools/en/russian_icd10.pdf), по состоянию на 16 января 2012 г.).
25. Rayburn WF, Bogenschutz MP. Pharmacotherapy for pregnant women with addictions. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2004, 191(6):1885–1897.
26. Department of Health and the Devolved Administrations. *Drug Misuse and Dependence: UK Guidelines on Clinical Management*. London, Department of Health (England), the Scottish Government, Welsh Assembly Government and Northern Ireland Executive, 2011.
27. Brown HL et al. Methadone maintenance in pregnancy: a reappraisal. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1998, 179(2):459–463.
28. Chasnoff IJ et al. Screening for substance use in pregnancy: a practical approach for the primary care physician. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2001, 184(4):752–758.
29. Jones HE et al. Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. *New England Journal of Medicine*, 2010, 363(24):2320–2331.
30. Kakko J, Heilig M, Sarman I. Buprenorphine and methadone treatment of opiate dependence during pregnancy: comparison of foetal growth and neonatal outcomes in two consecutive case series. *Drug and Alcohol Dependence*, 2008, 96(1–2):69–78.
31. Dorenbaum A et al. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 2002, 288(2):189–198.
32. Guay LA et al. Intrapartum and neonatal single-dose NVP compared with ZDV for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomized trial. *Lancet*, 1999, 354:795–802.
33. Wade NA et al. Abbreviated regimens of ZDV prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *New England Journal of Medicine*, 1998, 339(20):1409—1414.
34. Mirochnick M et al. Predose infant NVP concentration with the two-dose intrapartum neonatal NVP regimen: association with timing of maternal intrapartum NVP dose. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2003, 33(2):153–156.
35. The European mode of delivery collaboration. Elective caesarian-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomized clinical trial. *Lancet*, 1999, 353:1035–1039.
36. Boer K et al. Mode of delivery in HIV-infected pregnant women and prevention of mother-to-child transmission: changing practices in Western Europe. *HIV Medicine*, 2010, 11(6):368–378.
37. Connor EM et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with ZDV treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *New England Journal of Medicine*, 1994, 331(18):1173–1180.
38. Mirochnick M et al. Nelfinavir and lamivudine pharmacokinetics during the first two weeks of life. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2011, 30(9):769–772.
39. Kaletra (lopinavir/ritonavir) label change: serious health problems in premature babies. Washington, United States Food and Drug Administration, 2011 (<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/Safety-Information/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm246167.htm>, по состоянию на 16 января 2012 г.).
40. Chi BH et al. Intrapartum tenofovir and emtricitabine reduces low-concentration drug resistance selected by single-dose NVP for perinatal HIV prevention. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 2009, 25(11):1099–1106.

41. Hirt D et al. Population pharmacokinetics of tenofovir in HIV-1-infected pregnant women and their neonates (ANRS 12109). *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2009, 85(2):182–189.
42. Doerholt K et al. Use of neonatal enfuviride (T20) as part of prevention of mother-to-child transmission (PMTCT): a case series. *29th Annual Meeting European Society for Paediatric Infectious Diseases, The Hague, 7–11 June 2011*, p.400.
43. Read JS et al. Late postnatal transmission of HIV-1 in breast-fed children: an individual patient data meta-analysis. *Journal of Infectious Diseases*, 2004, 189(12):2154–2166.
44. Dunn DT et al. Estimates of the risk of HIV-1 transmission through breastfeeding. *Lancet*, 1992, 340:585–588.
45. Nduati R et al. Effect of breastfeeding on mortality among HIV-1 infected women: a randomized trial. *Lancet*, 2001, 357:1651–1655.
46. Coutoudis A et al. Method of feeding and transmission of HIV-1 from mothers to children by 15 months of age: prospective cohort study from Durban, South Africa. *AIDS*, 2001, 15(3):379–387.
47. Fawzy A et al. Early weaning increases diarrhea morbidity and mortality among uninfected children born to HIV-infected mothers in Zambia. *Journal of Infectious Diseases*, 2011, 203(9):1222–1230.
48. Homsy J et al. Breastfeeding, mother-to-child HIV transmission and mortality among infants born to HIV-infected women on highly active antiretroviral therapy in rural Uganda. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2009, 53(1):28–35.
49. Nduati R et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2000, 283(9):1167–1174.
50. Kafulafala G et al. Frequency of gastroenteritis and gastroenteritis-associated mortality with early weaning in HIV-1-uninfected children born to HIV-infected women in Malawi. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2010, 53(1):6–13.
