

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ
ДУ «ЦЕНТР ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я МОЗ УКРАЇНИ»

**КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ
«ПРОФІЛАКТИКА ПЕРЕДАЧІ ВІЛ ВІД МАТЕРІ ДО ДИТИНИ»**

2022

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови.....	5
Методичний супровід та інформаційне забезпечення	6
Синтез клінічної настанови	8
1. СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ ТА МЕТА	14
1.1 Процес розробки настанов	14
1.2 Залучення пацієнтів	15
1.3 Стислий виклад оновленої редакції та дата наступного перегляду.....	15
2. РЕКОМЕНДАЦІЇ ТА ОЦІНЮВАНІ РЕЗУЛЬТАТИ.....	16
2.1 Рекомендації.....	16
Розділ 4. Психосоціальна допомога жінкам, які живуть з ВІЛ, під час вагітності та після пологів	16
Розділ 5. Скринінг та моніторинг вагітних жінок, які живуть з ВІЛ.....	16
Розділ 6. Сьогочасні питання щодо використання АРТ під час вагітності та результатів вагітності.....	17
Розділ 7. Ко-інфекція ВІЛ та вірусних гепатитів.....	22
Розділ 8. Акушерська практика	24
Розділ 9. Ведення новонароджених	26
Розділ 10. Післяпологове ведення випадку у жінок	30
2.2 Результати для оцінювання.....	31
3. ВСТУП.....	344
4. ПСИХОСОЦІАЛЬНА ДОПОМОГА ЖІНКАМ, ЯКІ ЖИВУТЬ З ВІЛ, ПІД ЧАС ТА ПІСЛЯ ВАГІТНОСТІ.....	38
4.1 Питання психосоціальної допомоги щодо ВІЛ та вагітності	38
4.1.1 Соціальні питання.....	41
4.1.2 Психосоціальна допомога	41
4.1.3 МДК з питань антенатальної допомоги щодо ВІЛ.....	42
4.1.4 Психосоціальна допомога жінкам, у яких вперше виявлено ВІЛ під час вагітності	44
4.2 Перинатальна оцінка стану психічного здоров'я	45
4.3 Посилання.....	53
5. СКРИНІНГ ТА МОНІТОРИНГ ВАГІТНИХ ЖІНОК, ЯКІ ЖИВУТЬ З ВІЛ	56
5.1 Скринінг сексуального здоров'я	58
5.1.1 Вірус простого герпесу	59
5.1.2 Хоріоамніоніт і бактеріальний вагіноз.....	60
5.1.3 Скринінг ППСШ	61
5.1.4 Онкоцитологія	61
5.1.5 Контрацепція.....	62
5.2 Лабораторний моніторинг вагітних жінок, які живуть з ВІЛ.....	64
5.2.1. Вірусологічна неефективність	65
5.3. Посилання.....	65
РОЗДІЛ 6. СЬОГОЧАСНІ ПИТАННЯ ЩОДО ВИКОРИСТАННЯ АРТ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ ТА РЕЗУЛЬТАТІВ ВАГІТНОСТІ.....	69
6.1 Зачаття під час кАРТ	69
6.2 Жінка ще не приймає кАРТ: коли починати.....	72
6.2.1 Елітні контролери.....	72
6.2.2 Усі жінки, які не приймають кАРТ, повинні почати прийом кАРТ.....	72
6.3 Жінка ще не приймає кАРТ: із чого починати.....	74
6.4 Жінка, яка пізно звертається за допомогою та ще не приймає кАРТ.....	76
6.5 Доказові дані щодо тератогенності, неонатального результату й АРТ.....	78
6.6 Передчасні пологи (ПП).....	82
6.7 Фармакокінетика АРВ-препаратів у випадку вагітності	84

6.7.1 НІЗТ	84
6.7.2 ННІЗТ	85
6.7.3 Інгібітори інтегрази.....	85
6.7.4 Інгібітори протеази.....	86
6.7.5 Інші АРВ лікарські засоби.....	89
6.8 Припинення АРТ після пологів.....	89
6.9 ВІЛ-2	89
7. КО-ІНФЕКЦІЯ ВІЛ ТА ВІРУСІВ ГЕПАТИТІВ	96
7.1. Вірусний гепатит В (Інфекція ВГВ).....	96
7.2. Вірусний гепатит С (Інфекція ВГС).....	102
7.3. Посилання.....	106
7.4 Вагітні, які вживають психоактивні речовини під час вагітності.....	110
7.5. Туберкульоз та вагітність ЛЖВ.....	120
8. АКУШЕРСЬКА ПРАКТИКА	127
8.1 Ведення антенатального догляду	127
8.2 Метод розродження	129
8.3 Ведення випадку ПРПО	134
8.4 Застосування внутрішньовенної інфузії зидовудину під час пологів	136
8.5 Множинні вагітності.....	137
8.6 Місце надання акушерської допомоги щодо пологів/родорозродження	137
8.7 Пологи у воді.....	137
8.8 Посилання.....	138
9. ВЕДЕННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ	142
9.1 ПКП для новонароджених	142
9.1.1 ДУЖЕ НИЗЬКИЙ РИЗИК	143
9.1.2 НИЗЬКИЙ РИЗИК.....	144
9.1.3 ВИСОКИЙ РИЗИК.....	144
9.1.4 Вибір комбінації трьох препаратів ПКП для новонароджених	145
9.1.5 Застосування внутрішньовенної АРТ для новонароджених	146
9.1.6 Час проведення неонатальної ПКП	147
9.1.7 Материнська генотипічна резистентність.....	147
9.1.8 ВІЛ-2.....	148
9.1.9 ПКП після 4-тижневого віку	149
9.2 Профілактика пневмоцистної пневмонії (ПЦП).....	149
9.3 Вакцинація.....	150
9.4 Вигодовування дітей	150
9.4.1 Поради щодо грудного вигодовування жінкам з ВІЛ, які живуть у Великобританії	151
9.4.2 Підтримка жінок, які живуть з ВІЛ, у забезпеченні вигодовування сумішами	152
9.4.3 Пригнічення лактації.....	153
9.4.4 Вибір на користь грудного вигодовування у Великобританії	154
9.4.5 Координація з медичними фахівцями	156
9.5 Діагностика ВІЛ-статусу дітей	156
9.6. Ведення новонароджених у випадку материнської ко-інфекції на гепатит.....	161
9.7 Контакт із ВІЛ без інфікування	161
9.8 Посилання.....	162
10. ПІСЛЯПОЛОГОВЕ ВЕДЕННЯ ВИПАДКУ У ЖІНОК.....	168
10.1 Антиретровірусна терапія	168
10.2 Послуги підтримки	168
10.3 Післяпологовий супровід випадку жінок	168
10.4 Оцінка та підтримка стану психічного здоров'я	169
10.5 Контрацепція	169

10.6 Онкоцитологія.....	169
10.7 Тестування партнера та/чи старших дітей	169
Додаток 1: Клінічні питання PICO - визначення пацієнта/популяції (Patient), втручань (Intervention), елементів зіставлення (Comparison) та результати (Outcome)	171
Додаток 2: Стислий виклад модифікованої системи GRADE	174
Додаток 3: Дозування лікарських засобів для новонароджених.....	176
Додаток 4: Алгоритм діагностики ВІЛ-інфекції у дітей (до розділу 9.5)	180
Перелік літератури, використаний робочою групою додатково.....	181

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Кузін Ігор Володимирович	заступник Міністра охорони здоров'я - Головний державний санітарний лікар України, заступник голови робочої групи
Андріанова Ірина Володимирівна	завідувач Референс-лабораторії з діагностики ВІЛ/СНІДу Державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України»
Антоняк Світлана Миколаївна	науковий співробітник Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України»
Азарскова Маріанна Валеріївна	радник з питань лабораторної діагностики Центру контролю та профілактики захворювань, к.мед.н.
Брагінська Олена Ернестівна	керівник програм з питань ВІЛ/СНІДу Представництва Дитячого фонду ООН (ЮНІСЕФ) в Україні
Водяник Аркадій Аркадійович	Національний спеціаліст з питань інфекційного контролю та антимікробної резистентності Представництва ВООЗ в Україні
Гетьман Лариса Іванівна	завідувач відділу координації програм діагностики та лікування ВІЛ Державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України»
Дворяк Сергій Васильович	головний дослідник Українського інституту політики громадського здоров'я, д.мед.н., професор
Іванчук Ірина Олександрівна	начальник відділу вірусних гепатитів та опіоїдної залежності ДУ «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України», к.псих.н.
Котова Наталія Володимирівна	професор кафедри пропедевтики педіатрії Одеського національного медичного університету, д.мед.н.
Жилка Надія Яківна	професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України, д.мед.н., експерт МОЗ України за напрямками «Акушерство і гінекологія. Дитяча гінекологія»
Ліщишина Олена Михайлівна	провідний науковий співробітник наукового відділу організації медичної допомоги Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної і клінічної медицини» Державного управління справами, к.мед.н.
Марциновська Віолетта Анатоліївна	головний фахівець з координації програм діагностики та лікування ВІЛ Державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України», старший науковий співробітник Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», к.мед.н.
Морачов Олександр Володимирович	начальник відділу ММСП та реагування на надзвичайні ситуації Державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України»

Мороз Світлана Геннадіївна	голова правління МБО «Євразійська жіноча мережа зі СНІДу»
Нізова Наталія Миколаївна	член Глобального та Регіонального (Європейського) Комітетів ВООЗ з валідації елімінації ВІЛ та сифілісу від матері до дитини, д.мед.н., професор
Погорелова Олеся Володимирівна	лікар-епідеміолог відділу статистики та аналізу Державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України»
Посохова Світлана Петрівна	професор кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету, д.мед.н.
Раус Ірина Володимирівна	лікар-інфекціоніст дитячий КНП «Київська міська клінічна лікарня No5», к.мед.н.
Рябоконт Сергій Володимирович	лікар-інфекціоніст відділу координації програм діагностики та лікування ВІЛ Державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України»
Семененко Ігор Володимирович	Національний експерт з питань ВІЛ та гепатитів Представництва ВООЗ в Україні
Солдатенкова Оксана Вікторівна	завідувач Центру інфекційних хвороб лікування дітей, хворих на ВІЛ-інфекцію НДСЛ «Охматдит»
Сорока Ірина Зіновіївна	завідувач відділу поведінкових факторів ризику Державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України»
Старець Олена Олександрівна	завідувач кафедри пропедевтики педіатрії Одеського національного медичного університету, д.мед.н., професор
Стрижак Олена Віталіївна	голова правління БО «Позитивні жінки»
Тарасова Тетяна Іванівна	консультант Представництва Дитячого фонду ООН (ЮНІСЕФ) в Україні
Чеченева Віра Олександрівна	лікар-педіатр Центру інфекційних захворювань «Клініка для лікування дітей, хворих на ВІЛ-інфекцію/ СНІД» НДСЛ «Охматдит», молодший науковий співробітник відділення дитячої фтизіатрії ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
Чибісова Ірина Володимирівна	Державний експерт експертної групи з питань імунопрофілактики, розвитку програм профілактики інфекційних захворювань Директорату громадського здоров'я та профілактики захворюваності Міністерства охорони здоров'я України

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	Начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу
Шилкіна Олена Олександрівна	Заступник начальника відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

Державний експертний центр МОЗ України є членом:

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти:

Камінський В'ячеслав Володимирович	академік НАМН України, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, директор Київського Міського Центру Репродуктивної та Перинатальної Медицини
Волоха Алла Петрівна	доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
Мальота Руслан Миколаївч	кандидат медичних наук, спеціаліст з питань програм ППМД та Педіатричної ВІЛ-інфекції, штаб-квартира Дитячого фонду ООН (ЮНІСЕФ), Нью-Йорк (США)
Федорченко Сергій Валерійович	доктор медичних наук, завідувач наукового відділу вірусних гепатитів та ВІЛ/СНІДу ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім.Л.В.Громашевського НАМН України»
Долинська Марія Габріелівна	кандидат медичних наук, доцент кафедри фтизіатрії та пульмонології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2025 рік

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ. СИНТЕЗ НАСТАНОВИ

Розробка та впровадження сучасних медико-технологічних документів на засадах доказової медицини є необхідним підґрунтями для застосування в сфері охорони здоров'я медичних технологій та лікарських засобів з науково доведеною ефективністю. Клінічна настанова – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, заснованої на доказах ефективності, в першу чергу для практикуючих лікарів.

Відповідно до нормативно-правової бази України, в якості джерела даних з доказової медицини використовуються сучасні клінічні настанови, що вже застосовуються в міжнародній практиці та містять систематизовані положення стосовно медичної та медико-соціальної допомоги з високим рівнем доказовості рекомендацій, що ґрунтуються на систематичному узагальненні наукових доказів, які отримані під час клінічних досліджень високої якості (зокрема рандомізованих контрольованих досліджень).

Прототипи клінічних настанов адаптуються робочою групою за визначеними процедурами, з методичним супроводом та інформаційною підтримкою відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», для їх відповідності вітчизняній ресурсній і нормативній базі та для можливості реалізації в Україні. На підставі клінічних настанов, заснованих на доказах, розробляються національні медичні стандарти та уніфіковані клінічні протоколи. Метою створення та впровадження медико-технологічних документів на засадах доказової медицини є надання якісної та ефективної медичної допомоги пацієнтам України.

Ця клінічна настанова була створена у рамках роботи мультидисциплінарної робочої групи з розробки галузевих стандартів за напрямом «Профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини», затвердженої наказом МОЗ України від 18.09.2020 №1908, у редакції наказу МОЗ України від 28.10.2020 № 2458.

Метою створення даної клінічної настанови є допомога лікарю, мультидисциплінарній команді та самій жінці, яка живе з ВІЛ, в прийнятті обґрунтованого та раціонального рішення щодо виконання ефективних заходів з профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини (ППМД) в різних визначених клінічних ситуаціях. Клінічна настанова враховує оновлені, засновані на доказовій базі, найкращі міжнародні практики та сучасні технологічні підходи до надання якісної комплексної медичної допомоги з метою ППМД. За допомогою доказової бази цієї настанови медичні працівники будуть мати можливість професійно використовувати найкращі світові практики з попередження ВІЛ-інфекції у новонароджених та підвищувати свій рівень кваліфікації у сфері ППМД.

Цей рекомендаційний документ призначений для лікарів акушерів-гінекологів, лікарів-неонатологів, лікарів загальної практики-сімейної медицини, лікарів-інфекціоністів, лікарів-педіатрів, лікарів закладів охорони здоров'я та установ, які надають медичну допомогу ВІЛ-позитивним пацієнтам, акушерок та медичних сестер, соціальних працівників, як державної соціальної служби, так і неурядових організацій, психологів, викладачів профільних дисциплін та студентів медичних закладів II-IV рівнів акредитації, пацієнтів, яких турбують питання попередження ВІЛ-інфекції.

Крім інформаційної функції, клінічна настанова слугує основою доказових даних для подальшої розробки медичного стандарту та уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги в системі охорони здоров'я України за напрямом «Профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини».

Синтез клінічної настанови

Відповідно до методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 №

751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», що зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за №2001/22313, було проведено систематичний пошук в базах даних PubMed, веб-сайтах профільних організацій та асоціацій – Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), Британська асоціація з ВІЛ (BHIVA), Офіс консультативної ради з питань СНІДу США (OARAC), Товариство акушерів-гінекологів Канади та інші.

Дана клінічна настанова була створена внаслідок адаптації декількох документів, які відображають основні сучасні підходи до профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини та збереження здоров'я ВІЛ-позитивних матерів і народжених ними дітей. Відібрані настанови було оцінено за допомогою інструменту AGREE II.

З урахуванням специфіки настанов, регіону та дати публікації, оцінок за AGREE II, робоча група обрала прототипи, що лягли в основу даної клінічної настанови:

№	Клінічні настанови/Публікації	Посилання
1.	2020. British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update)	https://www.bhiva.org/file/5f1aab1ab9aba/BHIVA-Pregnancy-guidelines-2020-3rd-interim-update.pdf
2.	2019. HIV molecular diagnostics toolkit to improve access to viral load testing and infant diagnosis (WHO)	https://www.who.int/hiv/pub/vct/hiv-molecular-diagnostic/en/
3.	2019. Consolidated guidelines on HIV testing services for a changing epidemic (WHO)	https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-HIV-19.31
4.	2019. Updated recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens (WHO)	https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf?ua=1
5.	2018. Canadian HIV Pregnancy Planning Guidelines	https://static1.squarespace.com/static/5ac7bd8c0bdba3676e2e3504/t/5c586881a4222f8df28ec8b1/1549297793845/Canadian+HIV+Pregnancy+Planning+Guidelines.pdf

Слід зазначити, що в процесі адаптації настанови «British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update)» була дещо скорочена інформація, що містить суто британський контекст, а саме: розповсюдження та виконання настанови у Великобританії (розділ 1.3.); особливості поширення ВІЛ та підходи до реєстрації випадків ВІЛ-інфекції у Великобританії (розділи 3.1 – 3.4); соціальні питання у Великобританії (розділ 4.1.1, 4.1.3).

З повним текстом настанови «British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update)» можна ознайомитися за посиланням: <https://www.bhiva.org/file/5f1aab1ab9aba/BHIVA-Pregnancy-guidelines-2020-3rd-interim-update.pdf>

Перелік скорочень

АЛТ	аланінаміотрасфераза
АРВ	антиретровірусний
АРТ	антиретровірусна терапія
БЦЖ	бацила Кальметта-Герена
ВААРТ	високоактивна антиретровірусна терапія
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
ВГА	вірус гепатиту А
ВГВ	вірус гепатиту В
ВГС	вірус гепатиту С
ВГD	вірус гепатиту D
ВМК	внутрішньоматковий контрацептив
ВН	вірусне навантаження
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВПГ	вірус простого герпесу
ВПЛ	вірус папіломи людини
ВППКР	вагінальні пологи після кесаревого розтину
ВР	відносний ризик
ДІ	довірчий інтервал
ДКП	до-контактна профілактика
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
ДРТ	допоміжні репродуктивні технології
ЕПМД	елімінація передачі ВІЛ від матері до дитини
ЗОЗ	заклад охорони здоров'я
ЗППГ	зовнішній поворот плода на голівку
ІЛІ	інгібітор перенесення ланцюга інтегразою
ІПСШ	інфекція, що передається статевим шляхом
ІП	інгібітор протеази
ІС ППМД	інформаційна система моніторингу та оцінки програми профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини
ІФА	імуноферментний аналіз
кАРТ	комбінована антиретровірусна терапія
КГ	ключові групи щодо інфікування ВІЛ
КР	кесарів розтин
КРДП	кесарів розтин до пологів
ЛВІН	люди, які вживають наркотики ін'єкційним шляхом
ЛЖВ	люди, які живуть з ВІЛ
ЛТБІ	латентна туберкульозна інфекція
МДК	мультидисциплінарна команда
МіО	моніторинг і оцінка
МЛС-ТБ	туберкульоз з множинною лікарською стійкістю
МНС	міжнародне нормалізоване співвідношення
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я
МРГ ЕПМД	Міжвідомча робоча група МОЗ України з питань валідації елімінації передачі від матері до дитини ВІЛ, сифілісу та вірусів гепатитів
НАС	неонатальний абстинентний синдром
НЕК	некротизуючий ентероколіт
НІЗТ	нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази
НІПТ	неінвазивне пренатальне тестування
ННІЗТ	ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази

НК	нуклеїнова кислота
НУО	неурядова організація
ОВНЗ	особи, які вживають наркотичні засоби
ОЗТ	опіоїдна замісна терапія
ПЗДСБ	прийнятність, здійсненність, доступність, стабільність та безпека штучного вигодовування
ПКП	пост-контактна профілактика
ПЛІ	профілактичне лікування ізоніазидом
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
ПЛТІ	профілактичне лікування туберкульозної інфекції
ПНД	постнатальна депресія
ПП	передчасні пологи
ППМД	профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини
ПРПО	передчасний розрив плодових оболонок
ПС	планування сім'ї
ПТАО	підтримуюча терапія агоністами опіоїдів
РВАРВ	Реєстр вагітностей з впливом антиретровірусних лікарських втручань у Великобританії
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
РНК	рибонуклеїнова кислота
РПО	розрив плодових оболонок
СВІС	синдром відновлення імунної системи
СВО	синдром відміни опіоїдів
СЕЦА	Східна Європа і Центральна Азія
СКК	суха крапля крові
СНІД	синдром набутого імунodefіциту
СО	систематичний огляд
СП	секс-працівник(и)
СШ	співвідношення шансів
ТБ	туберкульоз
Тенофовіру DF	тенофовіру дизопроксилу фумарат
ТЛМ	терапевтичний лікарський моніторинг (концентрацій лікарських засобів)
ТМНД	тестування на місці надання допомоги
УКПМД	уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги
ФПП	функціональні печінкові проби
ЧПМД	частота передачі ВІЛ від матері до дитини
ЧСЧ	чоловіки, які мають секс з чоловіками
ШЛС-ТБ	туберкульоз з широкою лікарською стійкістю
ШТ	швидкі тести
ЮНЕЙДС	Об'єднана програма Організації Об'єднаних Націй з ВІЛ/СНІД
ЮНІСЕФ	Дитячий фонд ООН
1*д	1 раз на день
2*д	2 рази на день
1Р	1 місяць прийому рифапентину (режим ПЛТІ)
ЗТС	ламівудин
ЗНР	3 місяці прийому ізоніазиду з рифампіцином (режим ПЛТІ)
ЗР	3 місяці прийому рифапентину (режим ПЛТІ)
6Н	6 місяців прийому ізоніазиду (режим ПЛТІ)
9Н	9 місяців прийому ізоніазиду (режим ПЛТІ)
АВС	абакавір
АРР	Реєстр вагітностей з впливом антиретровірусних лікарських втручань у

	Великобританії
APRI	Індекс співвідношення аспартатамінотрансферази та тромбоцитів
AROM	штучний розрив розрив плодових оболонок
ATV	атазанавір
AUC	площа під кривою концентрації
AZT	азидотимідин, зидовудин
BASHH	Британська асоціація сексуального здоров'я та ВІЛ
BCG	бацила Кальметта – Герена
BHIVA	Британська асоціація ВІЛ
BMJ	Британський медичний журнал (British Medical Journal)
CHINN	Національна мережа підтримки дітей з ВІЛ у Великобританії
CHIPS	Спільне педіатричне дослідження щодо ВІЛ у Великобританії
CHIVA	Асоціація підтримки дітей з ВІЛ у Великобританії та Ірландії
CI	довірчий інтервал
CIN	інтраепітеліальна неоплазія шийки матки
CME	безперервна медична освіта
COBI	кобіцістат в якості фармакокінетичного підсилювача
CS	кесарів розтин
DAA	препарат прямої дії
DTG	долутегравір
EPPICC	Європейська спілка з питань вагітності та дітей
Fast Track	Стратегія ЮНЕЙДС «Прискорення: припинення епідемії СНІДу до 2030 року» – UNAIDS Fast-Track Strategy
FDA	Управління санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США
FDC	комбінована лікарська форма з фіксованим дозуванням
FIB-4	індекс фіброзу печінки-4
FSRH	Факультет сексуального та репродуктивного здоров'я у Великобританії
H	ізоніазид
HAV	вірус гепатиту А
HBeAg	антиген «е» вірусу гепатиту В
HBIG	імуноглобулін проти вірусу гепатиту В
HBsAg	поверхневий антиген вірусу гепатиту В
HBV	вірус гепатиту В
HCG	хоріонічний гонадотропін людини
HCV	вірус гепатиту С
HDV	вірус гепатиту D
HSV-2	вірус простого герпесу людини 2 типу
IFN	інтерферон
Ig	імуноглобулін
IGRA	тест вивільнення гамма-інтерферону
INR	міжнародне нормалізоване співвідношення
INSTI	інгібітор перенесення ланцюга інтегразою
IRIS	синдром відновлення імунної системи
LFT	функціональні печінкові проби
LPV	лопінавір
LTBI	латентна туберкульозна інфекція
NEC	некротизуючий ентероколіт
NICE	Національний інститут вдосконалення медичної допомоги та охорони здоров'я Великобританії
NIPT	неінвазивне пренатальне тестування
NNRTI	нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази

NRTI	нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази
NSHPC	Національна система епідагляду за ВІЛ-інфекцією в період вагітності та дитинства у Великобританії
NVP	невірапін
OARAC	Офіс консультативної ради з питань СНІДу США
OR	співвідношення шансів (Odds Ratio)
P	рифапентин
PAPP-A	білок плазми А, пов'язаний з вагітністю
PCP	пневмоцистна пневмонія
PCR	полімеразна ланцюгова реакція
Penta	Педіатрична європейська мережа лікування СНІДу
PEP	пост-контактна профілактика
PI	інгібітор протеази
PLCS	кесарів розтин до пологів
PND	постнатальна депресія
POCT	тестування на місці надання допомоги
PrEP	до-контактна профілактика
PROM	передчасний розрив плодових оболонок
PTD	передчасні пологи
r	ритонавір в якості фармакокінетичного підсилювача
R	рифампіцин
RAL	ралтегравір
RCOG	Королівський коледж акушерів-гінекологів у Великобританії
RCT	рандомізоване контрольоване дослідження
RR	відносний ризик (Relative Risk)
SR	систематичний огляд
SROM	спонтанний розрив плодових оболонок в повний термін пологів
STI	інфекція, що передається статевим шляхом
T-20	енфувіртид
TD	сіль тенофовіру дизопроксили
TDF	тенофовіру дизопроксили фумарат, тенофовіру DF
TDM	терапевтичний лікарський моніторинг (концентрацій лікарських засобів)
TST	туберкулінова шкірна проба (Манту)
TTN	тахіпноє новонародженого
VBAC	вагінальні пологи після кесаревого розтину
VL	вірусне навантаження
UNAIDS	Об'єднана програма Організації Об'єднаних Націй з ВІЛ/СНІД
WHO	Всесвітня організація охорони здоров'я
ZDV	зидовудин

2020. British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update)

1. СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ ТА МЕТА

Загальна мета настанов – надати рекомендації щодо кращої клінічної практики ведення випадку та лікування жінок, які живуть з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), під час вагітності та після пологів, а також їх новонароджених дітей. Сфера застосування охоплює рекомендації щодо використання антиретровірусної терапії (АРТ) як для запобігання вертикальної передачі ВІЛ, так і для благополуччя жінки та її дитини, рекомендації щодо способу розродження та рекомендації для конкретних груп пацієнтів, якщо потрібно враховувати інші фактори, такі як ко-інфекції іншими патогенними збудниками. Настанови призначені для клінічних фахівців, які безпосередньо залучені до надання допомоги вагітним жінками, які живуть з ВІЛ, та відповідають за організацію цієї допомоги. Настанови в редакції 2018 року (з третім проміжним оновленням у 2020 році) визначили суттєві вдосконалення у зазначеній сфері, які призвели або до зміни рекомендацій, або до зміни сили рекомендації. Додаткові деталі було включено в суперечливих питаннях, наприклад стосовно грудного вигодовування. Нові дані, які лише слугують на підтримку вже наявних даних, зазвичай не включалися до цього перегляду. Додано новий розділ про ведення випадку жінок з ВІЛ після пологів. Варто зазначити, що термін «ВІЛ» стосується ВІЛ-1 всюди в тексті настанов, якщо ВІЛ-2 не вказано окремо.

1.1 Процес розробки настанов

Коментар робочої групи В результаті оцінки за системою AGREE II, в якості основного прототипу цієї Настанови обраний документ Британської асоціації ВІЛ (BHIVA) в редакції 2018 року (з третім проміжним оновленням у 2020 році), яка переглянула та оновила методологічний посібник Асоціації з розробки настанов у 2011 році (www.bhiva.org/BHIVA-guideline-development). BHIVA прийняла модифіковану систему GRADE для аналізу, оцінки та класифікації доказової бази та розробки рекомендацій. З повною інформацією про процес розробки настанови «British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update)» можна ознайомитися за посиланням: <https://www.bhiva.org/file/5f1aab1ab9aba/BHIVA-Pregnancy-guidelines-2020-3rd-interim-update.pdf>, включаючи перелік її авторів, вибір групи авторів, та політику щодо конфлікту інтересів, що викладені у вказаному вище посібнику.

Сфера застосування, мета та тематика настанов були узгоджені групою авторів. Було розроблено проект питань щодо кожної теми в складі настанов та проведено систематизований огляд дотичної літератури. Деталі пошукових запитів (включаючи визначення популяцій, втручання, елементів зіставлення та результатів) викладено в Додатку 1, а подробиці стратегії пошуку можна знайти на веб-сайті BHIVA (www.bhiva.org/pregnancy-guidelines). Огляд літератури для настанов 2018 року охоплював період з липня 2013 року по липень 2017 року (з додатковим оглядом з липня 2017 року по травень 2018 року щодо особливостей АРТ під час вагітності, у відповідь на коментарі надані під час консультацій) та включав тези вибраних конференцій. Третє проміжне оновлення настанов було здійснено у 2020 році.

По кожній темі та питанню охорони здоров'я було проведено визначення та оцінку доказової бази членами групи, які мають досвід у відповідній галузі. Оцінка доказової бази була проведена з використанням критеріїв GRADE. Використовуючи модифіковану систему GRADE (див. Додаток 2), члени групи відповідали за оцінку та класифікацію якості доказів на користь заздалегідь визначених результатів у ході досліджень та розробку й відповідну класифікацію сили рекомендацій.

У кількох важливих сферах через відсутність даних рандомізованих контрольованих досліджень, авторська група не змогла надати високу оцінку (напр., у такій сфері, як спосіб

розродження); однак, у випадку потреби приймати рішення на підставі зваження наявних доказів, були надані рекомендації щодо найкращої практики. Рекомендації узагальнюються і нумеруються послідовно в тексті документу.

Настанови були опубліковані в Інтернеті для громадського обговорення та було проведено зовнішню експертну оцінку, надані коментарі призвели до перегляду редакції з попередньої до остаточно затвердженої групою авторів.

1.2 Залучення пацієнтів

Участь пацієнтів та представників спільноти в процесі розробки настанов є важливою і обов'язковою. До групи авторів увійшли представниці жінок, які живуть з ВІЛ. Вони брали участь у всіх аспектах розробки.

1.3 Стислий виклад оновленої редакції та дата наступного перегляду

У рекомендаціях відбулися деякі зміни.

- Дані про поширеність ВІЛ серед вагітних*
- Годування дітей: оновлені рекомендації, включаючи нові дані про грудне вигодовування та емоційний вплив відмови від грудного вигодовування на жінок. Також обговорюється використання каберголіну у жінок, які не годують груддю.
- Психосоціальна допомога: розділ 4 «Психосоціальна допомога жінкам, які живуть з ВІЛ, під час вагітності та після пологів» розширено, а його позиція в переліку настанов переміщена, щоб відобразити важливість розділу.
- Безпека: включено нові дані щодо тенофовіру DF, ралтегравіру, рилпівіріну, долутегравіру, ельвітегравіру та кобіцистату.
- Призначення лікування: всім жінкам (включаючи елітних контролерів) рекомендовано розпочинати комбіновану антиретровірусну терапію (кАРТ) та продовжувати лікування протягом усього життя.
- Постконтактна профілактика для новонароджених (ПКП): тривалість ПКП для новонароджених була скорочена там, де ризик вертикальної передачі є ДУЖЕ НИЗЬКИМ.
- Гепатит: додано інформацію про тенофовіру алафенамід у випадках інфікування вірусом гепатиту В (ВГВ) та про препарати прямої дії у випадках інфікування вірусом гепатиту С (ВГС).
- Додано новий розділ щодо післяпологового ведення жінок, які живуть з ВІЛ.

**Коментар робочої групи: В цьому розділі використані дані, що є релевантними для України.*

2. РЕКОМЕНДАЦІЇ ТА ОЦІНЮВАНІ РЕЗУЛЬТАТИ

2.1 Рекомендації

Розділ 4. Психосоціальна допомога жінкам, які живуть з ВІЛ, під час вагітності та після пологів

4.1. Питання психосоціальної допомоги щодо ВІЛ та вагітності

4.1.1	Аntenатальна допомога у зв'язку з ВІЛ повинна надаватися мультидисциплінарною командою (МДК).	1D
4.1.2	Рекомендується пропонувати вагітним жінкам, які живуть з ВІЛ, підтримку за принципом рівний-рівному, де це можливо.	1B

4.2. Перинатальна оцінка стану психічного здоров'я

4.2	Оцінку антенатальної та постнатальної депресії слід проводити при зверненні за акушерською допомогою під час вагітності, а також через 4–6 тижнів після пологів та через 3–4 місяці після пологів.	1D
-----	--	----

Розділ 5. Скринінг та моніторинг вагітних жінок, які живуть з ВІЛ

5.1. Скринінг сексуального здоров'я

5.1.1	Скринінг сексуального здоров'я рекомендується вагітним жінкам, яким вперше діагностовано ВІЛ-інфекцію.	1B
5.1.2	Жінкам, які живуть з ВІЛ і вже залучені до лікування ВІЛ-інфекції та завагітніли, скринінг сексуального здоров'я також пропонується.	2C
5.1.3	Інфекції, що передаються статевим шляхом (ПСПШ), слід лікувати відповідно до національних керівництв.	1B

5.2. Лабораторний моніторинг вагітних жінок, які живуть з ВІЛ

5.2.1	Вагітні жінки, яким вперше діагностовано ВІЛ-інфекцію, не потребують додаткових первинних досліджень у порівнянні з невагітними жінками, які живуть з ВІЛ, крім тих, що регулярно проводяться в загальній антенатальній клінічній практиці.	1D
5.2.2	Тестування на антиретровірусну лікарську резистентність ВІЛ слід завершити та його результати отримати до початку лікування, за винятком випадків пізнього звернення жінок за допомогою (після 28 тижнів вагітності). Слід заохочувати жінок продовжувати комбіновану (кАРТ) після пологів, але у випадку, коли жінка вирішила зупинити кАРТ, рекомендується подальший тест на резистентність, щоб гарантувати, що мутації не будуть пропущені у випадку реверсії протягом періоду перерви лікування.	1D
5.2.3	У жінок, які завагітніли під час кАРТ, має бути хоча б одне дослідження кількості клітин CD4 на початковому періоді вагітності та одне дослідження CD4 перед пологами.	2D
5.2.4	У жінок, які розпочинають кАРТ під час вагітності, визначення кількості клітин CD4 слід проводити в плановому порядку при призначенні кАРТ з додатковим визначенням кількості клітин CD4 напередодні пологів, навіть при початковій кількості CD4 > 350 клітин/мм ³ .	1C

5.2.5	У жінок, які розпочинають кАРТ під час вагітності, рівень вірусного навантаження ВІЛ слід визначати через 2–4 тижні після початку кАРТ, далі – принаймні один раз на триместр, на 36 тижні вагітності та під час пологів.	1С
5.2.6	У жінок, які розпочинають кАРТ під час вагітності, функціональні проби печінки (ФПП) слід проводити в плановому порядку при призначенні кАРТ, а потім з кожним плановим аналізом крові під час планового візиту.	1С
5.2.7	У випадку, якщо жінка, яка розпочала кАРТ під час вагітності, не досягла зниження вірусного навантаження в плазмі до <50 копій РНК ВІЛ/мл, рекомендуються такі втручання: <ul style="list-style-type: none"> • Аналіз прихильності (включаючи повне вивчення потенційних факторів впливу) та прийому супутніх лікарських засобів; • Проведення тесту на резистентність, якщо це необхідно; • Можливе проведення ТЛМ – Терапевтичного Лікарського Моніторингу (концентрацій лікарських засобів); • Оптимізація до найкращої схеми кАРТ; • Можлива інтенсифікація кАРТ. 	1С

Коментар робочої групи:

до п.5.2.3: Відсутність обстеження на кількість клітин CD4 не повинно бути перешкодою для призначення АРТ або причиною відтермінування лікування.

до п.5.2.2 та п.5.2.7: В Україні тест на антиретровірусну (АРВ) лікарську резистентність перед початком лікування в рутинній практиці недоступний, включно і для вагітних жінок. Щодо рекомендації дослідження АРВ резистентності у випадку переривання лікування, це організувати, ймовірно, можливо, але кращою стратегією є безперервність лікування; тому важливо забезпечити жінці безперервну АРТ та надати відповідну підтримку і консультування щодо важливості позитивного продовження лікування.

до п.5.2.7: В Україні на момент розробки даної клінічної настанови відсутня можливість застосування в рутинній клінічній практиці ТЛМ.

Розділ 6. Сьогочасні питання щодо використання АРТ під час вагітності та результатів вагітності

6.1. Зачаття під час кАРТ

6.1.1	Жінкам, які завагітніли під час прийому ефективної схеми кАРТ, рекомендовано продовжувати лікування із застосуванням тієї ж схеми ефективної кАРТ.	1В
	Винятки, що потребують зміни режиму АРТ у зв'язку з вагітністю, становлять: Нестандартні схеми АРТ, наприклад монотерапія інгібітором протеази (ІП); Схеми АРТ, які продемонстрували нижчу фармакокінетику під час вагітності, такі як дарунавір/кобіцистат, атазанавір/кобіцистат та ельвітегравір/кобіцистат; або якщо відсутні фармакокінетичні дані щодо дозування та режиму застосування у вагітних, такі як ралтегравір 1200 мг один раз на добу. Такі схеми АРТ слід змінити, щоб включити (залежно від переносимості, резистентності та анамнезу попереднього антиретровірусного	2D

	лікування) один або кілька препаратів, які проникають через плаценту. Під час вагітності ралтегравір слід застосовувати у дозуванні 400 мг двічі на добу. Жінка, яка планує вагітність та/або завагітніла під час прийому схеми АРТ з долутегравіром, повинна якомога швидше звернутися до свого лікаря для консультації з приводу поточних даних щодо дефекту нервової трубки (див. Розділ 6.5).	
6.1.2	Жінкам, які приймають долутегравір та намагаються завагітніти та/або перебувають у першому триместрі вагітності (<12 тижнів вагітності), слід рекомендувати приймати фолієву кислоту у дозуванні 5 мг на добу (див. Розділ 6.5).	1В
	Жінки, які отримують схеми АРТ, що не містять долутегравіру, повинні приймати стандартну рекомендовану дозу фолієвої кислоти 400 мкг 1 раз на добу, за винятком випадків, що відповідають критеріям потреби у вищій дозі фолієвої кислоти (див. Рекомендації NICE щодо харчування матері та дитини https://www.nice.org.uk/guidance/ph11 .) Всім жінкам рекомендується починати прийом фолієвої кислоти до вагітності та продовжувати до терміну вагітності 12 тижнів (кінця першого триместру).	

Коментар робочої групи до п.6.1.1: відповідно до оновлених рекомендацій ВООЗ (липень 2019) щодо першої або другої лінії режимів АРТ, кращими режимами першої лінії АРТ для дорослих та підлітків є комбінація TDF+3TC (або FTC)+DTG.

Дорослим жінкам та дівчатам-підліткам дітородного віку чи потенційного дітородного віку слід пропонувати ефективну контрацепцію.

DTG може бути призначено для дорослих жінок і дівчаток підлітків дітородного віку або потенційного дітородного віку, які бажають завагітніти або які не застосовують або не отримують постійних та ефективних засобів контрацепції, якщо вони були повністю проінформовані про потенційне збільшення ризику дефектів нервової трубки (при зачатті та до кінця першого триместру). Якщо жінки визначають вагітність після першого триместру, DTG має бути розпочато або продовжено протягом вагітності [1].

6.2. Жінка ще не приймає кАРТ: коли починати

6.2.1	Всім вагітним жінкам, включаючи елітних контролерів, якщо вони ще не отримують АРТ, слід починати кАРТ під час вагітності та рекомендується продовжувати лікування протягом усього життя.	1А
6.2.2	Усі жінки, які не приймають кАРТ, повинні почати прийом кАРТ: <ul style="list-style-type: none"> • Як тільки вони зможуть це зробити у другому триместрі вагітності, якщо рівень вихідного вірусного навантаження становить $\leq 30\,000$ копій РНК ВІЛ/мл; • На початку другого триместру вагітності, або якомога швидше після цього, у випадку рівня вихідного вірусного навантаження 30 000 - 100 000 копій РНК ВІЛ/мл; • Протягом першого триместру вагітності, якщо рівень вірусного навантаження $>100\,000$ копій РНК ВІЛ/мл та/або кількість клітин CD4 менше 200 клітин/мм³. <p>Усі жінки повинні розпочати приймати кАРТ до 24-го тижня вагітності.</p>	1С

Коментар робочої групи до п.6.2.1 та п.6.2.2: Відповідно до оновлених рекомендацій ВООЗ (квітень 2021) щодо лікування та догляду для ЛЖВ, АРТ може бути запропонована в

той же день для людей, які готові розпочати лікування (потужна рекомендація: високий рівень доказів для дорослих та підлітків, низький для дітей). До 28.05.2020 р. було проведено системний аналіз з метою встановлення підходів, які підтверджують просування пропозиції або початку АРТ після встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції. У результаті було визначено 26 досліджень, серед яких: 11 проведено серед загального населення, 3 - серед вагітних жінок, 10 - включало ключові групи населення (7 – серед чоловіків, які мають секс з чоловіками, 1 - серед секс-працівників, 2 – серед підлітків). Було оцінено багато стратегій, що можна класифікувати на (1) стратегії щодо клієнтів, (2) стратегії щодо медичних працівників та (3) стратегії щодо системи охорони здоров'я. Докази, вказують, що всі ці підходи були пов'язані з високою ступеню залучення до початку АРТ, вірусною супресією та утриманням на лікування через 12 місяців після початку АРТ [2,3].

6.3. Жінка ще не приймає кАРТ: із чого починати

6.3.1	Жінкам рекомендується в якості нуклеозидної основи з 2НІЗТ починати застосування тенофовіру DF або абакавіру в комбінації з другим НІЗТ: емтрицитабіном або ламівудином в трикомпонентній схемі кАРТ.	2С
6.3.2	В якості третього лікарського засобу в кАРТ рекомендується ННІЗТ ефавіренз або ІІ/посилений (атазанавір/г), оскільки щодо вказаних АРВ лікарських засобів наявна найбільша кількість даних щодо безпеки під час вагітності.	1С
	Як альтернатива, в якості третього компонента схеми кАРТ можуть застосовуватися ННІЗТ рілпівірин (25 мг 1 раз на добу), або ІІІІ ралтегравір (400 мг 2 рази на добу), або ІІ/посилений дарунавір/г (600мг/100 мг 2 рази на добу).	1С
	Дарунавір/г в якості третього компонента схеми кАРТ слід призначати для прийому двічі на добу (600 мг/100 мг 2 рази на добу), якщо прийом дарунавіру починається під час вагітності. Якщо відомо про резистентність, також рекомендовано використання цієї більш високої дози дарунавіру/г.	2С
	Долутегравір (50 мг 1 раз на добу) в схемі кАРТ можна розглядати з 6 тижня вагітності; термін вагітності має бути підтверджений.	1С
	Тенофовіру алафенамід можна призначати жінкам після першого триместру вагітності.	1С
	Монотерапія зидовудином не рекомендується, її застосування можна розглядати лише жінкам, які відмовляються від кАРТ із вірусним навантаженням <10 000 копій РНК ВІЛ/мл та бажаним розродження шляхом кесарева розтину.	1А
	Монотерапія ІІ, а також застосування в якості третього компонента кАРТ ІІ з бустером кобіцистатом: дарунавір/кобіцистат, атазанавір/кобіцистат, або ІІІІ, що потребує посилення кобіцистатом: ельвітегравір/кобіцистат не рекомендуються під час вагітності.	1С
6.3.3	Рекомендується розглядати вибір трикомпонентної схеми кАРТ на основі інгібітора інтегрази як переважний (ІІЦІ як переважний компонент вибору) у пацієнтів: <ul style="list-style-type: none"> • З високим вихідним рівнем вірусного навантаження (>100 000 копій РНК ВІЛ/мл); • Якщо кАРТ не забезпечує вірусної супресії. 	2С 1С

Коментар робочої групи:

до п.6.3.1, п.6.3.2, п. 6.3.3: відповідно до оновлених рекомендацій ВООЗ (липень 2019) щодо Першої або другої лінії режимів АРТ, кращими режимами першої лінії АРТ для дорослих та підлітків є комбінація TDF+3TC (або FTC)+DTG.

Дорослим жінкам та дівчатам-підліткам дітородного віку чи потенційного дітородного віку слід пропонувати ефективну контрацепцію.

DTG може бути призначено для дорослих жінок і дівчаток підлітків дітородного віку або потенційного дітородного віку, які бажають завагітніти або які не застосовують або не отримують постійних та ефективних засобів контрацепції, якщо вони були повністю проінформовані про потенційне збільшення ризику дефектів нервової трубки (при зачатті та до кінця першого триместру). Якщо жінки визначають вагітність після першого триместру, DTG має бути розпочато або продовжено протягом вагітності [1].

до п.6.3.2: відповідно до оновлених рекомендацій ВООЗ (липень 2019) щодо першої або другої лінії режимів АРТ, альтернативними режимами першої лінії АРТ для дорослих та дітей є комбінація TDF+ 3TC (або FTC) + EFV 400 мг. АРТ, що базується на EFV, не слід застосовувати в умовах, якщо за національними оцінками рівень резистентності до початку лікування до EFV складає 10% або вище. Перевага віддається АРТ на основі DTG, а якщо DTG є недоступний, слід застосовувати посилений режим на основі III. Вибір PI / r залежить від програмних характеристик [1].

до п.6.3.2: відповідно до оновлених рекомендацій ВООЗ (липень 2019) щодо Першої або другої лінії режимів АРТ, у виключних випадках режимами першої лінії АРТ для дорослих та підлітків можуть бути комбінація TDF+ 3TC (або FTC) + EFV 600 мг; AZT+3TC+EFV 600 мг; TDF+3TC (або FTC)+III/r; TDF+3TC (або FTC)+RAL; TAF+3TC (або FTC)+DTG; ABC+3TC+DTG.

АРТ, що базується на EFV, не слід застосовувати в умовах, якщо за національними оцінками рівень резистентності до початку лікування до EFV складає 10% або вище. Перевага віддається АРТ на основі DTG, а якщо DTG є недоступний, слід застосовувати посилений режим на основі III. Вибір III / r залежить від програмних характеристик. TAF може бути застосований у осіб з встановленим остеопорозом та/або з порушеною функцією нирок [1].

6.4. Жінка, яка пізно звертається за допомогою та ще не приймає кАРТ

6.4.1	Жінка, яка звертається за допомогою після 28 тижнів вагітності, повинна розпочати кАРТ без відтермінування.	1В
6.4.2	Якщо рівень вірусного навантаження є невідомий або рівень ВН становить >100 000 копій РНК ВІЛ/мл плазми – рекомендується схема із 3-4 АРВ препаратів, включаючи ралтегравір 400 мг 2 рази на добу або долутегравір 50 мг 1 раз на добу.	2D
6.4.3	Ведення нелікованої жінки, яка не отримувала АРТ та звертається за акушерською допомогою безпосередньо перед пологами або під час пологів. Всім жінкам слід негайно надати дозу невірапіну 200 мг перорально;	1В
	• та розпочинати пероральне застосування комбінації зидовудину 300 мг і ламівудину 150 мг 2 рази на добу;	1В
	• та ралтегравір перорально 400 мг 2 рази на добу;	2D
	• і вводити внутрішньовенно зидовудин упродовж пологів. Також див. розділ 9.1.3 для ведення випадку новонароджених ВИСОКОГО РИЗИКУ інфікування ВІЛ.	2D

6.4.4	У разі передчасних пологів, якщо новонароджений не має можливості засвоїти пероральні форми лікарських засобів, розглянути можливість додавання подвійної дози тенофовіру DF до лікування жінки, описаного в рекомендації 6.4.3, для подальшого терапевтичного навантаження новонародженого.	2C
6.4.5	Жінкам, які звертаються з переймами/із передчасним розривом плодових оболонок (ПРПО)/потребують акушерського втручання щодо розродження без задокументованого результату тестування на ВІЛ, слід рекомендувати експрес-тест на ВІЛ. На реактивний/позитивний результат слід реагувати негайно, починаючи втручання для запобігання вертикальній передачі ВІЛ, без очікування подальшого/офіційного серологічного підтвердження ВІЛ-інфекції.	1D

Коментар робочої групи до п.6.4.2: відповідно до оновлених рекомендацій ВООЗ (липень 2019) щодо Першої або другої лінії режимів АРТ, кращими режимами першої лінії АРТ для дорослих та підлітків є комбінація TDF+3TC (або FTC)+DTG.

Дорослим жінкам та дівчатам-підліткам дитородного віку чи потенційного дитородного віку слід пропонувати ефективну контрацепцію.

DTG може бути призначено для дорослих жінок і дівчаток підлітків дитородного віку або потенційного дитородного віку, які бажають завагітніти або які не застосовують або не отримують постійних та ефективних засобів контрацепції, якщо вони були повністю проінформовані про потенційне збільшення ризику дефектів нервової трубки (при зачатті та до кінця першого триместру). Якщо жінки визначають вагітність після першого триместру, DTG має бути розпочато або продовжено протягом вагітності [1].

6.7. Фармакокінетика АРВ-препаратів у випадку вагітності

6.7	Не рекомендується змінювати дозування антиретровірусних препаратів під час вагітності, якщо вони застосовуються у стандартних дозованих дозах для дорослих. Ралтегравір слід призначати обов'язково 2 рази на добу у дозі 400 мг на кожен прийом.	1C
	Розглянути можливість застосувати ТЛМ, особливо у випадку комбінування тенофовіру DF та атазанавіру/г.	2C
	У випадку дозування, відмінного від стандартного, слід розглянути перехід до стандартного дозування протягом усієї вагітності або здійснювати регулярний рутинний ТЛМ.	2C

Коментар робочої групи: В Україні на момент розробки даної клінічної настанови відсутня можливість застосування кількісної оцінки і інтерпретації концентрації лікарського засобу в крові для оптимізації фармакотерапії – терапевтичного лікарського моніторингу (ТЛМ) в рутинній клінічній практиці.

6.8. Припинення АРТ після пологів

6.8.1	Припиняти АРТ після пологів не рекомендується; жінкам, які висловлюють бажання припинити АРТ, слід надавати консультування щодо ризиків та дотримуватися рекомендацій ВНІВА щодо АРТ для ВІЛ-позитивних дорослих.	1B
-------	---	----

6.9 ВІЛ-2

6.9.1	Рекомендується розгляд усіх випадків таких жінок за участі експертів, які мають досвід лікування ВІЛ-2.	1D
6.9.2	Жінкам з ВІЛ-2 рекомендується режим на основі посилених ПП, такий як дарунавір/г 2 рази на добу.	1C

Розділ 7. Ко-інфекція ВІЛ та вірусних гепатитів

7.1. Вірусний гепатит В (ВГВ-інфекція)

7.1.1	У випадку діагностики нового випадку інфекції ВГВ, рекомендовано підтвердження вірусемії кількісним дослідженням ДНК вірусу гепатиту В, наявність HBeAg, а також скринінгові дослідження на вірус гепатиту А (ВГА), вірус гепатиту С (ВГС) та вірус гепатиту D (ВГD) і тести для оцінки запалення/фіброзу печінки й функціональні печінкові проби (ФПП).	1C
7.1.2	ФПП слід повторювати через 2 та 4 тижні після початку АРТ для виявлення ознак гепатотоксичності або запального синдрому відновлення імунної системи (СВІС), а далі регулярно контролювати їх протягом вагітності та після пологів.	1C
7.1.3	Оскільки немає жодних доказів будь-якого несприятливого впливу на здоров'я матерів та новонароджених, якщо жінки завагітніють під час АРТ із супутньою метою лікування інфекції ВГВ, то лікування слід продовжувати.	1C
7.1.4	Тенофовір DF в сполученні з емтрицитабіном або ламівудином повинні складати НІЗТ-основу антиретровірусної схеми у пацієнтів, які раніше не отримували лікування та мають ко-інфекцію ВІЛ/ВГВ дикого типу та не мають протипоказань до будь-якого з вказаних лікарських засобів.	1B
7.1.5	Якщо тенофовір DF не входив до складу кАРТ, то його слід додати, або можна додати комбінацію тенофовіру алафенамід/емтрицитабін після першого триместру вагітності.	1B
7.1.6	Ламівудин або емтрицитабін може бути вилучений з антиретровірусної схеми, а тенофовір DF використаний як єдиний засіб проти ВГВ, якщо є клінічні або за результатами дослідження методом генотипування докази резистентності ВГВ до ламівудину/емтрицитабіну.	1C
7.1.7	Ламівудин або емтрицитабін не слід застосовувати, як єдиний активний препарат проти ВГВ в кАРТ через ймовірність виникнення резистентності до вказаних лікарських засобів.	1B
7.1.8	Емтрицитабін має потенційно більші противірусні переваги порівняно з ламівудином, є однаково безпечним під час вагітності, а отже – є найкращим варіантом для вживання разом з тенофовіром DF для лікування жінок з ко-інфекцією ВГВ та ВІЛ.	2D
7.1.9	Усім жінкам з ВГВ та ВІЛ, які не отримали імунізацію проти ВГА, така вакцинація рекомендується після першого триместру вагітності, за плановим календарем (0 та 6 місяців);	1A
	За винятком випадків, коли кількість клітин CD4 менше 300 клітин/мм ³ , коли може бути рекомендована додаткова доза у режимі вакцинації проти ВГА (0, 1	1D

	та 6 місяців).	
7.1.10	кАРТ, ефективну як проти ВГВ, так і проти ВІЛ, слід продовжувати після пологів у всіх жінок з ко-інфекцією ВГВ та ВІЛ.	1А
7.1.11	Загострення гепатиту, що виникають після пологів, слід лікувати консервативно, забезпечуючи ретельний моніторинг.	2D
7.1.12	За відсутності акушерських ускладнень можна рекомендувати вагінальні пологи, якщо жінка досягла повної супресії вірусного навантаження ВІЛ на кАРТ, незалежно від вірусного навантаження ВГВ.	1С
7.1.13	Імунізація новонароджених проти ВГВ із застосуванням імуноглобуліну проти гепатиту В (НВІG), або без такого, повинна розпочатися протягом 24 годин після пологів. Далі слід дотримуватися національного календаря щеплень проти ВГВ для новонароджених.	1А

Коментар робочої групи до п.7.1.6: Положення щодо вилучення ламівудину або емтрицитабіну із схеми АРТ у випадку резистентності ВГВ до ламівудину/емтрицитабіну, напевно чи є релевантним в разі ко-інфекції ВІЛ/ВГВ, тому що ламівудин зазвичай зберігається в наступних схемах терапії, також і в випадках наявності мутацій, що обумовлюють резистентність ВІЛ до ламівудину, тому що вони знижують фітнес ВІЛ.

