

ГЕСТАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Василевский И.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

(Опубликовано: журнал «Здравоохранение» HEALTHCARE, 2019.- № 9.- С.45-54)

Резюме

В статье на основании многочисленных литературных данных приводится комплексный анализ проблемы гестационной лекарственной безопасности при антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных беременных женщин. Подчеркивается, что задача антиретровирусной терапии (АРВТ) при беременности состоит в том, чтобы с одной стороны, предотвратить вертикальную передачу ВИЧ от матери ребенку, а с другой – обеспечить оптимальное лечение беременной с минимальным нежелательным действием ЛС на организм матери и еще не родившегося ребенка. Беременность у ВИЧ-инфицированных женщин, несмотря на современные подходы к ведению ее, значительно отличается от беременности у ВИЧ-неинфицированных женщин. Персистенция вируса иммунодефицита человека в организме женщины оказывает значимое влияние как на течение беременности и родов, так и на здоровье ребенка. С позиций клинической фармакологии рассматриваются вопросы оптимального использования современных антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных беременных женщин, следуя принципу максимального соблюдения гестационной безопасности. Представленная информация имеет большое практическое значение для практикующих врачей.

Ключевые слова: клиническая фармакология, ВИЧ-инфицированные беременные женщины, антиретровирусная терапия беременных, гестационная лекарственная безопасность, практикующие врачи.

GESTATIVE SAFETY WITH ANTIRETROVIRAL THERAPY IN HIV-INFECTED PREGNANT WOMEN

Vasilevski I.V.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Summary

The article, based on numerous literature data, provides a comprehensive analysis of the problem of gestational drug safety during antiretroviral therapy in HIV-infected pregnant women. It is emphasized that the goal of antiretroviral therapy (ARVT) during pregnancy is, on the one hand, to prevent vertical transmission of HIV from mother to child, and on the other, to

ensure optimal treatment of the pregnant woman with minimal undesirable effects of the drug on the mother's body and the unborn child. Pregnancy in HIV-infected women, despite modern approaches to managing it, is significantly different from pregnancy in HIV-uninfected women. The persistence of the human immunodeficiency virus in a woman's body has a significant impact on both the course of pregnancy and childbirth and the health of the child. From the standpoint of clinical pharmacology, the issues of optimal use of modern antiretroviral drugs in HIV-infected pregnant women are considered, following the principle of maximum adherence to gestational safety. The information provided is of great practical importance for practitioners.

Key words: clinical pharmacology, HIV-infected pregnant women, antiretroviral therapy (ARVT) for pregnant women, gestational drug safety, medical practitioners.

По данным ВОЗ, за последние десятилетия медикаментозная нагрузка на беременных женщин значительно возросла, что связано как с ухудшением здоровья населения в целом, включая женщин фертильного возраста, так и с повышением среднего возраста материнства. Следствием этого факта является необходимость лекарственного сопровождения предшествующих, а также возникших во время беременности диагностируемых болезней. Сложность проблемы безопасности во время беременности применения лекарственных средств (ЛС) связана с тем, что медикаменты могут воздействовать как на половые клетки, на процессы их формирования и функционирования, так и на сам многоступенчатый процесс беременности, т. е. на оплодотворение, имплантацию, эмбрио- и фетогенез [1,2,3]. Применение лекарственных средств (ЛС) во время беременности остается одним из наиболее сложных и недостаточно изученных вопросов клинической фармакологии и практической медицины [4,5,6,7].

Особые требования к гестационной безопасности при фармакотерапии предъявляют при ВИЧ-инфекции у беременных женщин [8,9,10]. Задача антиретровирусной терапии (АРВТ) при беременности состоит в том, чтобы с одной стороны, предотвратить вертикальную передачу ВИЧ от матери ребенку, а с другой – обеспечить оптимальное лечение беременной с минимальным нежелательным действием ЛС на организм матери и еще не родившегося ребенка [8,11,12]. Целью данного сообщения является анализ современных подходов по обеспечению гестационной безопасности при фармакотерапии ВИЧ-инфекции у беременных женщин.

Прежде всего, следует подчеркнуть тот факт, что беременность у ВИЧ-инфицированных женщин, несмотря на современные подходы к ведению ее, значительно отличается от беременности у ВИЧ-неинфицированных женщин [11]. Персистенция вируса

иммунодефицита человека в организме женщины оказывает весомое влияние как на течение беременности и родов, так и на здоровье ребенка [13,14]. По данным Е.А.Иоанниди с соавт. [15] только у 8% пациенток из группы ВИЧ-инфицированных женщин выявлены нормальные показатели иммунного статуса в течение беременности и после родов, остальные женщины имели иммунодефицит различной степени выраженности. На наш взгляд, именно данное обстоятельство объясняет высокую частоту сопутствующих ВИЧ-инфекции заболеваний у матерей в период беременности (у 86,1% женщин) по сравнению с контрольной группой женщин без ВИЧ-инфекции (10,4%) ($p < 0,001$), на что указывает Трумова Ж.З. [16].

И.О.Маринкин с соавт. [17] по данным Новосибирского городского перинатального центра выявили, что у 203-х ВИЧ-инфицированных женщин течение беременности осложнилось плацентарной недостаточностью в 37,4% случаев, преждевременные роды отмечены у 32% женщин (у не имевших ВИЧ-инфекции этот показатель составил 9,5%, $P < 0,05$), преэклампсия была диагностирована у 14,8% беременных с ВИЧ-инфекцией, синдром задержки роста плода выявлен в 18,2%, аномалии родовой деятельности осложнили течение родового акта у 50 рожениц (28%) (у женщин не имевших ВИЧ-инфекции указанные осложнения отмечены лишь в 9,1% случаев, $P < 0,05$).

Проведенный Д.С.Яценко [18] ретроспективный анализ историй родов 141 ВИЧ-инфицированных пациенток за 3-летний период с 2012 по 2014 гг (основная группа) показал, что наиболее частыми осложнениями беременности в основной группе были гестоз – 23,5 %, хроническая внутриутробная гипоксия плода (ХВГП) – 55 %, анемия беременных – 23,7 %, угроза прерывания беременности (УПБ) – 20 % (в группе сравнения беременных женщин без ВИЧ-инфекции изучаемые показатели соответственно составили – 4%, 5%, 17%, 8%). Группа сравнения включала 30 здоровых женщин (не страдающих ВИЧ инфекцией). В основной группе преждевременными родами закончили беременность в 2012 г – 35%, в 2013г – 24%, в 2014 г – 27% пациенток. В группе сравнения у всех пациенток беременность завершилась срочными родами. Исследование, проведенное в Армении [19] также показало, что частым осложнением беременности у ВИЧ-инфицированных женщин явилось невынашивание, сопровождающееся угрозой прерывания (в 27,3% случаев), преждевременными родами (9,1%), самопроизвольным выкидышем (13,6%), увеличением случаев перинатальной смертности.

У ВИЧ-серопозитивных беременных женщин чаще возникают такие осложнения, как кольпит, плацентарная недостаточность различной степени выраженности, преэклампсия и эклампсия, преждевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности, а в послеродовом периоде – гнойно-септические процессы. В качестве

причины развития преэклампсии и эклампсии выделяют снижение скорости миграции трофобласта, сохранение маточными сосудами такой же структуры, как в отсутствие беременности, вследствие чего быстро развивается явление эндотелиоза [13,15,17]. ВИЧ-инфицированные женщины заслуживают особого внимания не только в плане профилактики вертикальной передачи инфекции, но и в плане угрозы развития недостаточности плацентарного комплекса, преждевременных родов и септических осложнений в послеродовом периоде [20,21].

На современном этапе изучения проблемы вертикальной передачи ВИЧ-инфекции и ее последствий проводится все больше исследований, направленных на углубление имеющихся представлений о состоянии плода и новорожденного, выявление у них значимых морфологических и функциональных изменений [22,23,24]. Хроническая внутриутробная гипоксия плода, чаще выявляемая у ВИЧ-инфицированных беременных, употребляющих наркотические вещества, является наиболее частым патологическим состоянием в антенатальном периоде. Это приводит к задержке внутриутробного развития плода, которое у ВИЧ-серопозитивных беременных отмечается гораздо чаще [13]. Следует отметить тот факт, что даже дети, у которых в дальнейшем не будет подтверждена ВИЧ-инфекция, могут в течение многих лет иметь функциональную несостоятельность иммунной системы в виде неадекватного ответа на инфекции, рецидивирующего характера течения многих заболеваний [18,25].