51. Marazzi MC et al. Increased infant human immunodeficiency virus-type one free survival at one year of age in sub-saharan Africa with maternal use of highly active antiretroviral therapy during breastfeeding. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 2009, 28(6):483–487.
52. Kilewo C et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 through breastfeeding by treating mothers with triple antiretroviral therapy in Dar es Salaam, Tanzania: The Mitra Plus Study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2009, 52(3):406–416.
53. Peltier CA et al. Breastfeeding with maternal antiretroviral therapy or formula feeding to prevent HIV postnatal mother-to-child transmission in Rwanda. *AIDS*, 2009, 23(18):2415–2423.
54. Chasela CS et al. Maternal or infant antiretroviral drugs to reduce HIV-1 transmission. *New England Journal of Medicine* 2010, 362(24):2271–2281.
55. Shapiro RL, Hughes MD, Ogwu A et al. Antiretroviral regimens in pregnancy and breast-feeding in Botswana. *New England Journal of Medicine*, 2010, 362(24):2282–2294.
56. *Guidelines on HIV and Infant Feeding 2010: Principles and recommendations for infant feeding in the context of HIV and a summary of evidence*. Geneva, World Health Organization, 2010.
57. Taylor GP et al. British HIV Association and Children’s HIV Association position statement on infant feeding in the UK 2011. *HIV Medicine*, 2011, 12:389–393.
58. Европейский план действий по ВИЧ/СПИДу, 2012–2015 гг. *Резолюция 61-й сессии Европейского регионального комитета ВОЗ, Баку, Азербайджан, 12–15 сентября 2011 г.* ([http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0014/150413/RC61\\_Rodier\\_pres\\_HIV\\_AIDs\\_rus.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0014/150413/RC61_Rodier_pres_HIV_AIDs_rus.pdf), по состоянию на 16 января 2012 г.).
59. Nair P. Pharmacological management of neonatal opioid abstinence syndrome. *CNS Drugs*, 1997, 8(6):448–456.
60. Johnson RE, Jones HE, Fischer G. Use of buprenorphine in pregnancy: patient management and effects on the neonate. *Drug and Alcohol Dependence*, 2003, 70(2 Suppl):S87–S101.
61. Finnegan LP et al. Neonatal abstinence syndrome: assessment and management. *Addictive Diseases*, 1975, 2(1–2):141–158.
62. Osborn DA, Jeffrey H, Cole M. Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 2005, (3):CD002059.
63. Kraft WK et al. Revised dose schema of sublingual buprenorphine in the treatment of the neonatal opioid abstinence syndrome. *Addiction*, 2011, 106(3):574–580.
64. Kraft WK, Gibson E, Dysart K et al. Sublingual buprenorphine for treatment of neonatal abstinence syndrome: a randomized trial. *Pediatrics*, 2008, 122(3):e601–e607.

65. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants. Recommendations for a public health approach (2010 version). Geneva, World Health organization, 2010 (<http://www.who.int/hiv/pub/mtct/antiretroviral2010/en/index.html>, по состоянию на 16 января 2012 г.).
66. Martin F et al. Pregnant women with HIV infection can expect healthy survival. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2006, 43(2):186–192.
67. Melekhin VV et al. Postpartum discontinuation of antiretroviral therapy and risk of maternal AIDS-defining events, non-AIDS-defining events and mortality among a cohort of HIV-1-infected women in the United States. *AIDS Patient Care and STDs*, 2010, 24(5):279–286.
68. Ekouevi K et al. Maternal HIV disease progression after the interruption of triple ARV or short-course ARV prophylaxis to prevent MTCT: MTCT-Plus. *18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 27 February — 2 March 2011*.
69. Blanche S et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet*, 1999, 354:1084–1089.
70. Shaffer N et al. Short-course ZDV for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomized controlled trial. *Lancet*, 1999, 353:773–780.
71. Cooper ER et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2002, 29(5):484–494.
72. Warszawski J et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS*, 2008, 22:289–299.
73. Lallemand M et al. Single-dose perinatal NVP plus standard ZDV to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. *New England Journal of Medicine*, 2004, 351(3):217–228.
74. Clarke JR et al. Rapid development of genotypic resistance to lamivudine when combined with ZDV in pregnancy. *Journal of Medical Virology*, 1999, 59:364–368.