7.2. Вірусний гепатит С (ВГС-інфекція)

7.2.1	У разі діагностування нового випадку інфекції ВГС, рекомендовано підтвердження вірусемії кількісним дослідженням РНК та визначення генотипу ВГС, тести для оцінки запалення/фіброзу печінки й функціональні печінкові проби (ФПП), а також діагностика супутніх захворювань печінки.	1С
7.2.2	ФПП слід повторювати через 2 та 4 тижні після початку АРТ для виявлення ознак гепатотоксичності або СВІС, а далі регулярно контролювати їх протягом перебігу вагітності та після пологів.	1С
7.2.3	Жінкам, які мають ко-інфекцію ВГС та ВІЛ, слід призначати режими лікування ВГС противірусними препаратами прямої дії, що не містять/не потребують рибавіріну. Всі жінки, в яких виявлена вагітність під час лікування гепатиту С, повинні негайно припинити терапію ВГС.	1В
7.2.4	Жінки дітородного віку з ко-інфекцією ВГС та ВІЛ, які бажають завагітніти, повинні мати пріоритет в доступі до лікування ВГС препаратами прямої дії.	2D
7.2.5	Вакцинація проти ВГВ рекомендується всім жінкам з ко-інфекцією ВГС та ВІЛ після першого триместру, якщо вони ще не імунізовані.	1С
7.2.6	Усім неімунізованим жінкам із ко-інфекцією ВГС та ВІЛ, рекомендується вакцинація проти ВГА після першого триместру вагітності за плановим календарем (0 і 6 місяців);	1А
	За винятком випадків, коли кількість клітин CD4 не перевищує 300 клітин/мм ³ , у цих випадках може бути призначена додаткова доза (0, 1 та 6 місяців).	1D
7.2.7	За відсутності акушерських ускладнень можна рекомендувати нормальне вагінальне розродження, якщо жінка отримує ефективну кАРТ для лікування ВІЛ, незалежно від вірусного навантаження ВГС.	2С

7.2.8	кАРТ слід продовжувати після пологів у всіх жінок із ко-інфекцією HCV та ВІЛ, незалежно від вірусемії ВГС, стадії фіброзу або кількості клітин CD4.	1A
-------	---	----

Коментар робочої групи до п.7.2.1: Відповідно до нормативної бази і клінічної практики в Україні підтвердження вірусемії ВГС проводиться не тільки кількісним, але й якісним методом виявлення РНК ВГС. У зв'язку з розширенням доступу до пангенотипних режимів лікування інфекції ВГС, генотипування вірусу проводиться у разі необхідності.

Розділ 8. Акушерська практика

8.1. Антенатальне ведення випадку

8.1.1	Ультразвукова візуалізація плода повинна проводитися відповідно до національних настанов, незалежно від ВІЛ-статусу матері.	1D
8.1.2	Рекомендується комбінований скринінговий тест на анеуплоїдії плода та неінвазивне пренатальне тестування (НІПТ) для тих, хто має найвищий ризик за результатами скринінгу, оскільки це має найкращу чутливість та специфічність, а також мінімізує кількість жінок, яким може знадобитися інвазивне тестування.	1A
8.1.3	Інвазивне пренатальне діагностичне тестування не слід проводити до того, як стане відомим ВІЛ-статус жінки, і оптимально його слід відкласти доти, поки рівень вірусного навантаження не буде належним чином знижений до <50 копій РНК ВІЛ/мл плазми.	1C
8.1.4	Якщо кАРТ ще не застосовується, а процедуру інвазивного діагностичного тестування неможливо відкласти до досягнення вірусної супресії, то рекомендується, щоб жінки почали приймати кАРТ з включенням ралтегравіру та слід надати жінці разову дозу невірапіну перорально одноразово за 2–4 години до процедури.	1D
8.1.5	Зовнішній поворот плода на голівку (ЗППГ) може бути запропонований жінкам із вірусним навантаженням у плазмі крові <50 копій РНК ВІЛ/мл.	2D

Коментар робочої групи до п.8.1.4: якщо процедуру інвазивного діагностичного втручання неможливо відкласти до досягнення вірусної супресії, розпочати кАРТ з включенням долутегравіру також може бути кращим вибором, виходячи з можливості швидкого зниження рівня ВІЛ. При цьому жінці слід надати одноразову дозу невірапіну перорально за 2–4 години до процедури інвазивного діагностичного тестування, якщо його неможливо відкласти до досягнення вірусної супресії.

8.2. Метод розродження

Для жінок, які приймають кАРТ, рішення щодо рекомендованого способу розродження слід приймати після перегляду результатів рівня вірусного навантаження ВІЛ у плазмі на 36-му тижні вагітності

8.2.1	У випадку жінок з рівнем вірусного навантаження у плазмі крові <50 копій РНК ВІЛ/мл на 36 тижні вагітності та за відсутності акушерських протипоказань, слід забезпечувати планові вагінальні пологи.	1C
-------	---	----

8.2.2	У випадку жінок з рівнем вірусного навантаження у плазмі крові 50–399 копій РНК ВІЛ/мл на 36 тижні вагітності, слід розглянути можливість КР до початку пологів (КРДПП), беручи до уваги фактичне вірусне навантаження, історію вірусного навантаження, тривалість перебування на лікуванні, проблеми прихильності, акушерські фактори та погляди жінки.	1С
8.2.3	Якщо рівень вірусного навантаження становить ≥ 400 копій РНК ВІЛ/мл плазми на 36 тижні вагітності, рекомендується КРДПП.	1С
8.2.4	У випадку жінок, для яких було заплановано вагінальне розродження та розпочалися пологи, акушерська медична допомога у відповідності до настанов, що стосуються ВІЛ-негативного населення, крім терміну тривалості розриву плодових оболонок (див. Розділ 8.3).	1С
8.2.5	Вагінальні пологи після КР (ВППКР) можуть бути запропоновані жінкам з рівнем вірусного навантаження < 50 копій РНК ВІЛ/мл.	1D
8.2.6	Якщо показанням для КР є запобігання вертикальній передачі ВІЛ, КР слід проводити між 38 та 39 тижнями вагітності.	1С
	Якщо КРДП проводиться лише з акушерських показань, а рівень вірусного навантаження становить < 50 копій РНК ВІЛ/мл, то застосовуються звичайні акушерські підходи, і КР, зазвичай, виконують після 39 тижня вагітності.	1С

8.3. Ведення випадку передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО)

8.3.1	У всіх випадках ПРПО в належний термін перед початком пологів, метою має бути розродження протягом 24 годин.	1С
8.3.2	Якщо рівень вірусного навантаження ВІЛ у матері становить < 50 копій РНК ВІЛ/мл, жінкам, які перенесли ПРПО перед пологами, рекомендується негайна індукція або стимуляція переймів з передбаченням можливості лікування внутрішньопологової пірексії. У випадку всіх жінок з рівнем вірусного навантаження < 50 копій РНК ВІЛ/мл, акушерська практика повинна прагнути до розродження протягом 24 годин після ПРПО.	1С
8.3.3	Жінкам із ПРПО та останнім визначеним рівнем вірусного навантаження у плазмі крові 50–399 копій РНК ВІЛ/мл, рекомендується негайний КР, але він повинен враховувати фактичне вірусне навантаження, історію вірусного навантаження, тривалість лікування, проблеми прихильності, акушерські фактори та погляди жінки.	1С
8.3.4	Жінкам із ПРПО та рівнем вірусного навантаження ВІЛ у матері ≥ 400 копій РНК ВІЛ/мл, рекомендується негайний КР.	1С
8.3.5	Ведення випадку ПРПО у терміні вагітності ≥ 34 тижні, як і ведення спонтанного РПО в термін пологів, за винятком того, що жінкам у терміні вагітності 34–37 тижнів є необхідною профілактика інфекції стрептококу групи В, відповідно до національних настанов.	1С
8.3.6	Коли ПРПО відбувається у терміні вагітності < 34 тижні: <ul style="list-style-type: none"> • Стероїди слід вводити внутрішньом'язово, відповідно до національних настанов; • Якщо вірусне навантаження ВІЛ не контролюється, то слід оптимізувати контроль ВН ВІЛ; • Повинно бути проведене мультидисциплінарне обговорення випадку щодо термінів та способу розродження. 	1С

Коментар робочої групи до п.8.3.2: Індукція пологів проводиться після встановлення рівня готовності шийки матки до пологів. За умови неготовності шийки матки до пологів, проводиться преіндукція у відповідності до нормативів акушерсько-гінекологічної допомоги. Але слід враховувати, що розродження слід провести протягом 24 годин після ПРПО.

8.4. Застосування внутрішньовенної інфузії зидовудину впродовж пологів (intrapartum)

8.4.1	Внутрішньовенна інфузія зидовудину впродовж пологів рекомендується за таких обставин:	
	Для жінок з рівнем вірусного навантаження >1000 копій РНК ВІЛ/мл плазми, які перебувають у пологах або із ПРПО або які надходять на КРДПП.	1С
	Для нелікованих жінок, які звертаються у пологах або із ПРПО, у яких поточний рівень вірусного навантаження є невідомим;	1С
	Застосування внутрішньовенної інфузії зидовудину впродовж пологів можна розглянути у випадку жінок, які перебувають на кАРТ з рівнем вірусного навантаження ВІЛ у плазмі крові від 50 до 1000 копій РНК ВІЛ/мл.	1С

8.6 Місце надання акушерської допомоги щодо пологів/родорозродження

8.6.1	Всім жінкам, які живуть з ВІЛ, рекомендується народжувати в установі, яка має прямий доступ до педіатричної допомоги (акушерському стаціонарі).	1D
-------	---	----

Коментар робочої групи: розродження вагітних жінок з ВІЛ-інфекцією визначається, як показання до госпіталізації в перинатальних центрах II-III рівня перинатальної допомоги, де надається цільова неонатологічна допомога.

8.7. Пологи у воді

8.7.1	Немає достатньої доказової бази щодо безпеки на підтримку народження дітей у воді жінками, які живуть з ВІЛ; однак жінкам, які обирають пологи у воді, слід допомогти у доступі до цього методу, якщо рівень вірусного навантаження становить <50 копій РНК ВІЛ/мл плазми.	1D
-------	--	----

Розділ 9. Ведення новонароджених

9.1. ПКП для новонароджених

Див. Додаток 3 щодо рекомендованого дозування

9.1.1	ДУЖЕ НИЗЬКИЙ РИЗИК	1С
	Рекомендується протягом двох тижнів монотерапія зидовудином, якщо дотримуються всі наступні критерії: <ul style="list-style-type: none"> Мати перебуває на кАРТ більше 10 тижнів; ТА <ul style="list-style-type: none"> Наявні два задокументовані результати визначення рівня вірусного навантаження ВІЛ у матері <50 копій РНК ВІЛ/мл під час вагітності з інтервалом не менше 4 тижнів; ТА	

	<ul style="list-style-type: none"> Рівень вірусного навантаження ВІЛ у матері <50 копій РНК ВІЛ/мл станом на термін 36 тижнів вагітності або пізніше. 	
9.1.2	НИЗЬКИЙ РИЗИК	1С
	<p>Подовжити до 4 тижнів монотерапію зидовудином:</p> <ul style="list-style-type: none"> Якщо критерії 9.1.1 дотримано не повністю, але рівень вірусного навантаження ВІЛ у матері становить <50 копій РНК ВІЛ/мл станом на термін 36 тижнів вагітності або пізніше; Якщо дитина народилася недоношеною (<34 тижні), але рівень останнього вірусного навантаження ВІЛ у матері <50 копій РНК ВІЛ/мл. 	
9.1.3	ВИСОКИЙ РИЗИК	1С
	Використовувати комбіновану ПКП, якщо відомо, що рівень вірусного навантаження ВІЛ у матері в пологах становить або може бути >50 копій РНК ВІЛ/мл плазми станом на день народження дитини, якщо існує невизначеність щодо недавньої прихильності матері або вірусне навантаження невідоме.	
9.1.4	ПКП для новонароджених слід починати якомога швидше після народження та принаймні в межах 4 годин.	1D
9.1.5	В контексті відомої резистентності ВІЛ до зидовудину у матері з ДУЖЕ НИЗЬКИМ або НИЗЬКИМ РИЗИКОМ , монотерапія зидовудином все одно рекомендується для ПКП новонародженого.	1D
9.1.6	У випадку ВИСОКОГО РИЗИКУ (показана комбінована ПКП) та задокументованої в анамнезі антиретровірусної лікарської резистентності ВІЛ у матері до зидовудину та/або невірапіну, звернутися за консультацією до фахівця. Якщо консультація відразу не доступна, починати стандартну ПКП трьома препаратами (зидовудин, ламівудин та невірапін), доки не буде надано рекомендацій.	1D

9.1.8. *ПКП для новонароджених і ВІЛ-2*

9.1.8	Якщо відомо, що жінка має ВІЛ-2-інфекцію, слід дотримуватись наведених вище порад щодо ПКП для новонароджених, але у випадку ВИСОКОГО РИЗИКУ (показана комбінована ПКП), невірапін не буде ефективним. Звернутися за консультацією до фахівця. Якщо консультація відразу не доступна, починати застосування зидовудину, ламівудину та ралтегравіру, поки не з'являться рекомендації (див. Додаток 3).	2С
-------	--	----

9.1.9. *ПКП для новонароджених після 4 тижнів віку*

9.1.9	Новонародженим ПКП не слід давати більше 2 тижнів у випадку ДУЖЕ НИЗЬКОГО РИЗИКУ або 4 тижнів для новонароджених з НИЗЬКИМ	1С
-------	--	----

	РИЗИКОМ, навіть якщо новонароджений на грудному вигодовуванні.	
	ПКП не слід проводити повторно, якщо не відбувається суттєвий подальший контакт (наприклад, визначальне вірусне навантаження матері під час вигодовування груддю). Звернутися за консультацією до фахівця щодо необхідності ПКП після контакту із грудним молоком у випадку материнської вірусемії.	1D

9.2. Профілактика пневмоцистної пневмонії (ПЦП)

9.2.1	Профілактика ко-тримоксазолом рекомендується з 1 місяця віку, якщо ПЛР-тест на ВІЛ позитивний на будь-якій стадії або якщо у новонародженого підтверджено діагноз ВІЛ-інфекції. Це слід припиняти лише в тому випадку, якщо ВІЛ-інфекція згодом виключена.	1C
-------	--	----

9.3. Вакцинація

9.3.1	Вакцинацію слід проводити відповідно до національного календаря щеплень.	1C
9.3.2	Вакцина проти ротавірусу не протипоказана (якщо не підтверджений діагноз ВІЛ і новонароджений не зазнає серйозної імуносупресії).	1C
9.3.3	Якщо існує ДУЖЕ НИЗЬКИЙ або НИЗЬКИЙ РИЗИК передачі ВІЛ та показана імунізація БЦЖ при народженні згідно з національними настановами, це не слід відкладати.	1D

9.4. Вигодовування дітей

9.4.1	Найбезпечнішим способом вигодовування дітей жінками, які живуть з ВІЛ, є молочні суміші, оскільки таким чином уникається постійний ризик контакту з ВІЛ після народження. Тому ми продовжуємо рекомендувати жінкам, які живуть з ВІЛ, годувати своїх дітей молочними сумішами (але див. також розділ 9.4.4).	1D
9.4.2	Утримання від грудного вигодовування може спричинити фінансові та психологічні наслідки для жінок, що потребуватимуть підтримки з боку ВІЛ-МДК.	1C
	Жінкам, яким не рекомендується грудне вигодовування з міркувань здоров'я дитини, слід забезпечувати безкоштовні молочні суміші, щоб мінімізувати вертикальну передачу ВІЛ.	1D

9.4.3. Пригнічення лактації

9.4.3	Жінкам, які утримуються від грудного вигодовування новонароджених за власним вибором або через вірусне навантаження >50 копій РНК ВІЛ/мл, слід пропонувати каберголін для пригнічення лактації.	1C
-------	---	----

9.4.4. Вибір на користь грудного вигодовування

9.4.4	Жінок, які досягли вірусної супресії на фоні прийому кАРТ з належною прихильністю та які обрали грудне вигодовування, слід підтримувати, але також їх слід інформувати про наявний ризик передачі ВІЛ низького рівня через грудне вигодовування у цій ситуації та про потребу додаткового клінічного моніторингу матері та дитини.	1D
	Коли жінка обирає грудне вигодовування, вона та її дитина повинні щомісяця проходити огляд у клініці для тестування жінки та дитини на вірусне навантаження ВІЛ у плазмі протягом грудного вигодовування та впродовж 2-ох місяців після його припинення.	1D
	АРТ матері (а не доконтактна профілактика новонароджених [ДКП]) рекомендується для мінімізації передачі ВІЛ через грудне вигодовування та захисту здоров'я жінки.	1D

9.5. Діагностика ВІЛ-статусу дітей

9.5.1. Діти без грудного вигодовування

9.5.1.1	Молекулярну діагностику ВІЛ-інфекції слід проводити в наступних випадках:	1C
	<ul style="list-style-type: none"> Протягом перших 48 годин і перед випискою з лікарні; У віці 6 тижнів (або принаймні через 2 тижні після припинення профілактики у дітей *); У віці 12 тижнів (або принаймні через 8 тижнів після припинення профілактики у дітей *); В інших випадках, якщо є додатковий ризик, у тому числі у віці 2 тижнів, якщо ВИСОКИЙ РИЗИК при пологах. <p>Настанови ВНІВА щодо тривалості ПКП змінились для новонароджених ДУЖЕ НИЗЬКОГО РИЗИКУ (див. Розділ 8.1).</p>	
9.5.1.2	Тестування на антитіла	
	<ul style="list-style-type: none"> Якщо статус антитіл матері не задокументований, слід провести тест на антитіла до ВІЛ на першій пробі, отриманій від дитини; Тестування на антитіла до ВІЛ на сероконверсію слід перевіряти у віці 22-24 місяців; Незважаючи на те, що тест на антитіла до ВІЛ може бути негативним до цього часу, залучення дітей до подальшого супроводу слід продовжувати принаймні до віку 18 місяців. 	

9.5.2. Діти на грудному вигодовуванні

9.5.2.1	Молекулярну діагностику ВІЛ-інфекції слід проводити в наступних випадках:	
	• Протягом перших 48 годин і перед випискою з лікарні;	1C
	• У віці 2 тижнів;	1D
	• Щомісяця впродовж періоду грудного вигодовування;	1D
	• Через 4 та 8 тижні після припинення грудного вигодовування.	1D
9.5.2.2	Тестування на антитіла	1C
	<ul style="list-style-type: none"> Якщо статус антитіл матері не задокументований, слід провести тест на антитіла до ВІЛ на першій пробі, отриманій від новонародженого; 	

	<ul style="list-style-type: none"> • Тестування на антитіла до ВІЛ на серореверсію слід перевіряти у віці 22–24 місяців або мінімум через 8 тижнів після припинення грудного вигодовування, якщо це настало пізніше. Залучення до подальшого супроводу повинно тривати до цього часу. 	
--	--	--

9.5.3. Ведення дітей, яким діагностовано ВІЛ-інфекція

	<ul style="list-style-type: none"> • Дітям з позитивним тестом на ВІЛ слід розпочинати профілактику ко-тримоксазолом з 4-тижневого віку. 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Дітей із позитивним тестом на ВІЛ слід терміново направити до спеціалізованого центру лікування ВІЛ відповідно до настанов Асоціації ВІЛ у дітей (CHIVA) та Європейської педіатричної мережі лікування СНІДу (Penta). 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Позитивний діагноз ВІЛ-інфекції у дитини повинен бути повідомлений акушерському відділенню, де народилася дитина, щоб дозволити дослідження будь-яких факторів уникнення передачі. 	

9.6. Ведення новонароджених у випадку материнської ко-інфекції на гепатит

9.6.1	Дотримуватись національних настанов щодо лікування HBV у вагітних та щодо профілактики передачі ВІЛ дитині (див. також Розділ 7.1).	1D
9.6.2	Дотримуватись звичайної практики обстеження та лікування HCV у вагітних (див. також Розділ 7.2).	1D

9.7. Контакт із ВІЛ без інфікування

9.7.1	У світлі доказів можливої підвищеної інфекційної захворюваності у дітей, які контактували, але не інфікувалися ВІЛ, їм слід забезпечити своєчасну планову вакцинацію, а лікарі загальної практики, патронажний персонал і лікарі вторинної медичної допомоги повинні бути поінформовані про можливий підвищений ризик, щоб отримати інформацію для рішень щодо оцінки ризику в наданні первинної медичної допомоги.	1D
-------	---	----

Розділ 10. Післяпологове ведення випадку у жінок

10.1. Антиретровірусна терапія

10.1.1	Всім жінкам рекомендується продовжувати лікування кАРТ після пологів.	1A
--------	---	----

10.2. Послуги підтримки

10.2.1	Рекомендовано провести оцінку потреб жінки у підтримці після пологів та скеровувати її до відповідних служб, громадських та/або добровольчих груп.	1D
--------	--	----

10.3. Післяпологовий супровід випадку жінок

10.3.1	Усі жінки повинні пройти огляд у післяпологовий період у визначеного члена МДК протягом 4–6 тижнів.	1C
--------	---	----

--	--	--

Коментар робочої групи: в Україні такі послуги не передбачені галузевими нормативними документами.

10.4. Оцінка та підтримка стану психічного здоров'я

10.4.1	Жінки повинні пройти оцінку потреб у галузі психічного здоров'я після пологів, а ті, хто мають проблеми психічного здоров'я, мають негайно перенаправлятися до відповідних служб, громадських та/або добровольчих груп.	1D
--------	---	----

Коментар робочої групи: в Україні такі послуги не передбачені галузевими нормативними документами.

10.5. Контрацепція

10.5.1	Потреби в контрацепції слід обговорювати з усіма жінками та схему АРТ може бути змінено з метою оптимізації вибору жіночої контрацепції, за умови повної противірусної ефективності АРТ після зміни.	1D
--------	--	----

10.6. Онкоцитологія

10.6.1	Цитологію слід планувати для проведення через 3 місяці після пологів відповідно до настанов Програми скринінгу шийки матки.	1C
--------	---	----

10.7. Тестування партнера та/чи старших дітей

10.7.1	У випадку жінки, якій вперше діагностовано ВІЛ під час вагітності, тестування її партнера та/або інших дітей повинно бути проведено.	1D
--------	--	----

2.2 Результати для оцінювання

1	Частка вагітних жінок, яким вперше діагностовано ВІЛ-інфекцію, які пройшли скринінг сексуального здоров'я.
2	Частка нещодавно діагностованих жінок, які потребують кАРТ для власного здоров'я, та які починають лікування протягом 2 тижнів після встановлення діагнозу.
3	Частка жінок, які розпочали АРТ до початку 24 тижня вагітності.
4	Частка жінок із початковим рівнем вірусного навантаженням ВІЛ $\geq 30\,000$ копій РНК ВІЛ/мл у плазмі та які починають тимчасовий прийом кАРТ на початку другого триместру (до початку 16 тижня вагітності).
5	Частка жінок, які звертаються в пологах/із ПРПО/потребують пологів без задокументованого результату тесту на ВІЛ, та які ургентно отримують документально підтверджений результат тесту на ВІЛ, і отримання реактивного/позитивного результату стало підставою для негайного початку втручання для запобігання вертикальній передачі без очікування подальшого/офіційного серологічного підтвердження.
6	Частка жінок із ко-інфекцією ВГВ/ВІЛ, яким проводили ФПП, через 2 тижні після початку кАРТ для виявлення доказів антиретровірусної гепатотоксичності або СВІС.

7	Частка жінок із ко-інфекцією ВГС/ВІЛ, яким проводили ФПП, через 2 тижні після початку КАРТ для виявлення доказів антиретровірусної гепатотоксичності або СВІС.
8	Частка жінок, які пройшли інвазивне пренатальне діагностичне обстеження до того, як їх ВІЛ-статус став відомий.
9	Частка виконаних екстрених кесарів розтинів та показання до них.
10	Частка новонароджених віком <72 годин, народжених нелікованими жінками, які живуть з ВІЛ, яким розпочато терапію трьома препаратами протягом 2 годин після пологів.
11	Частка планової ПКП для новонароджених, що розпочата впродовж 4 годин після пологів.
12	Частка ВІЛ-позитивних новонароджених, які пройшли повторний огляд у акушерському відділенні, де проходили пологи.
13	Частка дітей, народжених жінками, які живуть з ВІЛ, які проходять тестування на антитіла до ВІЛ для встановлення серореверсії у віці 22–24 місяців.
14	Частка дітей, які пройшли повторний огляд до 6 тижнів від народження.
15	Частка матерів, які пройшли повторний огляд до 6 тижнів.
16	Частка пацієнтів із задокументованою оцінкою стану психічного здоров'я під час звернення та через 4–6 тижнів після пологів.

Коментар робочої групи до розділу 2.2: Ключовими факторами, що визначають перелік показників ППМД в країнах є: 1) врахування моделей та індикаторів системи охорони здоров'я (наприклад, мережа антенатальних клінік, тривалість грудного вигодовування, частка пологів у медичних закладах), 2) наявність даних для обчислення показників, 3) синхронізація з глобальними показниками моніторингу та оцінки (MiO), включаючи Глобальний моніторинг СНІДу (GAM).

З метою оцінки ефективності програми ППМД країнам ВООЗ рекомендовано відстежувати ключові (2 показника), пріоритетні (4), додаткові (8) національні індикатори [4].

Враховуючи міжнародні рекомендації та наявність інструменту збору даних, робоча група пропонує перелік основних індикаторів оцінювання результативності та якості надання послуг з ППМД, релевантних для України:

№	Назва індикатора	Статус індикатора
1.	Відсоток ВІЛ-позитивних вагітних, які мали невизначальний рівень вірусного навантаження ВІЛ перед пологами	Ключовий (WHO)
2.	Відсоток ВІЛ-експонованих дітей, які обстежені методом ранньої діагностики протягом перших двох місяців (і 12 місяців) від народження	Ключовий (WHO; GAM)
3.	Відсоток ВІЛ-позитивних вагітних, які, отримали АРТ під час вагітності та/або під час пологів	Пріоритетний (WHO; GAM)

4.	<i>Відсоток ВІЛ-експонованих новонароджених, яким започатковано ПКП</i>	<i>Пріоритетний (WHO)</i>
5.	<i>Відсоток ВІЛ-експонованих дітей з остаточно встановленим ВІЛ-позитивним статусом (за останні 12, 18, 24 місяців)</i>	<i>Пріоритетний (WHO; GAM; BHIV)</i>
6.	<i>Відсоток вагітних, охоплених тестуванням на ВІЛ</i>	<i>Додатковий (WHO; GAM)</i>
7.	<i>Відсоток вагітних, які знають свій ВІЛ-статус</i>	<i>Додатковий (WHO; GAM)</i>
8.	<i>Відсоток вагітних, статеві партнери яких охоплені тестуванням на ВІЛ</i>	<i>Додатковий (WHO)</i>
9.	<i>Відсоток ВІЛ-експонованих дітей з діагнозом ВІЛ-інфекція, яким розпочато АРТ у день встановлення ВІЛ-статусу</i>	<i>Додатковий (WHO)</i>
10.	<i>Відсоток ВІЛ-позитивних вагітних, які розпочали АРТ до початку 24 тижня вагітності.</i>	<i>BHIV</i>
11.	<i>Відсоток виконаних екстрених кесерів розтинів у ВІЛ-позитивних вагітних</i>	<i>BHIV</i>
12.	<i>Відсоток ВІЛ-експонованих новонароджених, яким розпочата планова ПКП впродовж 4 годин після пологів</i>	<i>BHIV</i>

3. ВСТУП

Коментар робочої групи: Ситуаційний аналіз.

За оціночними даними Об'єднаної Програми Організації Об'єднаних Націй з ВІЛ/СНІДу (ЮНЕЙДС), у світі на початок 2020 р. загальна кількість людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ), досягла 38,0 млн. осіб, з них – 36,2 млн. дорослих та 1,8 млн. дітей до 15 років. Доступ до АРТ мають 73% жінок, 85% вагітних жінок з ВІЛ та 53% дітей, які живуть з ВІЛ. Заходи з ППМД сприяли з 2000 року запобіганню 1,6 мільйонам нових випадків ВІЛ-інфекції серед дітей [5, 6].

Регіон Східної Європи та Центральної Азії (СЄЦА), до якого належить Україна, є одним з трьох регіонів у світі, де епідемія ВІЛ-інфекції продовжує зростати. Збільшення випадків інфікування ВІЛ статевим шляхом та активне залучення до епідемічного процесу жінок дитородного віку є серйозним ризиком для перинатальної ВІЛ-інфекції у СЄЦА [7].

Пізнє встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції, захворюваність та смертність, зумовлені ВІЛ/СНІДом, залишаються проблемами на шляху подолання епідемії в Україні. Станом на 01.01.2021 р. під медичним наглядом у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ) перебувало понад 144 тисячі ВІЛ-позитивних громадян України (378,8 на 100 тис. населення), з них – 3 368 дітей з підтвердженим діагнозом ВІЛ-інфекції, ще у 4431 дитини, які народжені ВІЛ-позитивними матерями, ВІЛ-статус уточнювався (остаточно визначається через 18 місяців після народження дитини та враховує дані серологічного тестування на ВІЛ). За результатами моделювання, оціночна чисельність ЛЖВ на цей період часу в країні становила 250 тис. осіб (520,0 на 100 тис. населення), більш як 42% з яких не знають про свій ВІЛ-статус.

Протягом останніх п'яти років показник захворюваності на ВІЛ-інфекцію залишився на рівні 40,0 на 100 тис. населення. У 2020 р. у віковій структурі нових випадків ВІЛ-інфекції переважали особи віком 25-49 років (82%); більшість припадало на чоловіче населення (62%); частка осіб, які були інфіковані статевим шляхом, дорівнювала 61%. Найбільш уразливими до інфікування ВІЛ є ключові групи населення (КГ), а саме: люди, які вживають наркотики ін'єкційним шляхом (ЛВІН), чоловіки, які мають секс з чоловіками (ЧСЧ), секс-працівники (СП), сукупна оціночна кількість яких в Україні становить 650 тис. осіб. За даними біоповедінкових досліджень, поширеність ВІЛ серед ЛВІН становить 22,6%, ЧСЧ – 7,5%, СП – 5,2% [8].

За визначенням ВООЗ, результати тестування на ВІЛ вагітних жінок є проксі-індикатором поширення збудника серед загального населення. В умовах концентрованої стадії епідемії, поширення ВІЛ серед вагітних жінок від 1,0% і вище вважається високим та свідчить про тенденцію до генералізації епідемії [9]. У 2020 р. середній національний показник поширення ВІЛ серед вагітних жінок становив 0,67%, проте у семи регіонах України він перевищував 1,0%: Донецькій (1,66%), Одеській (1,35%), Луганській (1,26%), Дніпропетровській (1,21%), Кіровоградській (1,09%), Чернігівській (1,04%) та Миколаївській (1,0%) областях.

За результатами первинного тестування за кодом причини обстеження на ВІЛ – 109.1, спостерігається зниження рівня інфікованості ВІЛ серед вагітних жінок з 0,32% у 2016 р. до 0,21% у 2020 р. Тим не менш, у 2020 р. вищі, ніж середній показник по країні зафіксовано у Одеській (0,5%), Київській (0,43%), Дніпропетровській (0,37%), Житомирській (0,33%) та Донецькій (0,29%) областях. Крім того, 25 вагітних жінок мали ВІЛ-негативні результати першого тестування та були виявлені як ВІЛ-позитивні при повторному обстеженні на ВІЛ за кодом 109.2.

Програма ППМД стала однією з успішних програм з протидії епідемії ВІЛ-інфекції в Україні. Охоплення вагітних жінок тестуванням на ВІЛ перевищує 97% з 2003 р., антиретровірусним лікуванням – понад 95% з 2007 р. Наразі продовжують АРТ після пологів 98% жінок; майже усі діти, які народжені ВІЛ-позитивними жінками, отримують антиретровірусну профілактику (98%) та перебувають на штучному вигодовуванні (99%).

Частота передачі ВІЛ від матері до дитини (ЧПМД), за даними ранньої діагностики ВІЛ-інфекції у новонароджених, знизилася з 2,6% у 2016 р. (57 дітей) до 1,3% (24 дитини) у 2020 р. Досягли визначеного ВООЗ глобального цільового показника елімінації передачі ВІЛ від матері до дитини (2-0%) майже усі регіони, за винятком Луганської (5,9%), Кіровоградської (5,5%), Вінницької (3,8%), Херсонської (2,9%) областей та м. Києва (2,4%).

За результатами когортного аналізу 2020 р., що проводиться через 18 місяців після народження та враховує дані серологічного тестування на ВІЛ, ЧПМД у когорті дітей, народжених ВІЛ-позитивними жінками у 2018 р., становила 3,0% (58 ВІЛ-позитивних дітей віком 18 місяців і старше). Також щорічно в Україні діагноз ВІЛ-інфекції підтверджується за клінічними та епідеміологічними показаннями ще у понад 80 ВІЛ-експонованих дітей. За даними моделювання, ЧПМД в Україні знаходиться у межах 5-6%, оціночна кількість нових випадків вертикальної трансмісії ВІЛ має тенденцією до зниження – з 168 у 2019 р. до 92 у 2025 р, але залишається високою [10].

Ініціатива ВООЗ з елімінації передачі ВІЛ від матері до дитини. Принципи чотирьохкомпонентної стратегії ППМД та скорочення дитячої смертності, запропоновані ВООЗ/ЮНІСЕФ/Фондом народонаселення ще в 2001 році є актуальними і на сьогодні. Широке впровадження програми ППМД у світовому масштабі довели, що цьому сприяють: і) первинна профілактика ВІЛ-інфекції; ii) попередження небажаної вагітності серед жінок, які живуть з ВІЛ; iii) доступ до тестування, консультивання, АРТ, безпечні методи допомоги у пологах і відповідні способи вигодовування новонароджених та iv) у разі народження дитини, яка успадкувала вірус – забезпечення догляду та підтримки ВІЛ-позитивним матерям, їх дітям та близькому оточенню [11].

У 2014 р., за ініціативи ВООЗ, Глобальна спільнота прийняла зобов'язання елімінувати передачу ВІЛ від матері до дитини до 2030 року в якості одного з пріоритетних завдань системи громадського здоров'я [12]. Цілі щодо елімінації передачі ВІЛ від матері до дитини (ЕПМД) визначені як менш, ніж 2% передачі ВІЛ від матері до дитини серед дітей, які не вигодовуються грудним молоком, і менше 5% – серед дітей, які вигодовуються грудним молоком матері. Відповідно до міжнародних рекомендацій, досягнення валідації ЕПМД базується на забезпеченні універсального доступу до профілактичних, діагностичних та лікувальних заходів запобігання перинатальної передачі ВІЛ [13].

У 2015 р. Куба стала першою країною світу, що отримала сертифікат ВООЗ за досягнення подвійної ЕПМД ВІЛ і сифілісу. На кінець 2020 р. такий сертифікат отримали ще 13 країн. Таїланд став першою країною з найінтенсивнішою епідемією (450 000 ЛЖВ), що валідувала ЕПМД, демонструючи, що елімінація можлива лише за умови організації та забезпечення розширеного та інтегрованого доступу до послуг у зв'язку з ВІЛ-інфекцією для всіх ЛЖВ з дотриманням їх прав та гендерної рівності.

Україна, разом з іншими країнами світу, підтримує ініціативу ВООЗ щодо валідації ЕПМД. З метою координації заходів з ЕПМД в країні наказом МОЗ України від 19.08.2019 №1829 (у редакції наказу МОЗ України від 16.10.2020 № 2342) створена міжвідомча робоча група з питань валідації елімінації передачі від матері до дитини ВІЛ, сифілісу та вірусів гепатитів (МРГ ЕПМД).

Для оцінки стану програм ППМД та підготовки до валідації ЕПМД в Україні протягом 2018-2019 років відбулися робочі візити міжнародних експертів ВООЗ, отримані рекомендації для покращення ситуації з ЕПМД [14]. Розпорядженням Кабінету Міністрів України від 27 листопада 2019 року №1415-р була схвалена Державна стратегія у сфері протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, туберкульозу та вірусним гепатитам на період до 2030 року, одним з очікуваних результатів якої є зниження ЧПМД до 2% [15].

Отже, питання щодо посилення заходів з ППМД залишаються актуальними в Україні у контексті подолання існуючих перешкод у системі охорони здоров'я для досягнення цілей ЕПМД.

Наведені дані зумовлюють необхідність удосконалення підходів до ППМД в Україні.

Поточний та майбутній вплив COVID-19 на епідемію ВІЛ-інфекції має медичний, соціальний, та економічний контекст [16]. Найбільш несприятливі наслідки пандемії COVID-19 відчують маргіналізовані жінки і дівчатка. Секс-працівниці, жінки, які вживають наркотичні речовини, трансгендерні люди, жінки, які перебувають у місцях позбавлення волі, мігрантки, ВІЛ-позитивні жінки стикаються з погіршенням умов життя, дискримінацією, насильством, відсутністю доступу до послуг в сфері сексуального і репродуктивного здоров'я, програм зменшення шкоди, ліків, мереж соціального захисту тощо. Вагітні жінки, які живуть з ВІЛ, та ВІЛ-експоновані діти потребують регулярного медичного нагляду, що ускладнюється у зв'язку з дотриманням обмежувальних заходів, пов'язаних з COVID-19; існує загроза у перериванні поставок АРВ-препаратів внаслідок перерозподілу ресурсів на боротьбу з COVID-19 [17].

У березні 2021 р. Координаційна рада програми ЮНЕЙДС прийняла нову Глобальну стратегію зі СНІДу на 2021-2026 рр. – «Ліквідувати нерівність, покінчити зі СНІДом», що має на меті утримати у континуумі ВІЛ-сервісних послуг контингент населення, який зазнає труднощі у доступі до послуг внаслідок перехресної пандемії ВІЛ-інфекції та COVID-19. ЮНЕЙДС наголошує, що для досягнення глобальних цілей Fast Track в умовах пандемії COVID-19 країни повинні впроваджувати нові моделі надання послуг для ЛЖВ, що забезпечуватиме їх безперервність [18].

У контексті здоров'я матері та дитини в умовах COVID-19 в багатьох країнах світу вже працюють адаптовані моделі, спрямовані на підтримку послуг з ППМД із залученням державного, приватного секторів, громади у форматі мобільних служб, фіксованих пунктів, доставки провайдером до додому через аптеки або поштою. Такі послуги включають розповсюдження контрацептивів для вагітних, наборів для самотестування на ВІЛ для статевих партнерів вагітних, віртуальне спостереження (інструктаж про графік призначень АРТ, лабораторних досліджень), психологічна підтримка за допомогою СМС та телефонних консультацій, забір зразків на дому та доставка їх у ЗОЗ тощо. Для вагітних, які живуть з ВІЛ, та не можуть звернутися до медичного закладу пропонують «пакунки для матері та дитини», що містять багатомісячний запас АРТ для жінки, АРВ-профілактику та котримоксазол для дитини з чіткими інструкціями. Ефективність та економія коштів, отримані завдяки адаптаційним заходам, сприяють усній реалізації заходів програми ППМД, захищають пацієнтів та медичних працівників від COVID-19, а також стимулюють інновації, що призводять до більш дієвих та довгострокових програм з протидії ВІЛ/СНІДу [19].

Пандемія COVID-19 на сьогодні є одним з головних викликів системі охорони здоров'я й для України. У рамках проекту ЮНІСЕФ «Технічна допомога в підготовці до валідації по елімінації передачі ВІЛ від матері до дитини в Україні», в партнерстві з ВБО «Час Життя Плюс» та БО «Позитивні жінки», з метою розуміння впливу COVID-19 на якість та доступ до медичних послуг для жінок, які живуть з ВІЛ, у листопаді 2020 року вперше в Україні було проведено опитування 300 ВІЛ-позитивних жінок, віком від 18 до 45 років (медіана віку – 33 роки), з 18 областей України. Вагітними на час опитування були 22 (7,3%) респондентки. За результатами опитування було встановлено, що пандемія COVID-19 має свій негативний вплив на різні аспекти життя жінок, які живуть з ВІЛ, в Україні. Це потребує розробки стратегій та заходів, спрямованих на подолання наслідків від COVID-19 для ВІЛ-позитивних жінок в Україні, їх дітей та близького оточення. Згідно результатів опитування, 41,7% жінок з ВІЛ відмітили погіршення доступу до послуг сімейного лікаря, 26% - до медичних послуг у Центрах СНІДу/сайтах АРТ, 22% - до лабораторних аналізів. На думку 21,2% жінок з ВІЛ, в яких є діти (n=269), доступ дітей до послуг лікаря-педіатра за період епідемії COVID-19 також

погіршився. Серед 15% жінок з ВІЛ, були епізоди переривання АРТ за період епідемії COVID-19, з них 68,2% вважають головною причиною переривання АРТ відсутність можливості приїхати в ЗОЗ чи на сайт АРТ для отримання препаратів, ще 15,9% жінок мали страх інфікуватися вірусом SARS-CoV-2 під час відвідування ЗОЗ. В одному випадку (2,3%) ЗОЗ/сайт АРТ було зачинено через карантин. За період епідемії COVID-19 близько чверті жінок з ВІЛ відчували проблеми з доступом до надійних методів контрацепції. Взаємини в родині і близькому оточенні за час епідемії COVID-19 погіршилися у 28% опитаних жінок. Доходи у зв'язку з карантинними заходами у 71,3% жінок зменшилися. Не отримали за кошти місцевих бюджетів молочні суміші для вигодовування дітей молодших 18 місяців 15,8% жінок з ВІЛ. Лише 77,9% зазначили, що отримали щомісячну державну фінансову допомогу на дитину (неопубліковане джерело: Звіт про результати опитування з метою оцінки впливу епідемії COVID-19 на якість медичних послуг для ВІЛ-позитивних жінок в Україні).

Ключовою метою ведення випадку ВІЛ-інфекції під час вагітності та після пологів є оптимізація власного здоров'я жінки. Крім того, одним з головних успіхів у лікуванні осіб, які живуть з ВІЛ, є профілактика вертикальної передачі ВІЛ. З огляду на широке впровадження планового антенатального скринінгу на ВІЛ, вертикальна передача зараз є рідкісним явищем. Незважаючи на малу кількість недавніх рандомізованих контрольованих досліджень у сфері використання АРТ під час вагітності та акушерських втручань, клінічна практика продовжує розвиватися. Це значною мірою забезпечується даними спостережень, теоретичними міркуваннями та висновками експертів.

Метою групи авторів було зробити ці рекомендації максимально клінічно доречними та максимально практичними. Авторська група склала список питань, що відображають повсякденну практику та потреби. У настанові розширено охоплення всіх сфер, що стосуються лікування ВІЛ-інфекції під час вагітності та післяпологового періоду. Рекомендації настанови призначені для інформування та допомоги медичним працівникам у веденні вагітності в контексті ВІЛ/СНІДу. Вони не призначені слугувати в якості розпорядчого чи обмежувального документу. Також визнається можливість виникнення ситуацій, коли оптимальний спосіб ведення випадку ВІЛ-інфекції може відхилитися від цих рекомендацій, та появи нових даних для кращого інформування провайдерів послуг з ППМД. Ми усвідомлюємо, що невелика кількість людей, які живуть з ВІЛ, не є бінарними, і вони також зазнають вагітності. Термін «жінка» чи «жінки» використовується в цих настановах заради стислості викладу, розуміючи, що наведені рекомендації так само застосовуються до трансгендерних та небінарних осіб.

Особливої уваги приділено сферам психосоціальної допомоги, вигодовування дітей, неонатальної та післяпологової допомоги. Зазначена важливість психосоціальної допомоги жінкам, які живуть з ВІЛ, під час та після вагітності. Наголошено на необхідності надання антенатальної допомоги мультидисциплінарними командами, точний склад яких буде відрізнятися. Рекомендовано проводити оцінку антенатальної та постнатальної депресії під час звернення вагітної жінки, а також через 4–6 тижнів та 3–4 місяці після пологів, відповідно до рекомендацій Національного інституту вдосконалення медичної допомоги та охорони здоров'я Великої Британії (NICE). Оновлено поради щодо вигодовування дітей, включивши нові дані про грудне вигодовування та емоційний вплив, який може справити на жінку відмова від грудного вигодовування. Обговорено використання каберголіну у випадку жінок, які не годують груддю. Тривалість ПКП для новонароджених була стратифікована відповідно до ризику передачі – ДУЖЕ НИЗЬКОГО, НИЗЬКОГО або ВИСОКОГО – відповідно до вірусного навантаження матері та вживання АРТ. ПКП скорочено до 14 днів, коли ризик вертикальної передачі ДУЖЕ НИЗЬКИЙ. Додано розділ про післяпологове ведення жінок, які живуть з ВІЛ.

Зростає кількість жінок, які прагнуть та проводять вагінальні пологи, але кількість випадків кесаревого розтину (КР) за надзвичайних ситуацій також зросла. Сподіваємось, що рекомендації, що містяться в цих настановах, дозволять забезпечити подальше збільшення частки вагінальних пологів та зменшення кількості КР за надзвичайних ситуацій. З цим

пов'язаний запропонований початковий термін вагітності для жінок, які розпочинають комбіновану антиретровірусну терапію (кАРТ) під час вагітності, залежно від вихідного вірусного навантаження. Передбачається, що це призведе до збільшення частки жінок, які досягли вірусного навантаження <50 копій РНК ВІЛ/мл до терміну вагітності 36 тижнів, що дозволить їм планувати вагінальні пологи.

Надано додаткові рекомендації щодо зачаття на кАРТ, вибору конкретних препаратів або їх класів та ведення випадку жінок із ко-інфекцією ВГВ або ВГС. Наставови розглянули питання продовження кАРТ після пологів у жінок. Педіатричний розділ надає подальші рекомендації щодо ПКП для новонароджених, дозування та безпеки лікарських засобів. Існує явна термінова потреба у препаратах для новонароджених з використанням більш широкого спектру антиретровірусних препаратів, оскільки нинішні можливості обмежені, особливо у випадку материнської вірусної резистентності.

У ключових сферах, Національна система епіднадзора за ВІЛ-інфекцією в період вагітності та дитинства у Великобританії (NSHPC) забезпечує інформацію про лікування ВІЛ-інфекції під час вагітності шляхом всебічного збору, зіставлення та аналізу даних, але необхідність отримання нових даних залишається з огляду на зміни в клінічній практиці.

Коментар робочої групи: Відповідно до наказу МОЗ України від 03.08.2012 р. №612 ЗОЗ, що надають послуги з ППМД, надсилають облікову документацію до ЗОЗ, який надає медичну допомогу ВІЛ-позитивним особам, за територіальним принципом на паперових носіях, з дотриманням умов конфіденційності. На національному рівні ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України» здійснює верифікацію та аналіз регіональних звітів, узагальнює інформацію з ППМД на рівні країни.

Одним із основних та необхідних критеріїв для країни, яка планує пройти валідацію ЕПМД, є існування надійної системи моніторингу та оцінки програми ППМД, що здатна фіксувати інформацію за допомогою електронних систем на різних організаційних рівнях [13, 20]. За технічної підтримки ЮНІСЕФ в Україні з 2018 року впроваджена інформаційна система «Система моніторингу та оцінки програми профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини» (ІС ППМД), яка суттєво упорядкувала процес МіО за допомогою ідентифікаційних кодів та забезпечила належну якість даних ППМД. На сьогодні ІС ППМД є інструментом для перетворення даних у ключові показники каскаду послуг ППМД.

Варто підкреслити, що українське законодавство надає широкі права особам в отриманні медичної допомоги, доступу до діагностики та лікування ВІЛ-інфекції, а також до профілактичних заходів з попередження інфікування ВІЛ, у тому числі з ППМД. Слід взяти до уваги, що дієздатна особа для звернення за медичною допомогою не потребує отримання згоди (дозволу) від будь-якої третьої сторони, зокрема від чоловіка або партнера. Вказані норми дають можливість дотримуватись прав пацієнта на конфіденційність інформації щодо стану свого здоров'я, збереження таємниці діагнозу, що є важливим для пацієнтів з ВІЛ з огляду попередження випадків дискримінації та стигматизації. Кожна ВІЛ-позитивна вагітна, яка дає згоду на участь у програмі ППМД, підписує «Поінформовану згоду на участь у програмі профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини із застосуванням антиретровірусних препаратів» (форма № 501-5/о), що заповнюється після проведення післятестового консультування на ВІЛ-інфекцію, під час якого були обговорені специфічні питання програми ППМД.

4. ПСИХОСОЦІАЛЬНА ДОПОМОГА ЖІНКАМ, ЯКІ ЖИВУТЬ З ВІЛ, ПІД ЧАС ТА ПІСЛЯ ВАГІТНОСТІ

4.1 Питання психосоціальної допомоги щодо ВІЛ та вагітності

4.1.1	Аntenатальна допомога у зв'язку з ВІЛ повинна надаватися мультидисциплінарною командою (МДК).	1D
-------	---	----

4.1.2	Рекомендується пропонувати вагітним жінкам, які живуть з ВІЛ, підтримку за принципом рівний-рівному, де це можливо.	1В
-------	---	----

По-перше, важливо визнати, що у більшості жінок, які живуть з ВІЛ та добре залучених у послуги догляду та підтримки під час вагітності, результатом є низькі показники вертикальної передачі, як це зазначено у розділі 3. Це досягнення слід відзначити окремо. Крім того, для багатьох жінок вагітність та раннє материнство – радісний час. Однак деякі жінки можуть відчувати психосоціальні проблеми під час та/або після вагітності.

Транс-жінки та небінарні особи можуть зіткнутися з проблемами внаслідок стигматизації та дискримінації (у тому числі з боку служб охорони здоров'я), а також через відсутність транс-інклюзивних антенатальних та акушерських послуг [1]. Тому їм може знадобитися особлива підтримка.

Коментар робочої групи: *FTM (Female-to-Male) – трансгендерні люди, які змінили стать з жіночої на чоловічу; MTF (Male-to-Female) – трансгендерні люди, які змінили стать з чоловічої на жіночу. Трансгендерні люди в світовій практиці вважаються найбільш уразливими до ВІЛ. Зокрема, у 2008 році група американських дослідників, проаналізувавши результати 29 досліджень, виявила, що серед MTF кожна четверта особа є ВІЛ-позитивною, а серед FTM – 2–3% [21].*

За результатами іншого дослідження основними факторами ризику інфікування ВІЛ серед трансгендерних людей є схильність до незахищеного сексу при значній кількості сексуальних партнерів/наданні сексуальних послуг; поширеність ІПСШ; спільне користування шприцями при вживанні наркотичних речовин та гормонотерапії; уразливість до сексуального насильства; стигма і дискримінація. Додатковими факторами, що сприяють уразливості, є психологічні проблеми; уразливість до різних форм насильства (фізичного, психологічного); економічні проблеми; зловживання алкоголем та неін'єкційними наркотиками; ув'язнення; відсутність контролю за власним здоров'ям; нестача знань щодо шляхів інфікування ВІЛ [22].

Відповідно до наказу МОЗ України від 08.02.2013 № 104 «Про затвердження Переліку та Критеріїв визначення груп підвищеного ризику щодо інфікування ВІЛ» трансгендерні люди не входять до переліку груп населення з підвищеним ризиком інфікування ВІЛ.

В 2019 році в Україні вперше була проведена оцінка чисельності трансгендерних людей. За даними біоповедінкового дослідження 2019-2020 рр. оціночна консервативна чисельність цієї групи становить 8200 осіб [23].

ВІЛ-інфекція асоціюється з підвищеним ризиком погіршення психічного здоров'я [2]. Дані британського дослідження ASTRA показують, що поширеність симптомів депресії серед жінок, які живуть з ВІЛ, становить майже 30% [3]. Крім того, жінки можуть стикатися зі значними психосоціальними перепонами щодо доступу до ВІЛ-послуг, такими як стигма, пов'язана з ВІЛ, безробіття та брак фінансових ресурсів. Тому важливо пам'ятати, що вагітність та післяпологовий період можуть спричинити нові психосоціальні проблеми або навіть посилити існуючі проблеми серед жінок, які живуть з ВІЛ [4]. Нещодавно проведений у Великобританії огляд випадків вертикальної передачі визначив такі психосоціальні проблеми, як імміграція та стигма, пов'язана з ВІЛ, в якості ключових супутніх факторів [5].

Згідно із систематичним оглядом ситуації щодо ВІЛ та перинатального психічного здоров'я, поширеність постнатальної депресії (ПНД) серед жінок, які живуть з ВІЛ, в умовах високого рівня доходу становить від 30% до 53% [6]. У дослідженнях, які включали ВІЛ-негативну групу для порівняння, не було отримано доказів зв'язку між ВІЛ-статусом та ПНД [6]. Фактори, пов'язані з ПНД у жінок, які живуть з ВІЛ, включають проблеми психічного здоров'я в анамнезі, фінансові, імміграційні та житлові проблеми, відсутність соціальної підтримки, стигму, пов'язану з ВІЛ, насильство з боку інтимних партнерів, зловживання речовинами та відсутність підтримки з боку партнера [6-8]. В даний час також відсутні дані про дослідження

втручань, спрямованих на психіатричні та психосоціальні аспекти вагітних жінок, які живуть з ВІЛ [6].

Коментар робочої групи: Відповідно до керівництва NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) рекомендовано оцінювати та лікувати проблеми психічного здоров'я (легкі, середні та важкі) у жінок під час вагітності, післяпологового періоду (до 1 року після пологів) та у жінок, які планують вагітність [24].

Жінки, які мають проблеми з психічним здоров'ям (або переживають, що вони можуть виникнути), можуть не бажати розголошувати чи обговорювати свою проблему через страх перед стигмою, негативне сприйняття її як матері або страх, що її дитину можуть взяти під опіку. Тому до оцінки наявності проблем психічного здоров'я під час вагітності та у післяпологовий період необхідно включати:

- історію будь-яких проблем із психічним здоров'ям та сімейний анамнез;
- фізичне самопочуття (включаючи вагу, харчування, рівень активності, куріння) та історія будь-яких проблем із фізичним здоров'ям;
- зловживання алкоголем та наркотичними речовинами;
- ставлення жінки до вагітності, включаючи заперечення вагітності, досвід вагітності та будь-які проблеми, що виникають у жінки, плода чи дитини;
- соціальну ізоляцію, залучення у соціальні мережі та якість міжособистісних стосунків;
- умови життя, зайнятість, економічний та імміграційний статус;
- домашнє та сексуальне насильство, жорстоке поводження, у т.ч. у дитинстві.