Обращают на себя пристальное внимание данные С.В.Черкасовой [26] о состоянии плода и новорожденных детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями. В частности, автор выявила, что у детей от ВИЧ-инфицированных матерей в 35 раз чаще наблюдалось перинатальное поражение центральной нервной системы (соответственно 76,7% против 2,1% в контроле, $P < 0,001$), родовой травматизм новорожденных регистрировался в 2 раза чаще (соответственно 2,6% и 1,1% в контроле, $P < 0,05$). Особенно часто в 5 раз выше родовые травмы в виде наличия кефалогематомы наблюдались у новорожденных от ВИЧ-инфицированных матерей с наркотической интоксикацией. Повышенный родовой травматизм новорожденных, как считает цитируемый автор, связан с увеличением частоты стремительных родов у данного контингента женщин и состоянием внутриутробной гипоксии плодов [26].

Согласно международным документам, зарегистрированные показатели частоты передачи ВИЧ от матери ребенку в отсутствие антиретровирусного лечения составляют от 15 до 40 и более процентов [11,27,28]. Передача может происходить внутриутробно, во время родов и родоразрешения, или в послеродовой период через грудное молоко.

Предполагается, что в большинстве случаев передача происходит на последней стадии беременности и во время родов. Факторы, связанные с увеличением риска передачи, включают вирусные факторы, такие, как вирусная нагрузка, генотип и фенотип, разнообразие штаммов и устойчивость вирусов; материнские факторы, включая клиническое и иммунологическое состояние и питание; поведенческие факторы, такие, как употребление наркотиков и сексуальная практика; акушерские факторы, такие, как продолжительность родов после разрыва плодной оболочки, способ родоразрешения и интранатальное кровотечение; а также младенческие факторы, преимущественно связанные с увеличенным риском передачи при грудном вскармливании [21,29,30].

Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку включает в себя следующие этапы [8]:

1. Первичная профилактика ВИЧ-инфекции у женщин репродуктивного возраста.
2. Раннее выявление ВИЧ-инфекции у женщин репродуктивного возраста.
3. Назначение АРВТ ВИЧ-инфицированным женщинам, планирующим беременность.
4. Назначение АРВТ всем ВИЧ-инфицированным беременным.
5. Назначение АРВТ в родах.
6. Назначение АРВТ ребенку.

Среди факторов, увеличивающих риск рождения инфицированного ВИЧ ребенка выделяют следующие [19]:

1. Большое количество вирусов в крови, особенно в последнем триместре беременности и во время родов.
2. Низкий иммунный статус (ниже 200 клеток/мл).
3. Наличие коинфекций (гепатит С, вирус папилломы человека, генитальный герпес), а также инфекций, передаваемых половым путем (сифилис, кандидоз, бактериальный вагиноз).
4. Обострение хронических заболеваний.
5. Затяжные роды с длительным безводным периодом (более 4 часов).
6. Патологические изменения в плаценте.

Антиретровирусные препараты – основные лекарственные средства профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку. Потенциальная токсичность данного лечения – главный фактор, который должен учитывать врач, проводя антиретровирусную терапию во время беременности. Выбор режима АРВТ у беременных женщин предусматривает наличие резистентности вирусного профиля, безопасность и эффектив-

ность ЛС для матери и плода, потенциальную возможность взаимодействия с другими ЛС и фармакокинетические особенности применяемых препаратов при беременности. Е.А.Сокова с соавт. [8] указывают, что АРВП, которые рекомендуются для назначения в общей популяции, в ряде случаев не назначаются беременным женщинам в связи с ограниченностью опыта их применения. Таким образом, у ВИЧ-инфицированных беременных женщин следует назначать только те ЛС, которые испытаны многолетней практикой. В целом, информация о безопасности ЛС во время беременности ограничена [3,5,6].

Анализируя возможные клинико-фармакологические подходы к проведению антиретровирусной терапии у беременных необходимо напомнить о главных особенностях фармакокинетики ЛС у беременных женщин. Академик РАН, профессор Кукес В.Г. с соавт. [31] выделяют главные отличия фармакокинетики ЛС у беременных. Прежде всего – это особенности всасывания ЛС. Во время беременности снижены сократительная и секреторная функции желудка, что приводит к замедлению всасывания плохо растворимых ЛС. В то же время всасываемость других ЛС может быть повышена в результате увеличения времени нахождения в кишечнике за счет снижения его моторики.

Существенные отличия у беременных имеют особенности распределения ЛС. В частности, во время беременности изменения объема циркулирующей крови (ОЦК), количества воды, жира, клубочковой фильтрации, содержания белков в плазме влияют на скорость и эффективность распределения ЛС. Так, увеличение объема внеклеточной жидкости, ОЦК, почечного кровотока и клубочковой фильтрации у беременной, а также поступление ЛС в организм плода и амниотическую жидкость приводят к снижению концентрации некоторых ЛС в плазме крови беременных в сравнении с небеременными. Во время беременности отмечено уменьшение связывания ЛС с белками плазмы (прежде всего с альбумином), что обусловлено снижением их количества. Указанное состояние приводит к тому, что концентрация свободной фракции ЛС может значительно повышаться.

Во время беременности имеет место разнонаправленное изменение многих печеночных ферментов, осуществляющих 1 и 2 фазы метаболизма ЛС. Срок беременности влияет на особенности метаболизма. Например, активность изофермента цитохрома Р-450 3А4 повышена в течение всего срока беременности, в то время как активность изофермента цитохрома Р-450 1А2 снижается, что способствует кумуляции определенных ЛС. У беременных отмечается снижение дезинтоксикационной функции печени, которая играет чрезвычайно важную роль в поддержании гормонального равновесия, необходимого для вынашивания беременности. Результатом этого являются изменение чувствительности организма беременной к ЛС и значительное возрастание опасности возник-

новения синдрома гиперчувствительности [7,32]. Следует помнить о том, что метаболизм ЛС в организме женщины, страдающей поздним гестозом, декомпенсированным пороком сердца, артериальной гипертензией, хроническими заболеваниями печени и почек отличается, порой значительно, от метаболизма ЛС в организме здоровой женщины [5]. Существенные отличия у беременных имеют процессы выведения ЛС. В связи с значительным увеличением скорости клубочковой фильтрации у беременных (70%) и снижения связывания с белками элиминация ЛС возрастает [31,32].

Переход ЛС и его метаболитов из организма беременной к плоду может происходить либо трансплацентарно, либо параплацентарно (через плодные оболочки). Со второй половины беременности распределение ЛС осуществляется в системе «мать – плацента – плод – амниотическая жидкость» в основном трансплацентарным путем. Установлено, что большое значение для трансплацентарного перехода ЛС имеют:

- молекулярная масса лекарственного средства;
- интенсивность маточно-плацентарного кровообращения;
- морфофункциональная зрелость плаценты;
- способность ЛС к ионизации и растворению в липидах;
- степень связывания с белками плазмы.

Известно 5 механизмов трансплацентарного обмена: пассивный перенос, активный транспорт, облегченная диффузия, фагоцитоз и пиноцитоз. Последние два механизма имеют относительное значение в транспорте ЛС в плаценте, а для большинства ЛС характерен активный транспорт. Активный транспорт ЛС через плацентарную мембрану характерен для ЛС, имеющих структурное сходство с эндогенными веществами, и зависит не только от размера молекулы, но также от наличия транспортера. Активные транспортеры ЛС расположены либо на материнской части апикальной мембраны, либо на плодной части базальной мембраны, где они осуществляют транспорт ЛС в синцитиотрофобласт или из него [3,31]. Известно, что среди используемых антиретровирусных препаратов существуют различия в степени транспортировки их через плаценту. Наименьшей способностью транспорта АРВП обладает группа ингибиторов протеаз [12].

С практических позиций заслуживает большого внимания информация о состоянии плаценты. Как известно, плацента является ключевым регулятором созревания плода. Основные функции плаценты заключаются в обеспечении питания, дыхания и метаболизма плода. Экскреторная и эндокринная функция плаценты направлены на поддержание оптимального гомеостаза в системе мать-плод [1,5]. При ВИЧ-инфекции плацентарная функция может быть нарушена [12,17].