75. Mandelbrot L et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA*, 2001, 285(16):2083–2093.
76. Chappuy H et al. Maternal-foetal transfer and amniotic fluid accumulation of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors in HIV-infected pregnant women. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004, 48(11):4332–4336.
77. Bershoff-Matcha SJ, Mundy LM, Henry JV. Adverse events to nevirapine therapy during pregnancy. 11<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 8–11 February 2004, San Francisco. Abstract no. 939.
78. Phanuphak N, Teeratakulpisarn S, Apornpong T, Phanuphak P. Comparison of hepatic and cutaneous toxicities in pregnant women with baseline CD4 <250 cells/mm<sup>3</sup> versus those with CD4 >250 cells/mm<sup>3</sup> receiving nevirapine (NVP)-containing highly active anti-retroviral therapy (HAART) for the prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) in Thailand. 7th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 14-18 November 2004, Glasgow, UK 2004.
79. Colafigli M et al. Long-term follow-up of NVP-treated patients in a single-centre cohort. *HIV Medicine*, 2009, 10(8):461–469.
80. De Lazzari E et al. Hepatotoxicity of NVP in virologically suppressed patients according to gender and CD4 cell counts. *HIV Medicine*, 2008, 9(4):221–226.
81. Eshleman SH et al. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving NVP to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *AIDS*, 2001, 15(15):1951–1957.
82. Jourdain G et al. Intrapartum exposure to NVP and subsequent maternal responses to NVP-based antiretroviral therapy. *New England Journal of Medicine*, 2004, 351(3):229–240.
83. Lockman S et al. Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of NVP. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356(2):135–147.
84. McIntyre JA et al. Efficacy of short-course AZT plus 3TC to reduce NVP resistance in the prevention of mother-to-child HIV transmission: a randomized clinical trial. *PLoS Medicine*, 2009, 6(10):e1000172.
85. Chi BH et al. Single-dose tenofovir and emtricitabine for reduction of viral resistance to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs in women given intrapartum NVP for perinatal HIV prevention: an open-label randomized trial. *Lancet*, 2007, 370(9600):1698–1705.
86. Mirochnick M et al. Pharmacokinetics of nevirapine in human immunodeficiency virus type-1 infected pregnant women and their neonates. *Journal of Infectious Diseases*, 1998, 178:368–374.

87. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Register International Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2010. 21 (2). 2011. Wilmington, NC, USA, Registry Coordinating Center.
88. Busby A et al. Preventing neural tube defects in Europe: population based study. *BMJ*, 2005, 330(7491):574–575.
89. Ford N et al. Safety of EFV in first trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis of outcomes from observational cohorts. *AIDS*, 2010, 24(10):1461–1470.
90. Kakuda TN, Feys C, Witek J. Safety and pharmacokinetics of etravirine in pregnant HIV-1-infected women. *HIV Medicine*, 2011, 12(4):257–258.
91. Simon A et al. Association of prenatal and postnatal exposure to lopinavir-ritonavir and adrenal dysfunction among uninfected infants of HIV-infected mothers. *JAMA*, 2011, 306(1):70–78.
92. Tuomala RE et al. Improved obstetric outcomes and few maternal toxicities are associated with antiretroviral therapy, including highly active antiretroviral therapy during pregnancy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2005, 38(4):449–473.
93. Watts DH et al. Maternal toxicity and pregnancy complications in human immunodeficiency virus-infected women receiving antiretroviral therapy: PACTG 316. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2004, 190(2):506–516.
94. Hitti J et al. Protease inhibitor-based antiretroviral therapy and glucose tolerance in pregnancy: AIDS Clinical Trials Group A5084. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2007, 196(4):331.
95. Dinsmoor MJ, Forrest ST. Lack of an effect of protease inhibitor use on glucose tolerance during pregnancy. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 2002, 10:187–191.
96. Tang JH et al. Effect of protease inhibitor therapy on glucose intolerance in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, 2006, 107(5):1115–1119.
97. Lorenzi P et al. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, foetal and neonatal effects. *AIDS*, 1998, 12:F241–F247.
98. European Collaborative Study, Swiss Mother and Child HIV Cohort Study. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS*, 2000, 14(18):2913–2930.