Призначаючи психотропні препарати жінкам дітородного віку, потрібно враховувати останні дані про ризики для плода та майбутньої дитини. Не рекомендовано застосовувати препарати вальпроєвої кислоти для гострого або тривалого лікування при проблемах психічного здоров'я у жінок дітородного віку, включаючи молодих дівчат, за винятків випадків, якщо переваги від застосування цих препаратів переважають ризик виникнення вроджених вад розвитку дитини в утробі матері. Тому треба обговорювати з усіма жінками, які мали в минулому та мають тепер проблеми з психічним здоров'ям, наступні питання:

- використання засобів контрацепції та будь-які плани щодо вагітності;
- як вагітність та пологи можуть вплинути на проблеми психічного здоров'я, включаючи ризик рецидиву;
- як проблема психічного здоров'я та лікування може вплинути на жінку, плід та дитину, а також на батьківство.

Якщо існує ризик заподіяння собі шкоди чи самогубства необхідно:

- оцінити, чи має жінка належну соціальну підтримку та чи знає вона про джерела допомоги;
- організувати допомогу відповідно до рівня ризику;
- інформувати медичних працівників;
- порадити жінці та її партнеру, родині чи опікуну звернутися за медичною допомогою, якщо ситуація погіршиться.

Зв'язок між гендерним насильством та ВІЛ добре визначений [9]. Як і серед загального населення, жінки, які живуть з ВІЛ, можуть піддаватися ризику насильства з боку інтимних партнерів під час вагітності, при цьому рівень поширеності насильства з боку інтимних партнерів під час вагітності, за оцінками, становить 14% серед жінок, які живуть з ВІЛ у Великобританії [10]. Тому ми повністю схвалюємо настанови NICE щодо антенатального догляду, що рекомендують опитувати всіх вагітних про домашнє насильство [11].

Коментар робочої групи: За результатами дослідження «Сексуальне і репродуктивне здоров'я, гендерна рівність та права людини, гендерне насильство, економічні і політичні можливості жінок, які живуть з ВІЛ в Україні», що було здійснено БО «Позитивні жінки»,

більше третини (35,3%) жінок, які живуть з ВІЛ, зазнавали насильства від сексуального партнера або свого чоловіка. Ця частка значно вища, ніж у середньому серед жіночого населення (19%). Майже половина (51,3%) ВІЛ-позитивних жінок після досвіду насильства не мали ніякої підтримки [25].

Провести оцінку ризиків щодо ситуації домашнього насильства можна за допомогою скринінгового тесту HITS, використовуючи декілька запитань [26]:

Як часто Ваш партнер?

1. Завдає Вам фізичної шкоди
2. Ображає або зневажливо говорить з Вами
3. Погрожує завдати Вам шкоду
4. Кричить або свариться на Вас

Кожна відповідь оцінюється в балах від 1 до 5, залежно від вираженості дії партнера. Чим сильніша дія, тим більший бал. Загальна кількість балів за відповідями може бути від 4-х до 20-ти. Кількість балів більше 10 підтверджує домашнє насильство.

4.1.1 Соціальні питання

У багатьох жінок, які живуть з ВІЛ, виникатимуть проблеми, пов'язані з соціальною підтримкою та/або імміграцією. В обох випадках важливо якомога раніше виявити такі проблеми, щоб жінки могли бути направлені за відповідними порадами та підтримкою до фахівців. Тому ми пропонуємо регулярне опитування всіх вагітних жінок, які живуть з ВІЛ, про їх соціальне становище якомога раніше під час вагітності.

Територіальна приналежність – це проблема, яка може виникнути і, як правило, вважається недоречною у випадку вагітних жінок, особливо на пізніх термінах вагітності або невдовзі після пологів [12-14].

Коментар робочої групи: Медична допомога особам, які перебувають на території України, надається відповідно до положень Постанови Кабінету Міністрів України від 19 березня 2014 р. № 121 «Про затвердження Порядку надання медичної допомоги іноземцям та особам без громадянства, які постійно проживають або тимчасово перебувають на території України». Іноземці, які постійно проживають в Україні, а також особи, які подали заяви про надання їм статусу біженця в Україні, та особи, які в установленому порядку отримали статус біженця в Україні, користуються медичною допомогою на рівні з громадянами України. Всім іншим іноземцям медична допомога надається за плату, якщо законодавством України або міжнародними договорами України не передбачено інше.

У складних випадках слід шукати поради у колег, партнерських правозахисних та пацієнтських організацій в Україні. Ви також можете зателефонувати на загальнонаціональну гарячу лінію з питань ВІЛ/СНІДу (0 800 500 451) або написати лист на електронну адресу <http://helpme.com.ua/ua/main/>, зв'язатись з консультаційною лінією «Лікари світу» (0207 515 7534) для отримання порад щодо доступу до медичного обслуговування в Україні.

4.1.2 Психосоціальна допомога

Найважливішим компонентом профілактики вертикальної передачі ВІЛ є забезпечення залучення жінки до медичної допомоги, яка передбачає застосування медичних втручань та надання комплексної цілісної підтримки.

Клінічні фахівці повинні пам'ятати, що наявний клінічний досвід вказує на те, що на прихильність до АРТ та сприйняття жінкою рекомендованих заходів впливають вирішення таких проблем, як адаптація до діагнозу ВІЛ-інфекції та невизначеність під час вагітності, а також надійне забезпечення конфіденційності. Прихильність до лікування має життєво важливе значення для успіху АРТ. Вагітним жінкам може знадобитися додаткова підтримка та планування в цій галузі, особливо якщо є практичні або психосоціальні проблеми, які можуть

негативно вплинути на прихильність. За допомогою можна звернутися до представниць груп взаємопідтримки, психологічної підтримки та телефону Довіри [15]. Прихильність інколи може бути неоптимальною після пологів, що призводить до синдрому вірусологічної невдачі [16]; доведено, що раннє залучення/повернення до системи допомоги з ВІЛ-інфекції, продовження лікування у післяпологовому періоді покращує прихильність до лікування [8].

Впевненість щодо конфіденційності є надзвичайно важливою, особливо у відношенні членів сім'ї та друзів, які, можливо, не знають, що жінка живе з ВІЛ, але тісно пов'язані з її вагітністю. Жінки із спільнот, де поширена ВІЛ-інфекція, можуть непокоїтись щодо «асоціативного розкриття інформації про ВІЛ» під час обговорення певних втручань, зокрема прийому ліків під час вагітності, проведення КР та уникнення грудного вигодовування. Поради щодо можливих варіантів причин, таких як необхідність «приймати вітаміни», «акушерські ускладнення» та «мастит», можуть допомогти жінкам почуватись впевненіше у поясненні наполегливим особам, що прагнуть відповіді [17]. Парам, у яких партнер чоловічої статі є ВІЛ-негативним, слід надавати поради щодо використання презервативів та ПКП після сексуального контакту, якщо жінка не має невизначуваного рівня вірусного навантаження [18].

Жінкам слід наголосити на важливість інформування відповідних медичних працівників про її ВІЛ-статус, а також про необхідність включення ВІЛ-статусу до плану ведення вагітності й пологів, де це можливо. Сюди входять акушерки, лікарі загальної практики, патронажні працівники медичних закладів та педіатри. В процесі стаціонарної допомоги жінки мають отримати та відчути підтримку шляхом чіткого інформування медичного персоналу про необхідність збереження конфіденційності щодо ВІЛ-статусу жінки, особливо в присутності відвідувачів.

4.1.3 МДК з питань антенатальної допомоги щодо ВІЛ

Мінімальна команда повинна складатися із спеціаліста з ВІЛ-інфекції, акушера, фельдшера-акушера та педіатра, також рекомендовані варіанти взаємо-підтримки пацієнтів, зокрема жінок, які живуть з ВІЛ, з досвідом вагітності та народження дітей, та підтримка з боку громадянського сектору. Потрібно докласти всіх зусиль, щоб залучити лікаря загальної практики та патронажного медичного працівника з дозволу жінки. Можливо, доведеться залучити когось із наступних: адвокати з прав пацієнтів, соціальні працівники, юристи, клінічні психологи, психіатри, консультанти, медичні радники, перекладачі, сестри-доглядальниці, фармацевти, дорослі та дитячі медичні сестри та патронажні медичні працівники [19].

***Коментар робочої групи.** Жінки з ВІЛ повинні мати доступ до правової допомоги та захисту у випадку порушення їхніх прав на здоров'я та недискримінаційне ставлення.*

Постановою КМУ від 01.01.2020 р. № 479 «Деякі питання діяльності центрів соціальних служб» затверджено створення центрів соціальних служб (республіканських, обласних, районних, міських, районних у містах, селищних та сільських).

У разі потреби, під час консультування у ЗОЗ, жінку, яка живе з ВІЛ, скеровують/надають інформацію до центрів соціальних служб (ЦСС) з метою отримання соціальних послуг. Відповідно до Розділу III «Класифікація, типи соціальних послуг та порядок їх надання» ст. 16, п.2 Закону України від 01.01.2020 року «Про соціальні послуги» (далі Закону), ВІЛ-інфікованим особам, особам із залежністю від психотропних речовин, особам, які постраждали від торгівлі людьми, біженцям, особам із психічними розладами та іншим надаються комплексні спеціалізовані соціальні послуги. Згідно п.4 ст.16 Закону соціальні послуги можуть надаватись екстрено (кризово) - невідкладно (протягом доби) у зв'язку з обставинами, що загрожують життю та/або здоров'ю отримувача соціальних послуг.

У Постанові КМУ від 1 червня 2020 р. № 587 «Про організацію надання соціальних послуг» (далі – Постанові), п. 4 сказано, що до осіб/сім'ї, які перебувають у складних життєвих обставинах, належать особи/сім'ї, які не можуть самотійно подолати

негативний вплив обставин, зумовлених такими чинниками, як психічні та поведінкові розлади, у тому числі пов'язані із вживанням психоактивних речовин; невиліковні хвороби, хвороби, що потребують тривалого лікування тощо.

Відповідно до п.5.Постанови суб'єктами виявлення осіб/сімей, які належать до вразливих категорій населення або перебувають у складних життєвих обставинах, є в тому числі заклади охорони здоров'я, які інформують про це орган соціального захисту населення шляхом надіслання не пізніше ніж протягом наступного робочого дня повідомлення у письмовій або електронній формі, засобами телефонного зв'язку. Не пізніше ніж протягом наступного робочого дня після отримання інформації про виявлення особи/сім'ї, яка належить до вразливих категорій населення або перебуває під впливом чинників, що можуть зумовити потрапляння у складні життєві обставини, орган соціального захисту населення повідомляє соціальному менеджеру/ фахівцю із соціальної роботи для проведення ним оцінювання потреб особи/сім'ї.

Згідно з п.30 Постанови для отримання соціальних послуг у надавачів недержавного сектору (крім тих, що надаються за рахунок бюджетних коштів) заява подається безпосередньо такому надавачу.

У разі отримання звернення (письмового або усного) особи, у тому числі дитини/сім'ї, про надання соціальних послуг екстрено (кризово) у зв'язку із загрозою життю чи здоров'ю особи або отримання повідомлення від суб'єкта про необхідність надання таких послуг оцінювання потреб особи/сім'ї у соціальних послугах не проводиться (п.34 Постанови).

За попередньою згодою ЛЖВ, у тому числі жінок, які опинилися в складних життєвих обставинах, ЦСС забезпечують соціальним супроводом за скеруванням спеціалістів ЗОЗ. У разі виявлення відсутності або недостатньої прихильності до АРТ, за критеріями чинного клінічного протоколу, лікар, за поінформованою згодою пацієнтки, надає інформацію спеціалісту ЦСС для здійснення психологічної та соціальної підтримки. ВІЛ-позитивним вагітним надається інформація щодо адреси ЦСС, соціальних центрів матері та дитини, центрів для ВІЛ-позитивних дітей та молоді, неурядових організацій (НУО), які опікуються проблемами ВІЛ-інфекції. В країні наразі створено та працює велика кількість громадських організацій, об'єднань та ініціатив, які здійснюють надання соціальних послуг у партнерстві з ЦСС, як на національному так і місцевому рівнях. Унікальність їх в тому, що вони створені та керуються представницями спільноти жінок, які уразливі до ВІЛ та живуть з ВІЛ. Скерування жінки, яка живе з ВІЛ, саме до таких організацій буде мати найбільш вдалий та ефективний результат.

План спостереження за перебігом вагітності у ВІЛ-позитивної вагітної, яка вживає наркотики або зловживає алкоголем, розробляється дільничним лікарем-акушером-гінекологом із залученням лікаря-нарколога та соціального працівника. Надання медичної допомоги ВІЛ-позитивній вагітній з наркотичною залежністю здійснюється спільно з лікарем-наркологом. Лікар-акушер-гінеколог надає вагітній інформацію про можливості лікування і реабілітації наркотичної залежності та наявність пунктів зменшення шкоди, що діють на даній території. Надання невідкладної соціально-психологічної допомоги здійснюється цілодобово із залученням працівників ЦСС, партнерських НУО через мережу телефонів довіри. У разі отримання позитивного результату на ВІЛ в пологах, після проведення післятестового консультування у встановленому порядку залучаються спеціально підготовлені працівники ЦСС, партнерських НУО для забезпечення соціального супроводу.

В умовах, де порівняно мало жінок, які живуть з ВІЛ, все ще важливо розвивати надійні алгоритми надання допомоги, залучаючи визначених членів МДК. Регулярні зв'язки, офіційні або неформальні, також можуть бути встановлені із більшим закладом для надання порад та підтримки в разі потреби. Належна комунікація є життєво важливою з огляду на складність можливих питань. Важливо провести ранню оцінку соціальних обставин жінки, яка отримала діагноз ВІЛ. Пацієнтів, які спочатку відмовляються від допомоги або вибувають з подальшого супроводу, потрібно ідентифікувати та активно спостерігати за ними. Підтримка з боку кваліфікованих фахівців із взаємодопомоги є цінним компонентом догляду за жінкою, яка

живе з ВІЛ, і повинна продовжуватись у післяпологовий період. Програми матерів «рівна-рівній» для підтримки жінок, які живуть з ВІЛ під час вагітності, добре зарекомендували себе у Великобританії та на міжнародному рівні, маючи позитивний багатовимірний вплив на вразливих жінок та забезпечуючи покращення клінічних результатів (таких як прихильність, профілактика вертикальної передачі та нижчий рівень депресії), отриманих у ході рандомізованих контрольованих досліджень [20,21]. Багато вперше діагностованих вагітних жінок спочатку не хочуть залучатись до заходів взаємодопомоги через занепокоєння щодо конфіденційності; проте переважна більшість жінок, які беруть у них участь, виявляють, що це стає одним із найцінніших втручань [22,23]. Тому ми настійно рекомендуємо вагітним жінкам пропонувати підтримку за принципом «рівна-рівній».

4.1.4 Психосоціальна допомога жінкам, у яких вперше виявлено ВІЛ під час вагітності

Жінки, яким вперше діагностували ВІЛ під час вагітності, можуть зазнати значного психосоціального стресу та травми в результаті отримання діагнозу в контексті вагітності, а тому потребуватимуть підтримки досвідчених фахівців МДК. Новий діагноз ВІЛ може спричинити складну сукупність емоційних, психосоціальних, міжособистісних, економічних та, іноді, правових питань. У випадку нещодавно діагностованої вагітної жінки також є відносно короткий час, протягом якого можна розвинути довіру до медичних працівників та отримати достатні медичні дані про її ситуацію, щоб мати змогу приймати зважені рішення, які впливатимуть на довгострокове здоров'я матері, а також стан здоров'я дитини та партнера. У разі вперше діагностованого ВІЛ під час вагітності, корисним буде швидке залучення до медичної допомоги [24], так само як пропозиція психологічної підтримки невдовзі після антенатальної діагностики ВІЛ [25].

Коментар робочої групи. Психосоціальні проблеми (депресивний настрій, житлові проблеми, сімейні проблеми та інші) вагітної вирішуються за її поінформованою згодою із залученням психолога, спеціалістів соціальних служб та представників громадських ВІЛ-сервісних організацій за територіальним принципом, згідно з наказом МОЗ України, МОН України, Мінмолодьспорт, Мінсоцполітики та Державний департамент України з питань виконання покарань від 23.11.2007 N 740/1030/4154/321/614а, зареєстрований в Міністерстві юстиції України 26 грудня 2007 р. за N 1405/14672 «Про заходи щодо організації профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, медичної допомоги і соціального супроводу ВІЛ-інфікованих дітей та їх сімей».

Готовність розповісти іншим про діагноз ВІЛ залежить від жінки, можуть існувати культурні фактори, які впливатимуть на спосіб інформування партнерів та інших членів соціального оточення [19,26]. Розмову про ВІЛ слід заохочувати у випадках усіх жінок, але її слід розглядати як процес, який може зайняти деякий час [27,28]. Слід заохочувати розмову про ВІЛ з іншим членом сім'ї, додатково до сексуального партнера, оскільки це продемонструвало користь для зниження рівня постнатальної депресії [29]. Бувають ситуації, коли жінка, якій поставили діагноз ВІЛ, може неохоче ділитися цим із нинішнім сексуальним партнером або може забажати відкласти розкриття свого ВІЛ-статусу на невизначений час. Це може спричинити складні професійні, етичні, моральні та, можливо, юридичні ситуації. Існує суперечність між зобов'язанням конфіденційності щодо індексного пацієнта та обов'язком запобігати заподіяння шкоди іншим. Порушення конфіденційності з метою інформування статевого партнера про позитивний ВІЛ-статус інфікованого пацієнта санкціоновано як «крайній засіб» Всесвітньою організацією охорони здоров'я [30] та Генеральною медичною радою у Великобританії (ГМС) [31]. Однак до нього не слід ставитися легковажно, оскільки це може мати негативний вплив відвернення інших пацієнтів від тестування через страх перед примусовим розкриттям ВІЛ-статусу та втратою довіри до конфіденційних відносин між лікарем та пацієнтом. Справами зі складними проблемами щодо розкриття ВІЛ-статусу має займатись МДК. За таких обставин важливо точно фіксувати хід обговорення та стратегію

ведення випадку. Слід заохочувати своєчасне тестування партнера під час вагітності жінки, де це можливо, та надавати підтримку жінці та партнеру.

Коментар робочої групи. Згідно рекомендацій звіту за результатами моніторингу насильства серед ВІЛ-позитивних жінок в Україні силами спільноти, організація індексного тестування на ВІЛ має проводитися, керуючись, в першу чергу, питаннями безпеки ВІЛ-позитивної жінки, якщо вона потерпає від насильства або знаходиться в ризику його пережити після повідомлення статевому партнеру про свій ВІЛ-статус. Оцінка ризику насильства та надання негайної первинної допомоги є обов'язковою процедурою для надавачів послуг із індексного тестування [27].

Питання тестування існуючих дітей на ВІЛ слід обговорювати з усіма жінками. На практиці, якщо діти є безсимптомними, тестування часто найлегше проводити одночасно з проведенням планового педіатричного огляду дитини, що включає діагностичний тест на ВІЛ. [32].

4.2 Перинатальна оцінка стану психічного здоров'я

4.2	Оцінку антенатальної та постнатальної депресії слід проводити при зверненні за акушерською допомогою під час вагітності/пологів, а також через 4–6 тижнів після пологів та 3–4 місяці після пологів, відповідно до рекомендацій Національного інституту вдосконалення медичної допомоги та охорони здоров'я (NICE).	1D
-----	---	----

Рекомендується, щоб МДК з питань ВІЛ дотримувалась чинних рекомендацій щодо виявлення антенатальної та постнатальної депресії [33]. Сюди входить виявлення жінок із минулими чи нинішніми важкими захворюваннями психічного здоров'я, включаючи попередній анамнез постнатального психозу. Випадки цих жінок слід вести спільно з групою фахівців перинатального психічного здоров'я. Оцінка психічного здоров'я повинна проводитися при зверненні за акушерською допомогою у зв'язку з вагітністю/пологами, через 4–6 тижнів після пологів, а далі через 3–4 місяці після пологів.

До оцінки психічного здоров'я жінки слід включити наступні запитання:

1. Протягом останнього місяця, чи часто Вас турбував стан депресії, почуття пригніченості чи безнадії?
 2. Протягом останнього місяця, чи часто Вас турбував брак зацікавленості чи задоволення від якоїсь роботи?
- Якщо жінка відповідає «так» на будь-яке з початкових питань, зважте на необхідність третього запитання:
3. Чи відчуваєте Ви, що з цього приводу, Вам потрібна або бажана допомога?

У випадку підозри щодо проблем психічного здоров'я у вагітних жінок за результатами відповідей на ці питання, ми радимо провести подальше обстеження відповідно до настанов NICE та негайно скоординувати дії з перинатальними службами психічного здоров'я або лікарем загальної практики пацієнта та/або громадськими групами підтримки, в разі потреби.

Коментар робочої групи. У рамках проекту ЮНІСЕФ «Технічна допомога в підготовці до валідації по елімінації передачі ВІЛ від матері до дитини в Україні», в партнерстві з ББО «Час Життя Плюс» та БО «Позитивні жінки», з метою розуміння впливу COVID-19 на якість та доступ до медичних послуг для жінок, які живуть з ВІЛ, у листопаді 2020 року вперше в Україні було проведено опитування 300 ВІЛ-позитивних жінок, віком від 18 до 45 років, з 18 областей. За результатами дослідження субклінічно виражений тривожний розлад за Госпітальною шкалою тривоги та депресії (HADS) можна запідозрити у 3,3% жінок; клінічно виражений тривожний розлад – у 1,7% жінок. За оцінкою самих жінок, які живуть з ВІЛ, 53% жінок пов'язують погіршення свого емоційного стану з пандемією COVID-19 у цілому, 66,7% - із фінансової нестабільності в період пандемії COVID-19, 57,2% - зі страхом захворіти на

COVID-19, 28,9% - із обмеженнями доступу до медичних послуг під час карантинних заходів, 35,2% - із обмеженнями взаємодії з близькими та друзями. Більше половини учасниць опитування вказали, що їм необхідна психологічна та/або соціальна допомога. Всі ці фактори є ризиком переривання прийому АРТ (неопубліковане джерело: Звіт про результати опитування з метою оцінки впливу епідемії COVID-19 на якість медичних послуг для ВІЛ-позитивних жінок в Україні).

Відповідно до рекомендацій ЮНЕЙДС в період карантинних обмежень важливо забезпечити комплексний медико-соціальний супровід жінок, як-то [17]:

- Забезпечити постійний доступ до найважливішої медичної інформації, товарів і послуг, що включає антиретровірусні препарати, презервативи і лубриканти, сучасні засоби контрацепції (включаючи засоби екстреної контрацепції), засоби до- і постконтактної профілактики, інші засоби для надання допомоги жертвам згвалтування; послуги зі зменшення шкоди, включаючи надання голочок і шприців; опіоїдних замісних терапію і профілактику передозувань. Для забезпечення безпеки всіх жінок і дівчаток держава повинна забезпечити доступність для них диференційованих послуг, включаючи надання ліків протягом декількох місяців, надання послуг громадських організацій і самопомоги.
- Передбачати і усувати збої в ланцюжку поставок, а також забезпечувати постійне дотримання конфіденційності медичної інформації в ході всіх заходів з протидії пандемії.
- Гарантувати профілактичну і лікувальну допомогу жінкам і дівчаткам в усьому різноманітті і всі рекомендовані послуги в зв'язку з COVID-19 при особливій увазі найбільш маргіналізованих групах жінок і дівчаток, а також забезпечити надання інформації, матеріалів і послуг в області сексуального і репродуктивного здоров'я у всіх існуючих і майбутніх програмах надання медичної допомоги в надзвичайних ситуаціях і відповідних схемах фінансування, а також розробити плани забезпечення доступності послуг охорони здоров'я в кризові періоди для всіх жінок і дівчаток у всьому різноманітті.
- Запобігати і забороняти перерозподіл ресурсів і персоналу в області сексуального і репродуктивного здоров'я без забезпечення належних і прийнятних альтернатив, а також забезпечити безперервний доступ до найважливішої інформації, продуктів і послуг в області сексуального і репродуктивного здоров'я для всіх людей без будь-якої дискримінації, дозволяючи людям здійснювати поїздки (або надавати транспорт) для отримання послуг, включаючи заходи з охорони материнського здоров'я, аборти, діагностику і лікування раку репродуктивних органів, гормональне лікування, презервативи, контрацепцію, в тому числі екстрену контрацепцію, антиретровірусну терапію, до- і постконтактну профілактику, а також лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом; дозволити призначення і відпуск препаратів протягом декількох місяців, а там, де це можливо - дозволити отримання препаратів поштою при використанні телемедицини та дистанційного консультування.

2018. Canadian HIV Pregnancy Planning Guidelines

4.2.1 Планування сім'ї для людей, які живуть з ВІЛ. Допоміжні репродуктивні технології

Рекомендації щодо консультування з питань планування сім'ї

- Всім людям репродуктивного віку, в яких діагностований ВІЛ, слід пропонувати консультації з питань репродуктивного здоров'я, включаючи контрацепцію та планування вагітності відразу після встановлення статусу та надалі на постійній основі.
- Консультування має включати стратегії зменшення горизонтального та перинатального (вертикального) ризиків передачі ВІЛ.

- Консультування повинно стосуватись усіх важливих аспектів планування вагітності, таких як підтримка здорового харчування та способу життя; припинення або зменшення куріння, вживання алкоголю та наркотиків; ризик виникнення генетичних захворювань та пренатальний скринінг, незалежно від їх ВІЛ-статусу.
- Прийом фолієвої кислоти (у формі вітамінних добавок) слід розпочинати за 3 місяці до зачаття і принаймні протягом перших 3 місяців вагітності.
- Потенційні батьки повинні пройти тестування на ПСШ та інші інфекції / супутні захворювання, навіть якщо вони зачинали вже в минулому і не мають симптомів інфекції наразі.

Рекомендації щодо питань психосоціального / психічного здоров'я в контексті планування вагітності

У контексті ВІЛ існують специфічні погляди щодо психосоціального здоров'я, які можуть мати потенційний вплив на перинатальні результати, і тому їх слід виявляти та розглядати у перинатальний період. Приклад - досвід стигматизації та дискримінації. Люди з ВІЛ, які розглядають можливість вагітності, зазвичай стурбовані можливою стигматизацією та дискримінацією у континуумі батьківства від зачаття до грудного вигодовування. Незважаючи на медичний прогрес, пов'язаний з ВІЛ, життя з ВІЛ продовжує покладати значний психологічний тягар на багатьох людей через стигму, дискримінацію та маргіналізацію з боку медичних працівників.

Консультування повинно включати обговорення потенційного ризику як горизонтальної, так і перинатальної передачі ВІЛ, включаючи передачу через грудне вигодовування та те, як передача (або ризик передачі) може вплинути на психічне здоров'я одного або обох батьків та інших членів сім'ї.

Консультування повинно проводитись компетентним постачальником у підтримуючий, неосудний спосіб, що враховує фактори сексуального та гендерного різноманіття, етнокультурних та / або релігійних вірувань та практик.

Жінки з ВІЛ, які мають намір завагітніти, повинні знати про потенційну стигму та дискримінацію, з якою вони можуть зіткнутися з боку людей, які менш обізнані про ризики перинатальної та горизонтальної передачі ВІЛ. Тому їм може знадобитися подальша консультація для вирішення психосоціальних проблем під час вагітності або післяпологового періоду. Період до зачаття може стати можливістю досягнення стабільності психічного здоров'я. Створення команди допомоги, яка відповідає потребам людини чи пари у перинатальний період, має важливе значення для здоров'я матері та дитини.

Вживання наркотичних речовин людьми, які живуть з ВІЛ вимагає підтримуючого, не стигматизуючого обговорення у період до зачаття з направленням до відповідних служб, включаючи стратегії зменшення шкоди, як для матері, так і для дитини.

Рекомендації щодо юридичних та етичних питань планування вагітності

- Всіх ВІЛ-інфікованих слід проконсультувати щодо можливих етичних та правових аспектів планування вагітності.
- Людям та парам, які живуть з ВІЛ і розглядають можливість вагітності, слід розказати щодо можливості застосування законних санкцій, якщо вони не дозволять проводити антиретровірусну терапію їх новонародженій дитині.
- Людей, які живуть з ВІЛ слід поінформувати про юридичні сторони нерозголошення свого статусу партнеру (кримінальні санкції) та горизонтальної та / або перинатальної передачі.

- Етичні сторони, включаючи ті, що стосуються стану здоров'я ВІЛ-інфікованої людини або подружжя, повинні обговорюватися під час консультування щодо планування вагітності, якщо це доречно.

АРТ та інші лікарські засоби при плануванні вагітності

Клініцисти повинні переглянути всі медикаменти, які отримує людина з ВІЛ, можливо, в тому числі антидепресанти, лікарські засоби для лікування гепатиту, знеболюючі препарати, ліки придбані без рецепта, а також рослинні та альтернативні ліки, щоб переконатись, що вони безпечні у періоди зачаття та вагітності.

Будь-які зміни у вживанні лікарських засобів слід здійснити заздалегідь до вагітності (II-3A). Усі жінки з ВІЛ, які планують зачаття дитини, мають отримувати або негайно розпочати АРТ для збереження власного здоров'я і для запобігання горизонтальній передачі ВІЛ протягом періоду до зачаття. Жінок з ВІЛ слід консультувати для формування високого рівня прихильності до АРТ з метою досягнення та утримання пригнічення вірусного навантаження (ВН) (I-A).

Для жінок, які не перебувають на АРТ рекомендується розпочати прийом АРВ-препаратів в складі стандартної схеми кАРТ у період до зачаття, щоб досягти невизначуваного рівня ВН, визначити та скорегувати побічні ефекти, пов'язані з прийомом лікарських засобів (II-A). Жінкам слід уникати прийому будь-яких лікарських засобів, які потенційно є тератогенними або вважаються токсичними у період зачаття і під час вагітності. Слід обрати найбезпечніший, самий ефективний антиретровірусний режим з урахуванням настання вагітності (II-3A).

Слід уникати сексу без презерватива або використання відмитої сперми як методів зачаття для партнера з ВІЛ, який приймає АРТ протягом принаймні перших 3 місяців, до отримання принаймні, 2-ох результатів ВН нижче рівня виявлення з проміжком в 1 місяць. Бажано, щоб партнер з ВІЛ перебував на АРТ із повністю пригніченим вірусним навантаженням ВІЛ протягом 6 місяців. При швидкому досягненні вірусного пригнічення, 2 результати з невизначуваним рівнем ВН, отриманих з інтервалом в 1 місяць все одно мають бути наявні до започаткування практики сексу без презервативів або використання відмитої сперми (II-A).

У пацієнтів із супутньою інфекцією гепатиту С для лікування зазвичай використовуються нові ефективні протівірусні засоби прямої дії. Недостатньо доказів щодо потенційного впливу цих засобів на вагітних жінок, і їх слід уникати безпосередньо перед зачаттям та під час вагітності. В ідеалі лікування гепатиту С у жінки має бути завершено до спроби зачаття. Немає доказів що нові протівірусні препарати прямої дії для лікування інфекції ВГС впливають на сперму і тому вони можуть застосовуватися для чоловіків в період до зачаття. Однак рибавірин, історичний засіб, який використовується досі, не слід застосовувати людям (жінкам та чоловікам) принаймні за 6 місяців до зачаття.

Рекомендації щодо консультування з питань безпечних методів зачаття.

Подружжя та особи повинні бути ретельно поінформовані щодо всіх методів зменшення ризику горизонтальної передачі ВІЛ перед спробами зачаття та отримати підтримку у прийнятті обґрунтованого вибору оптимального і найбільш прийняттого для них методу зачаття з пропонувананих варіантів. Майбутні батьки повинні бути поінформовані про відсоток успіху, доступність та вартість кожного методу зачаття.

Пари та особи, які безрезультатно намагалися протягом 6-12 місяців зачати за допомогою домашнього методу (наприклад, секс без презерватива або інсемінація в домашніх умовах), слід направити до гінеколога або репродуктолога для повного обстеження фертильності та відповідного лікування. Консультування перед вагітністю повинно включати обговорення всіх варіантів батьківства, включаючи усиновлення, для всіх осіб та пар.

Сценарії безпечного зачаття для зниження горизонтального ризику передачі ВІЛ.

Особам та парам з ВІЛ, які бажають завагітніти необхідно враховувати ризик горизонтальної передачі ВІЛ під час зачаття. Цей ризик залежить від ряду змінних, включаючи ВІЛ-статус кожного партнера, використання АРТ, рівень ВН в плазмі крові, рівень резистентності до лікарських засобів в кожного з потенційних батьків та від інших факторів, таких як супутні ППСШ. Парам слід ретельно проконсультуватися щодо всіх горизонтальних методів зменшення ризику передачі ВІЛ перед спробами зачаття, щоб вони могли зробити усвідомлений вибір, який метод зачаття найбільш підходить для їхньої конкретної ситуації.

Сценарій 1. У всіх сценаріях рекомендується, щоб партнер з ВІЛ ініціював АРТ та досяг повної вірусної супресії до спроби зачаття (мін. за 4-6 міс), а до цього зачаття слід уникати.

4.2.2 Доконтактна профілактика ВІЛ-інфекції у вагітних

Сценарій 2. У серодискордантних парах, коли ВІЛ-позитивний партнер не досяг повної вірусологічної супресії, але планує зачаття, рекомендується доконтактна профілактика та допоміжні репродуктивні технології.

Коментар робочої групи. Доконтактна профілактика (ДКП) може доповнити прийняті стратегії профілактики ВІЛ-інфекції як частину комплексного пакету, що інтегрований з програмами ППМД, допологової та постнатальної допомоги [28].

ДКП - це щоденне застосування перорального прийому комбінації тенофовіру дизопроксилу фумарату (TDF300мг) та емтрицитабіну (FTC200мг), об'єднаних в одній лікарській формі комбінації з фіксованим дозуванням (TDF300мг/FTC200мг) ВІЛ-негативними особами для профілактики інфікування ВІЛ. Призначається протягом періоду наявності ризиків інфікування ВІЛ, та ще додатково 28 днів після припинення ризикованих практик.

Існує три сценарії, за якими ДКП може призначатися у контексті ППМД:

1. ВІЛ-негативна жінка, яка може завагітніти або вагітна жінка або жінка, яка годує груддю, та при цьому має високий ризик інфікування ВІЛ;
2. ВІЛ-негативна жінка, партнер якої є ВІЛ-позитивним та не досяг повної вірусної супресії (не має підтвердженого двічі з інтервалом в 1 місяць невизначуваного рівня ВН ВІЛ).
3. Жінка, яка приймає ДКП, згодом завагітніла та має значний ризик інфікування ВІЛ.

Існуючі дані підтверджують безпеку для жінок у випадку прийому ДКП разом із гормональними контрацептивами [28].

За результатами когортного дослідження у Кенії розроблений інструмент оцінки ризику інфікування ВІЛ у жінок, які звертаються у антенатальні клініки. Інструмент може бути використаний для визначення групи жінок, які потребують ДКП (6 і більше балів) [28].

Інструмент оцінки ризику ВІЛ-інфекції для вагітних

Фактор ризику	Бали за фактор	Загальна оцінка	Спрощена оцінка
Число сексуальних партнерів за період життя			
1 бал за 1 партнера		Внести щонайменше 1	
ВІЛ статус партнера - чоловіка			
Відомий бо ні чоловік - партнер		0	
Невідомо		6	
Сифіліс			
RPR не реактивний		0	
RPR реактивний		5	
Бактеріальний вагіноз			
Негативний або не визначався		0	
Позитивний		2	
Кандидоз			
Негативний або не визначався		0	

Позитивний	3
Загальна оцінка ризику	

Сценарій 3. Секс без презервативів підходить у більшості випадків, коли партнер з ВІЛ прихильний до АРТ і має вірусологічну супресію. Особи з ВІЛ, які не мають доступу до служб допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), або які не можуть собі їх дозволити, або побоюються стигми, пов'язаної з використанням послуг ДРТ, можуть частіше робити спроби зачаття природним способом без презервативів, максимально приурочивши секс до періоду вікна фертильності. Секс без презервативів відноситься до термінових актів, які максимально наближені до періоду піку запліднення протягом менструального циклу і тим самим зменшує загальну кількість актів без презервативів, необхідних для зачаття та ризику передачі ВІЛ статевим шляхом. Визначити вікно фертильності можна за допомогою різноманітних методів, включаючи календарний метод, моніторинг базальної температури тіла, визначення лютеїнізуючого гормону в сечі (набори для діагностики овуляції), або сонографічний моніторинг фолікулів яєчників. Деякі дослідження серед ВІЛ-серодискордантних пар, що планують зачаття, показали серед учасників досить низькі рівні знань про вікно фертильності. Тому важливо під час консультування приділити час для підвищення обізнаності пар методам ефективного визначення періоду фертильності, якщо вони намагаються використовувати секс без презерватива, як метод зачаття.

Коментар робочої групи. Секс без презервативів як метод зачаття лише від недавно вважається рекомендованим варіантом для ЛЖВ. Зі збільшенням кількості людей, які почали приймати АРТ відразу після діагностики ВІЛ-інфекції, існує все більше даних, що зазначають практично відсутній ризик передачі ВІЛ статевим шляхом в контексті АРТ з максимальною та стабільною вірусологічною супресією.

Мета-аналіз, опублікований Loutfy et al. визначив 3 дослідження, що враховували швидкість передачі ВІЛ серед серодискордантних пар, в яких було підтверджено вірусологічну супресію у ВІЛ-позитивного партнера. Швидкість передачі в цих дослідженнях становила 0 на 1000 людино-років (95% СІ 0–0,05) [29]. Нещодавно були опубліковані підсумкові дані рандомізованого контрольованого дослідження, HPTN 052, в якому 1763 учасники з ВІЛ серед серодискордантних пар були випадковим чином розподілені та отримували або ранню, або відтерміновану АРТ. У цьому дослідженні не було виявлено випадків передачі, за умови вірусологічної супресії у партнера з ВІЛ [30]. У проспективному когортному дослідженні PARTNER серед серодискордантних пар партнер з ВІЛ знаходився на АРТ і мав вірусне навантаження <200 копій/мл. Учасниками проведено понад 36 000 статевих актів без використання презервативів, і в результаті не було виявлено пов'язаних партнерських передач ВІЛ, за умови, що ВІЛ-позитивний партнер мав стабільну вірусологічну супресію [31].

Тобто додаткові переваги додавання ДКП для запобігання горизонтальній передачі ВІЛ безмежно малі в ситуації, коли партнер з ВІЛ постійно використовує АРТ і має стабільну вірусологічну супресію. Однак, якщо ці критерії неможливо забезпечити з упевненістю, роль ДКП важлива у формі щоденного прийому комбінації тенофовіру/емтрицитабіну

Сценарій 4. Інсемінація в домашніх умовах популярний варіант зачаття для жінок з ВІЛ та їх ВІЛ-негативних партнерів, для одностатевих жіночих пар та для одиноких ВІЛ-позитивних жінок, які мають доступ до донорської сперми. Процедура передбачає збір сперми у партнера або донора в стерильний контейнер або презерватив. Сперму безголковим шприцом забирають і вводять у піхву якомога ближче до шийки матки. Оптимальні результати досягаються при проведенні процедури в пік фертильності. Це кращий метод через економічну ефективність, низьку затратність ресурсів та мінімізацію медикалізації процесу запліднення. Якщо запліднення не вдається через 6-12 місяців, жінкам з ВІЛ слід порадити звернутися за допомогою до спеціаліста - репродуктолога. Як і секс без презервативів, домашня інсемінація не є належним засобом зачаття в контексті вже існуючих проблем з фертильністю (наприклад,

азооспермія або трубного безпліддя), і цих пацієнтів слід направляти безпосередньо до гінеколога та / або репродуктолога.

Сценарій 5. Відмивання сперми – це добре налагоджений, ефективний та безпечний варіант завагітніти для пар, у яких чоловік ВІЛ-інфікований, а жінка ВІЛ-негативна, а також для сероконкордантних пар. Сперму центрифугують для відокремлення живих сперматозоїдів (які не несуть ВІЛ) від сімєнної плазми та не-зародкових клітин (які можуть нести ВІЛ), а потім інсємінують жінку-партнера в момент овуляції. Ця практика добре зарекомендувала себе в літературних обзорах і є ефективним методом мінімізації горизонтальної передачі ВІЛ. Серед дослідників немає єдиної думки щодо необхідності тестування промитої сперми на виявлення РНК ВІЛ перед використанням зразка.

Сценарій 6. ВМІ, ЕКЗ та інтрацитоплазматичне введення сперматозоїдів (ІКСІ) - це методи народжуваності, які можуть зменшити ризик передачі ВІЛ неінфікованому партнеру. ВМІ передбачає розміщення підготовленої сперми безпосередньо в матці під час овуляції. Для пар, які бажають ще більше зменшити ризик горизонтальної передачі ВІЛ або для тих, хто має проблеми з фертильністю, промивання сперми може поєднуватися з індукцією овуляції та ЕКЗ або ІКСІ. ЕКЗ стосується процедури, при якій запліднення відбувається за межами матки, а ембріон повертається в матку в період гестації. Деякі дослідження показали, що оскільки ІКСІ передбачає запліднення лише одним сперматозоїдом, ризик можливої передачі ВІЛ у серодискордантних пар стає ще нижчим, ніж при ВМІ або звичайному ЕКЗ. Це пов'язано з тим, що в традиційній ВМІ використовують мільйони сперматозоїдів, а при класичному ЕКЗ оцити піддаються впливу тисяч сперматозоїдів. У багатьох юрисдикціях допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) не субсидуються для пацієнтів, і ЕКЗ та ІКСІ є дуже дорогими і коштують до 15 000 доларів за цикл, що робить ці процедури недоступними для багатьох людей.

Сценарій 7. Донорство сперми, донорство яйцеклітин та сурогатне материнство. Донорство сперми доступне неінфікованим партнерам чоловіків з ВІЛ та жінкам з ВІЛ. В даний час сурогатне материнство не є можливим у Канаді для одиноких чоловіків з ВІЛ або чоловіків з ВІЛ у одностатевій парі. Канадське законодавство обмежує донорство сперми чоловіками з ВІЛ; однак, це може бути можливо завдяки Програмі спеціального доступу донора, коли одержувач відомий донору. Додаткову інформацію можна отримати у Канаді із сприяння репродукції людини та спеціалістів з питань фертильності. Фізичні особи та пари з ВІЛ, які потребують донорства сперми, донорства яйцеклітин, або сурогатної матері, ймовірно, потребуватимуть юридичної консультації та контрактів.

***Коментар робочої групи.** Відповідно до наказу МОЗ України від 22.04.2019 р. №933, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 15 травня 2019 р. за № 506/33477 «Про внесення зміни до додатка 1 до Порядку направлення жінок для проведення першого курсу лікування безплідності методами допоміжних репродуктивних технологій за абсолютними показаннями за бюджетні кошти» в Україні ВІЛ-позитивним особам за наявності вірусологічної супресії забезпечено доступ до ДРТ за бюджетні кошти. Процедури ДРТ, донорство гамет та ембріонів проводяться згідно діючого наказу МОЗ України від 09.09.2013 р. № 787, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 2 жовтня 2013 р. за № 1697/24229 «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні».*

Сценарій 8. Усиновлення слід розглядати як варіант батьківства з усіма потенційними батьками, які живуть з ВІЛ або постраждали від ВІЛ. Усиновлення - це юридичний та соціальний процес. Він передбачає передачу прав на дитину від біологічних батьків до усиновлювачів.

***Коментар робочої групи.** Відповідно до наказу МОЗ України від 17.08.2020 р. № 1898, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 12 жовтня 2020 р. за № 991/35274 «Про внесення змін до Переліку захворювань, за наявності яких особа не може бути*

усиновлювачем») ВІЛ-інфекція не входить до переліку захворювань, за наявності яких особа не може бути усиновлювачем.

Жінка, яка живе з ВІЛ, та ВІЛ-негативний чоловік

Якщо жінка або пара намагалися безрезультатно зачати протягом 6-12 місяців, рекомендувати допоміжні репродуктивні технології, включаючи внутрішньоматкову інсемінацію або інтродукцію *in vitro* з внутрішньоцитоплазматичною ін'єкцією промитої сперми партнера / батьківської сперми або донорської сперми (II-3A).

Самотня жінка, яка живе з ВІЛ, або жінка, яка живе з ВІЛ в одностатевих стосунках

Самотні жінки з ВІЛ або жінки з ВІЛ в одностатевих стосунках повинні отримувати консультації щодо ризиків та переваг домашнього запліднення донорською спермою (відомий донор або закуплена сперма), ВМІ із донорською спермою, ЕКЗ з донорською спермою, ІКСІ з донорською спермою, гестаційного носія або сурогату з донорською спермою та усиовлення.

ВМІ є кращим перед домашнім заплідненням, враховуючи високу вартість сперми та збільшення коефіцієнт успішності вагітності при ВМІ, проведений у репродуктивній клініці. Якщо сперма відомого донора використовується для внутрішньоматкового введення, слід дотримуватися норм, що застосовуються до донорства сперми. Команда розробників рекомендує самотнім жінкам з ВІЛ або жінками з ВІЛ в одностатевих стосунках звертатись до спеціаліста репродуктолога щодо варіанту внутрішньоматкового осіменіння донорською спермою (III-C).

Чоловік, який живе з ВІЛ, та ВІЛ-негативна жінка

Для серодискордантних пар, в яких чоловік з ВІЛ та знаходиться на АРТ та має вірусологічну супресію, Канадська група з питань планування вагітності щодо ВІЛ-інфекції рекомендує спробувати секс без презервативу протягом 6-12 місяців (IA) або звернутися до спеціаліста репродуктолога для розгляду можливості промивання сперми або використання донорської сперми з внутрішньоматковою інсемінацією (II-2A) як кращі початкові методи зачаття.

Чоловік, який живе з ВІЛ, або чоловік, який живе з ВІЛ в одностатевих стосунках

Одиноким чоловіків з ВІЛ або чоловіка з ВІЛ в одностатевих стосунках, який має ВІЛ-негативний або ВІЛ-позитивний сурогат, слід направити до спеціаліста репродуктолога (III-A).

Чоловік і жінка, які живуть з ВІЛ

Канадські настанови щодо планування вагітності при ВІЛ-інфекції рекомендують використовувати секс без презервативів деякий час для сероконкордних пар, які приймають АРТ та мають вірусологічну супресію (II-3A). Сероконкордантні пари слід консультивати з питань ризиків та переваг сексу без презервативів (включаючи суперінфікування ВІЛ та передачу резистентних штамів ВІЛ)

Обстеження та лікування безпліддя.

Секс без презервативів можна і потрібно пропонувати, коли це доречно для пацієнтів. Для осіб, які страждають проблемами безпліддя або бажають альтернативного методу, щоб мінімізувати ризик передачі захворювання, стандартне обстеження безпліддя під час відвідування повинно бути доступним у клініках репродуктології та включати таке: визначення резерву яєчників, аналіз сперми та підтвердження прохідності труб.

Відповідно до нормативних актів про ДРТ Канади, всі клініки репродуктології повинні працювати, використовуючи процедури Канадської стандартної асоціації для універсальних запобіжних заходів та боротьби з інфекціями, і тому команда розробників досягла консенсусу експертів щодо того, що немає наукових підстав для клінік щоб не пропонувати послуги людям з ВІЛ. Людей з ВІЛ слід консультивати з питань фертильності, які характерні і для загальної популяції, включаючи генетичні розлади та похилий вік матері, і пропонувати дослідження

причин безпліддя та лікування, якщо це потрібно (Ш-А)

Центри з контролю та профілактики захворювань (CDC) заявляють, що ЛЖВ, які приймають АРТ і які підтримують невизначене ВН, фактично не мають ризик передачі ВІЛ через секс. Пари, у яких один або обидва партнери мають ВІЛ, слід проконсультувати, що як тільки партнери (партнер) з ВІЛ ініціюють АРТ та підтримують вірусну супресію вірусу, секс без презервативів для досягнення зачаття практично не пов'язаний з ризиком передачі ВІЛ статевим шляхом. Пригнічення вірусу ВІЛ можна продемонструвати за допомогою двох вимірювань ВН в плазмі, які не перевищують межі виявлення та проводились з інтервалом не менше 3 місяців. Перед спробою завагітніти обох партнерів слід пройти обстеження на наявність ППСШ. Лікування ППСШ має важливе значення, оскільки запалення статевих шляхів пов'язане зі збільшенням концентрації ВІЛ у статевих шляхах.

2020. British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update)

4.3 Посилання

1. Hibbert M, Wolton A, Crenna-Jennings W *et al.* Experiences of stigma and discrimination in social and healthcare settings among trans people living with HIV in the UK. *AIDS Care* 2018; 30: 836–843.
2. Sherr L, Clucas C, Harding R *et al.* HIV and depression--a systematic review of interventions. *Psychol Health Med* 2011; 16: 493–527.
3. Lampe F, Speakman A, Phillips A *et al.* Depression and virological status among UK HIV outpatients: a multicentre study. *AIDS* 2012. July 2012. Washington DC, USA.
4. Johnson M, Samarina A, Xi H *et al.* Barriers to access to care reported by women living with HIV across 27 countries. *AIDS Care* 2015; 27: 1220–1230.
5. Peters H, Thorne C, Tookey PA, Byrne L. National audit of perinatal HIV infections in the UK, 2006–2013: what lessons can be learnt? *HIV Med* 2018; 19: 280–284.
6. Kapetanovic S, Dass-Brailsford P, Nora D, Talisman N. Mental health of HIV-seropositive women during pregnancy and postpartum period: a comprehensive literature review. *AIDS Behav* 2014; 18: 1152–1173.
7. Loftus H, Burnett A, Greig J *et al.* HIV control in post-partum mothers; a turbulent time. Abstract P134. *HIV Med* 2014; 15 Suppl 3: 59.
8. Yator O, Mathai M, Vander Stoep A *et al.* Risk factors for postpartum depression in women living with HIV attending prevention of mother-to-child transmission clinic at Kenyatta National Hospital, Nairobi. *AIDS Care* 2016; 28: 884–889.
9. Orza L, Bass E, Bell E *et al.* In women's eyes: key barriers to women's access to HIV treatment and a rights-based approach to their sustained well-being. *Health Hum Rights* 2017; 19: 155–168.
10. Dhairyawan R, Tariq S, Scourse R, Coyne KM. Intimate partner violence in women living with HIV attending an inner city clinic in the UK: prevalence and associated factors. *HIV Med* 2013; 14: 303–310.
11. National Institute for Health and Care Excellence. *Antenatal care for uncomplicated pregnancies. Clinical guideline [CG62]*. 2017. Available at: www.nice.org.uk/guidance/cg62 (accessed October 2018).
12. Creighton S, Sethi G, Edwards SG, Miller R. Dispersal of HIV positive asylum seekers: national survey of UK healthcare providers. *BMJ* 2004; 329: 322–323.

13. National AIDS Trust. *The dispersal process for asylum seekers living with HIV. Advice for healthcare and voluntary sector professionals*. 2014. Available at: www.nat.org.uk/publication/dispersal-process-asylum-seekers-living-hiv (accessed October 2018).
14. National AIDS Trust, British HIV Association. *Detention, removal and people living with HIV. Advice for health care and voluntary sector professionals*. 2009. Available at: <https://www.bhiva.org/file/OZNkJUbljxXIS/090617Detention.pdf> (accessed Oct. 2018).
15. British Psychological Society (BPS), British HIV Association (BHIVA), Medical Foundation for AIDS & Sexual Health (MedFASH). *Standards for psychological support for adults living with HIV*. 2011. Available at: www.bhiva.org/StandardsForPsychologicalSupport.aspx (accessed October 2018).
16. Huntington S, Thorne C, Newell ML *et al*. The risk of viral rebound in the year after delivery in women remaining on antiretroviral therapy. *AIDS* 2015; 29: 2269–2278.
17. Serovich JM. Helping HIV-positive persons to negotiate the disclosure process to partners, family members, and friends. *J Marital Fam Ther* 2000; 26: 365–372.
18. Benn P, Fisher M, Kulasegaram R. UK guideline for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure (2011). *Int J STD AIDS* 2011; 22: 695–708.
19. Wood C, Kumalo P, Ainsworth J *et al*. Disclosure, discordance and decisions: the psychosocial impact of antenatal HIV testing. *International Congress On Drug Therapy in HIV Infection*. November 2002. Glasgow, UK.
20. McLeish J, Redshaw M. 'We have beaten HIV a bit': a qualitative study of experiences of peer support during pregnancy with an HIV Mentor Mother project in England. *BMJ Open* 2016; 6: e011499.
21. Richter L, Rotheram-Borus MJ, Van Heerden A *et al*. Pregnant women living with HIV (WLH) supported at clinics by peer WLH: a cluster randomized controlled trial. *AIDS Behav* 2014; 18: 706–715.
22. Wood C, Ellison G. What have clinicians learnt from working with HIV/AIDS? A medical perspective from London. In: Ellison G, Parker M, Campbell C, eds. *Learning from HIV/AIDS*. Cambridge, UK, Cambridge University Press, 2003: 105–137.
23. Mandisodza R, Stephens C, Russell J, Byrne L. 'I started to talk, and I didn't want to stop'. Evaluating a peer support group set up to improve the health and wellbeing of pregnant and postnatal women living with HIV. Abstract P57. *HIV Med* 2015; 16 Suppl 2: 12–77.
24. Sowa NA, Cholera R, Pence BW, Gaynes BN. Perinatal depression in HIV-infected African women: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: 1385–1396.
25. Willcocks K, Evangeli M, Anderson J *et al*. 'I owe her so much; without her I would be dead': developing a model of mother–infant bonding following a maternal antenatal HIV diagnosis. *J Assoc Nurses AIDS Care* 2016; 27: 17–29.
26. Siriwasin W, Shaffer N, Roongpisuthipong A *et al*. HIV prevalence, risk, and partner serodiscordance among pregnant women in Bangkok. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *JAMA* 1998; 280: 49–54.
27. Gielen AC, Fogarty L, O'Campo P *et al*. Women living with HIV: disclosure, violence, and social support. *J Urban Health* 2000; 77: 480–491.
28. Stein MD, Freedberg KA, Sullivan LM *et al*. Sexual ethics. Disclosure of HIV-positive status to partners. *Arch Intern Med* 1998; 158: 253–257.
29. Rodriguez VJ, Mandell LN, Babayigit S *et al*. Correlates of suicidal ideation during pregnancy and postpartum among women living with HIV in rural South Africa. *AIDS Behav* 2018.