Антиретровирусная терапия при беременности имеет ряд специфических особенностей. ВИЧ-инфекцию у женщин все чаще впервые выявляют во время беременности. В таких случаях, а также когда беременная уже знает о наличии у нее ВИЧ-инфекции, при принятии решения о проведении антиретровирусной терапии следует учитывать состояние и матери, и плода. С одной стороны, надо предотвратить прогрессирование ВИЧ-инфекции у беременной и перинатальную передачу ВИЧ, а с другой — избежать неблагоприятного влияния антиретровирусных препаратов на здоровье плода и новорожденного. При этом необходимо тесное сотрудничество между инфекционистом, наблюдавшим женщину до беременности (если таковой был), акушером и самой беременной. В соответствии с рекомендациями по лечению ВИЧ-инфицированных беременных не следует проводить такую терапию, при которой опасность осложнений у матери, плода или новорожденного перевешивает ожидаемый положительный эффект для женщины [10,20,30].

В докладе экспертной комиссии Национального института здоровья США по принципам лечения ВИЧ-инфекции, в разделе о проведении антиретровирусной терапии при беременности (принцип 8) подчеркивается важный практический момент. В частности, при выборе антиретровирусных препаратов врачу нужно помнить о возможной коррекции дозировок из-за физиологических изменений, связанных с беременностью, о возможном влиянии препарата на плод и новорожденного (например, его способности проникать через плацентарный барьер, тератогенных, мутагенных и канцерогенных свойствах, выявленных в доклинической стадии испытаний). До сих пор недостаточно длительных исследований по оценке безопасности применения АРВП во время беременности. Поскольку наиболее уязвим в смысле тератогенного действия лекарственных препаратов 1 триместр беременности (с 1-й по 14-ю, а особенно с 1-й по 8-ю недели), по возможности, как указано в данном документе, антиретровирусную терапию стоит начинать после 14 нед. Однако многие специалисты с этим не согласны и рекомендуют руководствоваться едиными показаниями к началу антиретровирусной терапии во всех случаях ВИЧ-инфекции, в том числе и на любом сроке беременности [30,33].

В настоящее время существуют следующие группы антиретровирусных препаратов (АРВП): 1) нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ); 2) ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ); 3) ингибиторы протеаз (ИП); 4) ингибиторы слияния; 5) ингибиторы интегразы (ИИ); 6) ингибиторы ко-рецепторов (антагонисты CCR5) [34,35]. В таблице 1 представлена информация по категории действия на плод по FDA вышеуказанных групп антиретровирусных лекарственных средств.

Таблица 1.

Категории действия на плод по FDA антиретровирусных лекарственных средств
(Рекомендации EACS 9.0 [27] с добавлением автора)

Антиретровирусные ЛС	Категория действия на плод
Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)	
Didanosine/ddl (Videx)	B
Emtricitabine (Emtriva)	B
Tenofovir (Viread)	B
Tenofovir+ Emtricitabine (Truvada)	B
Abacavir (Ziagen)	C
Lamivudine (Epivir)	C
Stavudine/d4T (Zerit)	C
Zalcitabine (HIVID)	C
Zidovudine (Retrovir)	C
Zidovudine+ Lamivudine (Combivir)	C
Abacavir+ Lamivudine (Kivexa)	C
Zidovudine+ Lamivudine+ Abacavir (Trizivir)	C
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)	
Nevirapine (Viramune)	B
Delavirdine (Rescriptor)	C
Efavirenz (SUSTIVA)	D
Ингибиторы протеаз (ИП)	
Atazanavir (REYATAZ)	B
Nelfinavir (VIRACEPT)	B
Ritonavir (Norvir)	B
Saquinavir (INVIRASE)	B
Tipranavir (Artivus)	C
Amprenavir (Agenerase)	C
Fosamprenavir (Telzir)	C
Indinavir (CRIXIVAN)	C
Lopinavir + Ritonavir (Kaletra)	C
Darunavir (Презиста)	C
Ингибиторы слияния	
Enfuvirtide (Fuzeon)	B
Ингибиторы интегразы (ИИ)	
Долутегравир	B
Ралтегравир	C
Ингибиторы ко-рецепторов (антагонисты CCR5)	
Маравирок (Целзентри)	B

Как видно из представленных данных (таблица1) ни один из антиретровирусных препаратов не удовлетворяет требованиям FDA категории А по безопасности действия на плод. Тем не менее, антиретровирусная терапия является стандартным лечением беременных женщин с ВИЧ, хотя информация о нежелательных эффектах и вреде АРВТ

для плода и новорожденного окончательно не выяснена и, порой, является противоречивой [9,36]. В таблице 2 представлены обобщенные литературные данные о токсических эффектах ряда антиретровирусных препаратов, применяемых в схемах лечения ВИЧ-инфицированных беременных женщин.

Таблица 2

Токсические эффекты ряда антиретровирусных ЛС, применяемых у ВИЧ-инфицированных беременных женщин ([37] с добавлением автора)

Антиретровирусное ЛС	Токсический эффект
Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)	
Zidovudine (Retrovir)	Тошнота, рвота, анорексия, боль в животе, головная боль, сыпь, лихорадка, миалгия, миопатия, парестезии, нейропатия, судороги, бессонница, слабость, астения, анемия, нейтропения, лейкопения, панцитопения (с гипоплазией костного мозга и редко тромбоцитопенией), пигментация ногтей, кожи, слизистой оболочки полости рта, нарушение функции печени
Didanosine/ddl (Videx)	Тошнота, диарея, сухость во рту, аллергические реакции, депигментация сетчатки (чаще у детей), панкреатит, периферическая нейропатия, бессимптомная гиперурикемия, сахарный диабет, острая почечная недостаточность
Lamivudine (EpiVir)	Тошнота, рвота, диарея, боль в животе, кашель, головная боль, бессонница, слабость, лихорадка, сыпь, алоpecia, мышечно-суставные боли. Возможны аллергические реакции, периферическая нейропатия, панкреатит, нейтропения и анемия (в комбинации с зидовудином), тромбоцитопения, повышение активности АЛТ, АСТ и амилазы, лактат-ацидоз, тяжелая гепатомегалия со стеатозом
Stavudine/d4T (Zerit)	Тошнота, рвота, диарея, запор, анорексия, панкреатит, повышение активности печеночных ферментов и амилазы, головная боль, боль в груди, бессонница, астения, мышечно-суставные боли, гриппоподобный синдром, дозозависимая периферическая нейропатия, лимфаденопатия, неоплазия, нейтропения, тромбоцитопения, аллергические реакции
Abacavir (Ziagen)	Тошнота, головная боль, слабость, боль в животе, диарея, потеря аппетита, сыпь. Воз-

	<p>возможны лактат-ацидоз и тяжелая гепатомегалия со стеатозом, панкреатит. Примерно у 5% пациентов развиваются тяжелые аллергические реакции</p>
<p>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)</p>	
Efavirenz (SUSTIVA)	<p>Аллергические реакции (кожная сыпь, синдром Стивенса-Джонсона), тошнота, диарея, головокружение, головная боль, бессонница, повышенная утомляемость, сонливость, снижение концентрации внимания, поражение центральной нервной системы, повышение активности АЛТ, АСТ</p>
Nevirapine (Viramune)	<p>Аллергические реакции (кожная сыпь, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла), гепатит, тошнота, головная боль, сонливость, усталость, лихорадка. Описаны тяжелые поражения печени (с летальным исходом), рабдомиолиз</p>
<p>Ингибиторы протеаз (ИП)</p>	
Saquinavir (INVIRASE)	<p>Тошнота, рвота, диарея (тем более с мягкой гелевой рецептурой), изъязвления слизистой оболочки ротовой полости, головная боль, периферическая нейропатия, парестезии, головокружение, мышечно-суставные боли, астения, лихорадка, зуд, сыпь и другие поражения кожи. Редко: тромбоцитопения и гемолитическая анемия, синдром Стивенса-Джонсона, судороги, повышение активности АЛТ, АСТ, креатинкиназы, панкреатит, нефролитиаз</p>
Ritonavir (Norvir)	<p>Периоральные парестезии, тошнота, диарея, покраснение кожи</p>
Indinavir (CRIVAN)	<p>Тошнота, рвота, диарея, сухость во рту, нарушения вкуса, головная боль, головокружение, бессонница, миалгия, астения, парестезии, алоpecia, нефролитиазис, дизурия, гематурия, протеинурия, кристаллурия, повышение активности печеных ферментов, гипербилирубинемия, гепатит, гемолитическая анемия, нейтропения, повышение уровня глюкозы и триглицеридов в плазме крови</p>
Nelfinavir (VIRACEPT)	<p>Наиболее часто диарея, кроме того: тошнота, боль в животе, метеоризм, кожная сыпь, астения, нейтропения, лимфоцитоз, повышение активности АЛТ, кровотечение, спонтанная подкожная гематома, возможны повышение активности креатинкиназы, развитие гепатита и перераспределение жировых отложений</p>