99. European Collaborative Study. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe. *AIDS*, 2004, 18(17):2337–2339.
100. Grosch-Woerner I et al. Increased rate of prematurity associated with antenatal antiretroviral therapy in a German/Austrian cohort of HIV-1-infected women. *HIV Medicine*, 2008, 9(1):6–13.
101. Martin F, Taylor GP. Increased rates of preterm delivery are associated with the initiation of highly active antiretroviral therapy during pregnancy: a single centre cohort study. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196(4):558–561.
102. Taylor GP, Douglas M, Smith JH. High preterm delivery rates associated with initiation of HAART during pregnancy. *11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2010, 7–11 November 2010, Glasgow*. Abstract #158.
103. Schulte J et al. Declines in low birth weight and preterm birth among infants who were born to HIV-infected women during an era of increased use of maternal antiretroviral drugs: pediatric spectrum of HIV disease, 1989–2004. *Pediatrics*, 2007, 119(4):e900–e906.
104. Machado ES et al. Pregnancy outcome in women infected with HIV-1 receiving combination antiretroviral therapy before versus after conception. *Sexually Transmitted Infections*, 2009, 85(2):82–87.
105. Cotter AM et al. Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth? *Journal of Infectious Diseases*, 2006, 193(9):1195–1201.
106. Hanlon M et al. Maternal hepatotoxicity with boosted saquinavir as part of combination ART in pregnancy. *14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles, 25–28 Feb 2007*. Abstract no. #753.
107. Acosta EP et al. Pharmacokinetics of saquinavir plus low-dose ritonavir in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004, 48(2):430–436.
108. Van der Lugt J et al. The pharmacokinetics, safety and efficacy of boosted saquinavir tablets in HIV type-1-infected pregnant women. *Antiviral Therapy*, 2009, 14(3):443–450.
109. Wan Y. Update on potential risk of arrhythmia with saquinavir. *Drug Safety Update*, 2010, 4(5):A1.
110. Stek A et al. Reduced lopinavir exposure during pregnancy. *AIDS*, 2006, 20:1931–1939.

111. Lambert J et al. Therapeutic drug monitoring of lopinavir/ritonavir in pregnancy. *HIV Medicine*, 2011, 12(3):166–173.
112. Mirochnick M et al. Lopinavir exposure with an increased dose during pregnancy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2008, 49(5):485–491.
113. Taylor GP et al. Comparison of total and unbound lopinavir (LPV) pharmacokinetics (PK) in HIV-infected pregnant women receiving lopinavir/ritonavir (LPV/r) soft gel capsules or tablets. *18th International AIDS Conference, Vienna, 18–23 July 2010*.
114. Aweeka F et al. Lopinavir protein binding in HIV-1 infected pregnant women. *HIV Medicine*, 2010, 11:232–238.
115. Samuel M Atazanavir in pregnancy: a report of 155 cases. *HIV Medicine*, 2011, 12[Suppl 1].
116. Ripamonti D et al. Atazanavir plus low-dose ritonavir in pregnancy: pharmacokinetics and placental transfer. *AIDS*, 2007, 21(18):2409–2415.
117. Mirochnick M et al. Atazanavir pharmacokinetics with and without tenofovir during pregnancy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2011, January.
118. Cance-Katz EF et al. Interactions between buprenorphine and antiretrovirals. II. The protease inhibitors nelfinavir, lopinavir/ritonavir, and ritonavir. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 43 Suppl 4:S235–S246.
119. Stevens RC Lack of methadone dose alterations or withdrawal symptoms during therapy with lopinavir/ritonavir. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2003, 33(5):650–651.
120. Pinnetti C et al. Rapid HIV-RNA decline following addition of raltegravir and tenofovir to ongoing highly active antiretroviral therapy in a woman presenting with high-level HIV viraemia at week 38 of pregnancy. *Journal of Antimicrobials and Chemotherapy*, 2010, 65(9):2050–2052.
121. Colbers A et al. A comparison of the pharmacokinetics of raltegravir during pregnancy and postpartum. *12th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, 13–15 April 2001, Miami*.
122. *HIV and Infant Feeding: A guide for health care managers and supervisors*. Geneva, World Health Organization, 2003.
123. Finnegan LP. Neonatal abstinence syndrome: assessment and pharmacotherapy. In: Nelson N, editor. *Current therapy in neonatal-perinatal medicine*, 2nd ed. Hamilton, Ontario, BC Decker, 1990.