30. World Health Organization. *Gender dimensions of HIV status disclosure to sexual partners: rates, barriers and outcomes for women. A review paper.* 2003. Available at: www.who.int/gender-equity-rights/knowledge/9241590734/en (accessed October 2018).
31. General Medical Council. *Confidentiality: disclosing information about serious communicable diseases.* 2017. Available at: www.gmc-uk.org/guidance/ethical_guidance/30672.asp (accessed October 2018).
32. British HIV Association, Children's HIV Association, British Association for Sexual Health and HIV. *Don't forget the children: guidance for the HIV testing of children with HIV positive parents.* 2009. Available at: www.bhiva.org/documents/Publications/DFTC.pdf (accessed October 2018).
33. National Institute for Health and Care Excellence. *Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. Clinical guideline [CG192].* 2017. Available at: www.nice.org.uk/guidance/cg192 (accessed October 2018)

5. СКРИНІНГ ТА МОНІТОРИНГ ВАГІТНИХ ЖІНОК, ЯКІ ЖИВУТЬ З ВІЛ

2019. Consolidated guidelines on HIV testing services for a changing epidemic (WHO)

З метою забезпечення ранньої діагностики ВІЛ-інфекції і з ширшою метою – запобігти передачі від матері до дитини ВІЛ, сифілісу, вірусних гепатитів – тестування вагітних жінок необхідно проводити якомога швидше, і оптимальний термін для цього – перший триместр вагітності.

Всі вагітні жінки повинні пройти тестування на ВІЛ, сифіліс, поверхневий антиген вірусу гепатиту В (HBsAg) принаймні один раз протягом вагітності і якомога раніше (для аналізу на сифіліс: сильна рекомендація, помірна якість доказів; HBsAg: сильна рекомендація, низька якість доказів).

Проведення експрес-тесту для діагностики двох інфекцій (ВІЛ/сифіліс) може використовуватися в якості першого тестування у стратегії та алгоритмі тестування на ВІЛ при спостереженні за вагітністю. Використання подвійних швидких тестів для одночасного проведення діагностики ВІЛ та сифілісу дає можливість негайно усунути розрив між охопленням тестуванням на ВІЛ та сифіліс серед вагітних з метою елімінації несприятливих наслідків. Використання подвійних тестів дає можливість тестувати на обидві інфекції з одного уколу пальця. Результати готові швидко, що дозволяє жінкам своєчасно розпочинати лікування сифілісу бензатином пеніциліну, або лікування ВІЛ-інфекції, або лікування обох інфекцій.

***Коментар робочої групи:** У країнах як з високим, так і з низьким рівнем тягаря епідемії ВІЛ-інфекції встановлено, що тестування подвійними тестами ВІЛ/сифіліс дозволяє заощадити витрати на профілактику вродженого сифілісу і не має негативного впливу на охоплення тестуванням на ВІЛ, сприяє зменшенню витрат на зберігання та транспортування зразків. За результатами багатьох досліджень подвійні тести ВІЛ/сифіліс мають чутливість понад 99% і специфічність 100%, трепонемний компонент має чутливість понад 90% і специфічність понад 96% [32].*

Вивчення доцільності імплементації в Україні інтервенції щодо використання подвійних швидких (експрес) тестів для діагностики ВІЛ та сифілісу в жіночих консультаціях обумовлено наступним:

- *В Україні постійно зберігається різниця між охопленням тестуванням на ВІЛ та сифіліс серед вагітних (у 2020 р. – 99,1% і 92,3% відповідно). Проте за останні 10 років в країні було зареєстровано понад 40 тисяч нових випадків сифілісу. У більшості хворих на сифіліс виявляються пізній та неуточнені форми сифілісу, питома вага таких пацієнтів зростає з 70% у 2010 р. до 85% у 2020 р.*
- *Для здійснення скринінгового обстеження на ВІЛ вагітних використовуються тест-системи 4-го покоління (Ag+Ab) згідно з наказом МОЗ України від 5.04.2019 р. №794 – це нівелює застосування подвійних тестів ВІЛ/сифіліс серед вагітних відповідно до рекомендацій ВООЗ.*
- *Послуги з подвійного тестування на ВІЛ і сифіліс відсутні у пакетах медичних гарантій медичного обслуговування населення, відсутні фінансові гарантії закупівлі тестових наборів ВІЛ/сифіліс.*
- *Досі в країнах не було практики впровадження подвійних тестів ВІЛ/сифіліс в антенатальних клініках, відсутні дані щодо ефективності та доцільності застосування таких тестів.*

В умовах низької поширеності ВІЛ-інфекції, проведення повторного тестування всіх вагітних жінок з невідомим або ВІЛ-негативним статусом із дискордантних пар, партнер яких не досяг вірусної супресії та/або не отримує АРТ, рекомендується під час третього триместру вагітності. Якщо перше тестування або повторне тестування пропущені або затримані, необхідно провести тестування під час наступного відвідування.

Коментар робочої групи: В Україні порядок обстеження на ВІЛ вагітних здійснюється відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини», затвердженого наказом МОЗ України № 449 від 16.05.2016 р. (УКПМД ППМД). Крім двократного обстеження на ВІЛ, рекомендовано третє обстеження вагітних жінок з використанням швидких (експрес) тестів (ШТ) у 32-36 тижнів вагітності або під час пологів якщо вагітна відноситься до груп підвищеного ризику щодо інфікування ВІЛ та у випадках серодискордантних пар (ВІЛ-негативна вагітна жінка, ВІЛ-позитивний партнер). За період впровадження УКПМД ППМД з 2016 по 2020 роки зареєстровано нових випадків ВІЛ-інфекції серед вагітних під час першого обстеження на ВІЛ (код 109.1) – 5049, під час другого обстеження на ВІЛ (код 109.2) – 122, під час третього обстеження на ВІЛ (код 109.3) – 8 ВІЛ-позитивних вагітних. Здійснюється також обстеження на ВІЛ чоловіків (партнерів) вагітних.

Відповідно до керівництва «HIV Testing During Pregnancy, at Delivery, and Postpartum» (New York Department of Health AIDS Institute, 2020) рекомендовано наступні підходи до надання послуг з тестування на ВІЛ вагітних жінок [33]:

- Універсальний скринінг на ВІЛ здійснюється на початку вагітності, протягом третього триместру вагітності та під час пологів для жінок, які не мали задокументованого ВІЛ-негативного статусу.
- При скринінгу вагітних на ВІЛ використовують комбіновані медичні вироби - тест-системи для ІФА 4-го покоління, призначені для одночасного виявлення антитіл до ВІЛ 1/2 та антигену р24 ВІЛ-1.
- Звичайний скринінг на хламідіоз, гонорею та сифіліс можна поєднувати з тестуванням на ВІЛ під час першого відвідування та в третій триместр вагітності. Скринінг на ВГС слід повторювати під час кожної вагітності.
- Серологічний скринінг на сифіліс ВІЛ-позитивних вагітних здійснюють під час першого антенатального візиту, протягом третього триместру (від 28 до 32 тижнів вагітності) та під час пологів.
- Тестування на гостру ВІЛ-інфекцію здійснюється за умови наявних симптомів гострої ВІЛ-інфекції, навіть якщо попередній результат серологічного тесту на ВІЛ під час поточної вагітності був нереактивний або невизначений. У такому випадку проводять тест на РНК ВІЛ-1 у плазмі крові. Якщо результат такого тесту свідчить про вірусне навантаження ≥ 5000 копій/мл, лікар ставить попередній діагноз гострої ВІЛ-інфекції.
- Тестування на ВІЛ у третьому триместрі здійснюють між 34 та 36 тижнями вагітності всім жінкам з негативним результатом тесту на ВІЛ першого обстеження на початку вагітності та жінкам, які під час вагітності мають ризиковану поведінку щодо інфікування ВІЛ (наприклад, вживання наркотичних речовин, новий статевий партнер з невідомим ВІЛ-статусом) або жінкам, у яких діагностовано захворювання на ППСШ, що збільшує ймовірність недавнього зараження ВІЛ.
- Тестування на ВІЛ у пологах здійснюють з використанням ШТ вагітним, які на момент пологів не мають задокументованого результату тестування на ВІЛ. У такому випадку результат тесту повинен бути доступним протягом 60 хвилин, з подальшим діагностичним обстеженням при отриманні ВІЛ-позитивного тесту.
- Якщо вагітна відмовляється від обстеження на ВІЛ у пологах, здійснюють тестування на ВІЛ новонароджених за допомогою ШТ, результат якого повинен бути доступний не пізніше 12 годин після народження дитини. Якщо ШТ на ВІЛ у новонародженого позитивний, здійснюють діагностичний тест на ВІЛ методом ПЛР для виявлення РНК або ДНК ВІЛ-1 протягом 48 годин після народження.
- Усі заклади пологової допомоги повинні мати можливість здійснити ШТ на ВІЛ.
- У разі отримання ВІЛ-позитивного результату тестування вагітна негайно розпочинає АРТ, дитині проводять АРВ-профілактику якомога швидше після народження.

- *Доконтактна профілактика АРТ для запобігання ВІЛ призначається ВІЛ-негативним вагітним, якщо вони мають ВІЛ-позитивного статевого партнера або ризиковану поведінку, що призводить до інфікування ВІЛ.*

Тестування матері не є економічно ефективним **в умовах низької поширеності ВІЛ**. У разі застосування таке тестування має стосуватися лише представниць ключових груп населення або жінок, сексуальний партнер яких інфікований ВІЛ, він не досяг вірусної супресії та не отримує АРТ, або належить до ключової групи населення.

Вестерн-блот і лінійні імуноаналізи не повинні використовуватися в національних стратегіях і алгоритмах тестування на ВІЛ (сильна рекомендація, низька якість доказів). Проведення вестерн-блоту / лінійного імуноаналізу, інтерпретація результатів та повернення клієнтам результатів дослідження вимагають цінного часу та ресурсів, як з точки зору витрат, так і з точки зору людських ресурсів. Результат часто може затримувати або перешкоджати початку АРТ, що призводить до втрати пацієнта від подальшого спостереження. Новіші технології тестування є швидшими, прийнятнішими, більш точними і менш коштовними, ніж вестерн-блот. Для підтримки розширення тестування, профілактики та лікування ВІЛ ВООЗ рекомендує країнам відмовлятися від використання вестерн-блоту та лінійних імуноаналізів на користь більш простих швидких діагностичних тестів та імуноферментних аналізів (ІФА).

***Коментар робочої групи:** В Україні для діагностики ВІЛ-інфекції у вагітних жінок з 2010 року застосовуються медичні вироби для одночасного виявлення антитіл до ВІЛ ½ та антигену р24 ВІЛ-1. Така практика дозволяє суттєво скоротити період встановлення ВІЛ-позитивного статусу жінці в умовах, коли антитіла до ВІЛ ½ в організмі вагітної ще не досягли концентрації, достатньої для виявлення тестами третього покоління, призначеними для визначення антитіл до ВІЛ 1/2. Отже, застосування медичних виробів, призначених для виявлення лише тільки антитіл до ВІЛ ½, призведе до зниження якості надання лабораторних послуг при встановленні діагнозу ВІЛ-інфекція та сприятиме поширенню ВІЛ від ВІЛ-позитивної матері до дитини.*

В Україні наявна розвинута інфраструктура з лабораторної мережі для надання лабораторних послуг з діагностики ВІЛ-інфекції; медичні вироби для діагностики ВІЛ-інфекції у вагітних жінок закупаються за кошти державного бюджету для забезпечення 100% потреби.

2020. British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update)

5.1 Скринінг сексуального здоров'я

5.1.1	Скринінг сексуального здоров'я рекомендується вагітним жінкам, яким вперше діагностовано ВІЛ-інфекцію.	1В
5.1.2	Жінкам, які живуть з ВІЛ і вже залучені до лікування ВІЛ-інфекції та завагітніли, скринінг сексуального здоров'я пропонується.	2С
5.1.3	Інфекції статевих шляхів слід лікувати відповідно до настанов, клінічних протоколів та стандартів медичної допомоги з питань ППСШ та репродуктивного здоров'я.	1В

Дані щодо поширеності генітальних інфекцій у вагітних жінок, які живуть з ВІЛ, у Великобританії обмежені. Дослідження вагітних жінок, які живуть з ВІЛ у Лондоні та Слоу, виявили поширеність бактеріальних ППСШ, 0–4% та бактеріального вагінозу 1–4% [1-3]. Лондонське когортне дослідження показало, що діагноз ППСШ був пов'язаний з антенатальним діагнозом ВІЛ, розкриттям додаткових статевих партнерів під час вагітності, нездатністю до дітородження, меншою тривалістю стосунків та наявністю партнерів з невідомим ВІЛ-статусом [1].

Діагностика та лікування генітальних інфекцій у будь-якої людини мають очевидні переваги як з точки зору захворюваності на індивідуальному рівні, так і запобігання можливої подальшої передачі інфекції статевим партнерам. Під час вагітності добробут дитини є додатковим аспектом. Однак, окрім рекомендованого всім вагітним жінкам обстеження на ВІЛ, ВГВ та сифіліс, безсимптомні ВІЛ-негативні вагітні жінки у Великобританії не проходять планового обстеження на ППСШ [4]. У вагітних жінок, які живуть з ВІЛ, додатково враховують потенційні наслідки наявності статевої інфекції для вертикальної передачі ВІЛ. Це може статися через збільшення рівня ВН ВІЛ у статевих шляхах та/або наявність хоріоамніоніту. Крім того, певні інфекції можуть бути пов'язані з передчасними пологами, що частіше трапляється у жінок, які живуть з ВІЛ, порівняно з ВІЛ-негативними жінками. Американське дослідження продемонструвало, що, незважаючи на прийом АРТ у випадку 96,9% вагітних жінок, які живуть з ВІЛ, супутня ППСШ подвоїла ризик спонтанних передчасних пологів [5].

Давно визнано, що статеві інфекції, зокрема виразкові захворювання, пов'язані з підвищеним ризиком передачі ВІЛ статевим шляхом [6-8]. Це може бути наслідком збільшення місцевої реплікації ВІЛ, що призводить до більш високого вірусного навантаження у вагінальних виділеннях, спричинених наявністю специфічних мікроорганізмів, та/або виразки й запалення [9,10]. Показано, що мікроорганізми, пов'язані з бактеріальним вагінозом, стимулюють експресію ВІЛ *in vitro* [11,12]. Дослідження в Кенії продемонстрували зменшення виділення РНК ВІЛ зі слизової оболонки шийки матки після лікування гонококового, хламідійного та неспецифічного цервіциту [13,14]. В умовах повного вірусологічного пригнічення на фоні КАРТ невизначено, якою мірою, якщо така є, наявність будь-якої статевої інфекції сприятиме вертикальній передачі ВІЛ.

Показано, що ВН у зразках із шийки матки корелює з вертикальною передачею ВІЛ [15]. ВН ВІЛ у статевих шляхах зазвичай відображає рівень ВН ВІЛ у плазмі крові [16], проте є все більше доказів компартименталізації ВІЛ між плазмою та статевими шляхами. ВІЛ статевих шляхів був виявлений у жінок з невизначуваним рівнем ВН у плазмі [17,18], а також повідомлялося про генетичне різноманіття вірусу з двох відділів [19]. Це може бути спричинено рядом факторів, включаючи диференційоване проникнення лікарських засобів у різні відділи організму та наявність інфекцій статевих шляхів. Зі збільшенням числа жінок у Великобританії, які прагнуть та проводять вагінальні пологи, все більше новонароджених наражається на контакт із цервікально-вагінальним секретом жінок, які живуть з ВІЛ. Клінічне значення цього явища не ясно. Дані Великобританії та Ірландії [20] та Франції [21] не показують різниці у показниках вертикальної передачі ВІЛ, пов'язаних зі способом пологів жінок з невизначуваним ВН, дещо забезпечуючи запевнення в тому, що потенційна дискордантність ВН ВІЛ може бути клінічно незначимою.

***Коментар робочої групи.** ППСШ можуть ускладнити вагітність і можуть мати серйозні наслідки як для жінки, так і для дитини, що розвивається. Медичний працівник, який здійснює догляд за вагітними жінками, відіграє ключову роль як у забезпеченні здоров'я як матері, так і її майбутньої дитини. Найважливішим компонентом належної пренатальної допомоги є забезпечення тестування вагітних на наявність ППСШ, починаючи з раннього періоду вагітності, і повторити, якщо потрібно, близько до пологів. Щоб забезпечити правильне проведення тестів, ми закликаємо вести відкриті, чесні розмови з вагітними пацієнтками та, коли це можливо, з їх сексуальними партнерами, про симптоми, які вони відчували або переживають в даний час, та будь-яку сексуальну поведінку високого ризику. Центри з контролю та профілактики захворювань США (CDC) рекомендують проводити скринінг на ППСШ (хламідіоз, бактеріальний вагіноз, гонорею, трихомоніаз, сифіліс, ВПГ, ВГС, ВГВ, ВПЛ) під час першого візиту вагітної жінки до антанатальної клініки та у третьому триместрі вагітності (28 тижнів вагітності) [34].*

5.1.1 Вірус простого герпесу

Систематичний огляд продемонстрував взаємозв'язок між встановленням діагнозу вірусу простого герпесу типу 2 (ВПГ-2) та вертикальною передачею ВІЛ (СШ – 1,57). Однак дослідження не завжди враховувало наявність ключових супутніх факторів, таких як використання АРТ та спосіб розродження [22].

Щодо взаємозв'язку між генітальним виявленням збудника HSV-2 та вертикальною передачею ВІЛ, тайське дослідження встановило зв'язок між вертикальною передачею та виявленням збудника HSV-2 в цервікально-вагінальному лаважі при терміні вагітності 38 тижнів (СШ – 3.0), але це вже не було статистично значущим після корекції на такі фактори: застосування АРТ, кількість клітин CD4 у матері, рівень вірусного навантаження ВІЛ в плазмі при пологах та цервікально-вагінальне вірусне навантаження ВІЛ на 38 тижні вагітності (СШ – 2.3) [23]. Два інші дослідження оцінювали виявлення збудника або на терміні вагітності 10–32 тижні, або при пологах, але жодне з них не виявило зв'язку з внутрішньопологовою або внутрішньоутробною передачею ВІЛ при однофакторному аналізі [21,24].

Щодо вагітних жінок, які отримують АРТ, дані про взаємозв'язок між вертикальною передачею ВІЛ та ВПГ-2 є недостатніми. Українське дослідження, в якому 96% жінок отримували антенатальну АРТ (половина з них отримували кАРТ), не виявило під час аналізу без корекції жодних доказів того, що серопозитивність щодо ВПГ-2 була пов'язана з ризиком вертикальної передачі ВІЛ. У багатофакторному аналізі, єдиним фактором, пов'язаним із вертикальною передачею ВІЛ, була відсутність антенатальної АРТ, пов'язана із трикратним збільшенням ризику. Однак через відносно низький ризик передачі ВІЛ (у порівнянні з попередніми дослідженнями, що вивчали ВПГ та вертикальну передачу ВІЛ), це дослідження було спроможне виключити лише 2,25-кратне підвищення ризику вертикальної передачі ВІЛ разом із антитілами до ВПГ-2 [25]. Дослідження в Тайланді серед жінок, які живуть з ВІЛ та були серопозитивними до ВПГ-2, показало, що вертикальна передача ВІЛ не зменшувалась при монотерапії зидовудином [23].

Можливість підвищеного ризику у зв'язку з виявленням збудника ВПГ у пацієнтів на кАРТ засвідчило рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження супресивної терапії герпесу в жінок, які живуть з ВІЛ та ВПГ-2 та приймають кАРТ, у Буркіна-Фасо. Воно продемонструвало, що валацикловір у дозі 500 мг 2*д додатково зменшує генітальну реплікацію ВІЛ у жінок із залишковим виявленням ВН ВІЛ, незважаючи на кАРТ. Однак вертикальна передача ВІЛ не розглядалась [26]. Дослідження в США повідомило про більший рівень виявлення збудника ВПГ-2 при пологах у ВПГ-2-серопозитивних жінок із ВІЛ порівняно з ВІЛ-негативними жінками (30,8% проти 9,5%). Однак незрозуміло, чи отримували жінки протівірусну супресивну терапію ВПГ, або чи отримувала кАРТ частина жінок, які живуть з ВІЛ [27].

Додаткова перевага проведення супресивної терапії ВПГ на пізніх термінах вагітності жінкам, які живуть з ВІЛ з попереднім діагнозом генітального ВПГ та які приймають кАРТ, потребує подальшого дослідження. Цих жінок слід лікувати відповідно до рекомендацій BASHH/RCOG, які рекомендують пропонувати супресивну дозу ацикловіру 400 мг тричі на день з 32 тижня вагітності тим ВІЛ-позитивним жінкам, які мають в анамнезі генітальний герпес, особливо в тих випадках, де планується вагінальне розродження. Це спрямовано на зменшення ризику передачі ВІЛ та зменшення ризику контакту зі збудником ВПГ й рецидиву герпесу під час пологів [28].

5.1.2 Хоріоамніоніт і бактеріальний вагіноз

Хоріоамніоніт може призвести до передчасного розриву плодових оболонок з можливістю передчасних пологів [29,30]. Хоріоамніоніт, тривалий безводний проміжок та передчасні пологи асоціюються з вертикальною передачею ВІЛ і можуть бути пов'язані між собою [31-33]. Однак клінічні дослідження третьої фази щодо використання антибіотиків для зменшення перинатальної передачі ВІЛ, пов'язаної з хоріоамніонітом, не показало жодної користі щодо

зменшення рівня вертикальної передачі в контексті одноразової профілактики невірапіном [34]. Хоча асоціюються з хоріоамніонітом *Chlamydia trachomatis* та *Neisseria gonorrhoeae*, як правило, причетними патогенами є ті, що асоціюються з бактеріальним вагінозом, включаючи *Ureaplasma urealyticum* [35,36]. Засвідчено сильний зв'язок між бактеріальним вагінозом та передчасними пологами [37,38]. Дані з Малаві свідчать про те, що бактеріальний вагіноз може бути пов'язаний із підвищеним ризиком інфікування ВІЛ від матері під час вагітності, а також передчасних пологів та вертикальної передачі ВІЛ [36]. Дослідження, в якому жінки отримували зидовудин з 34 тижня вагітності, повідомляло, що лихоманка матері > 38°C та бактеріальний вагіноз були пов'язані з внутрішньоутробною передачею ВІЛ із підвищеним ризиком у 2,6 та 3,0 рази відповідно [39]. Невідомо, наскільки це застосовне в умовах, коли жінки отримують кАРТ на більш ранньому терміні вагітності.

Дані про вплив скринінгу та лікування бактеріального вагінозу на передчасні пологи у ВІЛ-негативних жінок – суперечливі. Існують мізерні дані щодо жінок, які живуть з ВІЛ, до початку прийому кАРТ, тому випадок бактеріального вагінозу слід лікувати відповідно до настанов BASHH (www.bashh.org/guidelines).

5.1.3 Скринінг ПСШ

В умовах повної вірусологічної супресії на кАРТ незрозуміло, якою мірою, якщо така є, наявність будь-якої інфекції статевих шляхів сприятиме вертикальній передачі ВІЛ. Вагітним жінкам, яким вперше встановили діагноз ВІЛ-інфекції, слід проводити обстеження на ПСШ відповідно до алгоритму планового ведення вперше діагностованих пацієнтів [40]. Вагітним жінкам, які живуть з ВІЛ та вже залучені до лікування ВІЛ, за відсутності рандомізованих контрольованих досліджень, але з огляду на зазначені вище причини, група авторів пропонує проводити скринінг на інфекції статевих шляхів, включаючи ознаки бактеріального вагінозу. Це слід робити якомога раніше під час вагітності та враховувати можливість повторного скринінгу приблизно на 28 тижні. Серологічне дослідження на сифіліс слід проводити в обох випадках. Крім того, будь-яку виявлену інфекцію слід лікувати відповідно до настанов BASHH, беручи до уваги рекомендовані під час вагітності схеми лікування, після чого слід проводити перевірку успішності лікування. В разі потреби, слід повідомляти партнера, щоб уникнути повторного інфікування.

5.1.4 Онкоцитологія

Щодо цитологічного дослідження шийки матки, випадки вагітних жінок, які живуть з ВІЛ, слід вести відповідно до Програм скринінгу шийки матки, клінічних настанов, клінічних протоколів та стандартів «Дисплазія шийки матки. Рак шийки матки.» та Програм охорони репродуктивного та статевого здоров'я, клінічних настанов, клінічних протоколів та стандартів медичної допомоги з питань планування сім'ї та збереження репродуктивного здоров'я. Планове цитологічне дослідження важливо провести, але слід відкласти його проведення на 3 місяці після пологів.

Жінка, яка отримала аномальні результати цитологічного дослідження, повинна пройти кольпоскопію в кінці першого або на початку другого триместру вагітності, якщо немає клінічних протипоказань. У випадку несуттєвих відхилень, де рішення про проведення кольпоскопії приймається на основі позитивного тесту на ПВЛ, обстеження жінки може бути відкладено на післяпологовий період.

Якщо попередня кольпоскопія виявила аномальні результати, і тим часом жінка завагітніла, то кольпоскопію не слід відкладати.

Якщо вагітній жінці потрібна кольпоскопія або цитологічне дослідження після лікування (або під час спостереження у випадку нелікованої інтраепітеліальної неоплазії шийки матки CIN 1 стадії), її обстеження може бути відкладено до післяпологового періоду. Однак, якщо немає акушерських протипоказань, обстеження не слід відкладати, якщо показаннями для

подальшого цитологічного дослідження або кольпоскопії є контроль лікування інтраепітеліальної аденокарциноми шийки матки.

Призначення «контролю лікування» не слід відкладати після лікування інтраепітеліальної неоплазії шийки матки CIN2 стадії або стадії CIN3, із залученим або невизначеним статусом межі хірургічного втручання. За цих обставин, якщо необхідне повторне цитологічне дослідження, але жінка пропустила термін свого обстеження до вагітності, то можна розглянути питання проведення цитологічного дослідження або кольпоскопії під час вагітності. Слід також розглянути вказані питання під час післяпологового спостереження (див. Розділ 10).

5.1.5 Контрацепція

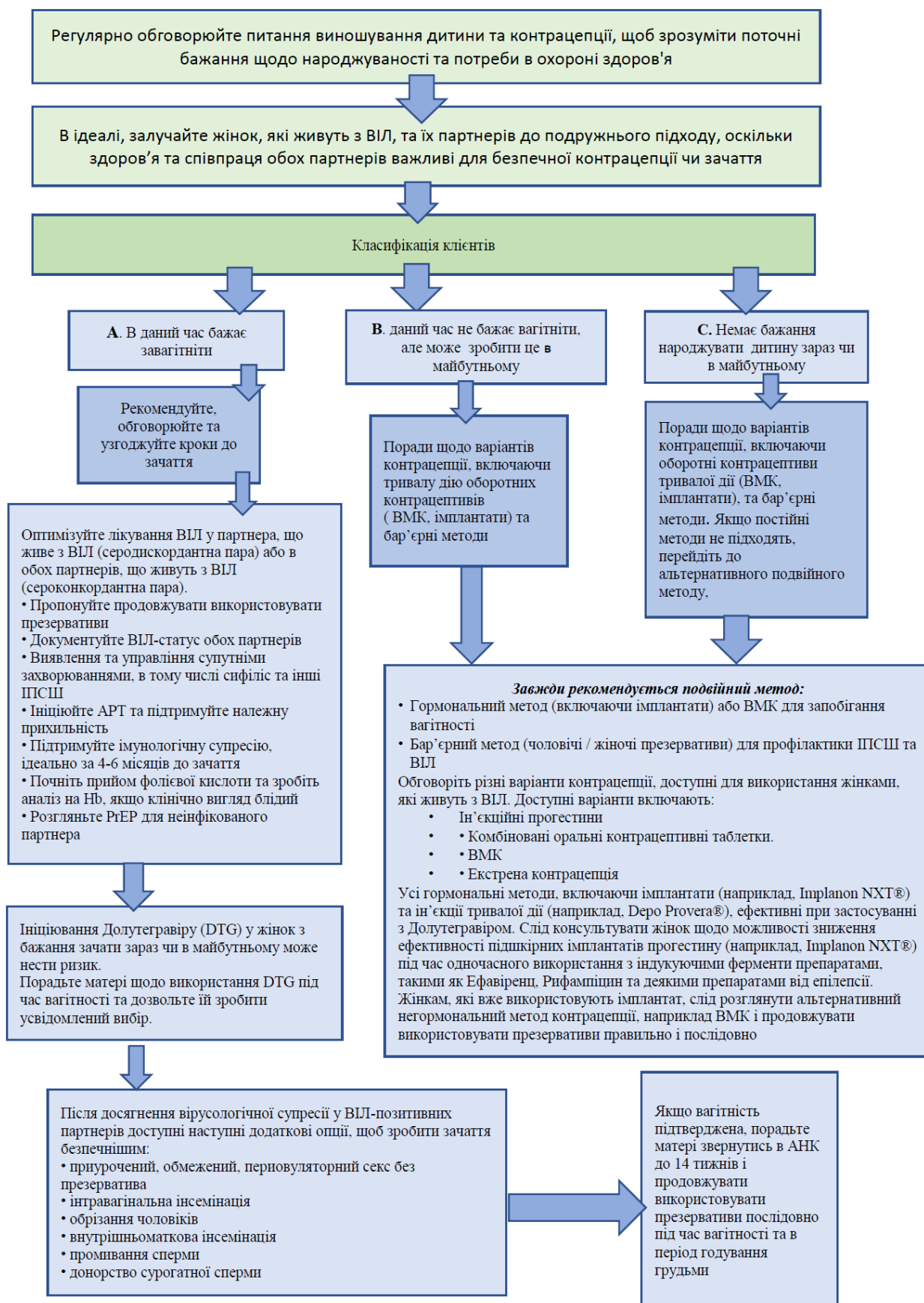
План контрацепції, який рекомендовано застосовувати в післяпологовому періоді, слід обговорювати перед пологами з кожною жінкою. Можливо, доведеться змінити антиретровірусні препарати в кАРТ після пологів, щоб узгодити їх з вибраним жінкою засобом контрацепції. Подальші настанови щодо контрацепції у випадку ВІЛ можна знайти в настановах BASHH/BNIVA/FSRH щодо охорони сексуального та репродуктивного здоров'я людей, які живуть з ВІЛ [42].

Коментар робочої групи: Жінки з високим ризиком інфікування ВІЛ можуть використовувати всі методи контрацепції без обмежень (категорія 1), включаючи таблетки з прогестином (POPs), імплантати левоноргестрелу (LNG) та етоногестрел (ETG), внутрішньом'язові та підшкірні ін'єкції депо-медроксипрогестерону ацетату (ДМПА), мідні та інші внутрішньоматкові пристрої (ВМС), комбіновані гормональні методи контрацепції, включаючи оральні контрацептиви, контрацептивні пластири та вагінальні кільця. Ці рекомендації були зроблені за результатами дослідження «Докази варіантів контрацепції та результатів ВІЛ» (ЕCHO), яке не визначило істотних статистичних відмінностей між кожним методом [35].

Ключові положення використання контрацептивів для жінок, які живуть з ВІЛ:

- При непланованій і небажаній вагітності підвищується ризик передачі ВІЛ від матері до дитини та ризик соціального сирітства дітей;
- Переривання вагітності підвищує ризик для здоров'я жінки;
- При правильному виборі та використанні методів контрацепції ризик непланованої вагітності дуже низький;
- Використання методів контрацепції значно знижує ризик непланованої вагітності, ППСШ, ВІЛ;
- При виборі методу варто враховувати переваги для жінки, супутні захворювання та застосування антиретровірусної терапії;
- Якість консультування значно впливає на прихильність до використання методів контрацепції.
- Більшість контрацептивів безпечні та ефективні і можуть використовуватися ВІЛ-позитивними жінками.
- Служби планування сім'ї мають заохочувати жінок до регулярного і правильного використання презервативів, оскільки презервативи це надійний метод контрацепції, який доведено захищає від передачі ППСШ/ВІЛ.

ПРОФІЛАКТИКА НЕЗАПЛАНОВАНОЇ ВАГІТНОСТІ І БЕЗПЕЧНА КОНТРАЦЕПЦІЯ [35].



5.2 Лабораторний моніторинг вагітних жінок, які живуть з ВІЛ

5.2.1	Вагітні жінки, яким вперше діагностовано ВІЛ-інфекцію, не потребують додаткових первинних досліджень у порівнянні з невагітними жінками, які живуть з ВІЛ, крім тих, які регулярно проводяться в загальній антенатальній клінічній практиці.	1D
5.2.2	Тестування на АРВ лікарську резистентність ВІЛ слід завершити та його результати отримати до початку лікування, за винятком випадків пізнього звернення жінок за допомогою (після 28 тижнів вагітності). Слід заохочувати жінок продовжувати (кАРТ) після пологів, але у випадку, коли жінка вирішила зупинити кАРТ, рекомендується подальший тест на резистентність, щоб гарантувати, що мутації не будуть пропущені при реверсії протягом періоду перерви лікування.	1D

Коментар робочої групи: В Україні тест на АРВ лікарську резистентність перед початком лікування в рутинній практиці недоступний, включно і для вагітних жінок. Щодо рекомендації дослідження АРВ резистентності у випадку переривання лікування, це організувати, ймовірно, можливо, але кращою стратегією є безперервність лікування; тому важливо забезпечити жінці безперервну АРТ та надати відповідну підтримку і консультування щодо важливості позитивного продовження лікування.

У випадку жінок, які пізно звертаються за допомогою, слід негайно розпочати кАРТ, виходячи з епідеміологічної оцінки резистентності, та змінити схему в разі наявних результатів тесту на резистентність.

5.2.3	У жінок, які завагітніли під час проведення кАРТ, має бути хоча б одне дослідження кількості клітин CD4 на початковому періоді вагітності та одне дослідження CD4 перед пологамі.	2D
5.2.4	У жінок, які розпочинають кАРТ під час вагітності, визначення кількості клітин CD4 слід проводити в плановому порядку при призначенні кАРТ з додатковим визначенням кількості клітин CD4 напередодні пологів, навіть при початковій кількості CD4 >350 клітин/мм ³ .	1C
5.2.5	У жінок, які розпочинають кАРТ під час вагітності, рівень вірусного навантаження ВІЛ слід визначати через 2–4 тижні після початку прийому кАРТ, далі – принаймні один раз на триместр, на 36 тижні вагітності та під час пологів.	1C

Коментар робочої групи: При цьому слід взяти до уваги, що відсутність обстеження на кількість клітин CD4 не повинно бути перешкодою для призначення АРТ або причиною відтермінування лікування.

Проведення тесту на вірусне навантаження через 2 тижні після початку АРТ дозволяє більш швидко оцінити прихильність та може мати особливу користь у випадках жінок, які пізно звертаються за допомогою.

5.2.6	У жінок, які розпочинають кАРТ під час вагітності, функціональні проби печінки (ФПП) слід проводити в плановому порядку при призначенні кАРТ, а потім з кожним плановим аналізом крові під час планового візиту.	1C
-------	--	----

Гепатотоксичність може виникнути в результаті початку кАРТ та/або розвитку акушерських ускладнень, таких як акушерський холестаз, прееклампсія, синдром HELLP (Hemolysis – гемоліз, Elevated Liver enzymes – підвищений рівень печінкових ферментів, Low Platelet count –

низький вміст тромбоцитів) та загострення жирової дистрофії печінки. Рекомендується тісний зв'язок з акушерською командою.

5.2.1. Вірусологічна неефективність

5.2.7	<p>У випадку, якщо жінка, яка розпочала кАРТ під час вагітності, не досягла зниження вірусного навантаження в плазмі до рівня <50 копій РНК ВІЛ/мл, рекомендуються такі втручання:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Аналіз прихильності (включаючи повне вивчення потенційних факторів впливу) та прийому супутніх лікарських засобів; • Проведення тесту на резистентність, якщо це необхідно; • Можливе проведення ТЛМ – Терапевтичного Лікарського Моніторингу (концентрацій лікарських засобів); • Оптимізація до найкращої схеми кАРТ; • Можлива інтенсифікація АРТ. 	1С
-------	---	----

Коментар робочої групи: В Україні на момент розробки даної клінічної настанови відсутня можливість застосування кількісної оцінки і інтерпретації концентрації лікарського засобу в крові для оптимізації фармакотерапії – терапевтичного лікарського моніторингу (ТЛМ) в рутинній клінічній практиці. Всі інші зазначені вище втручання в Україні можливі для реалізації.

Для жінки, яка завагітніла під час проведення кАРТ, але в якій не вдалося досягти повного пригнічення ВІЛ або втрачається вірусологічний контроль під час вагітності, вказані втручання слід проводити якомога швидше. Якщо терапевтична невдача настає за умов високої вірогідності народження недоношеної дитини та можливої неспроможності приймати новонародженим лікарських засобів ентерально, то інтенсифікація терапії жінці повинна проводитись за схемами, які легко проникають через плаценту, таких як додавання вагітній до схеми АРТ ралтегравіру, подвійна доза тенофовіру DF – безпосередньо перед пологами або під час пологів та одноразова доза невірапіну під час пологів. Див. також Розділ 6 для отримання додаткової інформації про АРТ під час вагітності.

5.3. Посилання

1. Hegazi A, Dwyer E, Barbour A *et al.* Genital tract infections in HIV-infected pregnant women in south west London. Abstract O29. *HIV Med* 2015; 16 Suppl 2: 1–11.
2. Duncan S, Jones R, McIntyre M *et al.* Managing HIV in pregnancy in a community-based sexual health clinic: a decade in review. *Int J STD AIDS* 2012; 23: 806–809.
3. Wiggins H, Francis K, Govind A, Wood C. An audit of screening for sexually transmitted infections and group B streptococcus in HIV-positive, pregnant women. Abstract P138. *HIV Med* 2014; 15 Suppl 3: 17–159.
4. National Institute for Health and Care Excellence. *Antenatal care for uncomplicated pregnancies. Clinical guidance [CG62]*. 2017. Available at: www.nice.org.uk/guidance/cg62/chapter/1-Guidance-clinical-examination-of-pregnant-women (accessed October 2018).
5. Burnett E, Loucks TL, Lindsay M. Perinatal outcomes in HIV positive pregnant women with concomitant sexually transmitted infections. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2015; 2015: 508482.
6. Cameron DW, Simonsen JN, D'Costa LJ *et al.* Female to male transmission of human immunodeficiency virus type 1: risk factors for seroconversion in men. *Lancet* 1989; 2: 403–407.

7. Dickerson MC, Johnston J, Delea TE *et al.* The causal role for genital ulcer disease as a risk factor for transmission of human immunodeficiency virus. An application of the Bradford Hill criteria. *Sex Transm Dis* 1996; 23:429–440.
8. Wald A, Link K. Risk of human immunodeficiency virus infection in herpes simplex virus type 2-seropositive persons: a meta-analysis. *J Infect Dis* 2002; 185: 45–52.
9. Ghys PD, Fransen K, Diallo MO *et al.* The associations between cervicovaginal HIV shedding, sexually transmitted diseases and immunosuppression in female sex workers in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS* 1997; 11: F85–93.
10. Lawn SD, Subbarao S, Wright TC, Jr. *et al.* Correlation between human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in the female genital tract and immune activation associated with ulceration of the cervix. *J Infect Dis* 2000; 181:1950–1956.
11. Hashemi FB, Ghassemi M, Faro S *et al.* Induction of human immunodeficiency virus type 1 expression by anaerobes associated with bacterial vaginosis. *J Infect Dis* 2000; 181: 1574–1580.
12. Hashemi FB, Ghassemi M, Roebuck KA, Spear GT. Activation of human immunodeficiency virus type 1 expression by *Gardnerella vaginalis*. *J Infect Dis* 1999; 179: 924–930.
13. Gitau RW, Graham SM, Masese LN *et al.* Effect of acquisition and treatment of cervical infections on HIV-1 shedding in women on antiretroviral therapy. *AIDS* 2010; 24: 2733–2737.
14. McClelland RS, Wang CC, Mandaliya K *et al.* Treatment of cervicitis is associated with decreased cervical shedding of HIV-1. *AIDS* 2001; 15: 105–110.
15. Chuachoowong R, Shaffer N, Siriwasin W *et al.* Short-course antenatal zidovudine reduces both cervicovaginal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels and risk of perinatal transmission. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *J Infect Dis* 2000; 181: 99–106.
16. Hart CE, Lennox JL, Pratt-Palmore M *et al.* Correlation of human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in blood and the female genital tract. *J Infect Dis* 1999; 179: 871–882.
17. Fiore JR, Suligoj B, Saracino A *et al.* Correlates of HIV-1 shedding in cervicovaginal secretions and effects of antiretroviral therapies. *AIDS* 2003; 17: 2169–2176.
18. Kovacs A, Wasserman SS, Burns D *et al.* Determinants of HIV-1 shedding in the genital tract of women. *Lancet* 2001; 358: 1593–1601.
19. De Pasquale MP, Leigh Brown AJ, Uvin SC *et al.* Differences in HIV-1 pol sequences from female genital tract and blood during antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34: 37–44.
20. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS *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: 973–981.
21. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J *et al.* Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS* 2008; 22: 289–299.
22. Sivarajah V, Venus K, Yudin MH *et al.* Does maternal HSV-2 coinfection increase mother-to-child transmission of HIV? A systematic review. *Sex Transm Infect* 2017; 93: 535–542.
23. Bollen LJ, Whitehead SJ, Mock PA *et al.* Maternal herpes simplex virus type 2 coinfection increases the risk of perinatal HIV transmission: possibility to further decrease transmission? *AIDS* 2008; 22: 1169–1176.
24. Drake AL, John-Stewart GC, Wald A *et al.* Herpes simplex virus type 2 and risk of intrapartum human immunodeficiency virus transmission. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 403–409.

25. Aebi-Popp K, Bailey H, Malyuta R *et al.* High prevalence of herpes simplex virus (HSV)- type 2 co-infection among HIV-positive women in Ukraine, but no increased HIV mother-to-child transmission risk. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016; 16: 94.
26. Ouedraogo A, Nagot N, Vergne L *et al.* Impact of suppressive herpes therapy on genital HIV-1 RNA among women taking antiretroviral therapy: a randomized controlled trial. *AIDS* 2006; 20: 2305–2313.
27. Patterson J, Hitti J, Selke S *et al.* Genital HSV detection among HIV-1-infected pregnant women in labor. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2011; 2011: 157680.
28. British Association for Sexual Health and HIV, Royal College of Obstetrics and Gynecology. *Management of genital herpes in pregnancy.* 2014. Available at: www.bashhguidelines.org/media/1060/management-genital-herpes.pdf (accessed October 2018).
29. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000; 342: 1500–1507.
30. Hillier SL, Martius J, Krohn M *et al.* A case-control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med* 1988; 319: 972–978.
31. Landesman SH, Kalish LA, Burns DN *et al.* Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. The Women and Infants Transmission Study. *N Engl J Med* 1996; 334: 1617–1623.
32. Newell ML, Dunn DT, Peckham CS *et al.* Vertical transmission of HIV-1: maternal immune status and obstetric factors. The European Collaborative Study. *AIDS* 1996; 10: 1675–1681.
33. Van Dyke RB, Korber BT, Popek E *et al.* The Ariel Project: a prospective cohort study of maternal-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 in the era of maternal antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1999; 179: 319–328.
34. Taha TE, Brown ER, Hoffman IF *et al.* A phase III clinical trial of antibiotics to reduce chorioamnionitis-related perinatal HIV-1 transmission. *AIDS* 2006; 20: 1313–1321.
35. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA *et al.* Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1737–1742.
36. Taha TE, Gray RH. Genital tract infections and perinatal transmission of HIV. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 918: 84–98.
37. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD000262.
38. Varma R, Gupta JK, James DK, Kilby MD. Do screening-preventative interventions in asymptomatic pregnancies reduce the risk of preterm delivery--a critical appraisal of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 127: 145–159.
39. Farquhar C, Mbori-Ngacha D, Overbaugh J *et al.* Illness during pregnancy and bacterial vaginosis are associated with in-utero HIV-1 transmission. *AIDS* 2010; 24: 153–155.
40. Fakoya A, Lamba H, Mackie N *et al.* British HIV Association, British Association of Sexual Health and HIV and Faculty of Sexual and Reproductive Health guidelines for the management of the sexual and reproductive health of people living with HIV infection 2008. *HIV Med* 2008; 9: 681–720.
41. Public Health England. *NHS Cervical Screening Programme. Colposcopy and programme management.* *NHSCSP Publication number 20.* 2016. Available at:

www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/515817/NHSCSP_colp_oscopy_management.pdf (accessed October 2018).

42. British HIV Association, British Association for Sexual Health and HIV, Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. *BHIVA/BASHH/FSRH guidelines for the sexual and reproductive health of people living with HIV*. 2017. Available at: www.bhiva.org/srh-guidelines-consultation (accessed November 2018).
43. British HIV Association. *BHIVA guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1-positive individuals*. 2016. Available at: www.bhiva.org/monitoring-guidelines (accessed October 2018).

РОЗДІЛ 6. СЬОГОЧАСНІ ПИТАННЯ ЩОДО ВИКОРИСТАННЯ АРТ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ ТА РЕЗУЛЬТАТІВ ВАГІТНОСТІ

6.1 Зачаття під час кАРТ

6.1.1	Жінкам, які зачали/завагітніли на фоні прийому ефективної схеми кАРТ, рекомендовано продовжувати лікування із застосуванням тієї ж самої схеми ефективної кАРТ.	1B
	<p>Винятки, що потребують зміни режиму АРТ у зв'язку з вагітністю, становлять:</p> <p>Нестандартні схеми АРТ, наприклад монотерапія інгібітором протеази (ІП);</p> <p>Схеми АРТ, які продемонстрували нижчу фармакокінетику під час вагітності, такі як дарунавір/кобіцистат, атазанавір/кобіцистат* та ельвітегравір/кобіцистат; або якщо відсутні фармакокінетичні дані щодо дозування та режиму прийому у вагітних, такі як ралтегравір 1200 мг один раз на добу. Такі схеми АРТ слід змінити, щоб включити (залежно від переносимості, резистентності та анамнезу попереднього антиретровірусного лікування) один або кілька препаратів, які проникають через плаценту. Під час вагітності ралтегравір слід застосовувати у дозуванні 400 мг двічі на добу.</p> <p>Жінка, яка планує вагітність та/або завагітніла під час прийому схеми АРТ з долутегравіром, повинна якомога швидше звернутися до свого лікаря для консультації з приводу поточних даних щодо дефектів нервової трубки (див. Розділ 6.5).</p>	2D
6.1.2	Жінкам, які приймають долутегравір та намагаються завагітніти або перебувають у першому триместрі вагітності (<12 тижнів вагітності), слід рекомендувати приймати фолієву кислоту у дозуванні 5 мг на добу (див. Розділ 6.5).	1B
	<p>Жінки, які отримують схеми АРТ, що не містять долутегравіру, повинні приймати стандартну рекомендовану дозу фолієвої кислоти 400 мкг 1 раз на добу, за винятком випадків, що відповідають критеріям вищої дози фолієвої кислоти (див. Рекомендації NICE щодо харчування матері та дитини: https://www.nice.org.uk/guidance/ph11).</p> <p>Всім жінкам рекомендується починати прийом фолієвої кислоти до вагітності та продовжувати до терміну вагітності 12 тижнів (кінця першого триместру).</p>	

Коментар робочої групи: Обмежені дані про використання ATV разом з COBI під час вагітності. Повідомлялося про значне зниження мінімальних рівнів ATV у другому та третьому триместрах при прийомі з COBI (див. Розділ *Pregnant Women Living with HIV Who Are Currently Receiving Antiretroviral Therapy and Table 5 in «Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant Women with HIV Infection and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States»*. Last updated: December 29, 2020.) [36].

Незважаючи на відсутність ліцензованих умов застосування АРТ під час вагітності, за винятком зидовудину у третьому триместрі, існує загальний консенсус стосовно того, що жінки, які завагітніли під час прийому ефективної кАРТ, повинні продовжувати кАРТ протягом усієї вагітності, й далі протягом усього життя. Вагітні жінки – це унікальна група серед популяції ЛЖВ, оскільки лікування має значення не лише для їхнього власного здоров'я, але й для здоров'я майбутньої дитини, тому при виборі кАРТ під час вагітності необхідно враховувати ризик щодо вроджених вад розвитку. Тому не завжди може бути доцільним

використовувати стандартні настанови щодо лікування дорослих, оскільки рекомендовані схеми лікування вагітних жінок зазвичай складаються з потрійної терапії за умов меншої доказової бази щодо безпеки та ефективності нових антиретровірусних препаратів та новітніх комбінацій, таких як подвійна терапія та інгібітори інтегрази.

Коментар робочої групи: У зв'язку зі зміною/пом'якшенням ставлення до прийому схем АРТ із застосуванням долутегравіру під час зачаття і вагітності, слід підкреслити, що в цілому необхідно прагнути до застосування під час вагітності стандартних схем АРТ для дорослих, звичайно ж з врахуванням ризиків, і проводити ретельні оцінку та консультування щодо співвідношення ризик/користь, та приймати спільне рішення разом з жінкою.

Оскільки вагітність є тимчасовим станом, занепокоєння щодо довготривалої токсичності кАРТ для жінки можуть бути неактуальними під час вагітності. Після розродження, жінка може бути переведена на іншу схему кАРТ для тривалого використання з точки зору тривалої токсичності. Рекомендації наведені в таблиці 6.1.

Таблиця 6.1. Рекомендовані та альтернативні лікарські засоби при вагітності

	Рекомендовані засоби	Альтернативні засоби
Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (НІЗТ – основа)	Тенофовір DF / Емтрицитабін Тенофовір DF / Ламівудин* Абакавір / Ламівудин	Тенофовіру Алафенамід / Емтрицитабін (після першого триместру) Зидовудин / Ламівудин
Третій засіб	Ефавіренз Атазанавір/г	Рилпівірін Дарунавір/г
		Ралтегравір 400 мг 2 рази на добу Долутегравір (після 6 тижнів вагітності)

*TDF/3TC може застосовуватися, як і TDF/FTC, ці комбінації є взаємозамінними. (див. Табл. 3. Розділу Лікування вагітних жінок, які живуть з ВІЛ, або жінок, які планують вагітність, EACS Guidelines, 2020)[37].

Коментар робочої групи:

до Табл. 6.1: відповідно до оновлених рекомендацій ВООЗ (липень 2019) щодо Першої або другої лінії режимів АРТ, кращими режимами першої лінії АРТ для дорослих та підлітків є комбінація TDF+3TC (або FTC)+DTG.

Дорослим жінкам та дівчатам-підліткам дітородного віку чи потенційного дітородного віку слід пропонувати ефективну контрацепцію.

DTG може бути призначено для дорослих жінок і дівчаток підлітків дітородного віку або потенційного дітородного віку, які бажать завагітніти або які не застосовують або не отримують постійних та ефективних засобів контрацепції, якщо вони були повністю проінформовані про потенційне збільшення ризику дефектів нервової трубки (при зачатті та до кінця першого триместру). Якщо жінки визначають вагітність після першого триместру, DTG має бути розпочато або продовжено протягом вагітності [1].

до Табл. 6.1: відповідно до оновлених рекомендацій ВООЗ (липень 2019) альтернативними режимами першої лінії АРТ для дорослих та дітей є комбінація TDF+ 3TC (або FTC) + EFV 400 мг. АРТ, що базується на EFV, не слід застосовувати в умовах, якщо за національними оцінками рівень резистентності до початку лікування до EFV складає 10% або

вище. Перевага віддається ART на основі DTG, а якщо DTG є недоступний, слід застосовувати посилений режим на основі III. Вибір PI / r залежить від програмних характеристик [1].

до Табл. 6.1: Зважаючи на те, що LPV/r застосовується в Україні та рекомендований ВООЗ в схемах ART 2-го ряду, слід обговорити LPV/r як опцію «Інші препарати, що не рекомендуються як початкова терапія ЛЖВ, але мають докази безпеки під час вагітності» (див. Табл. 3. Розділу Лікування вагітних жінок, які живуть з ВІЛ, або жінок, які планують вагітність, EACS Guidelines, 2020)[37] або (що є кращим) визначитися з доступом до альтернативного III.

до Табл. 6.1: відповідно до оновлених рекомендацій ВООЗ (липень 2019) щодо першої або другої лінії режимів ART, у виключних випадках режимами першої лінії ART для дорослих та підлітків можуть бути комбінація TDF+ 3TC (або FTC) + EFV 600 мг; AZT+3TC+EFV 600 мг; TDF+3TC (або FTC)+III/r; TDF+3TC (або FTC)+RAL; TAF+3TC (або FTC)+DTG; ABC+3TC+DTG[1].

Група авторів ВНІВА рекомендує, щоб вибір АРВ терапії завжди обговорювався повною мірою з кожною жінкою та повинен бути індивідуальним, враховуючи занепокоєння та вподобання жінки [1], та відповідно до стандартних настанов щодо лікування. Комбінації на основі НІЗТ, рекомендовані ВНІВА для АРТ під час вагітності, включають тенофовіру дизопроксилу фумарат/емтрицитабін та абакавір/ламівудин. Вагітним жінкам також можна розглянути варіант зидовудин/ламівудин [1].

Міркування щодо НІЗТ-основи включають аналіз побічної дії, частоту дозування, взаємодію з третім лікарським засобом, можливість несприятливих наслідків та попередній досвід прийому кАРТ, включаючи профіль резистентності, якщо це можливо. Група авторів рекомендує не пропонувати жінкам комбінацію тенофовіру DF/емтрицитабіну та лопінавіру/г (особливо високих доз лопінавіру/r), що продемонструвала підвищений ризик смерті новонароджених та недоношеності у рандомізованому контрольованому дослідженні PROMISE [2].

Коментар робочої групи: У дослідженні PROMISE починаючи з ≥ 28 тижнів вагітності або під час наступного візиту (протягом третього триместру) застосовувалися високі дози лопінавіру/r: 600 мг/150 мг двічі на день. Це не є звичайною практикою. В Україні у вагітних жінок з ВІЛ застосовувалися звичайні терапевтичні дози лопінавіру/r: LPV400 мг/ r100 мг двічі на день.