Amprenavir (Agenerase)	Диспептические явления, головная боль, утомляемость, повышение активности АЛТ, АСТ и уровня триглицеридов в плазме крови, аллергические реакции
Atazanavir (REYATAZ)	Тошнота, желтуха, головная боль, боль в животе, рвота, диарея, бессонница, периферические неврологические симптомы, липодистрофия, сыпь, повышение уровней билирубина, активности амилазы, креатинкиназы, АЛТ, АСТ, нейтропения
Все представители данной группы	Взаимодействие лекарственных средств в системе цитохрома Р450 (особенно ритонавир), спонтанное кровотечение при гемофилии

Суммируя различные токсические проявления АРВП, следует особо выделить:

- а) митохондриальную дисфункцию (лактат-ацидоз, гепатотоксичность, периферическая нейропатия, панкреатит);
- б) метаболические нарушения (липодистрофия, гипергликемия, инсулинорезистентность, гиперлипидемия, остеопения, остеопороз, остеонекроз);
- в) гематологические нарушения (миелосупрессия);
- г) аллергические реакции (крапивница, синдром Стивенса-Джонсона);
- д) гастроинтестинальные нарушения (тошнота, рвота, боли в животе, диарея).

В таблице 3 представлены основные проявления митохондриальной токсичности, вызываемые применением нуклеозидных/нуклеотидных и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Митохондриальная токсичность – это повреждение клеток, в результате которых уменьшается внутриклеточное количество митохондрий. В итоге сокращается количество вырабатываемой энергии, необходимое для жизнедеятельности клеток, что приводит к гибели клеток и соответствующих органов. В норме митохондрии функционируют с помощью фермента гамма-полимеразы, которая очень похожа на фермент обратной транскриптазы ВИЧ. К сожалению, антиретровирусные препараты, используемые для подавления активности фермента обратной транскриптазы ВИЧ, могут также по принципу конкурентного антагонизма подавлять активность гамма-полимеразы и приводить к митохондриальной токсичности [34,38].

Таблица 3

Известные и возможные проявления митохондриальной токсичности при применении нуклеозидных/нуклеотидных и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы [37]

Поражаемый орган	Клинические проявления	Лекарственное
------------------	------------------------	---------------

(система)		средство
Мышцы	Усталость, миалгия, проксимальная слабость	Zidovudine (ZDV)
Сердце	Дилатационная кардиомиопатия	Zidovudine (ZDV)
Нервы	Дистальная боль, онемение, парестезия, сниженные рефлексы / сниженная сила	Zalcitabine (ddC) = Stavudine (d4T) > Didanosine (ddl) > Lamivudine (3TC)
Печень	Гепатомегалия, тошнота, асцит, отек, одышка, энцефалопатия	Все, кроме Lamivudine (3TC) и Abacavir (ABC)
Поджелудочная железа	Боль в животе	Didanosine (ddl) > Lamivudine (3TC) / Zalcitabine (ddC)
Жировая ткань	Периферическая липоатрофия	Stavudine (d4T) > другие

В обстоятельном систематическом обзоре по сравнительной безопасности и эффективности перинатальной антиретровирусной терапии для ВИЧ-инфицированных женщин и их детей [39] авторы не указывают на факт выявления значимого увеличения врожденных пороков развития у новорожденных. Однако, были обнаружены следующие нежелательные эффекты применения женщинами АРВТ. В частности, прием зидовудина совместно с ламивудином и индинавиром был связан с повышенным риском преждевременных родов. Зидовудин, вводимый с невирапином, был связан с повышенным риском мертворождений. Ламивудин, вводимый со ставудином и эфавирензом, был связан с повышенным риском низкой массы тела при рождении детей.

Многие исследователи указывают на то, что ламивудин и зидовудин считаются препаратами первой линии для лечения ВИЧ-инфекции во время беременности. Данные ЛС хорошо проникают через плаценту к плоду, быстро проникают в грудное молоко (индекс молоко/плазма составляет 2,56 для ламивудина и 0,4 для зидовудина). С позиции клинической фармакологии следует отметить как положительным тот факт, что беременность не изменяет в значительной степени фармакокинетические параметры указанных АРВП.

В плане гестационной безопасности следует учитывать ряд важных нежелательных эффектов АРВП. В частности, на фоне приема зидовудина может усиливаться митохондриальная токсичность, которая характерна и для самой ВИЧ-инфекции. Возникновение гипербилирубинемии у новорожденных детей также является потенциально грозным осложнением антиретровирусной терапии. Показано, что использование антиретровирусной терапии увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний посредством множества механизмов, включая ВИЧ-опосредованную иммунную дисфунк-

кцию, стимуляцию процессов воспаления и тромбообразования, повреждения сосудов и изменения липидного профиля [40]. Проведение ВААРВТ увеличивает риск возникновения преэклампсии, развития послеродовых кровотечений, нередко являющихся причиной материнской смертности [41,42,43].

Исследования, представленные на конференции IAS 2017, обосновывают тот факт, что ИИ (ралтегравир и долутегравир) эффективны и безопасны при беременности, а в обновленных Рекомендациях EACS 9.0 2017 года [27] ИИ занимают лидирующие позиции для использования у беременных в составе режимов терапии первой линии в качестве ЛС предпочтительного выбора для быстрого снижения вирусной нагрузки (ВН ВИЧ) и достижения неопределяемой ВН ВИЧ к моменту родов. С позиций клинической фармакологии и гестационной безопасности для плода следует, тем не менее, указать, что ралтегравир (RAL) по FDA относится к С категории действия на плод и только долутегравир (DTG) к категории В. Данное обстоятельство диктует необходимость более предпочтительного использования на практике из группы АРВП – ингибиторов интегразы – лекарственного средства - долутегравир.

Введение в клиническую практику высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРВТ) позволило в существенной степени модифицировать естественное течение ВИЧ-инфекции у беременных женщин. ВИЧ-инфицированным беременным женщинам рекомендуется комбинация схем, по крайней мере, из трех АРВП [35]. Согласно применяемым схемам лечения на практике чаще всего используются препараты с различными механизмами противовирусной активности. Эти схемы включают два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ) ВИЧ в сочетании с одним нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) или ингибитором протеазы (ИП) вируса. Сочетание нескольких АРВП позволяет уменьшить возможность формирования генетической изменчивости и лекарственной устойчивости ВИЧ к проводимой терапии [29,44,45]. В настоящее время основные требования, предъявляемые к антиретровирусным препаратам, это: приемлемая стоимость, хорошая переносимость и удобство приема, хорошая долгосрочная переносимость и высокий барьер к резистентности [46,47,48]. В плане гестационной безопасности следует тщательно учитывать возможные нежелательные эффекты АРВП как при воздействии на организм беременной, так и на развивающийся плод, а также при взаимодействии с другими ЛС, назначенными беременным по сопутствующим показаниям (подробно представлены в Рекомендациях EACS 9.0, 2017) [27].

Ведущие специалисты по данному вопросу подчеркивают, что проблема перинатальной ВИЧ-инфекции имеет свои особенности. До настоящего времени

полностью не раскрыты закономерности вирусной персистенции в тканях эмбриона и плода, не изучены особенности специфической и неспецифической резистентности, а также тератогенез, последствия вирусной инфекции. Крайне необходимы дальнейшие исследования по оценке генетического фона и других факторов, которые провоцируют, инициируют и поддерживают вирусную инфекцию у матери, эмбриона и новорожденного [49,50].