Хоча зидовудин залишається єдиним антиретровірусним лікарським засобом, який має дозвіл на застосування під час вагітності, зидовудин рідко призначають дорослим пацієнтам, які не вагітні, в складі кАРТ через занепокоєння щодо токсичності. Незважаючи на свою доведену ефективність у запобіганні вертикальній передачі ВІЛ, особливо в епоху до кАРТ [3], немає даних на користь планового переходу на зидовудин або додавання зидовудину до комбінації антиретровірусних препаратів, що пригнічує вірусне навантаження в плазмі до рівня <50 копій РНК ВІЛ/мл. Аналіз даних, отриманих у двох обсерваційних дослідженнях – Європейському спільному дослідженні та NSHPC Великобританії та Ірландії, не продемонстрував жодної різниці стосовно результату вагітності між кАРТ на основі зидовудину та схемами кАРТ без зидовудину, з іншими НІЗТ (TDF або ABC) [4].

Якщо ризик терапевтичної невдачі внаслідок зменшеного або непостійного впливу лікарських засобів, спричиненого неконтрольованим блюванням вагітних [hyperemesis gravidarum], перевищує ризик переривання лікування, то група авторів рекомендує припинити лікування на мінімальний час, необхідний для подолання зазначеної проблеми. Якщо пацієнтка отримує нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази (ННІЗТ) або кАРТ на основі ралтегравіру, то може бути проведений додатковий тест на резистентність. Однак немає даних, які б конкретно вивчали цю проблему під час вагітності.

6.2 Жінка ще не приймає кАРТ: коли починати

6.2.1	Всім вагітним жінкам, включаючи елітних контролерів, якщо вони ще не отримують АРТ, слід починати кАРТ під час вагітності та рекомендується продовжувати лікування протягом усього життя.	1А
-------	---	----

Поточна редакція настанов ВНІВА рекомендує АРТ для всіх людей, які живуть з ВІЛ, незалежно від кількості клітин CD4 або клінічного стану [5]. Дослідження показали, що негайний початок кАРТ покращує клінічні результати для пацієнтів, незалежно від початкової кількості клітин CD4, і зменшує передачу ВІЛ серед серодискордантних партнерів, якщо у партнера з ВІЛ невизначуване вірусне навантаження під час кАРТ [6-8]. Всім вагітним жінкам, які живуть з ВІЛ, слід пропонувати консультацію щодо важливості продовження кАРТ після пологів.

6.2.1 Елітні контролери

Оскільки рекомендація розпочинати пожиттєву кАРТ у випадку діагностування ВІЛ поширюється на елітних контролерів (людей з ВІЛ, які підтримують невизначуваний рівень вірусного навантаження та високе число CD4, не приймаючи АРТ), більше не надаються особливі/специфічні рекомендації щодо лікування елітних контролерів.

6.2.2 Усі жінки, які не приймають кАРТ, повинні почати прийом кАРТ

6.2.2	<p>Усі жінки, які не приймають кАРТ, повинні почати прийом кАРТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Як тільки вони зможуть це зробити у другому триместрі вагітності, якщо рівень вихідного вірусного навантаження становить $\leq 30\,000$ копій РНК ВІЛ/мл; • На початку другого триместру вагітності, або якомога швидше після цього, у випадку рівня вихідного вірусного навантаження 30 000 - 100 000 копій РНК ВІЛ/мл; • Протягом першого триместру вагітності, якщо рівень вірусного навантаження $>100\,000$ копій РНК ВІЛ/мл та/або кількість клітин CD4 менше 200 клітин/мм³. <p>Усі жінки повинні розпочати приймати кАРТ до 24-го тижня вагітності.</p>	1С
-------	--	----

Коментар робочої групи до п.6.2.2: Відповідно до оновлених рекомендацій ВООЗ (квітень 2021) щодо лікування та догляду для ЛЖВ, АРТ може бути запропонована в той же день для людей, які готові розпочати лікування (потужна рекомендація: високий рівень доказів для дорослих та підлітків, низький для дітей). До 28.05.2020 р. було проведено системний аналіз з метою встановлення підходів, які підтверджують просування пропозиції або початку АРТ після встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції. У результаті було визначено 26 досліджень, серед яких: 11 проведено серед загального населення, 3 - серед вагітних жінок, 10 - включало ключові групи населення (7 – серед чоловіків, які мають секс з чоловіками, 1 - серед секс-працівників, 2 – серед підлітків). Було оцінено багато стратегій, що можна класифікувати на (1) стратегії щодо клієнтів, (2) стратегії щодо медичних працівників та (3) стратегії щодо системи охорони здоров'я. Докази, вказують, що всі ці підходи були пов'язані з високою ступеню залучення до початку АРТ, вірусною супресією та утриманням на лікування через 12 місяців після початку АРТ [2,3].

Визначаючи оптимальний час для початку кАРТ, слід враховувати наступне:

- Теоретичні питання уникнення прийому лікарських засобів під час вагітності,

зокрема під час вагітності, зокрема першого триместру;

- Докази ризику вроджених вад розвитку після контакту з кАРТ (див. Розділ 6.5);
- Здоров'я матері;
- Ризик вертикальної передачі ВІЛ новонародженій дитині, що визначається рівнем вірусного навантаження ВІЛ у матері, прийомом кАРТ під час вагітності та тривалістю періоду прийому кАРТ до пологів.

Основними детермінантами того, щоб жінка досягла максимальної вірусної супресії, а саме цільового рівня вірусного навантаження <50 копій РНК ВІЛ/мл у плазмі крові на момент пологів, є вихідний рівень вірусного навантаження ВІЛ до початку АРТ та час, наявний для досягнення цієї мети. Як у випадку перинатальної когорти Великобританії, так і Ірландії, а також Франції в рамках системи нагляду ANRS, вертикальна передача ВІЛ була суттєво пов'язана з пізнішим початком АРТ під час вагітності. У французькій когорті середня тривалість АРТ перед пологами становила 9,5 тижнів серед жінок, в яких відбулася вертикальна передача ВІЛ, порівняно з тривалістю АРТ 16 тижнів перед пологами, де вертикальна передача ВІЛ не відбулася ($P < 0,001$) [9]. Дані NSHPC також демонструють підвищений ризик передачі ВІЛ у тих, хто починає АРТ після 30 тижнів вагітності, порівняно з тими, хто розпочав це лікування раніше [10].

У дослідженні «Mma Bana» вірусне навантаження ВІЛ у плазмі крові під час пологів на рівні <400 копій РНК ВІЛ/мл спостерігалось у 96% жінок з ВІЛ (які отримували схему АРТ на основі лопінавіру/г) та у 100% жінок (які отримували схему АРТ: абакавір/ламівудин/зидовудин), якщо вихідний рівень вірусного навантаження у плазмі крові був <1000 копій РНК ВІЛ/мл; та у 86% жінок (які отримували схему АРТ на основі лопінавіру/г) та 90% (отримували схему АРТ: абакавір/ламівудин/зидовудин) з вихідним рівнем вірусного навантаження >100 000 копій РНК ВІЛ/мл плазми. Коли жінки розпочинали АРТ на 31–34 тижні вагітності, пригнічення ВІЛ спостерігалось лише у 78% жінок, які отримували АРТ на основі ПІ [11].

Дані британського багатоцентрового дослідження, що ретроспективно аналізувало вірусологічні результати у вагітних жінок, які починали кАРТ при середньому терміні вагітності 23 тижні, продемонстрували дуже низькі показники вірусологічного пригнічення у жінок з вихідним рівнем вірусного навантаження у верхньому квартилі >32 641 копій РНК ВІЛ/мл, при цьому лише у 46% жінок був досягнутий рівень ВН <50 копій РНК ВІЛ/мл до терміну вагітності у 36 тижнів (час, який використовується для прийняття більшості рішень щодо вибору методу розродження); цей показник був ще нижчим – у 37% жінок був досягнутий рівень ВН <50 копій РНК ВІЛ/мл до 36 тижнів вагітності у випадку вихідного рівня ВН >100 000 копій РНК ВІЛ/мл [12]. Стосовно всіх випадків вихідного рівня ВН >10 000 копій РНК ВІЛ/мл, якщо АРТ розпочато пізніше, ніж на 20,3 тижні вагітності, було засвідчено зв'язок зі значно зниженою ймовірністю успішного пригнічення ВН на момент вибору методу розродження.

Тому рекомендується розпочинати кАРТ якомога швидше у жінок з вихідним рівнем вірусного навантаження >100 000 копій РНК ВІЛ/мл плазми, та на початку другого триместру вагітності або якомога швидше після цього у жінок з вихідним рівнем ВН від 30 000 до 100 000 копій РНК ВІЛ/мл плазми крові.

Можливо, буде потрібно відкласти початок АРТ на початок другого триместру, якщо жінка страждає на нудоту та/або блювоту через вагітність. Однак, у випадках, коли вагітна жінка з ВІЛ перебуває під загрозою або звертається за допомогою при наявності опортуністичної інфекції, то початок кАРТ не слід відкладати через вагітність, слід захистити здоров'я матері та плода.

Усі жінки повинні були розпочати кАРТ до 24 тижня вагітності.

У жінок з передчасними пологами (ПП) в анамнезі може бути доцільним якомога швидший початок кАРТ після першого триместру вагітності, щоб збільшити тривалість кАРТ до пологів, хоча підтверджуючі дані відсутні, також можна розглянути уникнення ПП, пов'язаних з ПП. (див. Розділ 6.6).

6.3 Жінка ще не приймає кАРТ: із чого починати

6.3.1	Жінкам рекомендується в якості нуклеозидної основи з 2НІЗТ починати застосування тенофовіру DF або абакавіру в комбінації з другим НІЗТ: емтрицитабіном або ламівудином в трикомпонентній схемі АРТ	2С
6.3.2	В якості третього лікарського засобу в кАРТ рекомендується ННІЗТ ефавіренз або ПП/посилений (атазанавір/г), оскільки щодо вказаних АРВ лікарських засобів наявна найбільша кількість даних щодо безпеки під час вагітності.	1С
	Як альтернатива, в якості третього компонента схеми АРТ можуть застосовуватися ННІЗТ рілпівірин (25 мг 1 раз на добу), або ППІІ ралтегравір (400 мг 2 рази на добу), або ПП/посилений дарунавір/г (600/100 мг 2 рази на добу).	1С
	Дарунавір/г в якості третього компонента схеми кАРТ слід призначати для прийому двічі на добу (600 мг/100 мг 2 рази на добу), якщо прийом дарунавіру починається під час вагітності. Якщо відомо про резистентність, також рекомендовано використання цієї більш високої дози дарунавіру/г.	2С
	Долутегравір (50 мг 1 раз на добу) в схемі кАРТ можна розглядати з 6 тижня терміну вагітності; термін вагітності має бути підтверджений.	1С
	Тенофовіру алафенамід в НІЗТ-основі можна призначати жінкам після першого триместру вагітності.	1С
	Монотерапія зидовудином не рекомендується, її застосування можна розглядати лише жінкам, які відмовляються від кАРТ та мають рівень вірусного навантаження <10 000 копій РНК ВІЛ/мл та бажаним розродження шляхом кесарева розтину (КР).	1А
	Монотерапія ПП, а також застосування в якості третього компонента схеми АРТ ПП з бустером кобіцистатом: дарунавір/кобіцистат, атазанавір/кобіцистат, або ППІІ, що потребує посилення кобіцистатом: ельвітегравір/кобіцистат не рекомендуються під час вагітності.	1С

Коментар робочої групи до п.6.3: Відповідно до оновлених рекомендацій ВООЗ (липень 2019) щодо першої або другої лінії режимів АРТ, кращими режимами першої лінії АРТ для дорослих та підлітків є комбінація TDF+3TC (або FTC)+DTG. Дорослим жінкам та дівчатам-підліткам дітородного віку чи потенційного дітородного віку слід пропонувати ефективну контрацепцію. DTG може бути призначено для дорослих жінок і дівчаток підлітків дітородного віку або потенційного дітородного віку, які бажають завагітніти або які не застосовують або не отримують постійних та ефективних засобів контрацепції, якщо вони були повністю проінформовані про потенційне збільшення ризику дефектів нервової трубки (при зачатті та до кінця першого триместру). Якщо жінки визначають вагітність після першого триместру, DTG має бути розпочато або продовжено протягом вагітності [1].

Існують вагомі доказові дані на користь використання ефавірензу під час вагітності; однак, це вже не найкраща схема у настановах ВНІВА та міжнародних рекомендаціях щодо лікування ВІЛ-інфекції у дорослих для пацієнтів, які раніше не отримували АРТ. Ефавіренз може бути призначений в складі кАРТ жінці під час вагітності з подальшим переходом на іншу схему АРТ після пологів. Рілпівірин можна розглядати як альтернативу ефавірензу.

Коментар робочої групи

до п.6.3.2: відповідно до оновлених рекомендацій ВООЗ (липень 2019) щодо першої або другої лінії режимів АРТ, альтернативними режимами першої лінії АРТ для дорослих та дітей є комбінація TDF+ 3TC (або FTC) + EFV 400 мг. АРТ, що базується на EFV, не слід застосовувати в умовах, якщо за національними оцінками рівень резистентності до початку лікування до EFV складає 10% або вище. Перевага віддається АРТ на основі DTG, а якщо DTG є недоступний, слід застосовувати посилений режим на основі ІІІ. Вибір PI / r залежить від програмних характеристик [1]. ІІІ посилені ритонавіром, є надійними та можуть застосовуватися у випадках занепокоєння щодо прихильності. Атазанавір/г рекомендується застосовувати на противагу дарунавіру/г та лопінавіру/г, у вагітних жінок, які мають підвищений ризик передчасних пологів.

Також може застосовуватися ралтегравір, але його слід дозувати 400 мг 2 рази на добу, оскільки відсутні фармакокінетичні дані щодо підтвердження використання ралтегравіру 1200 мг 1 раз на добу під час вагітності.

до п.6.3.2: відповідно до оновлених рекомендацій ВООЗ (липень 2019) щодо першої або другої лінії режимів АРТ, у виключних випадках режимами першої лінії АРТ для дорослих та підлітків можуть бути комбінація TDF+ 3TC (або FTC) + EFV 600 мг; AZT+3TC+EFV 600 мг; TDF+3TC (або FTC)+ІІІ/r; TDF+3TC (або FTC)+RAL; TAF+3TC (або FTC)+DTG; ABC+3TC+DTG. АРТ, що базується на EFV, не слід застосовувати в умовах, якщо за національними оцінками рівень резистентності до початку лікування до EFV складає 10% або вище. Перевага віддається АРТ на основі DTG, а якщо DTG є недоступний, слід застосовувати посилений режим на основі ІІІ. Вибір ІІІ / r залежить від програмних характеристик. TAF може бути застосований у осіб з встановленим остеопорозом та/або з порушеною функцією нирок [1].

Долутегравір докладно обговорюється в Розділі 6.5 і може застосовуватися лише з 6 тижня вагітності (термін вагітності має бути підтверджений), поки не з'являться подальші дані про застосування долутегравіру під час вагітності.

Дослідження ІМРААСТ 2010 порівнювало безпеку та вірусологічну ефективність схем АРТ: долутегравір + емтрицитабін/тенфовіру алафенамід та долутегравір + емтрицитабін/тенфовір DF та ефавіренз/емтрицитабін/тенфовір DF у вагітних [13]. У відкритому клінічному дослідженні, що проводилося у дев'яти країнах, загалом 643 вагітним жінкам з ВІЛ, які були випадковим чином розподілені на 3 групи у співвідношенні 1:1:1, розпочата АРТ на 14–28 тижні вагітності із застосуванням зазначених схем: долутегравір + емтрицитабін/тенфовіру алафенамід (n = 217), або долутегравір + емтрицитабін/тенфовір DF (n = 215), або ефавіренз/емтрицитабін/тенфовір DF (n = 211). Результати безпеки для порівняння між усіма групами були наступні:

- (i) складний несприятливий результат вагітності (ІІІ <37 тижнів, недостатня маса тіла плоду для гестаційного віку [<10-й центиль], мертвонародження або спонтанний аборт);
- (ii) несприятлива подія у матері ступеня ≥ 3 до 14 днів після пологів; та
- (iii) несприятлива подія у новонародженого ступеня ≥ 3 до 28 днів.

Також враховували смерть новонароджених (≤ 28 днів). Дані щодо результатів вагітності були наявні у 640 жінок (99,5%). У групі долутегравір + емтрицитабін/тенфовіру алафенамід менше жінок (24,1%) мали несприятливий результат вагітності, ніж у групі долутегравір + емтрицитабін/тенфовір DF (32,9%; P = 0,043) або у групі ефавіренз/емтрицитабін/тенфовір DF (32,7%; P = 0,047). Хоча випадки мертвонародження траплялися частіше у групах долутегравір + емтрицитабін/тенфовіру алафенамід (3,7%) та долутегравір + емтрицитабін/тенфовір DF (5,2%), ніж у групі ефавіренз/емтрицитабін/тенфовір DF (1,9%) (значення P $\geq 0,05$; ретроспективно), всі випадки були розглянуті в ході дослідження та не вважалися такими, що були спричинені лікарськими засобами, які досліджувалися (Waitt C,

особисте спілкування). Смерть новонароджених траплялась рідше у випадках застосування схеми АРТ долутегравір + емтрицитабін/тенфовіру алафенамід (1,0%; $P = 0,019$), ніж у випадках долутегравір + емтрицитабін/тенфовіру DF (1,5%; $P = 0,053$) або ефавіренз/емтрицитабін/тенфовіру DF (4,8%).

Результати несприятливих подій для матері та дитини були подібними у всіх групах. Отже, висновок групи авторів полягає в тому, що тенфовіру алафенамід може призначатися жінкам, які живуть з ВІЛ, після першого триместру вагітності.

Ефективність монотерапії зидовудином для профілактики вертикальної передачі ВІЛ добре відома; рівень передачі у випадку жінок, які отримували монотерапію зидовудином та яким призначено КРДП, становив 0,8% у дослідженні методів розродження [14]. Це не є рекомендований варіант для вагітних жінок з ВІЛ, оскільки його не можна продовжувати після пологів.

Рекомендації щодо початку АРТ під час вагітності такі ж, як і для випадку жінок, які завагітніли під час отримання АРТ (див. Таблицю 6.1).

6.3.3	<p>Рекомендується розглядати вибір трикомпонентної схеми кАРТ на основі інгібітора інтегрази як переважний (ППЦІ як переважний компонент вибору) у пацієнтів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • З високим вихідним рівнем вірусного навантаженням (>100 000 копій РНК ВІЛ/мл); • Якщо кАРТ не забезпечує вірусної супресії. 	2C 1C
-------	---	----------

У цьому контексті можуть застосовуватися ралтегравір або, після 6 тижнів вагітності, долутегравір. Ретроспективний когортний аналіз 92 вагітних жінок з ВІЛ показав більш швидке пригнічення вірусу в пацієнтів, які отримують схему кАРТ, що містить інгібітор інтегрази, порівняно з кАРТ, що не містить інгібітора інтегрази [15]. Медіана часу до зменшення вірусного навантаження більше, ніж на 1 порядок величини (\log_{10}), становила 7 днів у групі кАРТ, що містить ППЦІ, та 35 днів у групі отримуючих АРТ, що не містить ППЦІ ($P < 0,01$). У другому ретроспективному дослідженні, що включало 14 жінок, прийом ралтегравіру було розпочато в складі стандартної схеми кАРТ у дев'яти жінок, які не отримували раніше антиретровірусні препарати, або ралтегравір був доданий додатково до існуючої схеми АРТ у п'яти жінок, які завагітніли, отримуючи кАРТ, але мали персистуючу вірусемію [16]. Прийом ралтегравіру було розпочато у терміні вагітності 34 тижні або пізніше. Середній час прийому ралтегравіру становив 17 днів, а середнє зниження вірусного навантаження становило 2,6 порядків величини (\log_{10}). Ралтегравір добре переносився, але повідомлялося про підвищення рівня печінкових ферментів.

6.4 Жінка, яка пізно звертається за допомогою та ще не приймає кАРТ

6.4.1	Жінка, яка звертається за допомогою після 28 тижнів вагітності, повинна розпочати кАРТ без відтермінування.	1B
6.4.2	Якщо рівень вірусного навантаження є невідомий або рівень ВІЛ становить >100 000 копій РНК ВІЛ/мл плазми – рекомендується схема із 3-4 АРВ препаратів, включаючи ралтегравір 400 мг 2 рази на добу або долутегравір 50 мг 1 раз на добу.	2D

Пізнє звернення за допомогою (після 28 тижнів вагітності або безпосередньо перед початком пологів) трапляється рідше, якщо впроваджені рекомендації антенатального скринінгу на ВІЛ в якості планової послуги. Завдяки зменшенню строків виконання тесту на вірусне навантаження, жінкам, які звернулися за медичною допомогою у зв'язку з ВІЛ після 28 тижнів

вагітності, все ще може бути призначено вагінальне розродження, якщо вони без відтермінування починають прийом кАРТ і досягають рівня вірусного навантаження <50 копій РНК ВІЛ/мл до терміну 36 тижнів вагітності.

Як обговорено у розділі 6.7.3, схема кАРТ на основі інгібітора інтегрази рекомендується через більш швидке зниження вірусного навантаження, порівняно з іншими комбінаціями АРВ препаратів. Нещодавнє тайське дослідження [17] 57 випадків вагітних жінок з ВІЛ, показало, що посилення стандартного трикомпонентного режиму кАРТ в жінок із визначуваним вірусним навантаженням після 28 тижнів вагітності, призвело до значного зменшення вірусного навантаження при пологах.

Пілотне дослідження 40 випадків вагітних жінок з ВІЛ продемонструвало, що початок АРТ на основі ралтегравіру, порівняно з терапією на основі лопінавіру/р, призвів до значно більшої кількості жінок з невизначуваним рівнем вірусного навантаження <50 копій РНК ВІЛ/мл при пологах та швидшим середнім часом зменшення рівня вірусного навантаження до <50 копій РНК ВІЛ/мл – протягом 44 днів у групі ралтегравіру та 69 днів у групі лопінавіру/р [18]. Поширеність несприятливих подій також була нижче у групі ралтегравіру. РКД серед жінок, які звертаються за допомогою після 28 тижня вагітності [19] продемонструвало, що ралтегравір є більш ефективним, ніж ефавіренз, у зменшенні рівня вірусного навантаження до <50 копій РНК ВІЛ/мл до досягнення терміну вагітності 36 тижнів. Подібним чином, використання долутегравіру в третьому триместрі є більш ефективним у зменшенні рівня вірусного навантаження до <50 копій РНК ВІЛ/мл, ніж інші АРВ лікарські засоби, що обрані третім компонентом схеми АРТ [20]. Виходячи з цих нових даних, рекомендується розпочинати лікування цієї групи пацієнтів з пізнім зверненням за допомогою зі схеми, що містить ралтегравір або долутегравір. Також, коли рівень вірусного навантаження є невідомий або становить >100 000 копій РНК ВІЛ/мл, до режиму кАРТ може бути доданий четвертий препарат – ралтегравір або долутегравір.

6.4.3	Ведення нелікованої жінки, яка не отримувала АРТ та звертається за акушерською допомогою безпосередньо перед пологами або під час пологів. Всім жінкам слід негайно надати дозу невірапіну 200 мг перорально;	1B
	• та розпочинати пероральне застосування комбінації зидовудину 300 мг і ламівудину 150 мг 2 рази на добу;	1B
	• та ралтегравір перорально 400 мг 2 рази на добу;	2D
	• і вводити внутрішньовенно зидовудин упродовж пологів. Будь ласка, також див. розділ 9.1.3 ведення випадку новонароджених ВИСОКОГО РИЗИКУ інфікування ВІЛ.	2D

Жінці, яка не отримувала АРТ та звернулася за акушерською допомогою перед пологами або під час пологів, що розпочалися, слід негайно надати перорально одноразово невірапін в дозі 200 мг, незалежно від кількості клітин CD4 (навіть за наявності результату) або стану захворювання на гепатит, оскільки це забезпечить швидке проникнення невірапіну через плаценту та протягом двох годин дозволить досягти, а далі підтримувати ефективну концентрацію невірапіну в новонародженого протягом до 10 днів [21,22]. Також слід негайно розпочати кАРТ з перорального прийому зидовудину та ламівудину з додаванням ралтегравіру, зважаючи на його переваги, оскільки ралтегравір також швидко проникає через плаценту [23]. Внутрішньовенне введення зидовудину слід проводити протягом періоду переймів та пологів.

Після навантажувальної дози зидовудину 2 мг/кг протягом 1 години, слід вводити підтримуючі дози: 1 мг/кг на годину до часу проведення затискання пуповини [24]. Дані дослідження французької когорти вказують на те, що інфузія зидовудину під час пологів у випадку її

проведення у жінок разом з кАРТ, ще зменшує передачу ВІЛ: з 7,5% до 2,9% ($P = 0,01$), якщо рівень вірусного навантаження при пологах становить більше 1000 копій РНК ВІЛ/мл плазми крові жінки. Однак такої користі не спостерігається при посиленні терапії для новонароджених [25]. Якщо жінка не перебуває в стані пологової діяльності, то слід розглянути КР.

6.4.4	У разі передчасних пологів, якщо новонароджений не має можливості засвоїти пероральні форми лікарських засобів, розглянути можливість додавання подвійної дози тенофовіру DF до лікування жінки, описаного в рекомендації 6.4.3, для подальшого терапевтичного навантаження новонародженого.	2С
-------	--	----

Невірапін і ралтегравір повинні бути включені в режим, оскільки вони швидко проникають через плаценту (див. вище). Крім того, було показано, що подвійна доза тенофовіру DF (490 мг тенофовіру дизопроксилу, що еквівалентно 600 мг тенофовіру дизопроксилу фумарату) швидко проникає через плаценту для попереднього терапевтичного навантаження новонародженого, і це слід враховувати у випадках недоношеності, коли в новонародженого вірогідні труднощі з пероральним прийомом ПКП протягом перших кількох днів життя [26].

6.4.5	Жінкам, які звертаються з переймами/із передчасним розривом плодових оболонок (ПРПО)/потребують акушерського втручання щодо розродження без задокументованого результату тестування на ВІЛ, слід рекомендувати експрес-тест на ВІЛ. На реактивний/позитивний результат слід реагувати негайно, починаючи втручання для запобігання вертикальній передачі ВІЛ, без очікування подальшого/офіційного серологічного підтвердження ВІЛ-інфекції.	1D
-------	--	----

Якщо ВІЛ-статус жінки невідомий через відсутність результатів тестування, слід провести тестування на місці надання допомоги (ТМНД). Жінки, які раніше мали негативні результати тестування на ВІЛ під час вагітності, але які мають високий ризик інфікування ВІЛ, за оптимальним сценарієм також повинні пройти повторний лабораторний тест четвертого покоління або, якщо він недоступний, – ТМНД, якщо вони звертаються в пологах. Якщо тест на ВІЛ є позитивним (реактивним), слід провести підтверджувальний тест, але лікувальні заходи для запобігання вертикальній передачі мають розпочатися негайно. Якщо ТМНД недоступний, то лабораторне серологічне дослідження повинно бути виконано терміново, включаючи позаурочний час, а заходи з реагування на його результати мають розпочатися негайно, відповідно до зазначеного вище порядку дій. Слід провести забір вихідних зразків для визначення кількості клітин CD4, рівня вірусного навантаження ВІЛ та антиретровірусної резистентності. Лікування слід розпочати негайно згідно з рекомендацією 6.4.3 вище. Новонародженому слід давати три-компонентну ПКП (див. розділ 9).

6.5 Доказові дані щодо тератогенності, неонатального результату й АРТ

Вагітні жінки з ВІЛ залишаються особливою групою, котрої стосуються конкретні рекомендації щодо лікування ВІЛ на основі даних про тератогенний та токсичний вплив використання кАРТ під час вагітності з опублікованих звітів, національних баз даних щодо ВІЛ та вагітності та міжнародних баз антиретровірусних втручань, таких як Реєстр вагітностей з впливом антиретровірусних лікарських втручань (далі - РВАРВ).

РВАРВ надає найкращі дані про тератогенність та вплив АРТ у першому триместрі вагітності, хоча слід зазначити, що дані народжених у Великобританії становлять лише 4,6% від усіх зібраних даних [27]. Ця добровільна проспективна база даних реєструє показники вроджених вад розвитку в дітей, народжених жінками, які отримали АРТ у першому триместрі, порівняно з фоновим рівнем вроджених вад розвитку, та показниками подібного контакту стосовно тих самих лікарських засобів лише у другому або третьому триместрі. Частота вроджених вад розвитку, що спостерігається у новонароджених, які зазнали дії зазначеного препарату,

повідомляється після реєстрації як мінімум 200 можливих контактів із певним антиретровірусним препаратом у першому триместрі вагітності.

Станом на січень 2018 року звіт РВАРВ щодо новонароджених, які зазнали дії антиретровірусних препаратів, включає наступне.

- Абакавір, атазанавір, ламівудин, емтрицитабін, лопінавір, невірапін, ритонавір, тенофовір DF та зидовудин: на сьогодні існує більше 200 проспективних повідомлень про контакт у першому триместрі вагітності з вказаними АРВ лікарськими засобами, без жодного сигналу про підвищений ризик, та виключається більший ніж двократний показник, в порівнянні з показником серед загального населення [27].
- Продемонстровано, що показники вроджених вад розвитку у випадку дарунавіру, ефавірензу, індинавіру, ралтегравіру та рилпівіріну перебувають у межах очікуваних діапазонів, а також виключається більший ніж 1,5-кратний показник рівня вроджених вад розвитку, ніж серед загального населення.
- Стосовно нових лікарських засобів (кобіцистат, долутегравір, ельвітегравір та тенофовіру алафенамід) та ряду більш давніх препаратів, які рідше призначаються (саквінавір, фосампренавір, енфувіртид, типранавір, маравірок та етравірін), – недостатньо повідомлень про результати впливу у першому триместрі вагітності для виключення такого ризику.

Дані РВАРВ не показали різниці щодо ризику вроджених вад розвитку між схемами АРТ на основі абакавіру/ламівудину та стандартних комбінацій НІЗТ, відмінних від абакавіру/ламівудину [28].

Дослідження PROMISE [2] порівнювало ефективність зидовудину/одноразової дози невірапіну з двома групами комбінованої терапії для запобігання вертикальній передачі. Перша комбінація складалася із зидовудину/ламівудину/лопінавіру/г, а друга – тенофовіру DF/емтрицитабіну/лопінавіру/г. У групі комбінованої терапії тенофовіром/емтрицитабіном/лопінавіром/г повідомлялося про неочікувано вищий рівень ранньої смерті новонароджених, який переважно пов'язувався з передчасними пологами. За результатами аналізу цього великого рандомізованого контрольованого дослідження, Група з клінічних настанов BMJ (Британський Медичний Журнал) рекомендувала схему АРТ на основі зидовудину/ламівудину на противагу схемі тенофовір DF/емтрицитабін та лопінавір/г через знижений ризик дитячої смерті [29]. Інші огляди не повідомляли про збільшення несприятливих подій при народженні або несприятливих подій з безпеки (так само як і підвищення ризику вроджених вад) у новонароджених, які зазнали впливу тенофовіру DF, порівняно із схемами, що не містять тенофовір DF, в яких не було лопінавіру/г в якості основного препарату [30-33]. На додаток до цих системних оглядів, три проспективні когортні спостереження під час вагітності не показали відмінностей щодо несприятливих наслідків між тенофовір DF/емтрицитабіном та схемами, що не містять тенофовір DF/емтрицитабіну [34-36]. Zash та співавтори [35] виявили, що ризик несприятливих наслідків після народження був найнижчим серед новонароджених, які зазнали впливу комбінованого режиму застосування тенофовір DF/емтрицитабіну, що був безпечніший, ніж зидовудин/ламівудин в якості НІЗТ-основи. Група авторів зазначає, що дозу лопінавіру/г збільшували на 50% протягом третього триместру вагітності у дослідженні PROMISE. Це не є звичайною практикою і група авторів рекомендує не застосовувати лопінавір/г у цій збільшеній дозі. Після огляду всіх даних, група авторів не вважає збільшення несприятливих результатів у дослідженні PROMISE пов'язаним лише з використанням тенофовіру DF/емтрицитабіну в якості НІЗТ-основи, а радше із застосованою комбінацією препаратів (www.bhiva.org/BHIVA-response-to-BMJ-article). Тому група авторів рекомендує відмовитись від використання комбінації тенофовір DF/емтрицитабін/лопінавір/г під час вагітності. Див. також Розділ 6.7.1 та Додаток 3.

Початковий мета-аналіз застосування долутеґравіру у шести дослідженнях та чотирьох контрольних базах даних свідчить, що долутеґравір здається безпечним для використання під час вагітності [37]. Однак, попередній позаплановий аналіз поточного дослідження системи нагляду за новонародженими в Ботсвані повідомив про підвищений ризик дефектів нервової трубки серед новонароджених тих жінок, які завагітніли під час прийому схем на основі долутеґравіру [38]. Дослідження повідомляло про чотири випадки дефектів нервової трубки з 426 новонароджених жінками, які на момент зачаття перебували на схемі АРТ на основі долутеґравіру. Цей показник 0,94% порівнюється із частотою дефектів нервової трубки 0,12% серед новонароджених жінками, які приймали схеми АРТ на основі, відмінній від долутеґравіру, на момент зачаття. Слід зазначити, що не було зареєстровано дефектів нервової трубки у новонароджених ще 2812 жінками у дослідженні в Ботсвані, які починали застосування долутеґравіру під час вагітності, у тому числі в першому триместрі [39].

Подальший аналіз даних проспективного спостереження за 1908 жінками з дослідження Тсерато в Ботсвані був представлений на Конференції AIDS 2020 [40]. На момент зачаття ці жінки отримували схеми АРТ на основі долутеґравіру і було зареєстровано сім дефектів нервової трубки (0,20%), що менше ніж 0,9% у вихідних даних, що були опубліковані у 2018 році [41]. Для порівняння, частота дефектів нервової трубки 0,11% – у жінок, які завагітніли на АРТ, що не містить долутеґравіру, і 0,07% – у тих, хто приймав схеми АРТ, що містять ефавіренз, на момент зачаття. Більша кількість вагітностей, зачатих на фоні прийому долутеґравіру в цьому аналізі, дає більш точну оцінку з подальшим звуженням довірчих інтервалів (CI) (95% CI 0,09–04), ніж вихідні дані, та показує меншу різницю в частоті дефектів нервової трубки між контактом з долутеґравіром під час зачаття та впливом інших препаратів АРТ.

Два інші дослідження нещодавно повідомили про частоту дефектів нервової трубки у новонароджених, які зазнали дії долутеґравіру під час зачаття [42]. Моніторингове дослідження дефектів нервової трубки, також проведене в Ботсвані, повідомляло про частоту дефектів нервової трубки 0,66% у 152 випадках вагітності на фоні прийому долутеґравіру, а ретроспективний аналіз із Бразилії засвідчив відсутність випадків дефекту нервової трубки у дітей, народжених 382 жінками, які завагітніли на фоні прийому долутеґравіру [43]; загальний рівень дефектів нервової трубки в Бразилії становить <0,06%. Крім того, останнє оновлення даних РВАРВ показало, що серед 248 контактів із долутеґравіром при зачатті був один випадок дефекту нервової трубки, що становить поширеність 0,40% [44]. Однак ця оцінка розрахована на підставі одного випадку дефекту нервової трубки серед відносно невеликої кількості контактів.

Більш того, дослідження ІМРААСТ 2010 року порівнювало безпеку та вірусологічну ефективність схеми долутеґравір + емтрицитабін/тенофовіру алафенамід проти схеми долутеґравір + емтрицитабін/тенофовір DF та ефавіренз/емтрицитабін/тенофовір DF у вагітних, як це докладно описано у розділі 6.3.2 [13]. Результати вагітності 640 жінок (99,5%) показали меншу кількість жінок, які мали несприятливий результат вагітності, у групі долутеґравір + емтрицитабін/тенофовіру алафенамід (24,1%), ніж у групі долутеґравір + емтрицитабін/тенофовір DF (32,9%; $P = 0,043$) або ефавіренз/емтрицитабін/тенофовір DF (32,7%; $P = 0,047$). Хоча мертвонародження траплялися частіше у групі долутеґравір + емтрицитабін/тенофовіру алафенамід (3,7%) та долутеґравір + емтрицитабін/тенофовір DF (5,2%), ніж у групі ефавіренз/емтрицитабін/тенофовір DF (1,9%) (значення $P \geq 0,05$; ретроспективно) всі випадки були розглянуті в ході розслідування та не вважалися такими, що спричинені досліджуваними препаратами (Waitt С, особисте спілкування). Смерть новонароджених наступала рідше в обох групах, що включали прийом долутеґравіру (долутеґравір + емтрицитабін/тенофовіру алафенамід [1,0%; $P = 0,019$], долутеґравір + емтрицитабін/тенофовір DF [1,5%; $P = 0,053$]) ніж ефавіренз/емтрицитабін/тенофовір DF [4,8%]).

Група авторів визнає, що частота дефектів нервової трубки різниться залежно від країни, і не всі країни запровадили рекомендацію збагачення раціону вагітної жінки фолієвою кислотою.

ВООЗ оновила рекомендації щодо схем лікування першого ряду для включення долутегравіру в поєднанні з НІЗТ-основою, як переважної схеми лікування першого ряду для людей, які живуть з ВІЛ, включаючи жінок, які мають дітородний потенціал. Це рішення було прийнято в контексті потенційних ризиків негативних аспектів інших варіантів АРТ [45].

Група авторів погоджується, що всім жінкам, які живуть з ВІЛ, слід надавати всю доступну інформацію та підтримувати їх у прийнятті обґрунтованих рішень щодо АРТ на всіх етапах свого репродуктивного життя.

На основі цих висновків група авторів ВНІВА робить наступні рекомендації:

1. Для жінки, яка отримує АРТ з долутегравіром та бажає завагітніти:

- a. Жінки повинні бути повністю поінформовані про те, що поширеність дефектів нервової трубки вища після впливу долутегравіру під час зачаття, ніж у випадку інших схем АРТ (дорівнює 2 на 1000 пологів проти 1 на 1000 пологів).
- b. Найкращі дані щодо безпеки у випадку вагітності наявні для ефавірензу або атазанавіру/г, тому їх слід розглядати для схеми АРТ першого ряду.
- c. Всі жінки, які вирішили продовжувати прийом долутегравіру, плануючи завагітніти, повинні отримати підтримку в цьому рішенні та отримати рекомендації розпочати або продовжувати приймати фолієву кислоту 5 мг 1 раз на добу, виходячи з оригінальних даних Ради медичних досліджень щодо запобігання дефектам нервової трубки серед загального населення [46].

2. Для жінки, яка отримує долутегравір та завагітніла, або є вагітною:

- a. Ми визнаємо, що нервова трубка закривається протягом 6 тижнів після зачаття, але механізм деяких із зафіксованих відхилень залишається невизначеним. Якщо долутегравір є найкращим вибором в схемі АРТ для жінки, то слід обговорити 0,20% ризику дефекту нервової трубки, і якщо жінка приймає цей ризик, тоді долутегравір можна продовжувати при вагітності.
- b. Ми не рекомендуємо змінювати схему АРТ з долутегравіром, коли підтверджено, що термін вагітності перевищив 6 тижнів, якщо немає інших причин розглядати можливість зміни схеми АРТ.
- c. Якщо лікар/жінка вирішує змінити долутегравір на інший АРВ препарат, слід використовувати схему АРТ, для якої існує найбільше даних про безпеку під час вагітності, наприклад, з ефавірензом або з атазанавіром/г.
- d. Детальні обстеження для виявлення аномалій слід проводити відповідно до національних настанов ведення випадку вагітності без потреби у додаткових обстеженнях.

Історичні рекомендації щодо уникання застосування ефавірензу у жінок, які можуть завагітніти [47], мали за основу дані доклінічних досліджень на тваринах, які не проводились щодо жодного іншого АРВ препарату, факт перекласифікації ефавірензу до категорії D Управлінням санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) та брак даних щодо застосування ефавірензу у випадках вагітності у людей. Спираючись на поточні дані, група авторів рекомендує застосовувати ефавіренз (тобто як продовжувати, так і починати) під час вагітності без додаткових запобіжних заходів та міркувань, окрім тих, що стосуються інших антиретровірусних лікарських засобів [48].

Для отримання додаткової інформації про токсичність та фармакокінетику АРВ лікарських засобів та обговорення вибору АРТ, див. Розділ 6.7.

6.6 Передчасні пологи (ПП)

Рівень ПП у жінок з ВІЛ – високий. Так було до кАРТ і залишається так само в нинішню епоху. Однак ситуація щодо даних про зв'язок між ПП та різними антиретровірусними препаратами є складною. Деякі дослідження, але не всі, стосуються посиленних ПП. Зокрема в спостережних дослідженнях, відмінності між цільовими популяціями та термінами початку кАРТ, безсумнівно, сприяють суперечливим висновкам, тоді як рідко збираються дані про інші пов'язані з ПП ризики, включаючи попередні ПП. Однак, хоча ранні дослідження включали жінок, які починали кАРТ під час вагітності, також стає очевидним, що жінки, які завагітніли приймаючи кАРТ та маючи невизначуваний рівень вірусного навантаження ВІЛ, все ще мають більш високий рівень ПП, ніж очікувалося.

Дослідження, що не показують зв'язку між посиленими ПП та ПП

Кілька великих спостережних досліджень із США не виявили зв'язку між кАРТ та ПП [49,50]. Мета-аналіз, проведений в США в 2007 році, не виявив зв'язку між кАРТ, що містить ПП, та ПП [51], а аналіз даних NSHPC у Великобританії та Ірландії, хоча і демонструє підвищений ризик ПП у жінок на кАРТ, аналогічно не виявив різниці при порівнянні схем АРТ на основі ПП та ННЗТ [52]. Крім того, аналіз даних про понад 10 000 жінок, які внесені до РВАРВ з 1989 до 2010 року, не виявив значного збільшення ПП у жінок на фоні прийому ПП та супутніх менших ризиків [53]. Понад 85% цих звітів про вказані випадки до РВАРВ надходили із США.

Більшість досліджень, що вивчали взаємозв'язок між терміном початку кАРТ та ПП, виявили, що ризик був підвищений у тих жінок, які завагітніли на фоні прийому кАРТ або приймали кАРТ на початку вагітності (у першому триместрі) [51,54-56]. Однак огляд NSHPC Великобританії та Ірландії не виявив зв'язку між терміном початку кАРТ та ПП [52]. У дослідженні США, проведеному в 2010 році, зроблена спроба співставити потенційні невизначені фактори, пов'язані з терміном ініціювання кАРТ, включивши лише жінок, які починали кАРТ під час вагітності, та порівнявши схеми АРТ з ПП та без них, але не виявило зв'язку між схемами з ПП та ПП [57]. У цьому дослідженні 72% із 777 жінок отримували схеми на основі ПП, в тому числі 47% – з нелфінавіром, 22% – з лопінавіром/г. Подальше порівняння між нелфінавіром та лопінавіром/г було, на жаль, неможливим. Невелике канадське дослідження ретроспективно вивчало випадки 384 жінок, які живуть з ВІЛ, порівняно з відповідною ВІЛ-негативною когортою [58]. Було виявлено дворазове збільшення рівня передчасних пологів, низької ваги при народженні та малих для гестаційного віку параметрів, однак статистичної різниці між двома когортами не виявлено після коригування співвідношення шансів за ознакою раси та історії ПП.

Дослідження, що вказують на зв'язок між посиленими ПП та ПП

Вперше про зв'язок між кАРТ та ПП було повідомлено дослідницькою групою швейцарської когорти в 1998 році [59], а згодом і в ряді інших європейських досліджень, включаючи три аналізи Європейського Когортного Дослідження [54,56,60,61]. Аналіз даних NSHPC у Великобританії та Ірландії у 2007 році показав, що при порівнянні жінок, які перебувають на кАРТ, відносно жінок, які перебувають на монотерапії або подвійній терапії, у 1,5 рази збільшився ризик ПП [52]. Одне одноцентрове дослідження у Великобританії показало, що ризик був більше у тих жінок, які починали кАРТ під час вагітності, порівняно з тими, хто завагітнів під час лікування [62].

У двох американських дослідженнях, одному багатоцентровому дослідженні когорти Дитячого Спектру захворювання на ВІЛ та одному одноцентровому дослідженні, зв'язок між кАРТ та ПП було виявлено лише у тому випадку, якщо кАРТ включала ПП [63,64]. У двох попередніх звітах Європейського Когортного Дослідження також було зазначено, що підвищений ризик розвитку ПП у пацієнтів на кАРТ особливо відзначався у пацієнтів на кАРТ, що містить ПП [54,56].

У дослідженні ANRS, проведеному в 2011 році, повідомлялося про зв'язок між кАРТ та ПП, де серед 1253 пацієток, які розпочали лікування на основі ІІ, у пацієток на схемі з ритонавіром було значно більше шансів зазнати передчасних пологів, у порівнянні з тими, хто застосовував схему без ІІ (співвідношення ризиків 2,03; 95% ДІ 1,06–3,89) [65]. В одному додатковому аналізі даних 955 живонароджених з РВАРВ, було зазначено, що рівень ПП становив 13,4% у випадках, які включали застосування лопінавіру/г [66]. Ретроспективне дослідження у Великобританії повідомило про рівень ПП становив 10% у 100 жінок, які приймали атазанавір/г під час вагітності, з яких 67% завагітніли на такій схемі АРТ [67]. Ця ж група не виявила різниці у показниках ПП у ретроспективному дослідженні, в якому порівнювали лопінавір/г та атазанавір/г в якості третього препарату в кАРТ [68]. Остання публікація NSHPC припускає, що атазанавір/г має нижчий рівень ризику ПП, ніж лопінавір/г, особливо у жінок із кількістю CD4 <350 клітин/мм³ та порівняно з дарунавіром/г у випадку жінок, які почали прийом кАРТ під час вагітності [69].

Зараз опубліковано кілька рандомізованих досліджень, що вивчали використання різних антиретровірусних схем в різних умовах, хоча жодне з них не було розроблено спеціально для вивчення питання, чи впливає АРТ на частоту ПП. Дослідження Mma Bana в Ботсвані випадковим чином виділило 560 жінок на терміні вагітності 26–34 тижні з кількістю клітин CD4 >200 клітин/мм³ для прийому або лопінавіру/г плюс зидовудин/ламівудин (група ІІ), або абакавір/зидовудин/ламівудин (група 3-НІЗТ). Рівень ПП був значно вищим у групі ІІ (21,4% проти 11,8%; P = 0,003) [70]. Друге – дослідження Kesho Boga, випадковим чином розподілило 824 жінки на терміні вагітності 28–36 тижнів, знову ж із кількістю клітин CD4 >200 клітин/мм³, для отримання або лопінавіру/г із зидовудином/ламівудином або монотерапії зидовудином 2 рази на добу з додаванням одноразово однієї дози невірапіну перорально на початку пологів. Не було різниці у частоті ПП між цими двома групами (13% на ІІ проти 11% на монотерапії зидовудином/одноразовій дозі невірапіну) [71].

Аналіз даних за результатами дослідження PROMOTE щодо плацентарної малярії у випадках 391 угандійських жінок, яким випадковим чином призначено лопінавір/г або ефавіренз із початком під час вагітності, не показав суттєвої різниці у ПП: 15,9% та 13,6% відповідно [72]. Нарешті, у дослідженні PROMISE лопінавір/г, призначений разом із тенофовір DF/емтрицитабіном, асоціювався з високим рівнем смертності новонароджених через тяжку форму ПП, чого не спостерігалось при застосуванні лопінавіру/г при призначенні разом із зидовудином/ламівудином та в порівнянні з монотерапією зидовудином. Однак в обох групах, що отримували ІІ, дози лопінавіру та ритонавіру були збільшені на 50% впродовж третього триместру вагітності. У висновку була припущена роль ритонавіру у ПП, тому що ПП не пов'язувалися з нелфінавіром (відсутність ритонавіру) або атазанавіром/г (100 мг ритонавіру на добу), а найсильніше ПП були пов'язані з лопінавіром (при застосуванні 300 мг на добу у дослідженні PROMISE, на відміну від звичайної терапевтичної дози лопінавіру 200 мг на добу).

Резюме

Дані щодо кАРТ, включаючи окремі компоненти кАРТ, та ПП залишаються складними, також існує ймовірна наявність декількох рушійних факторів. Найбільш послідовні висновки свідчать про те, що слід уникати прийому лопінавіру/г, тоді як останні британські дані надають перевагу атазанавіру/г, якщо показано прийом ІІ. Відсутні дані рандомізованих контрольованих досліджень щодо найпоширеніших ІІ, які найчастіше призначаються у Великобританії, тому дані NSHPC слугують найкращим орієнтиром. Додаткові дані щодо дарунавіру/г 1*д були б корисними. Підхід до оцінки даних з урахуванням потреб пацієнта був сформований групою розробки рекомендацій BMJ [73].

Варто зазначити, що нещодавні звіти про фармакокінетичні профілі кобіцистату та проблеми безпеки щодо впливу долутегравіру протягом перших кількох тижнів вагітності демонструють, що найновіші методи лікування можуть бути не найбезпечнішими під час вагітності, і що

перевагу все-таки можна надавати більш старим «перепробуваним і перевіченим» схемам лікування, враховуючи, що жінка з повністю пригніченим ВІЛ під час АРТ має дуже низький ризик вертикальної передачі, незалежно від комбінації лікарських засобів. Тому безпека під час вагітності стає найбільш актуальною проблемою. Важливість і довгострокові наслідки ПП, навіть маючи доступ до високоефективної допомоги новонародженим, не слід недооцінювати.

6.7 Фармакокінетика АРВ-препаратів у випадку вагітності

6.7	Не рекомендується змінювати дозування антиретровірусних препаратів під час вагітності, якщо вони застосовуються у стандартних дозованих дозах для дорослих. Ралтегравір слід призначати обов'язково 2 рази на добу у дозі 400 мг на кожен прийом.	1С
	Розглянути можливість застосувати ТЛМ*, особливо у випадку комбінування тенофовіру DF та атазанавіру/г.	2С
	У випадку дозування, відмінного від стандартного, слід розглянути перехід до стандартного дозування протягом усієї вагітності або здійснювати регулярний рутинний ТЛМ*.	2С

*ТЛМ (англ. TDM) – терапевтичний лікарський моніторинг – це кількісна оцінка і інтерпретація концентрації лікарського засобу в крові для оптимізації фармакотерапії.

Коментар робочої групи: В Україні на момент розробки даної клінічної настанови відсутня можливість застосування кількісної оцінки і інтерпретації концентрації лікарського засобу в крові для оптимізації фармакотерапії – терапевтичного лікарського моніторингу (ТЛМ) в рутинній клінічній практиці.

Фізіологічні зміни, що відбуваються навіть протягом першого триместру вагітності, можуть впливати на кінетику всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення лікарських засобів, впливаючи тим самим на дозування лікарського засобу [74]. Під час вагітності рН шлунково-кишкового тракту підвищується, час транзиту стає подовженим, збільшується кількість води та жиру в організмі, відбуваються також супутні збільшення обсягів об'ємної швидкості кровотоку серця та кровотоку дихальної системи, печінки та нирок. Знижується концентрація білків у плазмі, особливо альбуміну та альфа-1-кислого глікопротеїну (орозомукоїду); ниркова реабсорбція натрію збільшується та відбуваються зміни метаболізму ферментів печінки, включаючи зміни в системі цитохромів P450.

6.7.1 НІЗТ

Фармакокінетика більшості НІЗТ (зидовудину [75], ламівудину [76] та абакавіру [77]) суттєво не змінюється під час вагітності і не потребує коригування дози.

Як повідомлялося, концентрація тенофовіру в третьому триместрі знижується приблизно на 15-25% порівняно з післяпологовим періодом, але мінімальні рівні концентрації були адекватними [78,79]; однак у популяційному дослідженні використання тенофовіру DF, кліренс у вагітних жінок виявився на 39% вищим, ніж у невагітних [80]. Відсутні повідомлення про більш високі показники терапевтичної невдачі при застосуванні під час вагітності комбінованих схем АРТ, що містять тенофовір DF. Дані іншого дослідження повідомили про нижчу величину площі під кривою (AUC) тенофовіру DF та нижчий мінімальний рівень концентрації протягом усієї вагітності та виявив, що це пов'язано з більшою вагою матері. Одна подвійна доза тенофовіру DF, введена незадовго до пологів, призводила до концентрацій у плазмі, подібних до тих, що спостерігались у невагітних дорослих після стандартної дози 245 мг тенофовіру дизопроксилу (що еквівалентно 300 мг тенофовіру дизопроксилу фумарату) та адекватних рівнів у новонароджених [26,81] (див. Розділ 9). Огляд в антенатальному періоді

пацієнок з ВІЛ, які відвідували одну з лондонських лікарень, не показав зниження функції нирок під час вагітності у жінок, які приймали тенофовір DF.

Тенофовіру алафенамід (ТАФ) є новішою версією тенофовіру і, хоча дані про безпеку та фармакокінетику тенофовіру алафенаміду обмежені, жодних сигналів про занепокоєння щодо вроджених вад розвитку не повідомлялося [82]. Однак група авторів не рекомендує планово застосовувати ТАФ під час вагітності до отримання додаткових даних. Це слід обговорювати з усіма жінками, які завагітніли на фоні прийому тенофовіру алафенаміду, та слід розглянути перехід на альтернативний НІЗТ.

Дані про емтрицитабін показують, що, хоча концентрації у третьому триместрі нижчі, ніж після пологів, абсолютні концентрації досягнуті під час вагітності, є адекватними та не потребують коригування дози [79,83].

6.7.2 НІЗТ

Рилпівірин рекомендований у чинних настановах ВНІВА щодо лікування дорослих [5] як антиретровірусний засіб першого ряду в комбінуванні з тенофовіром DF та емтрицитабіном для пацієнтів із рівнем вірусного навантаження <100 000 копій РНК ВІЛ/мл плазми крові. Фармакокінетичне дослідження консорціуму PANNA [84] проводило інтенсивні 24-годинні дослідження фармакокінетичного профілю в жінок, які живуть з ВІЛ, та які отримували рилпівірин 25 мг 1 раз на добу у третьому триместрі вагітності та після пологів. У дослідження було включено 15 жінок та рівень рилпівірину був приблизно на 50% нижчим протягом третього триместру вагітності, ніж після пологів. Однак у всіх жінок при пологах рівень ВН був менше 50 копій РНК ВІЛ/мл плазми крові і не було випадків вертикальної передачі ВІЛ. Виходячи з цього, жінкам можна рекомендувати розпочинати або продовжувати лікування схемами кАРТ, що містять рилпівірин (без планової корекції дози), якщо вони можуть приймати ліки під час їжі для оптимізації фармакокінетики, і якщо вони ретельно контролюються за допомогою додаткового моніторингу вірусного навантаження ВІЛ та ТЛМ, якщо це клінічно показано.