Заключая вышесказанное, с целью широкого информирования практических врачей считаем целесообразным в таблице 4 представить вариант рекомендаций по лечению ВИЧ-инфицированных беременных женщин в соответствии с обновленным в 2017 году документом EACS (European AIDS Clinical Society), версия 9.0 [27].

Таблица 4

Лечение ВИЧ-инфицированных беременных женщин (Рекомендации EACS 9.0, 2017г.)

<u>Цель лечения беременных женщин:</u> полная супрессия вирусной нагрузки (ВН) ВИЧ не позднее, чем к началу последнего триместра беременности и, особенно, к моменту родов. В некоторых случаях риск передачи составляет от 0 до < 0,5%.	
<u>Тестирование на резистентность:</u> так же, как для небеременных, т.е. перед началом АРТ и в случае вирусологической неудачи	
Критерии начала АРТ у беременных женщин	Объем и характер проводимой антиретровирусной терапии (АРТ)
1. Женщины, которые во время АРТ собираются забеременеть	1. Продолжать АРТ, если схема лечения не имеет противопоказаний для применения во время беременности: ddl (диданозин) + d4Т (ставудин), тройные комбинации НИОТ
2. Женщины, забеременевшие во время приема АРТ	2. Продолжать АРТ, если схема лечения не имеет противопоказаний для применения во время беременности: ddl (диданозин) + d4Т (ставудин), тройные комбинации НИОТ
3. Женщины, забеременевшие, и которые все еще не принимают АРТ	3. Настоятельно рекомендуется начинать АРТ как можно раньше и не позднее начала 2-го триместра беременности
4. Женщины, которые начинают наблюдаться в конце второго или в третьем триместре	4. Начать АРТ незамедлительно, и, в случае высокой ВН, рассмотреть возможность добавления ингибиторов интегразы (ИИ) в качестве препарата предпочтительного выбора для быстрого снижения ВН и достижения неопределяемой ВН ВИЧ к моменту родов
5. Женщины, у которых можно определить ВН ВИЧ в третьем триместре беременности	5. Провести тест на резистентность и рассмотреть вопрос о смене схемы или о добавлении ИИ (если его нет в схеме) для быстрого снижения ВН
	Такие же, как для небеременных
	Если в схему входит RAL (ралтегравир), EVG/c (элвигтегравир), DTG (долутегравир), RPV (рилпивирин) или DRV/r (дарунавир): можно продолжать
	Из ИП/р (ингибитор протеазы, фармакологически бустированный ритонавиром) предпочтительным

Схемы АРТ во время беременности	препаратом является АТV/r (атазанавир)
	EFV (эфавиренз) является подходящей альтернативой для беременных женщин, которым необходимо начать лечение. Возможно продолжение использования EFV (эфавиренза), если применение было начато до беременности
	NVP (невирапин) не назначается, если он не входил в схему ранее, но если лечение этим препаратом было начато перед беременностью, то его можно продолжать
	Ограниченное количество данных по использованию ТАФ (тенофовир) и СОВІ (кобицистат) у беременных: не назначать в схемах начала терапии
Препараты, противопоказанные во время беременности	ddl (диданозин) + d4Т (ставудин), тройные комбинации НИОТ
Внутривенное введение зидовудина в родах	Только если ВН ВИЧ >50 копий/мл на 34-36 неделе гестации
Однократная доза NVP (невирапина) в родах	Не рекомендуется
Кесарево сечение	Только если ВН ВИЧ >50 копий/мл на 34-36 неделе гестации
Грудное вскармливание	Грудное вскармливание не рекомендовано. В случае, если женщина настаивает на грудном вскармливании, рекомендовано усиленное наблюдение за клиническими и вирусологическими показателями как матери, так и младенца

С учетом результатов продолжаемых исследований о влиянии ВААРВТ на акушерские условия, необходимой стратегией является усиление эпиднадзора за побочными явлениями, связанными с использованием ВААРВТ у данных женщин, мониторинг уровня РНК ВИЧ и числа лимфоцитов CD4+ у них, а также выявление патологических отклонений у плодов и новорожденных при фармакотерапии ВИЧ-инфицированных беременных женщин, максимальное соблюдение принципов гестационной безопасности [51,52,53,54,55].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Островская А.В., Шер С.А. Проблемы лекарственной безопасности плода. Педиатрическая фармакология. 2010;1: 25–28. [Ostrovskaja A.V., Sher S.A. Problemy lekarstvennoj bezopasnosti ploda. Pediatricheskaja farmakologija. 2010;1: 25–28. (in Russian)]
2. Василевский И.В. Клиническая фармакология и педиатрическая практика. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2014; 6: 5–23. [Vasilevski I.V. Klinicheskaja farmakologija i pediatricheskaja praktika. Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaja praktika i zdorov'e. 2014; 6: 5–23. (in Russian)]

3. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Беременность и лекарства. Безопасность лекарств и фармаконадзор. 2009; 2: 3–22. [Astahova A.V., Lepahin V.K. Beremennost' i lekarstva. Bezopasnost' lekarstv i farmakonadzor. 2009; 2: 3–22. (in Russian)]
4. Решетько О.В., Луцевич К.А., Санина И.И. Фармакологическая безопасность при беременности: систематический обзор применения потенциально тератогенных лекарственных средств. Педиатрическая фармакология. 2017; 2: 127–141. [Reshet'ko O.V., Lucevich K.A., Sanina I.I. Farmakologicheskaja bezopasnost' pri beremennosti: sistematicheskij obzor primenenija potencial'no teratogennyh lekarstvennyh sredstv. Pediatricheskaja farmakologija. 2017; 2: 127–141. (in Russian)]
5. Островская А.В., Шер С.А. Особенности фармакокинетики лекарственных препаратов при беременности. Педиатрическая фармакология. 2010; 5: 44–47. [Ostrovskaja A.V., Sher S.A. Osobennosti farmakokinetiki lekarstvennyh preparatov pri beremennosti. Pediatricheskaja farmakologija. 2010; 5: 44–47. (in Russian)]
6. Цогоева Л.М. Клиническая фармакотерапия беременных (избранные вопросы). Новости медицины и фармации. Справочник специалиста. 2009; 1-2: 267–268. [Cogoeva L.M. Klinicheskaja farmakoterapija beremennyh (izbrannye voprosy). Novosti mediciny i farmacii. Spravochnik specialista. 2009; 1-2: 267–268. (in Russian)]
7. Василевский И.В. Применение антиаллергических лекарственных средств во время беременности: фокус на гестационную безопасность. [Электронный ресурс].- Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=80471>. Дата доступа: 20.10.2018. [Vasilevski I.V. Primenenie antiallergicheskikh lekarstvennyh sredstv vo vremja beremennosti: fokus na gestacionnuju bezopasnost'. [Jelektronnyj resurs].- Rezhim dostupa: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=80471>. Data dostupa: 20.10.2018. (in Russian)]
8. Сокова Е.А., Мазеркина И.А., Демидова О.А., Александрова Т.В. Особенности клинической фармакологии лекарственных средств, применяемых для фармако-терапии ВИЧ-инфекции во время беременности. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2017; 7(3):150-154. [Sokova E.A., Mazerkina I.A., Demidova O.A., Aleksandrova T.V. Osobennosti klinicheskoy farmakologii lekarstvennyh sredstv, primenjaemyh dlja farmakoterapii VICH-infekcii vo vremja beremennosti. Vedomosti Nauchnogo centra jekspertizy sredstv medicinskogo primenenija. 2017; 7(3):150-154. (in Russian)]
9. Taylor G.P., Low-Beer N. Antiretroviral therapy in pregnancy: a focus on safety. Drug Saf. 2001; 24: 683-702.
10. Minkoff H., Augenbraun M. Antiretroviral therapy for pregnant women. Am J Obstet Gynecol. 1997;176: 478—489.

11. ВИЧ при беременности – обзор. ЮНЭЙДС/ВОЗ. 1999; 68 с. [VICH pri beremennosti – obzor. JuNJeJDS/VOZ. 1999; 68 s. (in Russian)]
12. Gulati A., Gerk P.M. Role of placental ATP-binding cassette (ABC) transporters in antiretroviral therapy during pregnancy. *J of Pharmaceutical Sciences*. 2009; 98(7): 2317-2335.
13. Алехина А.Г., Блесманович А.Е., Петров Ю.А. Беременность, роды, состояние плода и новорожденного у матерей с ВИЧ-инфекцией. *Современные проблемы науки и образования*. 2018; 3: Раздел Медицинские науки. [Alehina A.G., Blesmanovich A.E., Petrov Ju.A. Beremennost', rody, sostojanie ploda i novorozhdennogo u materej s VICH-infekciej. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2018; 3: Razdel Medicinskie nauki. (in Russian)]
14. Williams P.L., Crain M.J., Yildirim C., Hazra R. Congenital anomalies and in utero antiretroviral exposure in human immunodeficiency virus-exposed uninfected infants. *JAMA Pediatr*. 2015;169: 48-55.
15. Иоанниди Е.А., Морозова Н.А. Особенности клинического течения ВИЧ-инфекции у беременных. *Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН*. 2006; 1: 6-7. [Ioannidi E.A., Morozova N.A. Osobennosti klinicheskogo techenija VICH-infekcii u beremennyh. *Bjulleten' Volgogradskogo nauchnogo centra RAMN*. 2006; 1: 6-7. (in Russian)]
16. Трумова Ж.З. Клиническая характеристика детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных женщин. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2010; 2: 128-131. [Trumova Zh.Z. Klinicheskaja harakteristika detej, rozhdennyh ot VICH-inficirovannyh zhenshhin. *Vestnik Kazahskogo nacional'nogo medicinskogo universiteta*. 2010; 2: 128-131. (in Russian)]
17. Маринкин И.О., Поздняков И.М., Лузан О.Д. с соавт. Особенности течения беременности и родов у ВИЧ-серопозитивных женщин. *Медицина и образование Сибири*. 2015; 3: 71-78. [Marinkin I.O., Pozdnjakov I.M., Luzan O.D. s soavt. Osobennosti techenija beremennosti i rodov u VICH-seropozitivnyh zhenshhin. *Medicina i obrazovanie Sibiri*. 2015; 3: 71-78. (in Russian)]
18. Яценко Д.С. Течение беременности, родов и состояние новорожденных у женщин, инфицированных ВИЧ инфекцией. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2015; 5(5): 448. [Jascenko D.S. Tечenie beremennosti, rodov i sostojanie novorozhdennyh u zhen-shhin, inficirovannyh VICH infekciej. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2015; 5(5): 448. (in Russian)]
19. Джонсон Д. Особенности беременности при ВИЧ-инфекции. *Медицинская наука Армении. НАН РА*. 2012; 1: 116-124. [Dzhonson D. Osobennosti beremennosti pri VICH-infekcii. *Medicinskaja nauka Armenii. NAN RA*. 2012; 1: 116-124. (in Russian)]
20. Рекомендации Министерства здравоохранения и социального обеспечения США (DHHS) по использованию антиретровирусных средств во время беременности (по редакции от 26 октября 2016 года). [Электронный ресурс].- Режим доступа: <https://arvt.ru/treatment/pregnancy/DHHS-pregnancy-2012.html> [Rekomendacii Ministerstva zdravoohranenija i social'nogo obespechenija SShA (DHHS) po ispol'zovaniju

antiretrovirusnyh sredstv vo vremja beremennosti (po redakcii ot 26 oktjabrja 2016 goda). [Jelektronnyj resurs].- Rezhim dostupa: <https://arvt.ru/treatment/pregnancy/DHHS-pregnancy-2012.html> (in Russian)]

21. Sebitloane H.M., Moodley D. The impact of highly active antiretroviral therapy on obstetric conditions: A review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017; 210:126-131.
22. El Beitune P., Duarte G. Antiretroviral agents during pregnancy: consequences on hematologic parameters in HIV-exposed, uninfected newborn infant. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;128:59-63.
23. Mamatha M.L., Merchant R.H. Principles of Perinatal and Pediatric HIV. *AIDS.* 2011; Medical. 626 p.
24. Prieto L.M., González-Tomé M.I., Muñoz E., Fernández-Ibieta M. Birth defects in a cohort of infants born to HIV-infected women in Spain, 2000-2009. *BMC Infect Dis.* 2014; 14: 700.
25. Богдельников И.В. ВИЧ-экспонированные незараженные дети. *Международный неврологический журнал.* 2014; 7:107-112. [Bogadel'nikov I.V. VICH-jeksponirovannye nezarazhennye deti. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal.* 2014; 7:107-112. (in Russian)]
26. Черкасова С.В. Состояние плода и новорожденных детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями. *Практическая медицина.* 2005; 5: 24-25. [Cherkasova S.V. Sostojanie ploda i novorozhdennyh detej, rozhdennyh VICH-inficirovannymi materjami. *Prakticheskaja medicina.* 2005; 5: 24-25. (in Russian)]
27. EACS (European AIDS Clinical Society). Октябрь 2017. Рекомендации. Версия 9.0. Русский язык. 103 с. [EACS (European AIDS Clinical Society). Oktjabr' 2017. Rekomendacii. Versija 9.0. Russkij jazyk. 103 s. (in Russian)]
28. ВОЗ: Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Обновленный перевод. 2014. Женева. 314 с. [VOZ: Svodnoe rukovodstvo po ispol'zovaniju antiretrovirusnyh preparatov dlja lechenija i profilaktiki VICH-infekcii. Obnovlennyj perevod. 2014. Zheneva. 314 s. (in Russian)]
29. Бобкова М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ. М.: Человек. 2014. 288 с. [Bobkova M.R. Lekarstvennaja ustojchivost' VICH. M.: Chelovek. 2014. 288 s. (in Russian)]
30. Report of the NIH Panel To Define Principles of Therapy of HIV Infection. *Ann Intern Med.* 1998;128:1057—1078.
31. Кукес В. Г. Особенности клинической фармакологии у беременных, кормящих матерей, новорожденных и пожилых. В кн.: *Клиническая фармакология.* Москва. 2008: 190–209. [Kukes V. G. Osobennosti klinicheskoy farmakologii u beremennyh, kormjashhih materej, novorozhdennyh i pozhilyh. V kn.: *Klinicheskaja farmakologija.* Moskva. 2008: 190–209. (in Russian)]
32. *Клиническая фармакология: учебное пособие.* М.К.Кевра и др., под ред. проф. Кевры М.К. Минск: Вышэйшая школа, 2015. 574 с. [Klinicheskaja farmakologija: uchebnoe

posobie. M.K.Kevra i dr., pod red. prof. Kevry M.K. Minsk: Vyshhejskaja shkola, 2015. 574 s. (in Russian)]

33. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Downloaded from <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 4/29/2019
 34. Кравченко А.В., Рафальский В.В. Антитретровирусные препараты. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2003; 5(4): 360-379. [Kravchenko A.V., Rafal'skij V.V. Antiretrovirusnye preparaty. Klin. mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2003; 5(4): 360-379. (in Russian)]
 35. ВИЧ–инфекция и СПИД: национальное руководство. Покровский В.В. (редактор). М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013. 608 с. [VICH–infekcija i SPID: nacional'noe rukovodstvo. Pokrovskij V.V. (redaktor). M.: GJeOTAR-Media. 2013. 608 s. (in Russian)]
 36. Delicio A.M., Lajos G.J., Amaral E. et al. Adverse effects in children exposed to maternal HIV and antiretroviral therapy during pregnancy in Brazil: a cohort study. *Reprod Health*. 2018; 15: 76.
-
37. Carr A., Cooper D.A. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet*. 2000; 356: 1423–1430.
 38. Morén C., Noguera-Julián A., Garrabou G. et al. Mitochondrial disturbances in HIV pregnancies. *AIDS*. 2015; 29: 5-12.
 39. Veroniki A.A., Antony J., Straus S.E. et al. Comparative safety and effectiveness of perinatal antiretroviral therapies for HIV-infected women and their children: Systematic review and network meta-analysis including different study designs. *PLoS One*. 2018; 13: e0198447.
 40. Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Подымова А.С. с соавт. Контроль за нежелательными реакциями при проведении антитретровирусной терапии ВИЧ/СПИД при применении взаимозаменяемых лекарственных препаратов. Безопасность и риск фармакотерапии. 2017; 5: 126-132. [Zhuravleva M.V., Prokof'ev A.B., Podymova A.S. s soavt. Kontrol' za nezhelatel'nymi reakcijami pri provedenii antiretrovirusnoj terapii VICH/SPID pri primenenii vzaimozamenjaemyh lekarstvennyh preparatov. Bezopasnost' i risk farmakoterapii. 2017; 5: 126-132. (in Russian)]
 41. British HIV Association. BHIVA guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum. 2018.
 42. Phoswa W.N., Naicker T., Ramsuran V., Moodley J. Pre-eclampsia: the role of highly active antiretroviral therapy and immune markers. *Inflamm Res*. 2019; 68: 47-57.
 43. Chetty T., Thorne C., Coutsoodis A. Preterm delivery and small-for-gestation outcomes in HIV-infected pregnant women on antiretroviral therapy in rural South Africa: Results from a cohort study, 2010-2015. *PLoS One*. 2018; 13: e0192805.