В одному дослідженні, проведеному за участі 25-ти вагітних жінок, повідомлялося, що дозування ефавірензу 600 мг 1 раз на добу призводило до концентрацій його у плазмі крові у третьому триместрі вагітності, подібних до концентрацій після пологів на 6-12 тижні. Співвідношення концентрацій пуповинної крові та материнської крові становило 0,49, що призводило до трансплацентарної концентрації в терапевтичному діапазоні [85].

Дослідження фармакокінетики етравірину у дозі 200 мг двічі на добу у 15 жінок виявило збільшення експозиції етравірину під час вагітності, але все ще в межах, що спостерігалися в попередніх дослідженнях у невагітних осіб з ВІЛ, які отримували таку дозу [86]. Чотирнадцять з 15 жінок мали невизначуване вірусне навантаження ВІЛ під час вагітності і не повідомлялося про випадки вертикальної передачі. Друге дослідження групи PANNA показало подібні результати [87].

Невірапін широко досліджувався під час вагітності та його концентрації у плазмі крові подібні до концентрацій у невагітних дорослих [21,88]. Коригування дози не потрібно при застосуванні стандартних доз. Немає даних про форму невірапіну з пролонгованим вивільненням у вагітних, тому слід розглянути питання про перехід пацієнтів, які все ж отримують невірапін, із препарату з пролонгованим вивільненням у дозі 400 мг на форму з дозуванням 200 мг двічі на добу під час вагітності. Слід зазначити, що невірапін більше не є переважним варіантом лікування для нових пацієнтів у чинних настановах щодо лікування дорослих [5].

6.7.3 Інгібітори інтегрази

Ралтегравір у дозуванні 1200 мг 1 раз на добу не слід застосовувати під час вагітності. Натомість жінці слід перейти або почати прийом ралтегравіру у дозі 400 мг 2 рази на добу.

Дослідження вагітних жінок, які приймали ралтегравір у дозі 400 мг 2 рази на добу, виявило адекватні рівні мінімальних концентрацій у всіх 10 жінок у дослідженні, хоча ці рівні були дуже різними та нижчими, ніж після пологів [87]. В іншому дослідженні п'яти жінок, концентрація ралтегравіру в третьому триместрі була не нижчою, ніж після пологів, а в двох досліджених зразках пуповинної крові співвідношення концентрації ралтегравіру в пуповинній крові до концентрації його в материнській крові становило $> 1,0$ [89]. Третє дослідження, проведене за участі 23 жінок, які отримували ралтегравір у дозі 400 мг 2 рази на добу, здебільшого для посилення схем на основі ІІІ під час вагітності, не показало статистично значущих змін концентрацій ралтегравіру під час вагітності та після пологів [90]. Дослідження PANDA також показало подібні результати [91]. У поточному проспективному дослідженні за участі 31 жінки, які приймали ралтегравір під час вагітності, починаючи переважно (74%) з третього триместру, не було виявлено жодних доказів небажаних подій у народжених дітей, подальший супровід яких триває до 6 років [92].

Дослідження IMPAАСТ P1026s є поточним проспективним дослідженням антиретровірусної фармакокінетики у вагітних жінок, які живуть з ВІІ [93]. Повідомляються результати інтенсивного 24-годинного моніторингу фармакокінетичного профілю ельвітегравіру та кобіцистату у жінок протягом другого та третього триместрів вагітності та після пологів. Було включено у дослідження двадцять дев'ять осіб; експозиція ельвітегравіру й кобіцистату була нижчою та їх кліренс – вищим під час вагітності, порівняно з післяпологовим періодом. Рівень вірусного навантаження при пологах становив < 50 копій РНК ВІІ/мл плазми у 14 з 19 жінок (74%). У двох новонароджених були зареєстровані вроджені вади розвитку. Аналіз рівнів ельвітегравіру та кобіцистату в крові новонароджених показав невизначувані рівні кобіцистату та подібний період напів-виведення ельвітегравіру для новонароджених у порівнянні з дорослими. З огляду на останні дані щодо дарунавіру/кобіцистату під час вагітності, схеми, що посилюються кобіцистатом, не рекомендуються під час вагітності.

Дослідження IMPAСТ 1026 також аналізувало фармакокінетику долутегравіру під час вагітності та після пологів у жінок, які живуть з ВІІ, та показало, що розрахункова величина площі під кривою концентрації (AUC) долутегравіру була на 25–30% нижчою у другому та третьому триместрах вагітності, але статистично несуттєво відрізнялася від AUC долутегравіру протягом післяпологового періоду. AUC долутегравіру також була чисельно подібною до значення площі під кривою концентрації серед невагітних дорослих. Тому коригування дози долутегравіру не потрібно [94].

6.7.4 Інгібітори протеази

Хоча терапія посиленими ритонавіром ІІІ може підтримувати пригнічення вірусного навантаження, вертикальна передача ВІІ майже повністю залежить від противірусної активності в організмі жінки. При мінімальному трансплацентарному перенесенні низькі та невизначувані концентрації лікарських засобів у плода не забезпечують периконтактного (per-exposure) захисту. Тому група авторів рекомендує у випадках, коли пацієнтки завагітніли на фоні прийому монотерапії ІІІ, посилити, якщо це можливо, їх схему лікування АРВ препаратами, що проникають через плаценту.

Дані про фармакокінетику та безпеку підсилених кобіцистатом ІІІ під час вагітності свідчать про низьку концентрацію дарунавіру протягом другого та третього триместру вагітності, що може бути пов'язано з вірусологічною невдачею на основі даних фармакокінетичного дослідження шести вагітних [95]. Порівняно з рівнем на 6–12 тижнях після пологів, де середня концентрація дарунавіру, посиленого кобіцистатом, становила 90%, рівень дарунавіру був нижчим у другому (56%) та третьому триместрах (50%) вагітності. Концентрація кобіцистату становила 63% та 49% у другому та третьому триместрах вагітності, відповідно. Тому дарунавір/кобіцистат не слід починати приймати під час вагітності, а жінкам, які завагітніли під час прийому цієї комбінації у складі кАРТ, слід переходити на альтернативну схему кАРТ, таку як з дарунавіром/г. Встановлено, що при застосуванні з ельвітегравіром кобіцистат має

нижчий рівень концентрації під час вагітності та він не проникає через плаценту [93]. З цієї причини група авторів рекомендує змінювати підсилюючий засіб із кобіцистату на ритонавір для жінок, які завагітніли під час прийому схеми П, посиленої кобіцистатом. При призначенні П під час вагітності рекомендується, щоб ритонавір був засобом посилення П.

П сильно зв'язується з білками та їх трансплацентарне перенесення у людей видається обмеженим. Протягом третього триместру вагітності невелике зниження ступеню зв'язування з білками може значно збільшити рівень вільних препаратів. Наприклад, незначне зниження зв'язування лопінавіру з білками до 99% призводить до збільшення незв'язаного лопінавіру на 17% [96]. Тому важко інтерпретувати дані тих досліджень, які показують зниження загальних рівнів лопінавіру у плазмі крові з підвищеною ймовірністю досягнення мінімальних рівнів залишкової концентрації нижче цільового рівня під час вагітності. Порівняно з концентраціями після пологів, концентрація лопінавіру/г, що застосовується у дозуванні 400 мг/100 мг на прийом 2 рази на добу протягом третього триместру вагітності знижується на 28%. Незв'язана з білками плазми фракція помірно збільшується (17%), і при стандартному дозуванні лопінавір виявляється клінічно ефективним зі значними варіаціями в мінімальних концентраціях в плазмі крові. Дослідження із застосуванням таблетованої форми показало, що жінки, які приймали нестандартну підвищену дозу: три таблетки лопінавіру (лопінавір/г 600мг/150 мг) 2 рази на добу, досягли рівня площі під кривою концентрації (AUC), подібного до рівня AUC у невагітних дорослих, які приймали стандартну дозу двох таблеток лопінавір/г 400мг/100 мг 2 рази на добу [97]. Покращена біодоступність таблетованої форми лопінавіру/г також виявляється у вагітних жінок, і це, разом із впливом вагітності на зміну зв'язування з білками, збільшує незв'язану фракцію у третьому триместрі вагітності [98]. Група авторів рекомендує, що пацієнтки, які отримують лопінавір/г, не потребують корекції дози лопінавіру/г під час вагітності; але зазначає, що лікування із застосуванням лопінавіру/г більше не є кращим варіантом з огляду на наведені вище причини.

Дослідження в Італії продемонструвало подібні концентрації атазанавіру при стандартній дозі 300 мг із ритонавіром 100 мг 1 раз на добу протягом третього триместру вагітності та після пологів [99]. Однак нещодавно у Північній Америці повідомлялося, що 24-годинні площі під кривою концентрації AUC у третьому триместрі вагітності на 28% нижчі, ніж післяпологові. Концентрації атазанавіру у третьому триместрі вагітності у жінок, які приймали атазанавір з тенофовіром DF, були ще нижчими (тобто приблизно 50% від величини післяпологових показників тих жінок, які отримували атазанавір без тенофовіру DF); а 55% жінок, які приймали тенофовір DF у ході дослідження, мали концентрації атазанавіру нижчі, ніж цільові. Тому автори дослідження рекомендували збільшити дозу атазанавіру до 400 мг при одночасному застосуванні з ритонавіром у дозі 100 мг 1 раз на добу протягом третього триместру вагітності [100]. Систематичний огляд продемонстрував, що частота гіпербілірубінемії 3-4 ступеня у матері подвоюється при застосуванні атазанавіру/г в дозі 400 мг/100 мг [101]. Дані європейського дослідження PANNA також виявили зниження на 33% величини площі під кривою концентрації (AUC) у третьому триместрі вагітності та останньої вимірюваної концентрації атазанавіру в плазмі порівняно з післяпологовим періодом. Однак усі вимірювані концентрації лікарських засобів, у тому числі при спільному застосуванні тенофовіру DF, були вище рекомендованої мінімальної концентрації у плазмі для вірусу дикого типу, тому група авторів рекомендує враховувати підвищену дозу у випадку пацієнтів з досвідом лікування на індивідуальній основі лише за обґрунтованої потреби [102].

Атазанавіру/г 400 мг/100 мг також можуть потребувати жінки, яким під час вагітності потрібно лікування із застосуванням антагоністів H₂-гістамінових рецепторів, проте комбінація атазанавіру/г з тенофовіром DF при застосуванні антагоністів H₂-гістамінових рецепторів не рекомендується [101].

При призначенні зидовудину/ламівудину з атазанавіром/г, концентрація у плазмі крові, що досягнута атазанавіром/г 300 мг/100 мг 1 раз на добу, лише на 21% нижча (за показником AUC),

ніж у попередніх контрольних групах, тоді як мінімальні концентрації були співставні з такими контрольними даними. Збільшення дози атазанавіру до 400 мг 1 раз на добу протягом третього триместру вагітності призводило до збільшення мінімальних концентрацій на 39% та подвоїло ризик гіпербілірубінемії [103]. Огляд конкретних випадків 122 жінок у Лондоні, які отримували атазанавіру/г, не показав вірусологічної невдачі при застосуванні атазанавіру/г під час вагітності, незважаючи на те, що 83% цих жінок отримували стандартне дозування 300 мг атазанавіру із ритонавіром у дозі 100 мг, тому автори дійшли висновку, що дані не підтверджують доцільність планового збільшення дози атазанавіру під час вагітності [67].

Щодо дарунавіру, дослідження в США показало зниження мінімальної залишкової концентрації та 24-годинних значень площі під кривою концентрації AUC при кратності прийому 1 раз на добу під час вагітності, тоді як дозування 2 рази на добу надало значення, співставні з показниками випадків у невагітних осіб [104]. Автори дійшли висновку, що під час вагітності слід застосовувати дозування дарунавіру/г 2 рази на добу і можуть бути потрібними більш високі дози. У випадку застосування дози 800 мг/100 мг у жінок, які отримували дарунавіру/г, площа під кривою концентрації (AUC) дарунавіру знижувалася на 38% у другому триместрі вагітності та на 39% у третьому триместрі, порівняно з післяпологовим рівнем. При дозуванні 2 рази на добу, площа під кривою концентрації (AUC) дарунавіру знижувалася на 26% в другому та третьому триместрах вагітності. Подібні результати повідомляються мережею PANNA щодо субтерапевтичних мінімальних концентрацій при дозуванні дарунавіру/г 800 мг/100 мг 1 раз на добу та відсутності визначуваного рівня дарунавіру в усіх зібраних зразках пуповинної крові [105]. Zorrilla та співавтори повідомили, що, хоча загальна концентрація дарунавіру зменшується під час вагітності, не спостерігалось значних змін концентрації незв'язаного з білками плазми дарунавіру порівняно з післяпологовим періодом, і дійшли висновку, що не потрібно коригувати дозу, коли дарунавіру/г призначається у дозуванні 600 мг/100 мг 2 рази на добу [106]. Інші джерела також повідомляли, що, хоча спостерігається зниження рівня дарунавіру під час вагітності, це менш виражено, коли вимірюється рівень незв'язаного з білками плазми дарунавіру [105,107].

Фармакокінетичне дослідження дослідницької групи IMPAACT P1026s не показало впливу на рівень дарунавіру/г в третьому триместрі вагітності подальшого збільшення дози з 600 мг/100 мг 2 рази на добу до 800 мг/100 мг 2 рази на добу, тому це не рекомендується [108]. Клінічна значимість цих фармакокінетичних досліджень ще підлягає подальшому повному визначенню.

Група авторів вважає, якщо пацієнтка завагітніла на фоні щоденного прийому кАРТ на основі дарунавіру/г та має повністю пригнічене вірусне навантаження ВІЛ, то такий режим може продовжуватися. Більш обережний підхід з використанням дарунавіру 2 рази на добу може бути розглянутий, якщо жінка розпочинає АРТ під час вагітності або у випадках, якщо відома резистентність до ІІІ. Незважаючи на те, що фармакокінетичні дані подібні у всіх дослідженнях, вірусологічний вплив під час вагітності та після пологів невідомий. Такі дані результатів необхідні. У випадках застосування дози дарунавіру/г 600 мг/100 мг 2 рази на добу, жінки повинні пройти обстеження після пологів щодо доцільності переходу на дозу 800 мг/100 мг 1 раз на добу.

Загалом, кількість даних про наявні в даний час комбінації ІІІ все ще обмежена. Враховуючи обмеженість даних та значний ступінь варіабельності між пацієнтами, доцільність терапевтичного лікарського моніторингу концентрацій ІІІ під час вагітності може бути розглянута, але не рекомендована з огляду на відсутність досліджень, що свідчать про покращення результатів. У разі проведення ТЛМ, його слід проводити за умов стабільного стану (2 тижні або більше від початку АРТ) та повторювати у третьому триместрі вагітності.

Коментар робочої групи: В Україні момент розробки даної клінічної настанови відсутня можливість застосування кількісної оцінки і інтерпретації концентрації лікарського

засобу в крові для оптимізації фармакотерапії – терапевтичного лікарського моніторингу (ТЛМ) в рутинній клінічній практиці.

6.7.5 Інші АРВ лікарські засоби

Фармакокінетичні профілі енфувіртиду під час вагітності, а також типранавіру та маравіроку не описані. Варто відзначити, що енфувіртид не проникає через плаценту [109].

6.8 Припинення АРТ після пологів

6.8.1	Припиняти АРТ після пологів не рекомендується; жінкам, які висловлюють бажання припинити АРТ, слід надавати консультування щодо ризиків та дотримуватися рекомендацій ВНІВА щодо АРТ для ВІЛ-позитивних дорослих.	1В
-------	---	----

6.9 ВІЛ-2

6.9.1	Рекомендується розгляд усіх випадків таких жінок за участі експертів, які мають досвід лікування ВІЛ-2.	1D
6.9.2	Жінкам з ВІЛ-2 рекомендується режим на основі посиленого ПІ, такого як дарунавір/г 2 рази на добу.	1C

Вертикальна передача ВІЛ-2 набагато менше поширена, ніж у випадках ВІЛ-1, та коливається від 0% до 4% за відсутності будь-якого втручання для зменшення передачі [110-112]. Цілком імовірно, що це можна пояснити меншим вірусним навантаженнями, що спостерігається у випадку інфекції ВІЛ-2 [112]. Тим не менше, вертикальна передача може відбуватися; слід зазначити, що може статися подвійне інфікування ВІЛ-1 та -2, а також моноінфекція ВІЛ-2. Відсутня систематизована доказова база щодо вибору лікування вагітних жінок з ВІЛ-2 або ПКП для новонародженого. Рекомендується розгляд окремих випадків усіх таких жінок за участі експертів, які мають досвід лікування ВІЛ-2. Рекомендується схема кАРТ на основі ПІ, посиленого ритонавіром. Тенофовір DF/емтрицитабін у поєднанні з дарунавіром/г 2 рази на добу має потенційно найбільшу противірусну ефективність у випадку інфекції ВІЛ-2. Застосування такого лікування пропонується навіть за наявності невизначуваного рівня вірусного навантаження ВІЛ-2; це допомагає уникнути труднощів ведення випадку, якщо вірусне навантаження стане визначуваним наприкінці вагітності. Лікарські засоби, що використовуються для ПКП новонародженому, є предметом для експертного судження та обговорення. Мінімальною рекомендацією буде монотерапія зидовудином, однак, можливо, клінічні фахівці вирішать, що варто застосовувати у новонароджених потрібну АРТ з ралтегравіром в якості застережного підходу; та така тактика є доцільною у випадку визначуваного вірусного навантаження у матері при пологах. Ралтегравір рекомендований, оскільки ВІЛ-2 чутливий до інгібіторів інтегрази [113], та є більший досвід та доступність відповідних лікарських форм препарату у дозуванні для застосування у дітей (див. Додаток 3).

6.10. Посилання

1. Lytvyn L, Siemieniuk RA, Dilmitis S *et al.* Values and preferences of women living with HIV who are pregnant, postpartum or considering pregnancy on choice of antiretroviral therapy during pregnancy. *BMJ Open* 2017;7: e019023
2. Fowler MG, Qin M, Fiscus SA *et al.* Benefits and risks of antiretroviral therapy for perinatal HIV prevention. *N Engl J Med* 2016; 375: 1726–1737.
3. Connor EM, Sperling RS, Gelber R *et al.* Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 1173–1180.

4. Tariq S, Townsend CL, Cortina-Borja M *et al.* Use of zidovudine-sparing HAART in pregnant HIV-infected women in Europe: 2000-2009. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 57: 326–333.
5. British HIV Association. *BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1 positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update)*. 2016. Available at: www.bhiva.org/HIV-1-treatment-guidelines (accessed October 2018).
6. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F *et al.* Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 795–807.
7. Danel C, Moh R, Gabillard D *et al.* A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015; 373: 808–822.
8. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M *et al.* Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 493–505.
9. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J *et al.* Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS* 2008; 22: 289–299.
10. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS *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: 973–981.
11. Shapiro RL, Hughes MD, Ogwu A *et al.* Antiretroviral regimens in pregnancy and breastfeeding in Botswana. *N Engl J Med* 2010; 362: 2282–2294.
12. Read PJ, Mandalia S, Khan P *et al.* When should HAART be initiated in pregnancy to achieve an undetectable HIV viral load by delivery? *AIDS* 2012; 26: 1095–1103.
13. Chinula L, Brummel SS, Ziemba L *et al.* Safety and efficacy of DTG vs EFV and TDF vs TAF in pregnancy: IMPAACT 2010 trial. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 2020. Boston, MA, USA. Abstract 130.
14. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet* 1999; 353: 1035–1039.
15. Rahangdale L, Cates J, Potter J *et al.* Integrase inhibitors in late pregnancy and rapid HIV viral load reduction. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 385.e1–7.
16. Nobrega I, Travassos AG, Haguihara T *et al.* Short communication: Use of raltegravir in late-presenting HIV-infected pregnant women. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013; 29: 1451–1454.
17. Puthanakit T, Thepnarong N, Chaithongwongwatthana S *et al.* Intensification of antiretroviral treatment with raltegravir for pregnant women living with HIV at high risk of vertical transmission. *J Virus Erad* 2018; 4: 61–65.
18. Brites C. Raltegravir versus lopinavir/r for late-presenting pregnant women. IAS 2017. July 2017. Paris, France.
19. Mirochnick M, Shapiro DE, Morrison L *et al.* Randomized trial of raltegravir-ART vs efavirenz-ART when initiated during pregnancy. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 2019. Seattle, WA, USA.
20. KIntu K, Malaba T, Nakibuka J *et al.* RCT of dolutegravir vs efavirenz-based therapy initiated in late pregnancy: DOLPHIN-2. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 2019. Seattle, WA, USA.
21. Mirochnick M, Siminski S, Fenton T *et al.* Nevirapine pharmacokinetics in pregnant women and in their infants after in utero exposure. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 803–805.
22. Musoke P, Guay LA, Bagenda D *et al.* A phase I/II study of the safety and pharmacokinetics of nevirapine in HIV-1-infected pregnant Ugandan women and their neonates (HIVNET 006). *AIDS* 1999; 13: 479–486.
23. McKeown DA, Rosenvinge M, Donaghy S *et al.* High neonatal concentrations of raltegravir following transplacental transfer in HIV-1 positive pregnant women. *AIDS* 2010; 24: 2416–2418.
24. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL *et al.* Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1998; 339: 1409–1414.

25. Briand N, Warszawski J, Mandelbrot L et al. Is intrapartum intravenous zidovudine for prevention of mother- to-child HIV-1 transmission still useful in the combination antiretroviral therapy era? *Clin Infect Dis* 2013; 57: 903–914.
26. Hirt D, Ekouevi DK, Pruvost A et al. Plasma and intracellular tenofovir pharmacokinetics in the neonate (ANRS 12109 trial, step 2). *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 2961–2967.
27. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. The Antiretroviral Pregnancy Registry Interim Report. 1 January 1989 through 31 July 2017. (Issued: December 2017). Wilmington, NC, USA: Registry Coordinating Center; 2017. Available at: www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf (accessed October 2018).
28. Vannappagari V, Koram N, Albano J et al. Abacavir and lamivudine exposures during pregnancy and non-defect adverse pregnancy outcomes: data from the antiretroviral pregnancy registry. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 68: 359–364.
29. Siemieniuk RA, Foroutan F, Mirza R et al. Antiretroviral therapy for pregnant women living with HIV or hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7: e019022.
30. Mofenson LM, Baggaley RC, Mameletzis I. Tenofovir disoproxil fumarate safety for women and their infants during pregnancy and breastfeeding. *AIDS* 2017; 31: 213–232.
31. Nachega JB, Uthman OA, Mofenson LM et al. Safety of tenofovir disoproxil fumarate-based antiretroviral therapy regimens in pregnancy for HIV-infected women and their infants: a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 76: 1–12.
32. Wang L, Kourtis AP, Ellington S et al. Safety of tenofovir during pregnancy for the mother and fetus: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1773–1781.
33. Rough K, Seage GR 3rd, Williams PL et al. Birth outcomes for pregnant women with HIV using tenofovir- emtricitabine. *N Engl J Med* 2018; 378: 1593–1603.
34. Pintye J, Baeten JM, Celum C et al. Maternal tenofovir disoproxil fumarate use during pregnancy is not associated with adverse perinatal outcomes among HIV-infected East African Women: a prospective study. *J Infect Dis* 2017; 216: 1561–1568.
35. Zash R, Jacobson DL, Diseko M et al. Comparative safety of antiretroviral treatment regimens in pregnancy. *JAMA Pediatr* 2017; 171: e172222.
36. European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC) Study Group. Nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbones and pregnancy outcomes. *AIDS* 2019; 33: 295–304.
37. Hill A, Clayden P, Thorne C et al. Safety and pharmacokinetics of dolutegravir in HIV-positive pregnant women: a systematic review. *J Virus Erad* 2018; 4: 66–71.
38. Zash R, Makhema J, Shapiro RL. Neural-tube defects with dolutegravir treatment from the time of conception. *N Engl J Med* 2018; 379: 979–981.
39. Zash R, Jacobson DL, Diseko M et al. Comparative safety of dolutegravir-based or efavirenz-based antiretroviral treatment started during pregnancy in Botswana: an observational study. *Lancet Glob Health* 2018; 6: e804–e810.
40. Zash R, Holmes L, Diseko M et al. Neural tube defects by antiretroviral and HIV exposure in the Tsepamo Study, Botswana. 23rd International AIDS Conference. 2020. Abstract OAXLB0102.
41. Zash R, Holmes L, Diseko M et al. Neural-tube defects and antiretroviral treatment regimens in Botswana. *N Engl J Med* 2019; 381: 827–840.
42. International AIDS Society. Dolutegravir safety: New evidence and updated guidance on antiretroviral treatment for women. Available at: https://www.youtube.com/watch?v=cYCEbg2_NFw (accessed August 2019).
43. Pereira G, Kim A, Jalil E et al. No occurrences of neural tube defects among 382 women on dolutegravir at pregnancy conception in Brazil. 10th IAS Conference on HIV Science. 2019. Mexico City, Mexico. Abstract MOAX0104LB.
44. Mofensen M, Vannappagari V, Scheuerle AE et al. Periconceptional antiretroviral exposure and central nervous system (CNS) and neural tube birth defects – data from Antiretroviral

- Pregnancy Registry (APR). 10th IAS Conference on HIV Science. Mexico City, Mexico. 2019. Abstract TUAB0101.
45. World Health Organization. WHO recommends dolutegravir as preferred HIV treatment option in all populations. Available at: <https://www.who.int/news-room/detail/22-07-2019-who-recommends-dolutegravir-as-preferred-hiv-treatment-option-in-all-populations> (accessed August 2019).
 46. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet* 1991; 338: 131-137.
 47. de Ruiter A, Taylor GP, Clayden P et al. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012 (2014 interim review). *HIV Med* 2014; 15 Suppl 4: 1-77.
 48. Ford N, Mofenson L, Shubber Z et al. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2014; 28 Suppl 2: S123-131.
 49. Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM *et al.* Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Engl J Med* 2002; 346: 1863-1870.
 50. Tuomala RE, Watts DH, Li D *et al.* Improved obstetric outcomes and few maternal toxicities are associated with antiretroviral therapy, including highly active antiretroviral therapy during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38: 449-473.
 51. Kourtis AP, Schmid CH, Jamieson DJ, Lau J. Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: a meta-analysis. *AIDS* 2007; 21: 607-615.
 52. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, Tookey PA. Antiretroviral therapy and premature delivery in diagnosed HIV-infected women in the United Kingdom and Ireland. *AIDS* 2007; 21: 1019-102.
 53. Beckerman K, Albano J, Cohan D *et al.* Exposure to combination antiretroviral (cARV) regimens containing protease inhibitors (PI) during pregnancy and prevalence of low birth weight/preterm delivery (LBW/PTD) among women with low pre-existing risk for LBW/PTD: a stratified analysis of 10,082 pregnancies. *6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention*. July 2011. Rome, Italy.
 54. European Collaborative Study, Swiss Mother and Child HIV Cohort Study. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS* 2000; 14: 2913-2920.
 55. Machado ES, Hofer CB, Costa TT *et al.* Pregnancy outcome in women infected with HIV-1 receiving combination antiretroviral therapy before versus after conception. *Sex Transm Infect* 2009; 85: 82-87.
 56. Thorne C, Patel D, Newell ML. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe. *AIDS* 2004; 18: 2337-2339.
 57. Patel K, Shapiro DE, Brogly SB *et al.* Prenatal protease inhibitor use and risk of preterm birth among HIV-infected women initiating antiretroviral drugs during pregnancy. *J Infect Dis* 2010; 201: 1035-1044.
 58. Gagnon LH, MacGillivray J, Urquia ML *et al.* Antiretroviral therapy during pregnancy and risk of preterm birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 201: 51-55.
 59. Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B *et al.* Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. Swiss HIV Cohort Study, the Swiss Collaborative HIV and Pregnancy Study, and the Swiss Neonatal HIV Study. *AIDS* 1998; 12: F241-247.
 60. Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life: the health of uninfected children born to HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32: 380-387.
 61. Townsend CL, Willey BA, Cortina-Borja M *et al.* Antiretroviral therapy and congenital abnormalities in infants born to HIV-infected women in the UK and Ireland, 1990-2007. *AIDS* 2009; 23: 519-524.
 62. Martin F, Taylor GP. Increased rates of preterm delivery are associated with the initiation of highly active antiretroviral therapy during pregnancy: a single-center cohort study. *J Infect Dis* 2007; 196: 558-561.

63. Cotter AM, Garcia AG, Duthely ML *et al.* Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth? *J Infect Dis* 2006; 193: 1195–1201.
64. Schulte J, Dominguez K, Sukalac T *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: e900–906.
65. Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R *et al.* Large increase in prematurity between 1990 and 2009 in HIV-infected women in the National ANRS French Perinatal Cohort: does ritonavir boost play a role? *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. March 2011. Boston, MA, USA
66. Roberts SS, Martinez M, Covington DL *et al.* Lopinavir/ritonavir in pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51: 456–461.
67. Samuel M, Bradshaw D, Perry M *et al.* Atazanavir in pregnancy: a report of 155 cases. *HIV Med* 2011; 12 Suppl1: 12.
68. Perry M, Conway K, Flanagan S *et al.* Lopinavir and atazanavir in pregnancy: comparable infant outcomes, virological efficacy and preterm delivery rates. *7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention*. July 2013. Kuala Lumpur, Malaysia.
69. Favarato G, Townsend CL, Bailey H *et al.* Protease inhibitors and preterm delivery: another piece in the puzzle. *AIDS* 2018; 32: 243–252.
70. Powis KM, Kitch D, Ogwu A *et al.* Increased risk of preterm delivery among HIV-infected women randomized to protease versus nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HAART during pregnancy. *J Infect Dis* 2011; 204: 506–514.
71. de Vincenzi I. Triple antiretroviral compared with zidovudine and single-dose nevirapine prophylaxis during pregnancy and breastfeeding for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 (Kesho Bora study): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 171–180.
72. Cohan D, Natureeba P, Plenty A *et al.* No difference in risk of preterm birth among pregnant Ugandan women randomised to lopinavir/ritonavir vs efavirenz-based ART. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. March 2013. Atlanta, GA, USA.
73. Siemieniuk RAC, Lytvyn L, Mah Ming J *et al.* Antiretroviral therapy in pregnant women living with HIV: a clinical practice guideline. *BMJ* 2017; 358: j3961.
74. Feghali M, Venkataramanan R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin Perinatol* 2015; 39: 512–519.
75. Rodman JH, Flynn PM, Robbins B *et al.* Systemic pharmacokinetics and cellular pharmacology of zidovudine in human immunodeficiency virus type 1-infected women and newborn infants. *J Infect Dis* 1999; 180: 1844–1850.
76. Moodley J, Moodley D, Pillay K *et al.* Pharmacokinetics and antiretroviral activity of lamivudine alone or when coadministered with zidovudine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women and their offspring. *J Infect Dis* 1998; 178: 1327–1333.
77. Best BM, Mirochnick M, Capparelli EV *et al.* Impact of pregnancy on abacavir pharmacokinetics. *AIDS* 2006; 20: 553–560.
78. Burchett S, Best B, Mirochnick M *et al.* Tenofovir pharmacokinetics during pregnancy, at delivery and post partum. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. February 2007. Los Angeles, CA, USA.
79. Colbers AP, Hawkins DA, Gingelmaier A *et al.* The pharmacokinetics, safety and efficacy of tenofovir and emtricitabine in HIV-1-infected pregnant women. *AIDS* 2013; 27: 739–748.
80. Benaboud S, Hirt D, Launay O *et al.* Pregnancy-related effects on tenofovir pharmacokinetics: a population study with 186 women. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 857–862.
81. Mirochnick M, Taha T, Kreitchmann R *et al.* Pharmacokinetics and safety of tenofovir in HIV-infected women during labor and their infants during the first week of life. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 65: 33–41.

82. Hodder S, Squires K, Kityo C *et al.* Efficacy and safety of switching to EVG/cobi/FTC/TAF in virologically suppressed women. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. February 2017. Seattle, WA, USA.
83. Stek AM, Best BM, Luo W *et al.* Effect of pregnancy on emtricitabine pharmacokinetics. *HIV Med* 2012; 13:226–235.
84. Colbers A, Schalkwijk S, Konopnick D *et al.* Substantially lower rilpivirine plasma concentrations during pregnancy. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. February 2017. Seattle, WA, USA.
85. Cressey T, Stek A, Capparelli E *et al.* Efavirenz pharmacokinetics during the 3rd trimester of pregnancy and postpartum. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. March 2011. Boston, MA, USA.
86. Ramgopal M, Osiyemi O, Zorrilla C *et al.* Pharmacokinetics of total and unbound etravirine in HIV-1-infected pregnant women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 73: 268–274.
87. Best BM, Colbers A, Wang J *et al.* Etravirine pharmacokinetics during pregnancy and postpartum. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. February 2015. Seattle, WA, USA.
88. Taylor GP, Lyall EG, Back D *et al.* Pharmacological implications of lengthened in-utero exposure to nevirapine. *Lancet* 2000; 355: 2134–2135.
89. Colbers A, Molto J, Ivanovir J *et al.* A comparison of the pharmacokinetics of raltegravir during pregnancy and post-partum. *12th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy*. April 2011. Miami, FL, USA.
90. Belissa E, Benchikh A, Charpentier C *et al.* Raltegravir plasma concentrations on HIV-1 infected pregnant women. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. February 2015. Seattle, WA, USA.
91. Blonk M, Colbers A, Hidalgo-Tenorio C *et al.* A comparison of the pharmacokinetics of raltegravir during pregnancy and postpartum. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. March 2014. Boston, MA, USA.
92. Jeantils V, Messaouden H, Carbillon L. Pregnancy and a regimen containing raltegravir: a pilot study on the materno-foetal safety. *53rd International Conference on Antibiotics and Antimicrobial Chemotherap*. September 2013. Denver, Co, USA.
93. Best B, Capparelli E, Stek A *et al.* Elvitegravir/cobicistat pharmacokinetics in pregnancy and postpartum. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. February 2017. Seattle, WA, USA.
94. Mulligan N, Best B, Capparelli E *et al.* Dolutegravir pharmacokinetics in HIV-infected pregnant and postpartum women. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. February 2016. Boston, MA, USA. Abstract 438.
95. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. *Darunavir boosted with cobicistat: avoid use in pregnancy due to risk of treatment failure and maternal-to-child transmission of HIV-1*. July 2018. Available at: www.gov.uk/drug-safety-update/darunavir-boosted-with-cobicistat-avoid-use-in-pregnancy-due-to-risk-of-treatment-failure-and-maternal-to-child-transmission-of-hiv-1 (accessed October 2018).
96. Aweeka FT, Stek A, Best BM *et al.* Lopinavir protein binding in HIV-1-infected pregnant women. *HIV Med* 2010; 11: 232–238.
97. Best BM, Stek AM, Mirochnick M *et al.* Lopinavir tablet pharmacokinetics with an increased dose during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 54: 381–388.
98. Else LJ, Douglas M, Dickinson L *et al.* Improved oral bioavailability of lopinavir in melt-extruded tablet formulation reduces impact of third trimester on lopinavir plasma concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 816–824.
99. Ripamonti D, Cattaneo D, Maggiolo F *et al.* Atazanavir plus low-dose ritonavir in pregnancy: pharmacokinetics and placental transfer. *AIDS* 2007; 21: 2409–2415.
100. Mirochnick M, Best BM, Stek AM *et al.* Atazanavir pharmacokinetics with and without tenofovir during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 56: 412–419.

101. Eley T, Bertz R, Hardy H, Burger D. Atazanavir pharmacokinetics, efficacy and safety in pregnancy: a systematic review. *Antivir Ther* 2013; 18: 361–375.
102. Colbers A, Hawkins D, Hidalgo-Tenorio C *et al.* Atazanavir exposure is effective during pregnancy regardless of tenofovir use. *Antivir Ther* 2015; 20: 57–64.
103. Conradie F, Zorrilla C, Josipovic D *et al.* Safety and exposure of once-daily ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected pregnant women. *HIV Med* 2011; 12: 570–579.
104. Stek A, Best BM, Wang J *et al.* Pharmacokinetics of once versus twice daily darunavir in pregnant HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 70: 33–41.
105. Colbers A, Molto J, Ivanovic J *et al.* A comparison of the pharmacokinetics of darunavir, atazanavir and ritonavir during pregnancy and post-partum. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. March 2012. Seattle, WA, USA.
106. Zorrilla CD, Wright R, Osiyemi OO *et al.* Total and unbound darunavir pharmacokinetics in pregnant women infected with HIV-1: results of a study of darunavir/ritonavir 600/100 mg administered twice daily. *HIV Med* 2014; 15: 50–56.
107. Crauwels HM, Kakuda TN, Ryan B *et al.* Pharmacokinetics of once-daily darunavir/ritonavir in HIV-1-infected pregnant women. *HIV Med* 2016; 17: 643–652.
108. Stek A, Best B, Capparelli E *et al.* Pharmacokinetics of increased dose darunavir during late pregnancy and postpartum. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. February 2016. Boston, MA, USA.
109. Ceccaldi PF, Ferreira C, Gavard L *et al.* Placental transfer of enfuvirtide in the *ex vivo* human placenta perfusion model. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 433.e1–2.
110. Comparison of vertical human immunodeficiency virus type 2 and human immunodeficiency virus type 1 transmission in the French prospective cohort. The HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 502–506.
111. Adjorlolo-Johnson G, De Cock KM, Ekpini E *et al.* Prospective comparison of mother-to-child transmission of HIV-1 and HIV-2 in Abidjan, Ivory Coast. *JAMA* 1994; 272: 462–466.
112. O'Donovan D, Ariyoshi K, Milligan P *et al.* Maternal plasma viral RNA levels determine marked differences in mother-to-child transmission rates of HIV-1 and HIV-2 in The Gambia. MRC/Gambia Government/University College London Medical School working group on mother-child transmission of HIV. *AIDS* 2000; 14: 441–448.
113. Roquebert B, Damond F, Collin G *et al.* HIV-2 integrase gene polymorphism and phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to the integrase inhibitors raltegravir and elvitegravir in vitro. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 914–920.

7. КО-ІНФЕКЦІЯ ВІЛ ТА ВІРУСІВ ГЕПАТИТІВ

7.1. Вірусний гепатит В (Інфекція ВГВ)

Поєднання ВІЛ, хронічної інфекції ВГВ та вагітності потребує розгляду особливих втручань щодо ведення випадку. Потребуватиметься направлення до визначених спеціалістів, щоб забезпечити вирішення всіх аспектів допомоги, включаючи вплив ко-інфекції ВГВ/ВІЛ на вагітність, вплив вагітності на перебіг ко-інфекції, антивірусне лікування як ВГВ-інфекції, так і ВІЛ-інфекції, а також профілактику вертикальної передачі обох вірусів. Вагітним жінкам із прогресуючим цирозом печінки слід проводити лікування у закладі охорони здоров'я високоспеціалізованої медичної допомоги третинного рівня під наглядом гепатолога.

Поширеність ко-інфекції ВГВ у вагітних жінок з ВІЛ, як правило, відображає поширеність інфекції ВГВ серед дорослого населення (Європа/Африка 4–10%) [1–4] і на 40% вище, ніж серед загального населення (відносний ризик [ВР] ко-інфекції серед ВІЛ-позитивних проти ВІЛ-негативних – 1,40; 95% ДІ 1,16–1,69) [1]. До однієї третини позитивних щодо поверхневого антигену вірусу гепатиту В (НВsAg) інфіковані диким типом вірусу (позитивний результат на НВеAg вірусу гепатиту В); та залежно від регіону – до 6% осіб з інфекцією ВГВ можуть бути інфіковані вірусом гепатиту дельта (ВГD). Рівень ко-інфекції ВГВ/ВІЛ різниться залежно від расової та етнічної приналежності, тому зміна структури імміграції в західних країнах із традиційно низьким рівнем поширеності може суттєво вплинути на показники поширеності ко-інфекції гепатиту В на регіональному рівні (наприклад, 6% серед азіатських жінок у США проти 0,6% серед білих жінок) [5]. Те саме стосується вживання наркотиків ін'єкційно (поширеність <0,1% у Північно-Західній Європі порівняно з 1–4% у Південній Європі) та передачі статевим шляхом (поширеність вища у чоловіків, які мають секс з чоловіками).

Хоча наступне й правдоподібно через більш високий рівень ДНК ВГВ у жінок, які живуть з ко-інфекцією ВГВ/ВІЛ, дані про збільшення вертикальної передачі ВГВ у випадку ко-інфекції ВІЛ порівняно з випадками моноінфекції ВГВ відсутні. Вплив вагітності на жінок з моноінфекцією ВГВ невеликий. Прогресування захворювання печінки у більшості жінок не спостерігається, хоча повідомлялося про випадки загострення захворювання печінки – фульмінантної печінкової недостатності; рівні аланінамінотрансферази (АЛТ), як правило, падають; сероконверсія НВеAg відбувається в незначній мірі та може бути пов'язана з дисфункцією печінки, а рівень ДНК ВГВ може зрости на цілий порядок одиниць (\log_{10}). Вплив інфекції ВГВ на вагітність видається незначним.

Навпаки, вплив ВІЛ-інфекції на прогресування захворювання зумовленого ВГВ, включає більш високі рівні реплікації ВГВ (більш високі рівні ДНК ВГВ і частка НВеAg-позитивних випадків), більшу смертність у порівнянні з моноінфекцією ВІЛ або моноінфекцією ВГВ, вищу частоту переходу гострої інфекції ВГВ в хронічну форму (20–80% порівняно з 3–5% у ВІЛ-негативних осіб, зі збільшенням ризику відповідно до зниження кількості клітин CD4 станом на час інфікування ВГВ), нижчий рівень АЛТ, вищий ризик виникнення гепатоми, меншу частоту спонтанного кліренсу НВеAg або НВsAg та сероконверсії до анти-НВе та анти-НВs, швидше прогресування до цирозу та частіше виникнення резистентності до ламівудину [6].

7.1.1	У разі діагностики нової інфекції ВГВ, рекомендовано підтвердження вірусемії кількісним дослідженням ДНК вірусу гепатиту В, тест на наявність НВеAg, а також скринінгові дослідження на вірус гепатиту А (ВГА), вірус гепатиту С (ВГС) та вірус гепатиту D (ВГD) та тести для оцінки запалення/фіброзу печінки й функціональні печінкові проби (ФПП).	1С
7.1.2	ФПП слід повторювати через 2 та 4 тижні після початку АРТ для виявлення ознак гепатотоксичності або запального синдрому відновлення імунної системи (СВІС), а далі регулярно контролювати їх протягом вагітності та після	1С

	пологів.	
--	----------	--

У вагітної жінки, яка живе з ВІЛ, та в якій щойно діагностовано ВГВ-інфекцію (HBeAg позитивний результат антенатального скринінгу або діагностовано до вагітності), рекомендуються дослідження вихідних маркерів гепатиту В (статус анти-HBe/HBeAg/анти-HBe) та рівня вірусного навантаження ДНК ВГВ, визначення ступеню запалення та стану синтетичної функції печінки (АЛТ, АСТ, альбумін крові та міжнародне нормалізоване співвідношення [МНС]), оцінка фіброзу та виключення додаткових причин захворювань печінки (наприклад, гемохроматозу та аутоімунного гепатиту). Крім того, пацієнтів слід оцінювати на предмет необхідності імунізації проти ВГА шляхом тестування на антитіла імуноглобуліни IgG до ВГА, а також провести дослідження на ко-інфекцію ВГD (серологічні дослідження на ВГD та РНК ВГD, якщо позитивний результат серології).

Біопсія печінки та еластометрія печінки (FibroScan) відносно протипоказані під час вагітності [7], тому клінічна оцінка випадку, дослідження маркерів фіброзу на основі аналізу крові (наприклад, індекс співвідношення аспартатамінотрансферази та тромбоцитів [індекс APRI] або індекс фіброзу-4 [індекс FIB-4]) та ультразвукове сканування печінки та селезінки слід проводити у випадках, коли є підозра на прогресування захворювання печінки. У випадку виявлення цирозу печінки важливо підтримувати тісний зв'язок з лікарем-спеціалістом через значно збільшену частоту ускладнень. Крім того, гостра печінкова недостатність може виникнути при реактивації хронічної ВГВ-інфекції, загостренні вірусного гепатиту В, якщо лікування було припинено [8]. Однак, за відсутності декомпенсованого захворювання та за використанням кАРТ, що включає препарати проти ВГВ та проведення ретельного моніторингу, більшість жінок із цирозом не мають акушерських ускладнень, пов'язаних з інфекцією ВГВ.

Через ризик гепатотоксичності, пов'язаної з антиретровірусною терапією, та ризик загострення гепатиту внаслідок запального синдрому відновлення імунної системи (СВІС), важливо повторювати ФПП через 2 та 4 тижні після початку АРТ та періодично після цього. Під час вагітності ФПП слід регулярно контролювати при кожному відвідуванні жінкою клініки антенатальної допомоги, в якості маркера потенційних акушерських ускладнень (синдром HELLP, прееклампсія, загострення жирової дистрофії печінки, тощо), особливо в останньому триместрі вагітності. Насамкінець, у пацієток з ВІЛ, в яких пізно діагностована ко-інфекція ВГВ та які не отримують лікування проти ВГВ у складі кАРТ, можуть спостерігатися пікові результати ФПП незабаром після пологів, що в деяких випадках співвідноситься із сероконверсією та повторною появою HBeAg або помітним підвищенням рівня ДНК ВГВ. У разі підозри на гостру інфекцію, рекомендується тестування на наявність IgM до антитіл ядерного антигену ВГВ. Гострий вірусний гепатит В є рідкістю під час вагітності і кожен випадок потрібно лікувати за допомогою консультації фахівця. Дані свідчать, що ламівудин у складі кАРТ не повністю захищає від розвитку гострої інфекції ВГВ, хоча малоімовірно, що подібне також стосується тенофовіру DF та комбінації тенофовіру DF з ламівудином або емтрицитабіном [9]. Незважаючи на те, що існує теоретичний ризик високого рівня вірусного навантаження ДНК ВГВ та асоціація з підвищеним ризиком вертикальної передачі в поєднанні з можливістю гострого гепатиту та загрози для здоров'я матері та плоду, передбачається, що це буде пом'якшено перебуванням пацієнтки на кАРТ, що включає тенофовір DF в комбінації з емтрицитабіном або ламівудином. Якщо жінка не перебуває на кАРТ, слід негайно розпочати кАРТ на основі тенофовіру в комбінації з ламівудином або емтрицитабіном.

7.1.3	Оскільки немає жодних доказів будь-якого несприятливого впливу на здоров'я матерів та новонароджених, якщо жінки завагітніють під час кАРТ із супутньою метою лікування інфекції ВГВ, лікування слід продовжувати.	1С
-------	--	----

Щодо тенофовіру DF, емтрицитабіну та ламівудину, PABV [10] та Дослідження для Розвитку антиретровірусної терапії [11] не виявили збільшення поширеності вроджених вад розвитку або будь-якої специфічної картини аномалій, навіть при застосуванні вказаних лікарських засобів у першому триместрі вагітності. Отже, коли жінка завагітніє під час прийому антивірусних лікарських засобів проти ВГВ у складі кАРТ (тенофовір DF та ламівудин або емтрицитабін) для лікування ВІЛ-інфекції, кАРТ слід продовжувати, оскільки ризики загострення гепатиту або прогресування захворювання печінки в умовах припинення прийому препарату(-ів) на додаток до синдрому вірусологічного відскоку (HIV virological rebound) та ризик вертикальної передачі ВІЛ перевищують потенційний ризик для плоду від впливу лікарських засобів. Оскільки ентекавір має активність проти ВІЛ, його не рекомендовано застосовувати, за винятком випадків одночасного застосування з активною кАРТ у людей, які мають ко-інфекцію ВГВ/ВІЛ. Але слід брати до уваги, у дослідженнях на тваринах було встановлено, що ентекавір має значний канцерогенний потенціал, тому слід уникати його використання як противірусного препарату для лікування інфекції ВГВ у жінок під час вагітності. Ламівудин широко застосовується, як і тенофовір DF та емтрицитабін, для лікування моноінфекції ВІЛ під час вагітності, а комбінація ламівудину та телбівудину застосовується у вагітних жінок, інфікованих ВГВ, і всі вони засвідчили свою безпечність. Хоча досвід застосування тенофовіру алафенаміду під час вагітності обмежений, дані досліджень на тваринах не вказують на пряму або непряму шкідливу дію щодо репродуктивної токсичності [12]. Нові дані дослідження IMPACT 2010 показали, що використання тенофовіру алафенаміду є безпечним після першого триместру вагітності, тому його можна розглядати для лікування ко-інфекції ВІЛ/ВГВ після першого триместру [13]. Немає доказів будь-якого негативного впливу на здоров'я матері, якщо жінки завагітніють, приймаючи тенофовір DF, ламівудин або емтрицитабін; ці препарати рекомендуються до вибору НІЗТ в національних [14,15] та міжнародних рекомендаціях [16].

7.1.4	Тенофовір DF в сполученні з емтрицитабіном або ламівудином повинні складати НІЗТ-основу антиретровірусної схеми у пацієнтів, які раніше не отримували лікування та мають ко-інфекцію ВІЛ/ВГВ дикого типу та не мають протипоказань до будь-якого з вказаних лікарських засобів.	1B
7.1.5	Якщо тенофовір DF не входив до складу кАРТ, то його слід додати, або можна додати комбінацію тенофовіру алафенамід/емтрицитабін після першого триместру вагітності.	1B
7.1.6	Ламівудин або емтрицитабін може бути вилучений з антиретровірусної схеми, а тенофовір DF використаний як єдиний засіб проти HBV, якщо є клінічні або генотипні докази резистентності ВГВ до ламівудину/емтрицитабіну.	1C
7.1.7	Ламівудин або емтрицитабін не слід застосовувати як єдиний активний препарат проти ВГВ в кАРТ через ймовірність виникнення резистентності до цих лікарських засобів.	1B
7.1.8	Емтрицитабін має потенційно більші противірусні переваги порівняно з ламівудином, видається однаково безпечним під час вагітності, а отже – є найкращим варіантом для вживання разом з тенофовіром DF для лікування жінок з ко-інфекцією ВГВ та ВІЛ.	2D

Коментар робочої групи до 7.1.6: Положення навряд чи є релевантним в разі ко-інфекції ВІЛ / ВГВ, тому що ламівудин зазвичай зберігається в наступних схемах терапії, також і в випадках наявності мутацій, що обумовлюють резистентність ВІЛ до ламівудину, тому що вони знижують фітнес ВІЛ.

Усі жінки, які живуть як з ко-інфекцією ВГВ та ВІЛ, під час вагітності повинні отримувати кАРТ, що містить тенофовір DF (або після першого триместру вагітності можна застосовувати тенофовіру алафенамід), у поєднанні з емтрицитабіном або ламівудином. Незважаючи на те, що ламівудин та емтрицитабін є потужними засобами проти ВГВ, монотерапія асоціюється з високою ймовірністю резистентності ВГВ серед ко-інфікованих осіб, а тому монотерапія будь-яким із цих препаратів без поєднання з другим активним препаратом проти ВГВ не рекомендується для пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ. Тенофовір DF ефективний для пригнічення ДНК ВГВ у моно- та ко-інфікованих пацієнтів, незалежно від того, чи є вони HBeAg-позитивними чи -негативними, і також незалежно від присутності вірусу, резистентного до ламівудину [17]. Нещодавно було засвідчено, що тенофовіру алафенамід також має співмірну ефективність та меншу токсичність для нирок та кісток у порівнянні з тенофовіром DF при лікуванні моноінфекції ВГВ [18,19]. Резистентність ВГВ, визначена фенотипічним методом, не була пов'язана з тенофовіром DF у випадках пацієнтів із ВГВ та ВІЛ з періодом спостереження до 5 років, вона була засвідчена лише *in vitro* серед осіб, які отримували субоптимальне лікування [20], що виявлялося за допомогою визначуваних рівнів ДНК ВГВ. Доведено, що тенофовір DF у поєднанні з ламівудином або емтрицитабіном є ефективним у пригніченні ДНК ВГВ і може індукувати сероконверсію HBeAg. Поєднання ламівудину або емтрицитабіну з тенофовіром DF також може зменшити ризик вірусологічного прориву (*virologic breakthrough*) та віремії ВГВ [14], проте найбільшою перевагою є те, що в даний час емтрицитабін комбінується з тенофовіром DF у складі єдиної лікарської форми і тому зручний для дозування.

Емтрицитабін за своєю структурою подібний до ламівудину, але має більш тривалий внутрішньоклітинний період напів-виведення та є більш потужним *in vitro* та *in vivo* в якості монотерапії при лікуванні нових пацієнтів з ВІЛ та ВГВ [21]. Також ВГВ та ВІЛ менш швидко розвивають резистентність до емтрицитабіну, і це відбувається рідше, ніж до ламівудину [21]. Хоча емтрицитабін в окремій лікарській формі у даний час не схвалений для лікування інфекції ВГВ, він індукує різке зниження ДНК ВГВ як у моно-, так і у ко-інфікованих пацієнтів. Серед пацієнтів з ко-інфекцією ВГВ та ВІЛ, які раніше не отримували протівірусні препарати, поєднання емтрицитабіну з тенофовіром DF в рамках проведення рандомізованих контрольованих досліджень було ефективнішим ніж монотерапія емтрицитабіном (медіана середньозваженого за часом зменшення концентрації становила 5,32 \log_{10} МО/мл у групі пацієнтів тенофовіру DF/емтрицитабіну проти 3,25 \log_{10} МО/мл у групі, яка приймала лише емтрицитабін; $P = 0,036$) [22]. Подальші дослідження, що порівнювали тенофовіру DF /ламівудин та лише ламівудин, дали подібні результати [23].

Невірапін не слід приймати особам з ВГВ та ВІЛ. Зидовудину слід, якщо це можливо, уникати при ко-інфекції з вірусами гепатитів через зв'язок зі стеатозом печінки. Під час ретроспективного аналізу пацієнтів з ВГС та ВІЛ було виявлено сильний взаємозв'язок стеатозу печінки з диданозином та ставудином, однак така ж тенденція спостерігалася щодо застосування зидовудину (СШ 2,65; 95% ДІ 0,95-7,41) [24].

Після початку прийому кАРТ слід часто контролювати рівень ферментів печінки, оскільки існує можливість запального загострення внаслідок синдрому відновлення імунної системи – СВІС (див. рекомендації 7.2.2).

7.1.9	Усім жінкам з ВГВ та ВІЛ, які не отримали імунізацію проти ВГА, така вакцинація рекомендується після першого триместру вагітності, за плановим календарем (0 та 6 місяців);	1A
	За винятком випадків, коли кількість клітин CD4 менше 300 клітин/мм ³ , коли може бути рекомендована додаткова доза у вакцинації проти ВГА (0, 1 та 6 місяців).	1D

Для імунізації проти ВГА використовується інактивована вакцина. Дані щодо вакцини проти ВГА під час вагітності обмежені. Тим не менше, декілька настанов вказують на те, що вагітність не є протипоказанням для імунізації проти ВГА, в тому числі у вагітних жінок із ко-інфекцією ВГВ та ВІЛ [25]. Пацієнти з вищою кількістю клітин CD4 та які приймають кАРТ, як правило, демонструють кращу відповідь на щеплення проти ВГА. Люди, які живуть з ВІЛ, з кількістю клітин CD4 <300 клітин/мм³, повинні отримувати три замість стандартних двох доз вакцини проти ВГА.

7.1.10	кАРТ, ефективну як проти ВГВ, так і проти ВІЛ, слід продовжувати після пологів у всіх жінок з ко-інфекцією ВГВ та ВІЛ.	1A
7.1.11	Загострення гепатиту, що виникають після пологів, слід лікувати консервативно, забезпечуючи ретельний контроль.	2D

Запальні загострення можуть бути серйозними, особливо у хворих на цироз печінки, і можуть виникнути внаслідок розвитку резистентності вірусів та вірусемії ВГВ, якщо припинити прийом ефективних проти ВГВ лікарських засобів. У рандомізованому контрольованому дослідженні, в якому порівнювали застосування ламівудину та плацебо для зменшення вертикальної передачі ВГВ у випадках жінок з моноінфекцією ВГВ, спостерігалось негайне підвищення рівня ДНК ВГВ після припинення прийому ламівудину після пологів [26]. Подібним чином повідомлялося про загострення гепатиту серед пацієнтів з ко-інфекцією ВГВ та ВІЛ після припинення прийому ламівудину, емтрицитабіну та тенофовіру. У швейцарській когорті спостережень за ВІЛ, підвищення рівня печінкових ферментів відбулося у 29% пацієнтів, які припинили прийом ламівудину, у 5% це відбулось у серйозній формі, та троє пацієнтів звернулись за допомогою через фульмінантний гепатит [27]; медіана часу після припинення лікування становив 6 тижнів.

Вагітність викликає стан відносного пригнічення імунітету. Післяпологові загострення запалення печінки описані для ВГВ, ВГС та аутоімунного гепатиту. Хоча завершення вагітності рідко призводить до фульмінантного гепатиту, у післяпологовий період необхідний ретельний моніторинг щодо загострень. Позитивний результат аналізу на HBeAg є загальним предиктором загострень, більшість з яких протікають безсимптомно та проходять протягом 12 місяців [28].

Активна протівірусна терапія ВГВ не захищає від розвитку післяпологового загострення та не призводить до сероконверсії антитіл проти HBe серед HBeAg- позитивних жінок [29].

7.1.12	За відсутності акушерських ускладнень можна рекомендувати нормальні вагінальні пологи, якщо жінка досягла повної супресії вірусного навантаження ВІЛ на кАРТ, незалежно від рівня вірусного навантаження ВГВ.	1C
7.1.13	Імунізація новонароджених проти ВГВ із застосуванням імуноглобуліну проти гепатиту В (HBIG) або без такого, повинна розпочатися протягом 24 годин після пологів. Далі слід дотримуватися національного календаря щеплень проти ВГВ для дітей.	1A

Не існує даних на підтвердження будь-якої користі від КРДП у жінок з ко-інфекцією ВГВ та ВІЛ щодо профілактики передачі ВГВ, жодного надійного рандомізованого контрольованого дослідження не проводилось серед жінок з моноінфекцією ВГВ. У мета-аналізі випадків жінок з моноінфекцією ВГВ (чотири рандомізованих дослідження з Китаю, що включали 789 осіб), де використовувались рутинна вакцинація проти ВГВ новонароджених та застосування імуноглобуліну проти вірусу гепатиту В (HBIG), було переконливо доведено те, що КРДП порівняно з вагінальними пологами може ефективно зменшити рівень вертикальної передачі ВГВ (відносний ризик (VR, RR) 0,41; 95% ДІ 0,28–0,60) [30]. Однак методологічні проблеми,

включаючи відсутність інформації про процедуру рандомізації, відсутність маскуванню факторів розподілу та відсутність засліплення у дослідженнях, роблять роль КРДП невизначеною щодо запобігання вертикальній передачі ВГВ. Більш недавній мета-аналіз із охопленням 10 прийнятних досліджень, підтвердив, що додаткових переваг до відповідної вакцинації та використання імуноглобуліну НВІГ від КРДП може не бути [31].

Інший мета-аналіз припустив, що пероральна протівірусна терапія під час вагітності, включаючи ламівудин, телбівудин та тенофовір, може зменшувати рівень вертикальної передачі ВГВ [32].

Хоча рівні ДНК ВГВ підвищуються в результаті ВІЛ-інфекції, ефективність пероральних нуклеоз(т)идних інгібіторів щодо зменшення рівня вертикальної передачі при моноінфекції ВГВ, ефективність тенофовіру DF в комбінації з ламівудином або емтрицитабіном, як частини КАРТ у зменшенні рівня ВГВ ДНК у випадках невагітних осіб з ко-інфекцією ВГВ та ВІЛ, а також використання тенофовіру DF разом з ламівудином або емтрицитабіном в якості стандартної практики для ко-інфікованих пацієнтів у сукупності дають додаткові підстави проти рекомендації КРДП з метою профілактики передачі ВГВ у випадку вагітних із ко-інфекцією ВГВ та ВІЛ.

Імунопрофілактика вакциною проти ВГВ із застосуванням або без імуноглобуліну НВІГ, що вводиться новонародженому, показала в межах окремого мета-аналізу рандомізованих контрольованих досліджень значне зменшення вертикальної передачі від жінок, які мають моноінфекцію ВГВ.

Імуноглобулін НВІГ слід вводити новонародженому, якщо:

- Рівень вірусного навантаження ДНК ВГВ у матері $>10^6$ МО/мл
- та/або жінка має позитивний результат дослідження на НВeAg
- або жінка має негативний результат дослідження на антитіла до НВe
- або статус жінки щодо дослідження на антитіла до НВe невідомий [33].

У разі відсутності неонатальної імунізації вакциною проти ВГВ із застосуванням або без застосування імуноглобуліну НВІГ, частота вертикальної передачі від вагітної жінки з ВГВ становить 70–90%, якщо жінка є позитивною при дослідженні і на НВsAg, і на НВeAg, та 10–40%, якщо вона є НВsAg-позитивною, але при цьому НВeAg-негативна. При одночасному введенні вакцини (ефективність вакцини порівняно з плацебо, ВР: 0,28; 95% ДІ 0,2–0,4) та імуноглобуліну НВІГ (ефективність застосування вакцини спільно з імуноглобуліном НВІГ проти окремо вакцини, ВР: 0,54; 95% ДІ 0,41–0,73); рівень передачі ВГВ може бути зменшено в діапазоні від 0% до 14%. Засвідчено, що найважливішим фактором, що визначає неефективність/невдачу імунопрофілактики, є рівень вірусного навантаження ДНК ВГВ у плазмі крові матері.

Профілактична невдача застосування вакцини та імуноглобуліну НВІГ при народженні у приблизно 9% новонароджених, незважаючи на належну імунопрофілактику після пологів, відбувається головним чином через внутрішньоутробну інфекцію ВГВ [34].

Найбільш вагомими докази профілактики вертикальної трансмісії ВГВ слугують на користь застосування дитині при народженні вакцинації та імуноглобуліну НВІГ у випадку новонароджених, чий матері є НВeAg-позитивні та мають високий рівень віремії ВГВ.

Рандомізоване контрольоване дослідження застосування тенофовіру DF серед моноінфікованих ВГВ вагітних жінок (на додаток до вакцини та імуноглобуліну НВІГ для новонароджених), показало значне зменшення вертикальної передачі у групі тенофовіру DF [35]. Усі матері, випадково віднесені до групи тенофовіру, отримували терапію тенофовіром DF з 32 тижня вагітності та далі. Лише матері з рівнем вірусного навантаження ДНК ВГВ $> 200\ 000$ МО/л продемонстрували вертикальну передачу вірусу.

Отже, висновок полягає в тому, що хоча вакцинація плюс введення імуноглобуліну НВІГ дитині при народженні залишається наріжним каменем для профілактики вертикальної передачі ВГВ, додатково тенофовір DF з або без ламівудину є корисним для матерів з дуже високими рівнями вірусного навантаження ДНК ВГВ, а зменшення рівня вірусного навантаження ДНК ВГВ до <200 000 МО/л у жінки на час пологів приносить додаткову користь.

Тому кАРТ з тенофовіром в комбінуванні з ламівудином або емтрицитабіном для вагітних жінок разом із негайною імунопрофілактикою новонароджених в першу добу після пологів є ідеальним підходом для запобігання вертикальній передачі ВГВ.

7.2. Вірусний гепатит С (Інфекція ВГС)

Рекомендованою практикою є те, що ведення усіх випадків вагітних жінок з ко-інфекцією ВГС (позитивні на РНК ВГС) та ВІЛ слід здійснювати спільно з клінічним фахівцем, який має досвід лікування таких ко-інфекцій; а пацієнтки з розвиненим цирозом печінки повинні отримувати лікування у закладі охорони здоров'я високоспеціалізованої медичної допомоги третинного рівня під наглядом гепатолога.

Аntenатальна поширеність моноінфекції ВГС коливається від менш ніж 1% до приблизно 2,5%, збільшуючись до 3–50% при ко-інфекції, причому широкий діапазон відображає частку жінок досліджуваних когорт, які вживають наркотики ін'єкційним шляхом, або походять із районів з високим рівнем поширеності ВГС [36,37]. Кілька мета-аналізів та систематичних оглядів показали, що загальний рівень вертикальної передачі ВГС становить приблизно 5% (діапазон 2–10%), якщо жінка має моноінфекцію ВГС.

Ко-інфекція ВГС та ВІЛ асоціюється зі значним збільшенням передачі ВГС (СШ – до 2,82) порівняно з моноінфекцією ВГС [38,39]. І навпаки, вищий ризик передачі ВГС, здається, покращується/зменшується у матерів з ко-інфекцією, які досягли супресії ВІЛ за допомогою АРТ [40,41]. Інфікування ВГС більш імовірно у новонароджених, які інфікуються ВІЛ вертикально; а вертикальна передача ВІЛ відбувається частіше від жінок з ко-інфекцією ВГС та ВІЛ, ніж від тих, хто інфікований лише ВІЛ (СШ – 1.82) із помірною асоціацією з вірусним навантаженням ВГС [42].

Численні дослідження показали, що вірусне навантаження ВГС корелює з ризиком вертикальної передачі ВГС, та, ймовірно, існує лінійна залежність між вірусним навантаженням та передачею, як і щодо ВІЛ [43-45]. Інвазивні акушерські процедури, внутрішній моніторинг плода, тривалий час від розриву навколоплідних оболонок та жіноча стать дитини також були пов'язані з передачею, але грудне вигодовування та КР не становлять додаткового ризику для жінок, які мають лише ВГС [40,41]. Дійсно, деякі дослідження показали нижчий ризик передачі ВГС дітям, народженим методом КР [46,47]. Однак мета-аналіз випадків жінок моноінфікованих ВГС прийшов до висновку, що не спостерігається впливу способу розродження на ризик вертикальної передачі [48]. Ефективна кАРТ суттєво знижує рівень передачі ВГС, можливо, за рахунок зниження вірусемії ВГС [40,49]. Дефіцит імунної регуляції під час вагітності може також сприяти передачі ВГС через моноцити периферичної крові [50]. Не виявлено кореляції між генотипом ВГС або поліморфізмом інтерлейкіну-28 та передачею [45,51,52]. Можливо, трапляються як внутрішньоутробна, так і інтранатальна передача інфекції, але відносний внесок кожної з них невизначений. Однак приблизно одна третина з інфікованих новонароджених має вірусемію ВГС при народженні, що свідчить про інфікування внутрішньоутробно [53].

7.2.1	При діагностиці нової інфекції ВГС, рекомендовано підтвердження вірусемії кількісним дослідженням РНК та дослідженням генотипу ВГС, та тести для оцінки запалення/фіброзу печінки й функціональні печінкові проби (ФПП), а також діагностика супутніх захворювань печінки.	1С
-------	--	----

7.2.2	ФПП слід повторювати через 2 та 4 тижні після початку АРТ для виявлення ознак гепатотоксичності або СВІС, а далі регулярно контролювати їх протягом вагітності та після пологів.	1С
-------	--	----

Коментар робочої групи до п.7.2.1: Відповідно до нормативної бази і клінічної практики в Україні підтвердження вірусемії ВГС проводиться не тільки кількісним, але й якісним методом виявлення РНК ВГС.

У зв'язку з розширенням доступу до пангенотипних режимів лікування інфекції ВГС, генотипування вірусу проводиться у разі необхідності.

У випадку вагітної жінки, яка живе з ВІЛ, та в якій вперше діагностовано ВГС-інфекцію, на додаток до направлення до місцевого призначеного спеціаліста, рекомендуються початкові дослідження, що визначають наявність вірусу, у разі необхідності генотип вірусу, ступінь запалення та синтетичну функцію печінки (АЛТ, АСТ, альбумін крові та МНС), слід провести оцінку фіброзу та виключення додаткових причин захворювань печінки (наприклад, гемохроматоз та аутоімунний гепатит). Крім того, пацієнти повинні пройти обстеження на:

- Необхідність імунізації проти ВГА (антитіла IgG до ВГА);
- Необхідність імунізації проти ВГВ (анти-НВs);
- Наявність ко-інфекції ВГВ (НВsAg).

Біопсія печінки та еластометрія печінки (FibroScan) відносно протипоказані під час вагітності [7], тому у випадках підозри на прогресуючі захворювання печінки слід проводити клінічну оцінку, використання маркерів фіброзу на основі аналізів крові (наприклад, індекси APRI або FIB-4) та ультразвукове сканування печінки та селезінки. У випадках, якщо виявляється цироз, важливо підтримувати тісний зв'язок з гепатологом через суттєве збільшення рівня ускладнень [8]. Однак за відсутності декомпенсованого захворювання більшість жінок із цирозом не мають акушерських ускладнень, пов'язаних із інфекцією ВГС.

Через ризик гепатотоксичності кАРТ та ризик загострення гепатиту внаслідок запального синдрому відновлення імунної системи (СВІС), важливо повторити ФПП через 2 та 4 тижні після початку кАРТ. Під час вагітності результати ФПП слід регулярно відстежувати під час кожного відвідування жінкою антенатальної клініки, в якості маркера потенційних акушерських ускладнень (синдром HELLP, преєклампсія, загострення жирової дистрофії печінки, тощо), особливо в останньому триместрі вагітності. Гостра інфекція ВГС рідко зустрічається під час вагітності, але визначення РНК ВГС – початковий тест, який свідчить про наявність ВГС, слід проводити у випадках, коли спостерігається раптове незрозуміле збільшення рівня трансаміназ та/або наявний анамнез контакту з інфекцією. У випадку підтвердження гострої інфекції ВГС, слід проводити моніторинг вірусного навантаження РНК ВГС протягом вагітності. Залучення лікаря, який має досвід лікування гепатиту, важливо як для первинного спостереження вагітної жінки, так і після пологів, коли приймаються відповідні рішення щодо лікування.

При хронічній інфекції ВГС навряд чи відбудуться суттєві зміни вірусного навантаження РНК ВГС під час вагітності. Однак пренатальне вірусне навантаження ВГС надасть деяку інформацію щодо ризику передачі, та, можливо, варто повторити його безпосередньо перед пологами. Під час вагітності лікування інфекції ВГС не рекомендується. Якщо вагітність настала під час лікування ВГС протівірусними препаратами прямої дії (ППД), то лікування ВГС слід негайно припинити. Наслідки впливу протівірусних препаратів прямої дії у випадку вагітних жінок в основному невідомі [54].

Рибавірин є тератогенним (див. нижче) і ризик тератогенності може зберігатися протягом тижнів після припинення його прийому. Крім того, рибавірин здатний проникати в

сперматозоїди з додатковим ризиком мутагенезу. FDA присвоїло рибавіріну категорію X і не рекомендує застосовувати його під час вагітності. Значні тератогенні та/або ембріоцидні ефекти були продемонстровані у всіх видів тварин, які зазнали дії рибавіріну. У «Реєстрі рибавіріну» 6,1% жінок, які отримували рибавірін у певний момент вагітності, мали потомство з вродженими вадами розвитку [55]. З огляду на дані, отримані на тваринах, жінкам із ко-інфекцією слід припинити терапію ВГС, як тільки підтвердиться вагітність. Необхідно бути надзвичайно обережним, щоб уникнути вагітності під час терапії ВГС та протягом 6 місяців після завершення терапії у жінок, і уникати зачаття від партнерів чоловічої статі, які отримують терапію рибавірином та протягом 6 місяців після завершення терапії. Потрібно використовувати щонайменше дві надійні форми ефективної контрацепції. Якщо вагітність настала під час впливу рибавіріну, слід відповідним чином повідомляти про результати вагітності до Реєстрів випадку прийому рибавіріну під час вагітності (ел. пошта: pregnancyregistries@incresearch.com).

Дані щодо можливої тератогенності терапії ВГС без інтерферону, під час лікування на основі препаратів прямої дії без рибавіріну є обмеженими. Ліцензовані на сьогодні схеми терапії препаратами прямої дії: софосбувір, софосбувір/ледіпасвір із фіксованою дозою (FDC), даклтасвір, дасабувір, гразопревір/елбасвір із фіксованою дозою (FDC) та софосбувір/велпатасвір із фіксованою дозою (FDC) не показали тератогенності у дослідженнях на дрібних тваринах, але вказані лікарські засоби мають варіабельну здатність проникати через плаценту та у грудне молоко [56-58].

Схеми паритапревір/рибавірін/омбітасвір із фіксованою дозою (FDC) та даклтасвір показали ризик вад розвитку у дрібних тварин при використанні наднормальної дози [59,60].

Для терапії варто розглядатися лише пацієнтів з вірусемією ВГС. Сучасним стандартом допомоги при терапії ВГС є терапія без інтерферону на основі препаратів прямої дії з рибавірином або без нього [61]. Не існує остаточних досліджень щодо безпеки будь-яких варіантів протівірусної терапії ВГС під час вагітності.

Визнано, що невелика кількість осіб, які мають ко-інфекцію ВГС та ВІЛ, в яких не визначаються антитіла до ВГС але наявна вірусемія ВГС. Якщо є ознаки запалення або фіброзу печінки, глибокої імунної недостатності або наявні фактори ризику інфікування, слід провести аналіз вірусного навантаження ВГС.

7.2.3	Жінкам, які мають ко-інфекцію ВГС та ВІЛ, слід призначати режими лікування ВГС протівірусними препаратами прямої дії, що не містять/не потребують рибавіріну. Всі жінки, в яких виявлена вагітність під час лікування гепатиту С, повинні негайно припинити терапію ВГС.	1B
7.2.4	Жінки дітородного віку з ко-інфекцією ВГС та ВІЛ, які бажають завагітніти, повинні мати пріоритет в доступі до лікування ВГС препаратами прямої дії.	2D

Беручи до уваги проблеми з лікуванням під час вагітності та післяпологового періоду, група авторів вважає, що інфікованим ВГС жінкам дітородного віку, які бажають завагітніти, слід надавати пріоритет для терапії проти ВГС на основі препаратів прямої дії, незалежно від стадії фіброзу, і слід запобігати вагітності до закінчення лікування. Слід запобігати вагітності під час лікування та протягом 6 місяців після завершення терапії, з використанням щонайменше двох надійних методів ефективної контрацепції, якщо застосовується рибавірін в схемі лікування ВГС, як зазначено вище. Див. Розділ 9 для настанов щодо подальшого обстеження новонароджених.

7.2.5	Вакцинація проти ВГВ рекомендується всім жінкам з ко-інфекцією ВГС та ВІЛ після першого триместру, якщо вони ще не імунізовані.	1C
-------	---	----

Для імунізації проти ВГВ використовується інактивована вакцина. Наявні обмежені дані щодо проведення вакцинації проти гепатиту В під час вагітності, та відсутні дані щодо вагітних, які живуть з ВІЛ. Більше того, жодне рандомізоване дослідження не проводилось для визначення оптимального режиму дозування для застосування вакцини проти ВГВ під час вагітності [62]. Тим не менше, кілька рекомендацій вказують на те, що вагітність не є протипоказанням для імунізації проти ВГВ, у тому числі у вагітних з ко-інфекцією ВГС та ВІЛ [25].

У відкритих дослідженнях єдиної групи у ВІЛ-негативних осіб показники сероконверсії для ВГВ нічим не відрізняються у вагітних та невагітних жінок, і не повідомлялося про ризики розвитку плоду. У проспективному клінічному дослідженні вагітних жінок вакцинація проти ВГВ за прискореним графіком 0, 1 та 4 місяці виявилася ефективною, добре переносилася, та мала перевагу потенційного завершення імунізації до пологів [63]. Пацієнти з вищою кількістю клітин CD4 та які отримують кАРТ, як правило, демонструють кращу відповідь на вакцинацію. Незалежно від кількості клітин CD4, рівень анти-НВs слід вимірювати через 6-8 тижнів після завершення вакцинації. У систематичному огляді та мета-аналізі п'яти досліджень схема вакцинації проти ВГВ із підвищеними дозами показала кращу відповідь щодо рівня антитіл проти відповіді на вакцинацію стандартними дозами (СШ 1,96; 95% ДІ 1,47–2,61), при цьому окремі рандомізовані дані досліджень демонстрували покращену серологічну відповідь на режим з чотирьох доз [64].

7.2.6	Усім неімунізованим жінкам із ко-інфекцією ВГС та ВІЛ, рекомендується вакцинація проти ВГА після першого триместру вагітності за плановим календарем (0 і 6 місяців);	1A
	За винятком випадків, коли кількість клітин CD4 не перевищує 300 клітин/мм ³ , у цих випадках може бути призначена додаткова доза (0, 1 та 6 місяців).	1D

Для імунізації проти ВГА також використовується інактивована вакцина, та дані про щеплення проти ВГА за даних обставин також обмежені. Особи, які живуть з ВІЛ та мають показник кількості клітин CD4 <300 клітин/мм³, повинні отримувати три дози замість стандартних двох доз вакцини проти ВГА протягом 6–12 місяців [25].

7.2.7	За відсутності акушерських ускладнень можна рекомендувати нормальне вагінальне розродження, якщо жінка отримує ефективну кАРТ для лікування ВІЛ, незалежно від вірусного навантаження ВГС.	2C
-------	--	----

Оскільки протівірусна терапія ВГС протипоказана вагітним жінкам через можливу тератогенність, спосіб розродження залишається єдиним можливим фактором ризику, що піддається втручанням. Жодних рандомізованих досліджень КР у порівнянні зі звичайними вагінальними пологамі для запобігання вертикальній передачі ВГС не проводилось. У випадку моноінфекції ВГС, два мета-аналізи не продемонстрували значного зменшення рівня вертикальної передачі ВГС серед жінок, які перенесли КР, порівняно з жінками, які народили вагінально (СШ 1.10–1.19) [48]. У першій когорті Європейської мережі педіатричного гепатиту (ЕРНН) аналіз підгрупи жінок з ко-інфекцією ВГС та ВІЛ (n = 503; 35,4%) продемонстрував знижений ризик вертикальної передачі ВГС при КР (СШ 0,43; 95% ДІ 0,23–0,80) [65]. Однак у пізнішому аналізі також за даними ЕРНН (n = 208; 15,0%) такого взаємозв'язку не було виявлено (СШ 0,76; 95% ДІ 0,23–2,53) [40]. У цьому пізнішому аналізі частота вертикальної передачі ВГС була менша (8,7% проти 13,9%), та більше жінок, ймовірно, отримували кАРТ (41%), що було пов'язано зі значним зменшенням вірусного навантаження ВГС порівняно з тими, хто отримували АРВ монотерапію з метою профілактики вертикальної передачі ВІЛ або не отримували АРТ (СШ 0,26; 95% ДІ 0,07–1,01). У цій групі також спостерігалася тенденція до зниження вірусного навантаження ВГС, що може частково пояснити результати. Крім того, у невеликій французькій когорті жінок із ко-інфекцією ВГС та ВІЛ (29% на кАРТ), частота

вертикальної передачі не суттєво відрізнялася між дітьми, народженими вагінальним методом, або КР [66]. Нещодавній систематичний огляд дійшов висновку, що жодне втручання з точки зору методу розродження, акушерського втручання або уникнення грудного вигодовування не зменшує ризик передачі ВГС [67]. Слід призначати кАРТ всім вагітним жінкам з ко-інфекцією ВГС та ВІЛ, незалежно від кількості клітин CD4 або рівня вірусного навантаження ВІЛ з огляду на дані про збільшення рівня вертикальної передачі ВІЛ у групі вагітних жінок з ко-інфекцією ВГС.

7.2.8	кАРТ слід продовжувати після пологів у всіх жінок із ко-інфекцією ВГС та ВІЛ, незалежно від вірусемії ВГС, стадії фіброзу або кількості клітин CD4.	1A
-------	---	----

Рекомендації щодо отримання безперервної АРТ протягом усього життя відповідають чинним настановам ВНІВА [68] та Розділу 6 цих настанов. Крім того, ефективне пригнічення ВІЛ покращує морфологічний стан печінки навіть за відсутності ефективного лікування ВГС [69,70].

7.3. Посилання

- Barth RE, Huijgen Q, Taljaard J, Hoepelman AI. Hepatitis B/C and HIV in sub-Saharan Africa: an association between highly prevalent infectious diseases. A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2010; 14: e1024–1031.
- Kellerman SE, Hanson DL, McNaghten AD, Fleming PL. Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Infect Dis* 2003; 188: 571–577.
- Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S *et al.* Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS* 2005; 19: 593–601.
- Rouet F, Chaix ML, Inwoley A *et al.* HBV and HCV prevalence and viraemia in HIV-positive and HIV-negative pregnant women in Abidjan, Cote d'Ivoire: the ANRS 1236 study. *J Med Virol* 2004; 74: 34–40.
- Euler GL, Wooten KG, Baughman AL, Williams WW. Hepatitis B surface antigen prevalence among pregnant women in urban areas: implications for testing, reporting, and preventing perinatal transmission. *Pediatrics* 2003; 111: 1192–1197.
- Lacombe K, Bottero J, Lemoine M *et al.* HIV/hepatitis B virus co-infection: current challenges and new strategies. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 10–17.
- Echosens. *FibroScan touch 502*. Available at: <http://www.echosens.us/fibroscan-502> (accessed October 2018).
- Tiribelli C, Rigato I. Liver cirrhosis and pregnancy. *Ann Hepatol* 2006; 5: 201.
- Shilaih M, Marzel A, Scherrer AU *et al.* Dually active HIV/HBV antiretrovirals as protection against incident hepatitis B infections: potential for prophylaxis. *J Infect Dis* 2016; 214: 599–606.
- Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. *The Antiretroviral Pregnancy Registry Interim Report. 1 January 1989 through 31 July 2017. (Issued: December 2017)*. Wilmington, NC, USA: Registry Coordinating Center; 2017. Available at: www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf (accessed October 2018).
- Gibb DM, Kizito H, Russell EC *et al.* Pregnancy and infant outcomes among HIV-infected women taking long-term ART with and without tenofovir in the DART trial. *PLoS Med* 2012; 9: e1001217.
- eMC. *SmPC Vemlidy 25 mg film coated tablets (tenofovir alafenamide fumarate)*. Available at: www.medicines.org.uk/emc/medicine/32756 (accessed October 2018).
- Chinula L, Brummel SS, Ziemba L *et al.* Safety and efficacy of DTG vs EFV and TDF vs TAF in pregnancy: IMPAACT 2010 trial. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 2020. Boston, MA, USA. Abstract 130.
- Brook G, Main J, Nelson M *et al.* British HIV Association guidelines for the management

- of coinfection with HIV-1 and hepatitis B or C virus 2010. *HIV Med* 2010; 11: 1–30.
15. Wilkins E, Nelson M, Agarwal K *et al.* British HIV Association guidelines for the management of hepatitis viruses in adults infected with HIV 2013. *HIV Med* 2013; 14 Suppl 4: 1–71.
 16. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P *et al.* Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2010; 304: 321–333.
 17. Schmutz G, Nelson M, Lutz T *et al.* Combination of tenofovir and lamivudine versus tenofovir after lamivudine failure for therapy of hepatitis B in HIV-coinfection. *AIDS* 2006; 20: 1951–1954.
 18. Chan HL, Fung S, Seto WK *et al.* Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 185–195.
 19. Brunetto M, Lim YS, Gane E *et al.* A phase 3 study comparing tenofovir alafenamide to tenofovir disoproxil fumarate in patients with HBeAg-negative, chronic hepatitis B: efficacy and safety results at week 96. *J Hepatol* 2017; 66: S25–S26.
 20. Matthews G. The management of HIV and hepatitis B coinfection. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20: 16–21.
 21. Dore GJ, Cooper DA, Pozniak AL *et al.* Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral therapy-naïve and -experienced patients coinfecting with HIV-1 and hepatitis B virus. *J Infect Dis* 2004; 189: 1185–1192.
 22. Avihingsanon A, Lewin SR, Kerr S *et al.* Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine compared with emtricitabine alone in antiretroviral-naïve HIV-HBV coinfection in Thailand. *Antivir Ther* 2010; 15: 917–922.
 23. Matthews GV, Avihingsanon A, Lewin SR *et al.* A randomized trial of combination hepatitis B therapy in HIV/HBV coinfecting antiretroviral naïve individuals in Thailand. *Hepatology* 2008; 48: 1062–1069.
 24. McGovern BH, Ditelberg JS, Taylor LE *et al.* Hepatic steatosis is associated with fibrosis, nucleoside analogue use, and hepatitis C virus genotype 3 infection in HIV-seropositive patients. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 365–372.
 25. Geretti AM, Brook G, Cameron C *et al.* British HIV Association guidelines on the use of vaccines in HIV-positive adults 2015. *HIV Med* 2016; 17: s2–s81.
 26. Xu WM, Cui YT, Wang L *et al.* Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 2009; 16: 94–103.
 27. Bellini C, Keiser O, Chave JP *et al.* Liver enzyme elevation after lamivudine withdrawal in HIV-hepatitis B virus co-infected patients: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2009; 10: 12–18.
 28. Giles M, Visvanathan K, Lewin S *et al.* Clinical and virological predictors of hepatic flares in pregnant women with chronic hepatitis B. *Gut* 2015; 64: 1810–1815.
 29. Nguyen V, Tan PK, Greenup AJ *et al.* Anti-viral therapy for prevention of perinatal HBV transmission: extending therapy beyond birth does not protect against post-partum flare. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1225–1234.
 30. Yang J, Zeng XM, Men YL, Zhao LS. Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus--a systematic review. *Virol J* 2008; 5: 100.
 31. Chang MS, Gavini S, Andrade PC, McNabb-Baltar J. Caesarean section to prevent transmission of hepatitis B: a meta-analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 439–444.
 32. Brown RS, Jr., McMahon BJ, Lok AS *et al.* Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016; 63: 319–333.
 33. Public Health England. *Hepatitis B: the green book, chapter 18*. 2017. Available at:

- www.gov.uk/government/publications/hepatitis-b-the-green-book-chapter-18 (accessed October 2018).
34. Wiseman E, Fraser MA, Holden S *et al.* Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Aust* 2009; 190: 489–492.
 35. Pan CQ, Duan Z, Dai E *et al.* Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. *N Engl J Med* 2016; 374: 2324–2334.
 36. Landes M, Newell ML, Barlow P *et al.* Hepatitis B or hepatitis C coinfection in HIV-infected pregnant women in Europe. *HIV Med* 2008; 9: 526–534.
 37. Thomas SL, Newell ML, Peckham CS *et al.* A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission: risks of transmission to infants born to mothers with and without HCV viraemia or human immunodeficiency virus infection. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 108–117.
 38. Pappalardo BL. Influence of maternal human immunodeficiency virus (HIV) co-infection on vertical transmission of hepatitis C virus (HCV): a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2003; 32: 727–734.
 39. Polis CB, Shah SN, Johnson KE, Gupta A. Impact of maternal HIV coinfection on the vertical transmission of hepatitis C virus: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1123–1131.
 40. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. A significant sex – but not elective cesarean section – effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2005; 192: 1872–1879.
 41. Mast EE, Hwang LY, Seto DS *et al.* Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis* 2005; 192: 1880–1889.
 42. Hershow RC, Riester KA, Lew J *et al.* Increased vertical transmission of human immunodeficiency virus from hepatitis C virus-coinfected mothers. Women and Infants Transmission Study. *J Infect Dis* 1997; 176: 414–420.
 43. Garcia-Tejedor A, Maiques-Montesinos V, Diago-Almela VJ *et al.* Risk factors for vertical transmission of hepatitis C virus: a single center experience with 710 HCV-infected mothers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 194: 173–177.
 44. Ngo-Giang-Huong N, Jourdain G, Sirirungsi W *et al.* Human immunodeficiency virus-hepatitis C virus co-infection in pregnant women and perinatal transmission to infants in Thailand. *Int J Infect Dis* 2010; 14: e602–607.
 45. Zanetti AR, Tanzi E, Romano L *et al.* A prospective study on mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Intervirology* 1998; 41: 208–212.
 46. Spencer JD, Latt N, Beeby PJ *et al.* Transmission of hepatitis C virus to infants of human immunodeficiency virus-negative intravenous drug-using mothers: rate of infection and assessment of risk factors for transmission. *J Viral Hepat* 1997; 4: 395–409.
 47. Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT *et al.* Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 2000; 356: 904–907.
 48. Ghamar Chehreh ME, Tabatabaei SV, Khazanehdari S, Alavian SM. Effect of cesarean section on the risk of perinatal transmission of hepatitis C virus from HCV-RNA+/HIV-mothers: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 255–260.
 49. England K, Thorne C, Newell ML. Vertically acquired paediatric coinfection with HIV and hepatitis C virus. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 83–90.
 50. Indolfi G, Azzari C, Resti M. Hepatitis: immunoregulation in pregnancy and perinatal transmission of HCV. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 6–7.
 51. Mok J, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML. When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F156–160.
 52. Ruiz-Extremera A, Munoz-Gamez JA, Salmeron-Ruiz MA *et al.* Genetic variation in interleukin 28B with respect to vertical transmission of hepatitis C virus and spontaneous clearance in HCV-infected children. *Hepatology* 2011; 53: 1830–1838.
 53. Resti M, Azzari C, Mannelli F *et al.* Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. Tuscany Study Group on Hepatitis C Virus Infection. *BMJ* 1998; 317:

- 437–441.
54. Spera AM, Eldin TK, Tosone G, Orlando R. Antiviral therapy for hepatitis C: has anything changed for pregnant/lactating women? *World J Hepatol* 2016; 8: 557–565.
 55. Roberts SS, Miller RK, Jones JK *et al.* The Ribavirin Pregnancy Registry: Findings after 5 years of enrollment, 2003–2009. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010; 88: 551–559.
 56. eMC. *SmPC Sovaldi 400 mg film coated tablets (sofosbuvir)*. Available at: www.medicines.org.uk/emc/product/5247 (accessed October 2018).
 57. eMC. *SmPC Harvoni 90 mg/400 mg film-coated tablets (sofosbuvir/ledipasvir)*. Available at: www.medicines.org.uk/emc/product/3461/smpc (accessed October 2018).
 58. eMC. *SmPC Exviera 250 mg film-coated tablets (dasabuvir sodium monohydrate)*. Available at: www.medicines.org.uk/emc/product/3645 (accessed October 2018).
 59. eMC. *SmPC Zepatier 50 mg/100 mg film coated tablets (elbasvir/grazoprevir)*. Available at: www.medicines.org.uk/emc/medicine/32584 (accessed October 2018).
 60. eMC. *SmPC Epclusa 400 mg/100 mg film coated tablets (sofosbuvir/velpatasvir)*. Available at: www.medicines.org.uk/emc/product/7294 (accessed October 2018).
 61. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017; 66: 153–194.
 62. Sangkomkarn US, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Hepatitis B vaccination during pregnancy for preventing infant infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD007879.
 63. Sheffield JS, Hickman A, Tang J *et al.* Efficacy of an accelerated hepatitis B vaccination program during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 1130–1135.
 64. Ni JD, Xiong YZ, Wang XJ, Xiu LC. Does increased hepatitis B vaccination dose lead to a better immune response in HIV-infected patients than standard dose vaccination: a meta-analysis? *Int J STD AIDS* 2013; 24: 117–122.
 65. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 371–377.
 66. Marine-Barjoan E, Berrebi A, Giordanengo V *et al.* HCV/HIV co-infection, HCV viral load and mode of delivery: risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis C virus? *AIDS* 2007; 21: 1811–1815.
 67. Cottrell EB, Chou R, Wasson N *et al.* Reducing risk for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013; 158: 109–113.
 68. British HIV Association. *BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1 positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update)*. 2016. Available at: www.bhiva.org/HIV-1-treatment-guidelines (accessed October 2018).
 69. Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G *et al.* Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003; 362: 1708–1713.
 70. Tural C, Fuster D, Tor J *et al.* Time on antiretroviral therapy is a protective factor for liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus (HCV) co-infected patients. *J Viral Hepat* 2003; 10: 118–125.

7.4 Вагітні, які вживають психоактивні речовини під час вагітності

National Guidelines for Medication-Assisted Treatment of Opioid Dependence, Commonwealth Department of Health, 2014 [38]

Рекомендації у цій Настанові оцінюються наступним чином:

- * Від однієї до чотирьох зірочок залежно від переконливості доказів, які підтверджують дану рекомендацію

Крім того, використовуються такі позначки:

- | **К** | докази, засновані на консенсусі щодо клінічного досвіду
- | **С** | стандарт догляду, який має бути запроваджено в рутинній клінічній практиці
- | **Н** | нормативне правило

На глобальному рівні саме вживання опіоїдів є основною причиною смертності, пов'язаної із вживанням різних заборонених наркотиків. Зазвичай щорічна смертність серед споживачів опіоїдів оцінюється на рівні 1% (*Darke, Mills, Ross, & Teesson, 2011*). Найбільш поширеними причинами смертності є передозування, захворювання (як правило, СНІД), самогубства та травми. У країнах з високим рівнем розповсюдження ВІЛ-інфекції серед споживачів ін'єкційних наркотиків основним фактором смертності є СНІД, а в країнах з низькими показниками поширення ВІЛ на першому місці передозування, самогубства та травми (*Darke, et al., 2011*).

Лікування ВІЛ-інфекції, гепатиту С та хронічного гепатиту В ефективно проходить у пацієнтів, які мають залежність від опіоїдів в анамнезі та нині проходять опіоїдну замісну терапію, а також серед інших категорій пацієнтів. У пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, гепатитом С або В у більш тяжкій формі, які мають залежність від опіоїдів, рекомендовано проводити замісну терапію спільно з антиретровірусною. Це сприяє кращому дотриманню курсу лікування [****] та поліпшує наслідки для обох станів.

Необхідно здійснювати моніторинг з приводу взаємодії між антиретровірусними препаратами та метадоном і меншою мірою бупренорфіном. За результатами моніторингу може виникнути потреба корегування схем терапії.

Коментар робочої групи: *Однією з цілей протидії епідемії ВІЛ-інфекції є продовження в Україні стратегії в напрямку цілі «нуль», зокрема усунення вертикальної передачі ВІЛ. Це можливо шляхом забезпечення сталості системи надання якісних і доступних послуг з профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, насамперед серед груп підвищеного ризику щодо інфікування ВІЛ, зокрема наркозалежних жінок репродуктивного віку та вагітних.*

Дані досліджень та аналізу сучасного стану профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини (ППМД) свідчать про те, що майже половина ВІЛ-інфікованих наркозалежних вагітних не отримують інтегрованих профілактичних медичних та соціальних послуг, звертаючись до медичних закладів з приводу вагітності вже в пологах. Саме у цій групі вагітних рівень передачі ВІЛ новонародженим значно вище національного і сягає 4,2% у порівнянні з національним 3,3% у 2019 році.

Вагітність

Вагітним жінкам, які мають залежність від опіоїдів, як правило, призначають опіоїдну замісну терапію з огляду на ризик дородових ускладнень, які можуть бути пов'язані з детоксикацією, а також високий рівень рецидивів (повернення до вживання героїну або інших опіоїдів) у разі призначення інших видів лікування.

Найбільш оптимальним підходом до лікування залежності від опіоїдів у вагітних жінок є початок або продовження замісної терапії. Опіоїдна замісна терапія метадоном або бупренорфіном пов'язана з поліпшенням материнських і неонатальних наслідків та є основним методом забезпечення того, що вагітні жінки із залежністю від опіоїдів звертаються за дородовою

медичною допомогою та отримують її. Опіюдна замісна терапія метадонем чи бупренорфіном є оптимальним варіантом лікування для вагітних жінок. Відповідно до наявних даних, ні метадон, ні бупренорфін не пов'язані із тератогенністю або вадами розвитку.

Упродовж першого триместру детоксикація підвищує ризик викидня, а упродовж третього – ризик дистресу плоду і передчасних пологів. При визначенні потенційної користі від детоксикації або зниження дози метадону необхідно проаналізувати, наскільки співставним є ризик рецидиву – повернення до неконтрольованого вживання наркотиків | К |. Метадон є безпечним та ефективним для досягнення послідовних і кращих акушерських та пренатальних наслідків у вагітних жінок із залежністю від опіюдів (у порівнянні з відсутністю опіюдної замісної терапії для таких жінок) [****]. Загалом для вагітних пацієток ефективними є і метадон, і бупренорфін [***]; обирати препарат варто у консультаціях з конкретними пацієтками. Якщо під час вагітності пацієтка приймає бупренорфін, перевагу слід віддавати монопрепарату (Subutex®). Хоча під час прийому комбінованого препарату (Suboxone®) під язик всмоктування налоксону є мінімальним, довгостроковий ефект від його прийому в малих дозах на плода ще не з'ясовано.

Рекомендується утримуватися від спроб переводити вагітних пацієток з метадону на бупренорфін через ризик викликаного абстинентного синдрому | К |.

- Якщо вагітній пацієтці необхідно призначити детоксикацію або зменшити її дозу, це варто робити упродовж другого триместру.
- Зменшувати дозу можна лише тоді, коли вагітність протікає нормально; рекомендується налагодити партнерство з акушерським персоналом, який веде пацієтку.
- Обсяг та темп зменшення дози має бути гнучким і відповідати симптомам, які проявляються у пацієтки.
- За можливості, симптомів абстинентного синдрому слід уникати, оскільки вони загрожують значним дистресом плоду.
- Під час зменшення дози необхідно здійснювати пильний моніторинг за перебігом вагітності та станом плоду.
- У більшості випадків безпечним вважається зниження дози метадону на 2,5–5 мг кожного тижня, а бупренорфіну – на 2 мг.
- Після припинення прийому метадону чи бупренорфіну моніторинг варто продовжувати. Якщо трапляється рецидив, потрібно швидко призначити повторну індукцію метадону чи бупренорфіну.

Полінаркоманія, особливо вживання тютюну, алкоголю та бензодіазепінів, ускладнює наслідки для матері та новонародженого. Опіюдна замісна терапія пов'язана із неонатальним абстинентним синдромом, але його можна подолати за допомогою стандартної схеми лікування, підтримки та догляду. За необхідності для подолання неонатального абстинентного синдрому без довгострокових наслідків можна використовувати такі препарати, як морфін для перорального прийому.

Підтвердженої інформації про безпечність та ефективність прийому налтрексону під час вагітності немає. Якщо пацієтка планує вагітність, прийом цього препарату варто припинити заздалегідь. Для жінок, які вагітніють під час прийому налтрексону, необхідно порівняти ризики переривання прийому та ризики продовження. Рекомендується звернутися за порадою до профільного фахівця.

За можливості, допологова допомога має надаватися у співпраці з акушерським персоналом, який спеціалізується на веденні пацієток, які вживають наркотики. Деякі жінки спочатку можуть не бажати повідомляти іншим медичним працівникам, що вони проходять опіюдну програму фармакотерапії. Лікування залежності від опіюдів під час вагітності краще проводити у партнерстві акушерського персоналу з працівниками програми фармакотерапії.

Властивості бупренорфіну та налоксону є такими, що якщо приймати їх під язик, ефект буде таким самим, як і від монопрепарату бупренорфіну. Водночас якщо комбінований препарат приймається ін'єкційно, налоксон, вірогідно, матиме клінічно значимий ефект, який у короткостроковій перспективі пом'якшує дію бупренорфіну. Також вірогідно, що у такому випадку пацієнти з опіоїдною залежністю, які вживають інші опіоїди, відчуватимуть симптоми викликаного синдрому відміни. Ці властивості комбінованого препарату використовують, щоб обмежити нецільове вживання бупренорфіну, оскільки вірогідність ін'єкції комбінованого препарату є нижчою, ніж монопрепарату, який містить лише бупренорфін.

Комбінований препарат не можна призначати вагітним жінкам і жінкам, які годують груддю, а також пацієнтам, які мають підтверджену алергію на налоксон.

Вагітні споживачі опіоїдів, які не проходять лікування

Вагітність зазвичай є періодом, коли у жінок, які мають проблеми із вживанням наркотиків, з'являється хороша мотивація до змін. Це створює можливості для скорочення вживання наркотичних речовин та початку лікування. Водночас деякі жінки можуть бути не готовими звернутися за наркологічною допомогою під час вагітності, побоюючись стигми та направлення до служб захисту дітей.

Запитання щодо вживання наркотиків мають рутинно ставитися всім жінкам, які звертаються за антенатальною допомогою. Зазвичай це має відбуватися під час їхнього першого візиту до медичних працівників, а також періодично протягом ведення вагітності. Необхідно фіксувати відповіді жінок щодо вживання ними рецептурних, нерекцептурних, законних та заборонених наркотичних речовин, у тому числі щодо їх кількості та частоти вживання. Ефективним для виявлення факту вживання наркотиків може бути тест на розлади, викликані вживанням алкоголю (Alcohol Use Disorders Test) або тест на алкоголь, паління та вживання психоактивних речовин (ASSIST).

Коментар робочої групи: При первинному обстеженні необхідно з'ясувати чи є у вагітної проблеми із вживанням алкоголю або наркотиків. Для цього потрібно використати скринінговий інструмент ASSIST (інструмент, який створено для виявлення алкогольних, наркотичних та тютюнових проблем) Потрібно виділяти серед споживачів алкоголю та наркотиків групу вагітних, які мають ознаки залежності. Оскільки споживання алкоголю або наркотиків це ризикована поведінка, а залежність – захворювання, потрібно всіляким чином залучати таких хворих до лікування. Особливо це важливо у випадках, якщо діагностується залежність від опіоїдів, оскільки в цьому випадку необхідно рекомендувати підтримуючу терапію агоністами опіоїдів (замісна підтримуюча терапія – ЗПТ). На наш погляд було б доцільно відокремити рекомендації щодо виявлення вагітних з таким проблемами та рекомендації з лікування залежності від алкоголю та наркотиків в окремий додаток до клінічного протоколу.

Вагітних жінок, які мають розлади, викликані вживанням наркотиків, необхідно направляти до профільних фахівців та багатогалузевих наркологічних і антенатальних клінік (якщо такі існують). Такі жінки потребують міжгалузевого підходу до лікування, щоб забезпечити безперервність догляду та доступність необхідних для них послуг протягом післяпологового періоду і таким чином мінімізувати негативні наслідки для себе та для новонародженої дитини. До відповідних міжгалузевих бригад зазвичай мають входити акушери, педіатри, перинатальні психіатри, соціальні працівники, спеціалісти із захисту дітей і наркологи.

Для пацієнток, які упродовж вагітності хочуть утримуватися від вживання опіоїдів, варто забезпечити додатковий моніторинг та підтримку, оскільки під час вагітності вони можуть відчувати значний психологічний стрес. Хоча у цей період жінки бувають більш мотивованими до припинення вживання наркотиків, самої лише мотивації недостатньо для забезпечення сталої ремісії та відмови від вживання усіх наркотичних речовин.

Перед вагітними жінками, які мають залежність від опіоїдів, стоять високі ризики ускладнень, які зазвичай пов'язані з такими факторами:

- неналежна допологова допомога;
- погані житлові умови, погане харчування та насильство з боку партнера;
- інтоксикація та синдром відміни, які можуть завдати шкоди плоду або викликати передчасні пологи чи викидень;
- вживання різних наркотичних речовин (у т.ч. тютюну, канабіоїдів, алкоголю, бензодіазепінів та амфетамінів);
- проблеми із психічним здоров'ям.

Пріоритетним методом лікування вагітних жінок, які мають залежність від опіоїдів, є підтримуюча терапія агоністами опіоїдів (ПТАО) (*Binder & Vavrinková, 2008; Burns, Mattick, Lim, & Wallace, 2007; Fajemirokun-Odudeyi et al., 2006; Einat Peles, Schreiber, Bloch, Dollberg, & Adelson, 2012*). Це пов'язано з тим, що така терапія може: поліпшити доступ пацієнок до антенатальної допомоги та результатів вагітності і пологів; скоротити вживання героїну та інших наркотиків і поліпшити здоров'я; зменшити материнську та дитячу смертність, пов'язану із вживанням героїну; обмежити розповсюдження інфекцій, що передаються через кров (внаслідок вживання ін'єкційних наркотиків); сприяти поліпшенню соціального функціонування майбутньої матері.

Guidelines for identification and management of substance use and substance use disorders in pregnancy, WHO, 2014 [39]

Виявлення та ведення вагітних жінок із залежністю від психоактивних речовин (ПАР) та з розладами внаслідок їхнього вживання.

Коментар робочої групи: Взятий фрагмент більш широко описує роботу з вагітними жінками, які вживають ПАР, не обмежуючись наданням послуг в рамках ПТАО.

№	Рекомендація	Сила рекомендації	Рівень якості доказів
Скринінг та короткотривалі інтервенції щодо вживання небезпечних та шкідливих речовин під час вагітності			
1.	Медичні працівники повинні запитувати всіх вагітних жінок про вживання алкоголю та інших ПАР (у минулому та зараз) на якомога ранніх строках вагітності та під час кожного відвідування протягом антенатального періоду.	Сильна	Низький
2.	Медичні працівники повинні пропонувати короткотривалі інтервенції всім вагітним жінкам, які вживають алкоголь чи наркотики.	Сильна	Низький
Психосоціальні інтервенції при розладах внаслідок вживання психоактивних речовин у вагітних жінок			
3.	Медичні працівники, які ведуть вагітних жінок або породіль з розладами внаслідок вживання алкоголю чи інших ПАР, повинні пропонувати комплексну оцінку та індивідуальну допомогу	Умовна (слабка)	Дуже низький
Програми детоксикації або припинення вживання психоактивних речовин для вагітних жінок із залежністю			
4.	Медичні працівники повинні якомога раніше порадижити вагітним жінкам, із залежністю від алкоголю чи наркотиків, припинити вживати алкоголь чи наркотики та запропонувати, або	Сильна	Дуже низький

№	Рекомендація	Сила рекомендації	Рівень якості доказів
	направити, пройти детоксикацію під медичним наглядом, у разі необхідності та доцільності		
5.	Вагітних жінок із опіоїдною залежністю слід заохочувати до проходження замісної підтримувальної терапії, в разі її доступності, замість проходження процедури опіоїдної детоксикації.	Сильна	Дуже низький
6.	Вагітним жінкам із залежністю від бензодіазепіну слід поступово зменшувати дозуб, використовуючи бензодіазепіни тривалої дії.	Сильна	Дуже низький
7.	Абстинентний синдром, що розвивається у вагітних жінок після припинення вживання алкоголю, слід усувати за допомогою короткотривалого застосування бензодіазепіну тривалої дії.	Сильна	Дуже низький
8.	При веденні абстинентного синдрому (синдрому відміни) у вагітних жінок із залежністю від стимуляторів, можна застосовувати психофармакологічні препарати, що допоможуть при симптомах психічних розладів, але зазвичай це не потрібно.	Сильна	Дуже низький
Фармакологічне лікування (підтримувальна терапія та профілактика рецидивів) вагітних жінок із залежністю від психоактивних речовин			
9.	Фармакотерапія не є рекомендованим способом лікування вагітних жінок із залежністю від стимуляторів амфетамінового ряду, канабісу, кокаїну або летючих речовин	Умовна (слабка)	Дуже низький
10.	Зважаючи на те, що безпека та ефективність препаратів для лікування алкогольної залежності під час вагітності не встановлені, для кожної жінки слід проводити індивідуальний аналіз співвідношення ризиків та користі	Умовна (слабка)	Дуже низький
11.	Вагітним жінкам із опіоїдною залежністю слід порадити продовжувати дотримуватися або розпочати замісну підтримувальну терапію метадоном або бупренорфіном	Сильна	Дуже низький
Ведення новонароджених, які підлягають впливу алкоголю та інших психоактивних речовин			
12.	У жіночих консультаціях повинен бути протокол виявлення, оцінки, моніторингу та інтервенційної терапії, за допомогою немедикаментозних та медикаментозних методів, для новонароджених з пренатальним впливом опіоїдів.	Сильна	Дуже низький
13.	Опіоїди слід застосовувати на початку лікування новонароджених з неонатальним абстинентним синдромом, за потреби.	Сильна	Дуже низький

№	Рекомендація	Сила рекомендації	Рівень якості доказів
14.	Якщо у новонародженого є ознаки неонатального абстинентного синдрому внаслідок відміни заспокійливих засобів або алкоголю, або невідомо, чи підлягала дитина впливу ПАР, найкращим може бути розпочати лікування фенобарбіталом.	Умовна (слабка)	Дуже низький
15.	Усіх дітей, народжених жінками із розладами внаслідок вживання алкоголю, слід перевірити на наявність ознак фетального алкогольного синдрому.	Умовна (слабка)	Дуже низький

National Guidelines for Medication-Assisted Treatment of Opioid Dependence, Commonwealth Department of Health, 2014 [38]

Вагітність та підтримувальна терапія агоністами опіоїдів

Вагітним жінкам із опіоїдною залежністю не рекомендується відміняти опіоїди, оскільки це може спричинити викидень або передчасні пологи. Рекомендованим методом лікування для вагітних жінок із опіоїдною залежністю є замісна підтримувальна терапія метадонном.