44. Воронин Е.Е., Афонина Л.Ю., Латышева И.Б. с соавт. ВИЧ-инфекция у детей. Клинические рекомендации. М. 2017. 34 с. [Voronin E.E., Afonina L.Ju., Latysheva I.B. s soavt. VICH-infekcija u detej. Klinicheskie rekomendacii. M. 2017. 34 s. (in Russian)]
45. Бартлетт Д., Галлант Д., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. М.: Р.Валент. 2012. 528 с. [Bartlett D., Gallant D., Fam P. Klinicheskie aspekty VICH-infekcii. M.: R.Valent. 2012. 528 s. (in Russian)]
46. Еременко Н.Н., Губенко А.И., Зебрев А.И., Лысикова И.В. Современные подходы в лечении ВИЧ-инфицированных больных. Ведомости НЦЭСМП. Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал. 2014; 2: 40-45. [Eremenko N.N., Gubenko A.I., Zebrev A.I., Lysikova I.V. Sovremennye podhody v lechenii VICH-inficirovannyh bol'nyh. Vedomosti NCJeSMP. Ezhekvartal'nyj recenziruemyj nauchno-prakticheskij zhurnal. 2014; 2: 40-45. (in Russian)]
47. Кевра М.К., Сиденко В.М. ВИЧ-инфекция и антиретровирусные средства. Часть 1. Здравоохранение. 2018; 7: 32-42. [Kevra M.K., Sidenko V.M. VICH-infekcija i antiretrovirusnye sredstva. Chast' 1. Zdravoohranenie. 2018; 7: 32-42. (in Russian)]
48. Кевра М.К., Сиденко В.М. ВИЧ-инфекция и антиретровирусные средства. Часть 2. Здравоохранение. 2018; 8: 18-29. [Kevra M.K., Sidenko V.M. VICH-infekcija i antiretrovirusnye sredstva. Chast' 2. Zdravoohranenie. 2018; 8: 18-29. (in Russian)]
49. Сухих Г.Т., Баранов И.И. Репродуктивное здоровье и ВИЧ-инфекция. 2009. 208 с. [Suhih G.T., Baranov I.I. Reproduktivnoe zdorov'e i VICH-infekcija. 2009. 208 s. (in Russian)]
50. Макаров И.О., Шеманаева Т.В. Современный взгляд на ведение беременности на фоне ВИЧ-инфекции. Акушерство. Гинекология. Репродукция. 2012; 6(2): 31-34. [Makarov I.O., Shemanaeva T.V. Sovremennyj vzgljad na vedenie beremennosti na fone VICH-infekcii. Akusherstvo. Ginekologija. Reprodukcija. 2012; 6(2): 31-34. (in Russian)]
51. Williams P.L., Huo Y., Rutstein R., Hazra R. Trends in Neonatal Prophylaxis and Predictors of Combination Antiretroviral Prophylaxis in US Infants from 1990 to 2015. AIDS Patient Care STDS. 2018; 32: 48–57.
52. Management of HIV Infection during Pregnancy in the United States, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4967680/> Rimawi B.N. 2016.
53. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с ВИЧ-инфекцией». «Утверждено», Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь 01.06.2017. № 41. [Klinicheskij protokol «Diagnostika i lechenie pacientov s VICH-infekciej». «Utverzhdeno», Postanovlenie Ministerstva zdravoohranenija Respubliki Belarus' 01.06.2017. № 41. (in Russian)]

54. Василевский И.В. Гестационная безопасность при фармакотерапии ВИЧ-инфекции у беременных женщин: позиция клинического фармаколога / Международная науч. прак. конференция «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции», Санкт-Петербург. Материалы. 2019. С. [Vasilevski I.V. Gestacionnaja bezopasnost' pri farmakoterapii VICH-infekcii u beremennyh zhenshhin: pozicija klinicheskogo farmakologa / Mezhdunarodnaja nauch.prak. konferencija «Aktual'nye voprosy VICH-infekcii», Sankt-Peterburg. Materialy. 2019. S. (in Russian)]
55. Bailey H., Zash R., Rasi V., Thorne C. HIV treatment in pregnancy. *Lancet HIV*. 2018; 5(8): e457-e467.

REFERENCES

1. Ostrovskaja A.V., Sher S.A. Problemy lekarstvennoj bezopasnosti ploda. *Pediatricheskaja farmakologija*. 2010;1: 25–28. (in Russian)
2. Vasilevski I.V. Klinicheskaja farmakologija i pediatricheskaja praktika. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaja praktika i zdorov'e*. 2014; 6: 5–23. (in Russian)
3. Astahova A.V., Lepahin V.K. Beremennost' i lekarstva. Bezopasnost' lekarstv i farmakonadzor. 2009; 2: 3–22. (in Russian)
4. Reshet'ko O.V., Lucevich K.A., Sanina I.I. Farmakologicheskaja bezopasnost' pri beremennosti: sistematicheskij obzor primenenija potencial'no teratogennyh lekarstvennyh sredstv. *Pediatricheskaja farmakologija*. 2017; 2: 127–141. (in Russian)
5. Ostrovskaja A.V., Sher S.A. Osobennosti farmakokinetiki lekarstvennyh preparatov pri beremennosti. *Pediatricheskaja farmakologija*. 2010; 5: 44–47. (in Russian)
6. Cogojeva L.M. Klinicheskaja farmakoterapija beremennyh (izbrannye voprosy). *Novosti mediciny i farmacii. Spravochnik specialista*. 2009; 1-2: 267– 268. (in Russian)
7. Vasilevski I.V. Primenenie antiallergicheskikh lekarstvennyh sredstv vo vremja beremennosti: fokus na gestacionnuju bezopasnost'. [Elektronnyj resurs].- Rezhim dostupa: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=80471>. Data dostupa: 20.10.2018. (in Russian)
8. Sokova E.A., Mazerkina I.A., Demidova O.A., Aleksandrova T.V. Osobennosti klinicheskij farmakologii lekarstvennyh sredstv, primenjaemyh dlja farmakoterapii VICH-infekcii vo vremja beremennosti. *Vedomosti Nauchnogo centra jekspertizy sredstv medicinskogo primenenija*. 2017; 7(3):150-154. (in Russian)
9. Taylor G.P., Low-Beer N. Antiretroviral therapy in pregnancy: a focus on safety. *Drug Saf.* 2001; 24: 683-702.

10. Minkoff H., Augenbraun M. Antiretroviral therapy for pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176: 478—489.
11. VICH pri beremennosti – obzor. *JuNJeJDS/VOZ.* 1999; 68 s. (in Russian)
12. Gulati A., Gerk P.M. Role of placental ATP-binding cassette (ABC) transporters in antiretroviral therapy during pregnancy. *J of Pharmaceutical Sciences.* 2009; 98(7): 2317-2335.
13. Alehina A.G., Blesmanovich A.E., Petrov Ju.A. Beremennost', rody, sostojanie ploda i novorozhdennogo u materej s VICH-infekciej. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2018; 3: Razdel Medicinskie nauki. (in Russian)
14. Williams P.L., Crain M.J., Yildirim C., Hazra R. Congenital anomalies and in utero antiretroviral exposure in human immunodeficiency virus-exposed uninfected infants. *JAMA Pediatr.* 2015;169: 48-55.
15. Ioannidi E.A., Morozova N.A. Osobennosti klinicheskogo techenija VICH-infekcii u beremennyh. *Bjulleten' Volgogradskogo nauchnogo centra RAMN.* 2006; 1: 6-7. (in Russian)
16. Trumova Zh.Z. Klinicheskaja harakteristika detej, rozhdennyh ot VICH-inficirovannyh zhenshhin. *Vestnik Kazahskogo nacional'nogo medicinskogo universiteta.* 2010; 2: 128-131. (in Russian)
17. Marinkin I.O., Pozdnjakov I.M., Luzan O.D. s soavt. Osobennosti techenija beremennosti i rodov u VICH-seropozitivnyh zhenshhin. *Medicina i obrazovanie Sibiri.* 2015; 3: 71-78. (in Russian)
18. Jacenko D.S. Techenie beremennosti, rodov i sostojanie novorozhdennyh u zhenshhin, inficirovannyh VICH infekciej. *Bulletin of Medical Internet Conferences.* 2015; 5(5): 448. (in Russian)
19. Dzhonson D. Osobennosti beremennosti pri VICH-infekcii. *Medicinskaja nauka Armenii. NAN RA.* 2012; 1: 116-124. (in Russian)
20. Rekomendacii Ministerstva zdavoohranenija i social'nogo obespechenija SShA (DHHS) po ispol'zovaniju antiretrovirusnyh sredstv vo vremja beremennosti (po redakcii ot 26 oktjabrja 2016 goda). [Jelektronnyj resurs].- Rezhim dostupa: <https://arvt.ru/treatment/pregnancy/DHHS-pregnancy-2012.html>. (in Russian)
21. Sebitloane H.M., Moodley D. The impact of highly active antiretroviral therapy on obstetric conditions: A review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017; 210:126-131.
22. El Beitune P., Duarte G. Antiretroviral agents during pregnancy: consequences on hematologic parameters in HIV-exposed, uninfected newborn infant. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;128:59-63.
23. Mamatha M.L., Merchant R.H. *Principles of Perinatal and Pediatric HIV. AIDS.* 2011; Medical. 626 p.
24. Prieto L.M., González-Tomé M.I., Muñoz E., Fernández-Ibieta M. Birth defects in a cohort of infants born to HIV-infected women in Spain, 2000-2009. *BMC Infect Dis.* 2014; 14: 700.
25. Bogadel'nikov I.V. VICH-jeksponirovannye nezarazhennye deti. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal.* 2014; 7:107-112. (in Russian)

26. Cherkasova S.V. Sostojanie ploda i novorozhdennyh detej, rozhdennyh VICH-inficirovannymi materjami. *Prakticheskaja medicina*. 2005; 5: 24-25. (in Russian)
 27. EACS (European AIDS Clinical Society). Oktjabr' 2017. Rekomendacii. Versija 9.0. Russkij jazyk. 103 s. (in Russian)
 28. VOZ: Svodnoe rukovodstvo po ispol'zovaniju antiretrovirusnyh preparatov dlja lechenija i profilaktiki VICH-infekcii. Obnovlennyj perevod. 2014. Zheneva. 314 s.
 29. Bobkova M.R. Lekarstvennaja ustojchivost' VICH. M.: Chelovek. 2014. 288 s. (in Russian)
 30. Report of the NIH Panel To Define Principles of Therapy of HIV Infection. *Ann Intern Med*. 1998;128:1057—1078.
 31. Kukes V. G. Osobennosti klinicheskoy farmakologii u beremennyh, kormjashhih materej, novorozhdennyh i pozhilyh. V kn.: *Klinicheskaja farmakologija*. Moskva. 2008: 190–209. (in Russian)
 32. *Klinicheskaja farmakologija: uchebnoe posobie*. M.K.Kevra i dr., pod red. prof. Kevry M.K. Minsk: Vyshjeshaja shkola, 2015. 574 s. (in Russian)
 33. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Downloaded from <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 4/29/2019
 34. Kravchenko A.V., Rafal'skij V.V. Antiretrovirusnye preparaty. *Klin. mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2003; 5(4): 360-379. (in Russian)
 35. VICH–infekcija i SPID: nacional'noe rukovodstvo. Pokrovskij V.V. (redaktor). M.: GJeOTAR-Media. 2013. 608 s. (in Russian)
 36. Delicio A.M., Lajos G.J., Amaral E. et al. Adverse effects in children exposed to maternal HIV and antiretroviral therapy during pregnancy in Brazil: a cohort study. *Reprod Health*. 2018; 15: 76.
-
37. Carr A., Cooper D.A. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet*. 2000; 356: 1423–1430.
 38. Morén C., Noguera-Julián A., Garrabou G. et al. Mitochondrial disturbances in HIV pregnancies. *AIDS*. 2015; 29: 5-12.
 39. Veroniki A.A., Antony J., Straus S.E. et al. Comparative safety and effectiveness of perinatal antiretroviral therapies for HIV-infected women and their children: Systematic review and network meta-analysis including different study designs. *PLoS One*. 2018; 13: e0198447.
 40. Zhuravleva M.V., Prokof'ev A.B., Podymova A.S. s soavt. Kontrol' za nezhelatel'nymi reakcijami pri provedenii antiretrovirusnoj terapii VICH/SPID pri primenenii vzaimoza-

- menjaemyh lekarstvennyh preparatov. Bezopasnost' i risk farmakoterapii. 2017; 5: 126-132. (in Russian)
41. British HIV Association. BHIVA guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum. 2018.
 42. Phoswa W.N., Naicker T., Ramsuran V., Moodley J. Pre-eclampsia: the role of highly active antiretroviral therapy and immune markers. *Inflamm Res.* 2019; 68: 47-57.
 43. Chetty T., Thorne C., Coutsoodis A. Preterm delivery and small-for-gestation outcomes in HIV-infected pregnant women on antiretroviral therapy in rural South Africa: Results from a cohort study, 2010-2015. *PLoS One.* 2018; 13: e0192805.
 44. Voronin E.E., Afonina L.Ju., Latysheva I.B. s soavt. VICH-infekcija u detej. Klinicheskie rekomendacii. M. 2017. 34 s. (in Russian)
 45. Bartlett D., Gallant D., Fam P. Klinicheskie aspekty VICH-infekcii. M.: R.Valent. 2012. 528 s.
 46. Eremenko N.N., Gubenko A.I., Zebrev A.I., Lysikova I.V. Sovremennye podhody v lechenii VICH-inficirovannyh bol'nyh. *Vedomosti NCJeSMP. Ezhekvartal'nyj recenziruemyj nauchno-prakticheskij zhurnal.* 2014; 2: 40-45. (in Russian)
 47. Kevra M.K., Sidenko V.M. VICH-infekcija i antiretrovirusnye sredstva. Chast' 1. *Zdravoohranenie.* 2018; 7: 32-42. (in Russian)
 48. Kevra M.K., Sidenko V.M. VICH-infekcija i antiretrovirusnye sredstva. Chast' 2. *Zdravoohranenie.* 2018; 8: 18-29. (in Russian)
 49. Suhih G.T., Baranov I.I. Reproaktivnoe zdorov'e i VICH-infekcija. 2009. 208 s. (in Russian)
 50. Makarov I.O., Shemanaeva T.V. Sovremennij vzgljad na vedenie beremennosti na fone VICH-infekcii. *Akusherstvo. Ginekologija. Reprodukcija.* 2012; 6(2): 31-34. (in Russian)
 51. Williams P.L., Huo Y., Rutstein R., Hazra R. Trends in Neonatal Prophylaxis and Predictors of Combination Antiretroviral Prophylaxis in US Infants from 1990 to 2015. *AIDS Patient Care STDS.* 2018; 32: 48–57.
 52. Management of HIV Infection during Pregnancy in the United States, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4967680/> Rimawi B.N. 2016.
 53. Klinicheskij protokol «Diagnostika i lechenie pacientov s VICH-infekciej». «Utverzhdeno», Postanovlenie Ministerstva zdavoohranenija Respubliki Belarus' 01.06.2017. № 41. (in Russian)
 54. Vasilevski I.V. Gestacionnaja bezopasnost' pri farmakoterapii VICH-infekcii u beremennyh zhenshhin: pozicija klinicheskogo farmakologa / Mezhdunarodnaja nauch.prak. konferencija «Aktual'nye voprosy VICH-infekcii», Sankt-Peterburg. Materialy. 2019. S. (in Russian)

55. Bailey H., Zash R., Rasi V., Thorne C. HIV treatment in pregnancy. *Lancet HIV*. 2018; 5(8): e457-e467.