Вагітних жінок, які є пацієнтками ПТАО, необхідно закликати продовжувати терапію упродовж усього періоду вагітності та після пологів, поки вони продовжують догляд за дитиною. Хоча багато жінок прагнуть припинити вживання наркотиків, коли дізнаються про свою вагітність, різке припинення вживання у такому випадку пов'язане із суттєвими загрозами, оскільки можливий рецидив ставить матір та дитину під ризики, що стосуються вживання заборонених опіоїдів, та впливає на спроможність матері доглядати за дитиною. Для таких жінок пріоритетнішою є участь у програмах ПТАО, оскільки вона має кращі результати в контексті доступу до допологової допомоги та підтримання стабільного стану вагітної, ніж припинення вживання наркотиків під час вагітності (*H.E. Jones, O'Grady, Malfi, & Tuten, 2008; Ein at Peles et al., 2012*)

Хоча переконливих свідчень цього немає, загально визнано, що припинення вживання опіоїдів не рекомендовано до 14-го та після 32-го тижня вагітності (*K. Kaltenbach, Berghella, & Finnegan, 1998; A. R. Lingford-Hughes et al., 2012*). Це пов'язано з ризиком мимовільного аборту або передчасних пологів. Рецидив вживання опіоїдів під час вагітності також може призводити до поганих акушерських наслідків. Вважається, що ПТАО здійснює найменший довгостроковий вплив на розвиток дітей у порівнянні з неконтрольованим вживанням опіоїдів під час вагітності та шкоди, пов'язаної з ним.

Для лікування залежності від опіоїдів під час вагітності в першу чергу можна розглянути варіант призначення метадону або бупренорфіну. Обидва препарати є безпечними та ефективними під час вагітності і для матері, і для дитини (*Dunlop et al., 2009; Gaalema et al., 2012; Hadrée E. Jones et al., 2012; H.E. Jones, Kaltenbach, Heil, & Stine, 2010*). Водночас бупренорфін може бути пов'язаний з більш сприятливими параметрами розвитку та поведінки дитини, ніж метадон (*Coyle et al., 2012; Kakko, Heilig, & Sarman, 2008; Welle-Strand et al., 2013*). Участь жінок із залежністю від опіоїдів у програмах ПТАО пов'язана з кращими результатами в контексті розвитку плоду та ваги дитини при народженні, а також зниженням ризику перинатальної та дитячої смертності. Існує вже більш ніж сорокарічний досвід використання метадону в лікуванні вагітних жінок. Переваги метадону були підтверджені в обсерваційних дослідженнях, оглядах та мета-аналізах (*Dunlop et al., 2009*). Одне із рандомізованих контрольованих досліджень, яке проводилося одночасно в різних місцях виконання програм терапії метадонном або бупренорфіном серед вагітних жінок, засвідчило, що хоча більша частка

жінок припинила терапію бупренорфіном у порівнянні з метадоном (33% проти 18% відповідно), частка жінок з новонародженими, які мали СВО на момент пологів та потребували фармакотерапії, в обох групах була приблизно однаковою (57% у групі, яка приймала метадон, та 47% – яка приймала бупренорфін). Однак прояви синдрому відміни під час пологів були менш гострими серед тих новонароджених, матері яких приймали бупренорфін (порівняно із метадоном). Відповідно, таким новонародженим були потрібні менші дози морфіну, і вони перебували у лікарні менше (10 днів для бупренорфіну та 17,5 днів для метадону).

Зважаючи на позитивні результати використання бупренорфіну під час вагітності, про які свідчать висновки численних досліджень, у тому числі за участі 900 новонароджених, матері яких приймали бупренорфін під час вагітності (*Hendrée E. Jones, et al., 2012*), ПТАО бупренорфіном має бути найбільш пріоритетним варіантом лікування залежності від опіоїдів серед вагітних поряд із підтримувальною терапією метадоном. Враховуючи, що нині є достатньо даних за результатами порівняння ефективності й безпечності метадону та бупренорфіну під час вагітності, вірогідність розвитку серйозного побічного ефекту, про який ще не повідомлялося у літературі, є невисокою.

Використання бензодіазепінів або інших препаратів одночасно з метадоном та бупренорфіном пов'язане з більшою тривалістю синдрому відміни у новонароджених (*Welle-Strand, et al., 2013*) та більшою кількістю днів, які вони мають перебувати у лікарні (*Wachman et al., 2011*). Вживання матір'ю різних наркотиків одночасно може посилити ефекти метадону на плід і на новонародженого (*L.M. Jansson et al., 2012*).

Терапія налтрексоном під час вагітності

Безпечність терапії налтрексоном для вагітних жінок наразі не підтверджена. Перед прийняттям рішення про продовження терапії налтрексоном під час вагітності варто ретельно оцінити ризики для плоду та вірогідність рецидиву вживання опіоїдів.

Ведення вагітності

Необхідно регулярно проводити огляди вагітних пацієнток з метою:

- оцінки індивідуальної реакції на певну дозу препарату та її зміну, якщо це буде потрібно;
- обговорення ефектів метадону чи бупренорфіну під час вагітності;
- визначення факту вживання інших наркотиків та надання відповідних консультацій;
- обговорення вірогідних проявів синдрому відміни у новонародженого після пологів та способів їх подолання;
- обговорення усіх інших питань, які можуть бути актуальними, у тому числі пов'язаних з наслідками гепатитів С, В або серопозитивність до ВІЛ.

Необхідно підтримувати вагітних жінок на належній дозі метадону або бупренорфіну для досягнення стабільності, профілактики рецидивів та запобігання вживанню заборонених опіоїдів. Орієнтовні дози обох препаратів для вагітних є такими самими, як і для інших пацієнток (не вагітних).

Протягом другого та третього триместрів може з'явитися необхідність збільшення дози метадону, оскільки у жінки підвищується метаболізм та зростає об'єм циркулюючої крові. Під час цього періоду корисним буде ділити добову дозу на дві частини та приймати їх через кожні 12 годин (*A.R. Lingford-Hughes et al., 2012*). Після пологів дозу знову потрібно коригувати, оскільки деякі зміни в організмі відбуваються у зворотному напрямку. Так само упродовж вагітності може бути клінічно показано збільшення дози бупренорфіну, проте у розподілі добової дози зазвичай немає необхідності. Свідчень про те, що обмеження дози агоніста опіоїдів знижує ризик розвитку синдрому відміни у новонароджених, зібрано дуже мало.

Медичні працівники мають радити вагітним жінкам ставити собі за пріоритет підтримання стабільності та уникнення ризику неконтрольованого вживання опіоїдів.

Зменшення дози або детоксикація під час вагітності

Викликання абстинентного синдрому антагоністами опіоїдів з мінімальним седативним ефектом є можливим, але доказова база такого виду лікування поки що слабка. Вважається, що синдром відміни опіоїдів упродовж першого триместру вагітності може бути пов'язаний з підвищеним ризиком викидня, а в третьому триместрі – з дистресом чи смертю плода. Відтак важливо, аби вагітні не відчували синдрому відміни упродовж першого та третього триместрів.

Швидка детоксикація – це великий стрес для організму. Протипоказанням для її призначення є вагітність.

Моніторинг за новонародженим

За всіма дітьми, народженими жінками із залежністю від опіоїдів, має бути встановлено спостереження медичних працівників. Зокрема, вони мають звертати увагу на появу й розвиток симптомів синдрому відміни опіоїдів (СВО) та інших побічних ефектів. Спостереження за цією групою новонароджених мають здійснювати педіатри з досвідом догляду за дітьми, матері яких вживали наркотики під час вагітності. Спостереження має тривати від 12 до 24 місяців, аби відслідковувати усі можливі порушення розвитку дитини.

Симптоми СВО зазвичай проявляються протягом 48 годин після пологів, але у невеликій кількості випадків можуть наставати із запізненням – упродовж 7–14 днів. У більшості ситуацій моніторинг варто здійснювати упродовж як мінімум семи днів

Для оцінки наявності та тяжкості синдрому відміни у новонароджених рекомендується використовувати об'єктивні критерії, наприклад, модифіковану шкалу Фінегана (Finnegan) для новонароджених. Хоча це доволі складний інструмент, він є найбільш комплексним з усіх доступних наборів показників і найбільш широко рекомендується у літературі (*Lauren M. Jansson, Velez, & Harrow, 2009*).

На появу та тяжкість синдрому відміни у новонароджених можуть впливати різні фактори, тому передбачити його вірогідність і тяжкість складно (*Karol Kaltenbach et al., 2012*). Водночас вважається, що тяжкість синдрому зазвичай не пов'язана з розміром дози опіоїдного замісного препарату, який приймає мати (*Bakstad, Sarfi, Welle-Strand, & Ravndal, 2009; Berghella et al., 2003; B.J. Cleary et al., 2010; Brian J. Cleary et al., 2013; Seligman et al., 2010*). Вірогідно, прояви цього синдрому можна пом'якшити, якщо новонароджений залишається з матір'ю, а не у відділенні інтенсивної терапії (*Abrahams et al., 2007*), оскільки це може бути стресовим та спричинити негативний стимулюючий ефект на його психіку.

Підтримуючий догляд передбачає мінімізацію стимулів з боку середовища та зміцнення комфорту дитини. Він може включати: заспокоєння новонародженого шляхом тримання його близько біля тіла матері або в її обіймах; тримання ніздрів та рота вільними від виділень; використання пустышки для задоволення смоктального рефлексу; часте годування невеликими порціями.

Показання для початку терапії:

- напади;
- втрата ваги (погане годування, діарея та блювота, дегідратація);
- поганий сон;
- жар, лихоманка.

Лікування має відповідати тяжкості симптомів. Варто починати його, якщо за результатами двох послідовних спостережень медичний працівник оцінює тяжкість синдрому відміни у дев'ять або більше балів (за модифікованою шкалою Фінегана). За полегшенням симптомів слід також спостерігати з використанням шкали Фінегана.

Автори пропонують проводити лікування опіоїдними препаратами тільки дітей, народжених матерями, які вживали опіоїди. Водночас вони звертають увагу на методологічні обмеження, які можуть знижувати актуальність цієї рекомендації.

У другому Кокранівському систематичному огляді, проведеному тими ж авторами, встановлено, що новонароджені з СВО мають спочатку отримувати лікування з використанням опіоїдів. Якщо брати седативні препарати, то слід віддавати перевагу фенобарбіталу, а не діазепаму. Якщо новонародженим, яких лікують опіоїдними препаратами, також можна давати фенобарбітал або клонідин, це може знизити тяжкість СВО (*Osborn, Jeffery, & Cole, 2010b*).

Водночас, зважаючи на те, що лікування опіоїдними препаратами може призводити до пригнічення дихання, призначати додаткові седативні ліки потрібно вкрай обережно.

Рекомендовано, щоб до неонатального догляду залучалися фахівці акушерської та педіатричної служб, які мають досвід ведення/лікування дітей, народжених наркозалежними жінками.

Модифікована шкала Фінегана (Finnegan) для новонароджених

Ця шкала використовується для оцінки тяжкості абстинентного синдрому у новонароджених, зумовленого неонатальним станом відміни опіоїдів. Стан дітей, народжених жінками, про яких відомо або є підозри, що вони вживають наркотики, у яких проявляються ознаки абстинентного синдрому, потрібно оцінювати кожні чотири години.

Оцінювання має відбуватися послідовно та проводитися медичними працівниками, які мають досвід роботи з такими дітьми. Необхідно з обережністю ставитися до того, щоб визнавати перелічені нижче ознаки як симптоми відміни наркотиків. Наприклад, такі симптоми, як лихоманка, тахіпное або напади, можуть бути проявами запалення. За наявності таких симптомів спочатку слід виключити запалення шляхом відповідних аналізів.

Система	Ознаки та симптоми	Бали
Порушення центральної нервової системи	Пронизливий крик	2
	Постійний пронизливий крик	3
	Спить < 1 години після годування	3
	Спить < 2 годин після годування	2
	Спить < 3 годин після годування	1
	Легкий тремор, дитина неспокійна	1
	Помірно-сильний тремор, дитина неспокійна	2
	Легкий тремор, дитина спокійна	3
	Помірно-сильний тремор, дитина спокійна	4
	Підвищений тонус м'язів	2
	Екскоріація (зазначити область)	1
	Міоклінічні посмикування	3
	Генералізовані судоми	5
Метаболічні, вазомоторні, респіраторні порушення	Жар (температура тіла від 37,3 до 38,30С)	1
	Жар (температура тіла більше 38,30С)	2
	Часті позіхання (більше 3–4 разів)	1
	Закладений ніс	1
	Часті чихання (більше 3–4 разів)	1
	Роздування крил носа	2
	Інтенсивність дихання більше 60/хв	1

Система	Ознаки та симптоми	Бали
	Інтенсивність дихання більше 60/хв + втягування повітря	2
Шлунково-кишкові порушення	Надмірне смоктання	1
	Поганий апетит	2
	Зригування	2
	Блювота «фонтаном»	3
	Рідкий стул	2
	Водянистий стул	3

Якщо новонароджена дитина набирає в середньому більше восьми балів за кожний із трьох блоків оцінки (наприклад, 9 – за перший, 7 – за другий і 9 – за третій) або ≥ 12 балів за два з цих блоків, воно потребує лікування. До того як стан новонародженого буде стабілізовано, оцінку слід проводити кожні чотири години.

Батьківські навички та захист дітей

Вживання батьками наркотичних речовин може бути як свідченням обмеженої здатності виконувати батьківські обов'язки, так і фактором, що сприяє цій обмеженості. Хоча саме по собі вживання наркотиків не обов'язково призводить до поганого поводження з дітьми (*Doris, Meguid, Thomas, Blatt, & Eckenrode, 2006; Jaudes, Ekwo, & Van, 1995; Kroll, 2004; Smith, Johnson, Pears, Fisher, & DeGarmo, 2007; Street, Harrington, Chiang, Cairns, & Ellis, 2004; Velez et al., 2004*), це найбільш розповсюджена причина, через яку в цих батьків можуть забирати дітей (*Banyard et al., 2003; Kelley 1992; Smith & Testa 2002; Suchman et al., 2006*). Крім того, саме через це проводиться найбільше розслідувань, пов'язаних зі смертю дітей (*Gibson & Vulliamy, 2010; Palmiere, Staub, La, & Mangin, 2010*).

Численні фактори ризику на рівні батьків (у т.ч. супутні медичні проблеми, насильство з боку партнера, досвід травм у дитинстві, статус одинокої матері/батька або відсутність підтримки у виконанні батьківських обов'язків, бездомність, соціальна ізоляція та бідність), які поєднуються із вживанням наркотичних речовин, можуть негативно впливати на формування батьківських навичок та суттєво погіршувати стан здоров'я, благополуччя, безпеку, розвиток дитини та відчуття прив'язаності між батьками і дітьми. Батьки, які вживають наркотичні речовини, можуть також мати проблеми з усвідомленням та реагуванням на базові потреби їхніх новонароджених, пов'язані з розвитком (*Cleaver, Unell, & Aldgate, 2011; Mayes & Bornstein, 1996*), а це може збільшити ризики бездоглядності або іншої шкоди для дітей.

Наркологічні служби можуть бути єдиними провайдерами, з якими батьки підтримуватимуть регулярні контакти. Клінічні працівники повинні збирати якомога більше інформації про розвиток усіх дітей (у т.ч. про отримання ними щеплень, проходження медичних оглядів, відвідування навчальних закладів тощо), а також про всі складнощі, які стоять перед батьками у контексті забезпечення фізичних та психологічних потреб дітей. Це допоможе у прийнятті інформованих рішень про обов'язкове повідомлення або належне перенаправлення пацієнтів до профільних служб підтримки (зокрема, служб інтенсивної підтримки батьків, провайдерів послуг у сфері психічного та фізичного здоров'я батьків та дитини тощо).

2021. United Nations Office on Drugs and Crime addressing the specific needs of women who use drugs. Technical Brief «Prevention of mother-to-child transmission of HIV, hepatitis B and C and syphilis» [40]

Цей технічний опис рекомендує наступні підходи для забезпечення ППМД серед жінок, які вживають наркотичні речовини, та їх дітей:

- Забезпечення 4-компонентної стратегії ППМД у поєднанні з програмами зменшення шкоди.
- Усунення бар'єрів, що заважають жінкам, які вживають наркотичні речовини, отримувати доступ до послуг зі зменшення шкоди, сексуального та репродуктивного здоров'я та профілактики ВІЛ-інфекції.
- Інтегрування служб з питань сексуального, репродуктивного здоров'я, ППМД зі службами, дружніх до жінок, та зменшення шкоди, лікування від наркотичної залежності.
- Залучення спільноти жінок, які вживають наркотичні речовини, до стратегічного планування, впровадження, моніторингу та оцінки послуг з ППМД.

7.5. Туберкульоз та вагітність ЛЖВ

Коментар робочої групи: Слід зазначити, що обрана за прототип цієї клінічної настанови, заснованої на доказах: Профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини, *British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update)* та обрані для синтезу документи ВООЗ та *Canadian HIV Pregnancy Planning Guidelines 2018*, не містять необхідної інформації щодо проблеми туберкульозу (ТБ), в той же час проблема ТБ є актуальною для України, в тому числі і для вагітних жінок з ВІЛ.

Окремого цілісного документа щодо сукупної проблеми ТБ, ВІЛ і вагітності не існує. Тому робоча група повинна була звернутися до адаптації частин декількох документів:

British HIV Association guidelines for the management of tuberculosis in adults living with HIV 2018 (2021 interim update) [41]

WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [42]

WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [43],

які відображають основні сучасні питання щодо туберкульозу у вагітних жінок з ВІЛ-інфекцією, з особливою увагою до питань діагностики та ведення випадків латентної туберкульозної інфекції у вагітної жінки з ВІЛ з метою профілактики активного захворювання ТБ, питань скринінгу на ТБ на основі клінічного алгоритму у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та ін. Також наведені наявні в цих документах дані щодо безпеки/ тератогенності основних протитуберкульозних лікарських засобів.

Незважаючи на досягнуті успіхи в області розширення доступу до АРТ, у глобальному масштабі ТБ залишається основною причиною смертності внаслідок СНІДу [44]. За даними ВООЗ у 2018 році в світі 250 000 смертей серед ЛЖВ були спричинені ТБ, що становить третину всіх випадків смерті серед ВІЛ-інфікованих осіб. Згідно з глобальними даними за 2016 рік, у ЛЖВ активна форма ТБ розвивається в 21 раз частіше, ніж у людей без ВІЛ-інфекції (95% довірчий інтервал [95% ДІ]: 16-27) [45].

В Україні одночасно розвиваються епідемії двох соціально небезпечних хвороб – туберкульозу і ВІЛ-інфекції, що часто вражають одні й ті ж групи населення. Туберкульоз як найбільш розповсюджене опортуністичне захворювання є головною причиною захворюваності й смертності хворих на СНІД в Україні [3]. ВІЛ-інфекція підвищує ризик активного туберкульозу і, навпаки, туберкульоз несприятливо впливає на перебіг ВІЛ-інфекції. Особливо загрозовим є несвоєчасне звернення людей, які живуть з ВІЛ, за медичною допомогою, а відтак пізнє виявлення ВІЛ-інфекції та поєднаних інфекцій ВІЛ/ТБ, що обумовлює високий рівень смертності серед таких хворих. Зазначене обґрунтовує необхідність комплексності у підходах, що поєднують профілактичні та лікувальні програми ВІЛ та ТБ в єдину ефективну систему протидії [8]. Україна за оцінками ВООЗ відноситься до країн із середнім рівнем захворюваності на ТБ, що оціночно у 2018 році становив 80 на 100 тис. населення. Відповідно

до інформації ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України» захворюваність на ТБ в Україні за 2018 рік становила 62,2 на 100 тис. населення за даними рутинного епідагляду [46]. *British HIV Association guidelines for the management of tuberculosis in adults living with HIV 2018 (2021 interim update)* рекомендує тестувати людей, які живуть з ВІЛ, з країн із високим та середнім рівнем захворюваності на туберкульоз на наявність латентної туберкульозної інфекції (ЛТБІ), включаючи вагітних жінок, незалежно від кількості їх клітин CD4+ та незалежно від отримання АРТ, з особливою увагою до осіб із нещодавно діагностованою ВІЛ-інфекцією та до тих, хто нещодавно мав контакт із відомими випадками туберкульозу.

За рекомендаціями ВООЗ проведення тестування на ЛТБІ за допомогою внутрішньошкірної проби Манту або IGRA-тесту не є обов'язковою умовою для початку профілактичного лікування туберкульозної інфекції (ПЛТІ) у ЛЖВ, або у дітей віком до 5 років, які контактували з хворими на ТБ на побутовому рівні (*Оновлені зведені настанови з програмного ведення випадків латентної туберкульозної інфекції. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2018. Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. В. Тестування на ЛТБІ. Сильна рекомендація, середня якість доказових даних. Оновлена рекомендація*) [47].

Але слід звернути увагу, що люди, які живуть з ВІЛ та мають позитивний результат тестування на ЛТБІ, отримують більшу користь від профілактичного лікування ТБ інфекції, ніж особи з негативним результатом тестування на ЛТБІ; таким чином, для виявлення таких осіб, де це можливо, показане проведення тестування (*Оновлені зведені настанови з програмного ведення випадків латентної туберкульозної інфекції. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2018. Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. В. Тестування на ЛТБІ. Сильна рекомендація, висока якість доказових даних. Існуюча рекомендація*) [47].

Вагітних жінок слід тестувати на латентну туберкульозну інфекцію (ЛТБІ) так само, як і невагітних жінок. У британських настановах чинні клінічні рекомендації пропонують тестування на ЛТБІ у вагітних жінок з ВІЛ лише за допомогою аналізу вивільнення гамма-інтерферону (IGRA-тест). Порогові значення для інтерпретації туберкулінової внутрішньошкірної проби Манту (TST-тест, туберкулінова шкірна проба Манту - ТШП) та IGRA-тесту під час вагітності не змінюються, хоча існує розбіжність між результатами скринінгу за допомогою TST та IGRA під час вагітності [41]

За рекомендаціями ВООЗ для тестування на ЛТБІ можуть застосовуватися внутрішньошкірна туберкулінова проба Манту або IGRA-тест (*Оновлені зведені настанови з програмного ведення випадків латентної туберкульозної інфекції. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2018. Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. В. Тестування на ЛТБІ. Сильна рекомендація, дуже низька якість доказових даних. Нова рекомендація*) [47].

Усім дорослим, які живуть з ВІЛ, в т.ч. вагітним жінкам з ВІЛ, медичні працівники повинні проводити **скринінг на відсутність симптомів**, підозрілих на ТБ при кожному їх відвідуванні ЗОЗ, при кожному зверненні за будь-якою медичною допомогою, на основі клінічного алгоритму. Особи, які не повідомляють про наявність будь-якого з симптомів, таких як кашель, підвищення температури тіла, втрата маси тіла або нічна пітливість, швидше за все, не хворі на активну форму ТБ, і їм слід запропонувати пройти профілактичне лікування ЛТБІ, незалежно від того, отримують вони АРТ чи ні. ВООЗ рекомендує запропонувати рентгенографію органів грудної клітини для ЛЖВ, які отримують АРТ. Якщо немає аномальних рентгенографічних результатів, слід розглянути ПЛТІ. Однак рентгенографія органів грудної клітини не повинна вважатися єдиною та обов'язковою вимогою і стати перешкодою на початку ПЛТІ для ЛЖВ, оскільки рентгенографія органів грудної клітини лише підвищує точність клінічного алгоритму, порівняно зі скринінгом симптомів (*Оновлені зведені настанови з програмного ведення випадків латентної туберкульозної інфекції. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2018. Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. В. Алгоритми виключення активної форми туберкульозу. Сильна рекомендація, середня якість доказових даних. Оновлена рекомендація*) [47].

За рекомендаціями ВНІВА, вагітним жінкам, яким вперше встановили діагноз ВІЛ-інфекції, рекомендується проводити тестування та ведення ЛТБІ так само, як і у невагітних осіб, включаючи використання рентгенографії органів грудної клітини, якщо це клінічно показано [41].

Дорослі і підлітки, які живуть з ВІЛ, з позитивними або невідомими результатами внутрішньошкірної туберкулінової проби Манту, які не мають жодного з симптомів (кашель, підвищення температури тіла, втрата маси тіла або нічна пітливість) і, цілком ймовірно, **в яких відсутня активна форма ТБ**, повинні пройти профілактичне лікування ЛТБІ в рамках комплексного пакету заходів з надання допомоги при ВІЛ і незалежно від ступеню імуносупресії. Також, профілактичне лікування ЛТБІ повинно призначатися особам, які отримують антиретровірусну терапію (АРТ), а також тим, хто раніше успішно проходив лікування від ТБ (але на сьогодні не має жодних клінічних ознак активного захворювання), і вагітним жінкам (*Оновлені зведені настанови з програмного ведення випадків латентної туберкульозної інфекції. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2018. Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. В. Сильна рекомендація, висока якість доказових даних. Існуюча рекомендація*) [47].

Ізоніазид як лікування ЛТБІ зазвичай не викликає значної гепатотоксичності [48, 49] і, схоже, не пов'язаний з несприятливими наслідками вагітності, але кількість жінок у дослідженнях є невеликою [5]. Тому профілактичне лікування ізоніазидом (ПЛІ) рекомендується навіть протягом першого триместру вагітності у жінок, які не мають активного захворювання, ймовірно, інфікувалися нещодавно і, отже, мають підвищений ризик прогресування ЛТБІ до ТБ. З метою профілактичного лікування ЛТБІ із застосуванням ізоніазиду у вагітних жінок які живуть з ВІЛ, застосовується стандартна доза ізоніазиду 4-6 мг/кг/добу, зазвичай 300 мг на 1 раз на добу щоденно перорально протягом 6 місяців (режим 6Н). Для вагітних жінок з меншою ймовірністю прогресування активного туберкульозу, використання ПЛІ можна відкласти до пологів [50].

Результати досліджень 1950-х років [51,52] та результати проспективного когортного дослідження 2014 року [53] продемонстрували, що хоча у великої частки (> 40 %) осіб, що отримували високу дозу ізоніазиду (16-24 мг/кг/добу), розвинулись ознаки та симптоми периферичної нейропатії, лише у 2 % з тих, хто отримував дозу ізоніазиду 4-6 мг/кг/добу, розвинулася нейропатія. Адекватний раціон людини, що містить 1-2 мг сполук вітаміну В6 на добу, може захистити від токсичності ізоніазиду. Природними джерелами вітаміну В6 є морква, шпинат, горох, картопля, молоко, сир, яйця, риба, м'ясо. При підвищеному ризику розвитку периферичної нейропатії, який спостерігається у пацієнтів з порушенням харчування, ВІЛ-інфекцією, нирковою недостатністю, цукровим діабетом, а також у вагітних і годуючих груддю жінок, необхідно під час проходження курсу терапії на основі ізоніазиду додатково призначити вітамін В6 (піридоксин) в стандартній дозі 25 мг на добу перорально. Одночасне введення піридоксину з ізоніазидом захищає від розвитку периферичної нейропатії у цих осіб.

Найбільш раннім симптомом нейротоксичності ізоніазиду зазвичай є парестезія, що супроводжується колючим болем і печінням в стопах, а згодом і в руках (симетричне оніміння і поколювання). Якщо їх не лікувати, симптоми погіршуються і викликають дистрес. Ці симптоми легко розпізнаються і зазвичай оборотні після відміни ізоніазиду та початку терапії піридоксином. У випадках появи симптомів периферичної нейропатії слід відмінити ізоніазид та приймати піридоксин у більшій дозі – 50-70 мг щодня і навіть до 100 мг на добу.

WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [42].

ВООЗ провела систематичний огляд оновлень керівництв щодо ЛТБІ 2019 року, щоб оцінити докази на підтримку або проти нещодавнього звіту одного РКД, що показує підвищений ризик несприятливих наслідків вагітності під час ПЛІ [54]. Однак огляд усіх інших наявних даних не

відтворює зв'язок ПЛІ з несприятливими наслідками вагітності, такими як загибель плоду/новонародженого, недоношеність, низька маса тіла при народженні, вроджена аномалія. Аналогічно, не зафіксовано жодних статистично значущих ризиків гепатотоксичності для матері, подій 3 або 4 ступеня чи смерті. Тому відстрочка профілактичного лікування туберкульозу (ПЛТ) до періоду після пологів може не знадобитися, а профілактичне лікування слід починати протягом антенатального та післяпологового періодів з належною обережністю. ПЛТІ в основному поділяється на дві категорії: (i) монотерапія ізоніазидом протягом 6-12 місяців або (ii) коротше профілактичне лікування на основі рифаміцину, за умови, що штам-збудник чутливий до цих препаратів. Профілактичне лікування ізоніазидом (ПЛІ) протягом шести місяців є найбільш широко застосовуваним режимом у програмних умовах і стало стандартом ПЛТІ для дорослих та для дітей, ВІЛ-позитивних та ВІЛ-негативних осіб, а також у країнах із високим та низьким рівнем захворюваності на ТБ.

Нещодавно ВООЗ оцінила кілька коротших режимів на основі рифаміцину як альтернативу шестимісячному режиму на основі ізоніазиду. Оновлення керівництва ВООЗ щодо ПЛТІ 2020 року робить режими: 9 або 6 місяців монотерапії ізоніазидом щодня (9Н або 6Н); монотерапії рифампіцином щодня протягом чотирьох місяців (4R), три місяці для ізоніазиду плюс рифампіцину щодня (3HR); рифапентин плюс ізоніазид щодня протягом одного місяця (1HR) альтернативними варіантами для всіх умов тягаря ТБ та цільових популяцій, включаючи ЛЖВ. Вибір буде залежати від віку пацієнта, безпеки, взаємодії лікарських засобів та прихильності. Немає рекомендацій щодо управління перервами у ПЛТ, тобто скільки пропущених доз можна компенсувати за рахунок тривалого лікування без погіршення ефективності.

Рифампіцин, як правило, вважається безпечним під час вагітності, і коригування дози не потрібне, хоча немає даних щодо безпеки та ефективності спеціально для популяції вагітних та жінок після пологів [55]. Дані щодо ефективності та безпеки рифапентину при вагітності є обмеженими, і тому режими 1HR або 3HR не слід застосовувати під час вагітності, поки не буде доступно більше даних щодо безпеки під час вагітності. Дані щодо ефективності режиму ПЛТІ 4R у вагітних відсутні. Основною проблемою ПЛТІ режимами на основі рифаміцину серед ЛЖВ є небажана взаємодія лікарських засобів. Рифаміцини є потужними індукторами метаболізуючих ферментів, включаючи ферменти цитохрому P450, і тому можуть прискорювати переробку та виведення лікарських засобів, які залежать від цього метаболічного шляху. Зокрема, рифампіцин є потужним індуктором печінкового CYP 450 (здебільшого підродина 3A та 2C), P-глікопротеїну (P-gp) та уридиндифосфату глюкуронозилтрансферази (UGT) 1A. Незважаючи на те, що рифампіцин та рифапентин можна одночасно застосовувати з ефавірензом без коригування дози, для ЛЖВ, які отримують ралтегравір або долутегравір в кАРТ та рифаміцини, слід застосовувати більш високі дози ралтегравіру (800 мг двічі на добу) та долутегравіру (50 мг двічі на добу) [56]. Вказані дози АРВ лікарських засобів добре переносяться і дають еквівалентну ефективність щодо пригнічення рівня вірусного навантаження ВІЛ та відновлення клітин CD4 порівняно з ефавірензом [57]. Рифампіцин та рифапентин не слід одночасно застосовувати з інгібіторами протеази або невірапіном внаслідок небажаних міжлікарських взаємодій, зниження концентрацій невірапіну та ранньої вірусологічної невдачі АРТ з невірапіном, а також підвищення рівнів та токсичності рифампіцину та рифапентину при зниженні рівнів інгібіторів протеази.

Слід брати до уваги, що рифампіцин та рифапентин взаємодіють із оральними та гормональними контрацептивами з потенційним ризиком зниження ефективності контрацепції. Жінки, які отримують оральні контрацептиви під час прийому рифампіцину або рифапентину, повинні:

- змінити засоби оральної контрацепції та використовувати альтернативу (наприклад, депо-медроксипрогестерону ацетат (ДМПА) кожні вісім тижнів [58] або високу дозу естрогену (50 мкг) після консультації з лікарем; або
- використовувати іншу форму контрацепції, бар'єрний метод контрацепції або внутрішньоматкову спіраль.

У жінок, які мають протизапідні імпланти, інтервал заміни імплантів, можливо, доведеться скоротити з 12 до 8 тижнів (дослідження АСТГ А5338).

Жінки, які приймають гормональні контрацептиви, повинні використовувати додатковий бар'єрний контрацептив, щоб уникнути вагітності під час ПЛТІ на основі рифаміцину.

Ізоніазид та рифампіцин/рифапентин пов'язані з ураженням печінки. ПЛТІ слід починати з обережністю серед осіб, у яких вихідні рівні трансамінази в печінці втричі вище верхньої межі норми. Активний гепатит (гострий або хронічний) або відоме підвищення рівня трансаміназ (що втричі перевищує верхню межу норми), регулярне і надмірне споживання алкоголю та симптоми периферичної нейропатії є потенційними протипоказаннями до ПЛТІ. ПЛТІ не слід призначати особам із кінцевою стадією захворювання печінки. Однак відомо, що ПЛІ добре переноситься серед осіб з хронічним гепатитом В або гепатитом С [59, 60].

Тому лікування ЛТБІ або ПЛТІ для жінок з ВІЛ, включаючи вагітних жінок з ВІЛ, краще проводити ізоніазидом, тобто проводити ПЛІ. Повідомлялося, що ізоніазид пригнічує метаболізм наступних препаратів: ефавіренз, протисудомні препарати, бензодіазепіни, галоперидол, кетоконазол, теофілін та варфарин.

Особи, які отримують ПЛТ, повинні перевірятися при кожному контакті з працівниками охорони здоров'я. Під час кожного контакту з особою, що отримує ПЛТ, лікар повинен:

- посилити розуміння причин для ПЛТІ та важливості завершення курсу;
- перевірити наявність ознак або симптомів захворювання на ТБ; і якщо наявний будь-який з симптомів, таких як кашель, підвищення температури тіла, втрата маси тіла або нічна пітливість, слід запідозрити захворювання на ТБ, ПЛТІ слід негайно припинити і почати діагностику та за необхідності лікування туберкульозу;
- запитати про вагітність, годування груддю та використання протизапідних засобів;
- перевірити наявність побічних реакцій на лікарські засоби та керувати виявленою токсичністю або звертатися за спеціальною допомогою;
- нагадати особі, що проходить ПЛТІ, про необхідність звернутися до працівника охорони здоров'я/лікаря, коли спостерігаються небажані явища, такі як анорексія, нудота, блювота, дискомфорт у животі, постійна втома або слабкість, сеча темного кольору, блідий кал або жовтяниця. Вони свідчать про ураження печінки і потребують термінової оцінки. Якщо при появі подібних симптомів не можна звернутися до працівника охорони здоров'я, особі, яка проходить ПЛТІ, слід порадижити негайно припинити лікування;
- запитати про симптоми периферичної нейропатії, якщо проводиться ПЛТІ ізоніазидом;
- виявити причини будь-якої пропущеної дози та надати необхідну підтримку для подальшої прихильності до лікування ПЛТІ;
- продовжувати лікування супутніх захворювань та при необхідності проконсультуватися з лікуючим лікарем;
- зареєструвати вживання наркотиків.

Особи, які вживають наркотичні засоби, мають більшу поширеність туберкульозної інфекції та захворювання на ТБ [61]. Рифапентин систематично не досліджувався серед осіб, які вживають наркотичні засоби (ОВНЗ). Однак, як відомо, рифампіцин зменшує вплив опіоїдної замісної терапії (ОЗТ), наприклад метадону та бупренорфіну [62]. У деяких людей, які отримують ОЗТ, це призводить до синдрому відміни. З цієї причини особам, які отримують режим ЗНР, ЗНР або 4R спільно з ОЗТ, слід ретельно стежити за ознаками виведення опію та іншими небажаними явищами. Підвищення дози метадону або бупренорфіну при прийомі рифаміцинів може зменшити ризик синдрому відміни. ПЛІ безпечно серед ОВНЗ, хоча важливий ретельний моніторинг токсичності печінки [63]. Вживання наркотичних засобів ніколи не слід сприймати як обґрунтування відмови у ПЛТІ. Відповідальність за проактивне управління взаємодією лікарських засобів для безпеки ОВНЗ несуть працівники охорони здоров'я [64].

Проблемою є, що ПЛТІ режимами на основі ізоніазиду та рифампіцинів не має профілактичного ефекту щодо мультирезистентного ТБ (МЛС-ТБ). Побутові контакти пацієнтів

з МЛС-ТБ або монорезистентністю до ізоніазиду мають більш високий ризик виникнення туберкульозної інфекції, ніж контакти з ТБ із лікарською чутливістю, однак ризик прогресування до захворювання на ТБ не відрізняється між контактами в обох групах [65]. Дослідження повідомляють про зниження захворюваності на МЛС-ТБ при ПЛТІ приблизно на 90 % [66]. ВООЗ рекомендує ПЛТІ серед контактів пацієнтів з МЛС-ТБ після врахування інтенсивності впливу; підтвердження пацієнта-джерела та її/його лікарської стійкості (тобто підтвердження бактеріологічного та МЛС-ТБ, чутливого до фторхінолону); та встановлення ЛТБІ за допомогою IGRA або ШТТ. Це дозволяє уникнути можливих небажаних явищ із застосуванням фторхінолону протягом шести місяців та зберегти можливість застосування фторхінолону у випадку захворювання контакту на МЛС-ТБ. Оновлені керівництва ВООЗ 2020 року пропонують профілактичне лікування щодо МЛС-ТБ режимом ПЛТ: шість місяців левофлоксацину щодня (з масою тіла від 45 кг – 1 г на добу), але даних щодо безпеки та ефективності при вагітності немає. Контактів осіб з рифампіцин-резистентним ТБ можна лікувати аналогічно до осіб з МЛС-ТБ, але якщо чутливість до ізоніазиду підтверджена у пацієнтів з індексом-випадком, контактам можна призначити 6Н/9Н. Для вдосконалення бази доказів потрібні рандомізовані контрольовані дослідження для профілактичного лікування МЛС-ТБ. Очікується, що результати наступних трьох РКД ПЛТІ серед побутових контактів хворих на МЛС-ТБ стануть доступними протягом найближчих кількох років: 2021-2025.

Незважаючи на те, що лікування ЛТБІ, ПЛТІ знижує ризик захворювання ТБ, під час або після ПЛІ може розвинути захворювання на ТБ.

Надзвичайно важливим є своєчасно діагностувати у жінок з ВІЛ активне захворювання ТБ, особливо у тих, в кого низька кількість клітин CD4+, щоб запобігти генералізованим формам ТБ, гематогенному поширенню *M.tuberculosis* до плаценти та активному захворюванню в навколо/після-пологовому періоді.

Медичні працівники повинні проводити скринінг на ТБ на основі клінічного алгоритму при кожному відвідуванні пацієнта з ВІЛ-інфекцією ЗОЗ, при кожному зверненні за будь-якою медичною допомогою. Осіб з ВІЛ-інфекцією при кожному зверненні до ЗОЗ, незалежно від того, отримують вони АРТ чи ні, слід активно опитати про наявність будь-якого з симптомів, таких як кашель, підвищення температури тіла, втрата маси тіла або нічна пітливість; за наявності хоча б одного з вказаних симптомів, слід запідозрити активну форму ТБ та спільно з фахівцем-фтизіатром провести діагностику, та у разі встановлення діагнозу туберкульозу – проводити лікування ТБ.

Лікування ТБ повинно контролюватися лікарями, які мають досвід у цій галузі. Лікування ТБ слід проводити відповідно до настанов, затверджених уніфікованих клінічних протоколів та стандартів.

Жінки з активним захворюванням повинні отримувати лікування ТБ під час вагітності. Однак даних про клінічні випробування щодо безпеки, переносимості та ефективності лікування туберкульозу під час вагітності недостатньо. Під час вагітності відбувається багато фармакокінетичних змін, і може бути доцільним ТЛМ (терапевтичний лікарський моніторинг) концентрацій протитуберкульозних препаратів.

Коментар робочої групи: В Україні на момент розробки даної клінічної настанови відсутня можливість застосування кількісної оцінки й інтерпретації концентрацій лікарських засобів в крові для оптимізації фармакотерапії – терапевтичного лікарського моніторингу (ТЛМ) в рутинній клінічній практиці.

Для препаратів першої лінії лікування чутливого до лікарських засобів ТБ – рифампіцину, етамбутолу та піразинаміду – відсутні доступні дані, що свідчили б про тератогенні ефекти або необхідність коригування дозування вказаних лікарських засобів. Немає даних щодо використання рифабутину у вагітних жінок, хоча тератогенних ефектів в дослідженнях у тварин (щурів та кроликів) не спостерігалось.

Рівень рифампіцину незначно вищий під час вагітності, що свідчить про те, що коригування дози рифампіцину не потрібно [67]. Рифампін суттєво не зменшує концентрацію ефавірензу під час вагітності, тому слід застосовувати стандартні дози ефавірензу [68]. Більшість нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ) не мають значних взаємодій з рифаміцинами.

Ізоніазид не є тератогенним, навіть якщо застосовувати його в перші 4 місяці вагітності [48]. Повідомлялося, що ізоніазид пригнічує метаболізм наступних препаратів: ефавіренз, протисудомні препарати, бензодіазепіни, галоперидол, кетоконазол, теofilін та варфарин. Вплив конкуруючих ефектів рифампіцину та ізоніазиду на метаболізм цих препаратів невідомий, але індукуюча дія рифампіцину, як правило, більш помітна. Вагітні жінки можуть мати підвищений ризик периферичної нейропатії при застосуванні ізоніазиду, тому їм слід запропонувати стандартне лікування піридоксином 10-25 мг один раз на добу під час застосування ізоніазиду [69].

Туберкульоз з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) як і раніше являє собою кризову ситуацію в галузі охорони здоров'я. На частку 20 країн в світі припадає найбільша кількість випадків мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) (86% від усіх випадків у світі): Бангладеш, Китай, ДНР Корея, ДР Конго, Ефіопія, Індія, Індонезія, Казахстан, Кенія, Мозамбик, М'янма, Нігерія, Пакистан, Філіппіни, Російська Федерація, Південна Африка, Таїланд, Україна, Узбекистан, В'єтнам. За даними ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України» в 2018 році рівень захворюваності всіх випадків Риф/МЛС-ТБ в Україні склав 29 на 100 000 населення, коли як середньосвітовий показник був 6,4 на 100 000 населення. Відсоток рифампіцин резистентного туберкульозу від випадків МЛС-ТБ склав 78% [46].

Лікування МЛС-ТБ та ШЛС-ТБ повинно контролюватися лікарями, які мають досвід у цій галузі. Лікування ТБ слід проводити відповідно до настанов, затверджених уніфікованих клінічних протоколів та стандартів.

Стрептоміцин, амікацин і канаміцин можуть викликати вроджену глухоту [70], також і протіонамід є тератогенним, тому слід уникати використання вказаних лікарських засобів у лікуванні туберкульозу під час вагітності. Етіонамід викликає вроджені вади при використанні високих доз у тварин [71]. Етіонамід та протіонамід зазвичай протипоказані у період вагітності. Бедаквілін має клас В щодо використання при вагітності, і його можна розглядати для вагітних, проте його безпечність ще не встановлена [72]. Деламагід доступний для використання під час вагітності у схемах порятунку.

Новонароджені від матерів, які лікувались від туберкульозу під час вагітності, мають більший ризик мати низьку вагу при народженні; педіатри, які оцінюють цих дітей при народженні, повинні шукати ознаки вродженого туберкульозу та звертатися до місцевих педіатричних інфекційних служб, якщо це необхідно. Перевірка інших побутових контактів матері та дитини в ідеалі повинна бути повною, та проводитись перш ніж вони проконтактують із новонародженим.

Лікування новонароджених від матерів із захворюванням на ТБ

Слід провести оцінку стану новонародженого. Якщо новонароджений має ознаки активного захворювання ТБ, звернутися до фахівця/педіатра/фтизіатра. Важливо впевнитись, що мати отримала/отримує ефективне лікування ТБ і у неї немає бактеріовиділення мікобактерій туберкульозного комплексу (МБТ). Також слід впевнитись, що в приміщенні де перебуває дитина, були вжиті заходи інфекційного контролю, особливо якщо дитина перебуває в стаціонарі для недоношених.

Якщо новонароджений здоровий (відсутність будь-яких ознак або симптомів ТБ), надати йому ПЛТІ та відкласти вакцинацію БЦЖ до завершення ПЛТІ. Додатково водити піридоксин 5-10 мг/добу.

Якщо новонароджений (мати інфікована ВІЛ) отримує невірапін, слід розпочати ПЛІ. ПЛІТІ з RH та HP не можна надавати з невірапіном, оскільки рифаміцини знижують рівень невірапіну і можуть призвести до посилення ризику передачі ВІЛ від матері до дитини [73].

В кінці ПЛІТІ провести ШТТ або IGRA. Якщо тест на виявлення туберкульозної інфекції дасть негативний результат або він відсутній, надати БЦЖ (якщо дитина є ВІЛ-негативною).

Якщо мати приймає ефективне протитуберкульозне лікування, вона може перебувати разом з дитиною.

Не рекомендується грудне вигодовування матерям, які живуть з ВІЛ та отримують ПЛІТІ або лікування ТБ, але деякі жінки можуть годувати груддю, якщо продовжуватимуть прийом ефективної АРТ, що забезпечить супресію ВІЛ. Лікування туберкульозу саме по собі не є протипоказанням до грудного вигодовування, якщо жінка вважається неінфекційною та лікується препаратами першого ряду [74]. Протитуберкульозні препарати присутні в грудному молоці, але лише в низьких концентраціях і, отже, вважаються безпечними [75].

Жінкам дітородного віку слід пропонувати контрацепцію як частину протитуберкульозної терапії, а особливо під час лікування МР-ТБ.

2020. British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update)

8. АКУШЕРСЬКА ПРАКТИКА

8.1 Ведення антенатального догляду

8.1.1	Ультразвукова візуалізація плоду повинна проводитися відповідно до національних настанов, незалежно від ВІЛ-статусу матері.	1D
-------	---	----

Національний скринінговий комітет [1] та настанови NICE щодо антенатального догляду [2] рекомендують пропонувати ультразвуковий скринінг аномалій плоду всім вагітним жінкам на терміні гестації від 18+0 до 20+6 тижнів. Немає жодних доказів для зміни такого порядку у випадку жінок, які живуть з ВІЛ.

У минулому, через теоретично підвищений ризик вад розвитку внаслідок впливу АРТ у першому триместрі, розглядали більш детальне ультразвукове сканування (тобто у спеціалізованому відділенні фетальної медицини). Докази з проспективних звітів про вплив АРТ у першому триместрі, що надходять до РВАРВ [3], не підтверджують необхідності посилення нагляду за умов дотримання найбільш поширених методів лікування (перерахованих у Додатку 3), хоча при у випадках застосування нових лікарських засобів база знань неминуче обмежена (див. також Розділ 6). Звіти РВАРВ про частоту та характер вроджених вад розвитку та АРТ оновлюються кожні 6 місяців (www.apregistry.com).

8.1.2	Рекомендується комбінований скринінговий тест на анеуплоїдії плоду та неінвазивне пренатальне тестування (НІПТ) для тих, хто має найвищий ризик за результатами скринінгу, оскільки це має найкращу чутливість та специфічність, та мінімізує кількість жінок, яким може знадобитися інвазивне тестування.	1A
-------	--	----

Настанови NICE щодо антенатального лікування [2] також рекомендують пропонувати всім жінкам скринінг на трисомію 13, 18 та 21. Найефективніший скринінг – комбінований тест на терміні вагітності 11+0 – 13+6 тижнів. Це включає вік матері, напівпрозорість комірцевого простору, β-хоріонічний гонадотропін людини (βHCG) та білок плазми А, пов'язаний з

вагітністю (PAPP-A). Серед загального населення показник виявлення такого тесту становить 92,6%, а показник хибнопозитивних результатів – 5,2% [4].

Жінкам, які звертаються за допомогою занадто пізно для проведення комбінованого тесту, слід пропонувати найбільш клінічно та економічно ефективний скринінговий тест сироватки на синдром Дауна (потрійний або чотириразовий тест) між 15 тижнями вагітності 0 днів та 20 тижнями вагітності 0 днів [2]. Однак суттєво підвищений рівень β НСГ та α -фетопротейну та нижчий рівень некон'югованого естріолу (елементи «потрійного тесту») спостерігаються у випадках жінок з ВІЛ [5-7], тоді як повідомляється про зменшення β НСГ у пацієнтів, які отримують кАРТ на основі ПІ [8] або ННІЗТ. Синдром Дауна асоціюється зі збільшенням β НСГ, тому ВІЛ-інфекція сама по собі може збільшити вірогідність хибно-позитивного результату в жінок і, отже, збільшити кількість пропонованих інвазивних тестів порівняно із загальним населенням [9]. PAPP-A та напівпрозорість комірцевого простору не змінюються з ВІЛ-інфекцією або АРТ [10] і, отже, є найкращим способом скринінгу для жінок, які звертаються за допомогою на терміні вагітності від 15 до 20 тижнів.

У 2016 році Національний скринінговий комітет рекомендував пропонувати НІПТ вільної ДНК плоду в материнській сироватці всім вагітним у Великобританії, які відносяться до групи високого ризику за результатами комбінованого тесту або скринінгових тестів сироватки [11]; на момент написання настанови, широке впровадження цієї рекомендації ще не впроваджено. Показано, що НІПТ є високоефективним при скринінгу на анеуплоїдію плода, з нижчим коефіцієнтом хибнопозитивних результатів та вищими позитивними прогностичними значеннями, ніж при стандартному скринінгу [12]. Запровадження НІПТ для жінок, віднесених до групи високого ризику за результатами скринінгу, ще більше зменшить кількість жінок, яким пропонують інвазивні пренатальні діагностичні тести.

8.1.3	Інвазивне пренатальне діагностичне тестування не слід проводити до того, як стане відомим ВІЛ-статус жінки, і оптимально його слід відкласти доти, поки рівень вірусного навантаження не буде належним чином знижений до <50 копій РНК ВІЛ/мл плазми.	1C
-------	---	----

Обмежені дані свідчать про те, що амніоцентез безпечний для жінок на кАРТ [13-15]. Існує мінімум даних про інші форми пренатального інвазивного тестування. Тепер можна використовувати НІПТ для скринінгу на синдром Дауна та інші поширені анеуплоїдії. Усі клінічні фахівці, які проводять пренатальний інвазивний тест, повинні знати про ВІЛ-статус жінки та, за необхідності, відкласти інвазивний тест, поки не з'являться результати тесту на ВІЛ. Там, де це можливо, амніоцентез слід відкласти, поки рівень вірусного навантаження не знизиться до <50 копій РНК ВІЛ/мл плазми. Команда фахівців фетальної медицини повинна обговорити питання ведення випадку з фахівцем лікування ВІЛ у випадках, коли у жінки рівень вірусного навантаження ВІЛ є визначуваним.

8.1.4	Якщо кАРТ ще не застосовується, а процедуру інвазивного діагностичного тестування неможливо відкласти до досягнення вірусної супресії, то рекомендується, щоб жінки почали приймати кАРТ з включенням ралтегравіру та слід надати жінці разову дозу невірапіну перорально одноразово за 2–4 години до процедури.	1D
-------	--	----

Коментар робочої групи: кАРТ з включенням долутегравіру також може бути кращим вибором, виходячи з можливості швидкого зниження рівня ВІЛ.

Французька дослідницька група з педіатричної ВІЛ-інфекції спостерігала підвищений ризик передачі ВІЛ (ВР 1,9; 95% ДІ 1,3–2,7; P = 0,003) у випадку «антенатальних процедур», які включали амніоцентез, серкляж, лазерну терапію та амніоскопію [16]. Але це дослідження

було проведено між 1985 і 1993 роками, і з 1632 пар матері-народженої дитини (загальний рівень передачі 19%) лише 100 жінок отримували зидовудин, переважно у випадках прогресуючої ВІЛ-інфекції.

Існує небагато досліджень щодо безпеки інвазивного тестування в епоху кАРТ. Дослідження 9302 вагітностей у Франції у 2009 році (включаючи 166 випадків, коли проводили амніоцентез) показало, що ризик вертикальної передачі ВІЛ у нелікованій групі збільшився з 16% до 25% у жінок, яким проводили амніоцентез; у тих, хто отримував лише зидовудин, ризик збільшився з 3% до 6%, а у тих, хто отримував кАРТ, не було випадків вертикальної передачі – 81 жінка, яка перенесла амніоцентез [17]. Дані про вірусне навантаження не повідомляються, але пригнічення вірусного навантаження зменшує передачу.

Подальше дослідження дев'яти жінок на кАРТ у Франції (у 2008 році) [15] та 17 жінок на кАРТ у Португалії (1996–2009 роки) не показало передачі ВІЛ, тоді як передача відбулася у однієї з шести жінок, яким не було діагностовано ВІЛ до амніоцентезу або вони не отримували кАРТ до процедури. В епоху кАРТ немає досліджень і небагато повідомлень про випадки, які б досліджували проби ворсин хоріона або кордоцентез [18]. Для доказів щодо вибору АРТ для зменшення ризику передачі, пов'язаного з амніоцентезом, див. Розділ 6.4.

8.1.5	Зовнішній поворот плода на голівку (ЗППГ) може бути запропонований жінкам з рівнем вірусного навантаження у плазмі крові <50 копій РНК ВІЛ/мл.	2D
-------	--	----

ЗППГ у випадку тазового передлежання може проводитися на терміні від 37+0 тижнів гестації у жінок з невизначуваним вірусним навантаженням у плазмі. Жінкам, які раніше не народжували, ЗППГ може бути запропонований з 36+0 тижня вагітності, відповідно до сучасних рекомендацій.

Існує менший акушерський ризик для дитини та жінки, коли плід знаходиться в положенні головою вниз під час народження. ЗППГ – це процедура, за допомогою якої плід, який лежить спочатку тазовою частиною донизу, маніпулюється через черевну стінку жінки до положення головою вниз. Якщо плід не повертається головою вниз приблизно до 36 тижня вагітності, ЗППГ зменшує ймовірність того, що плід матиме тазове передлежання під час народження, і таким чином зменшує ймовірність кесаревого розтину. Немає опублікованих доказів, які допомагають приймати рішення щодо ЗППГ у випадку вагітної жінки, яка живе з ВІЛ. Для загальної групи материнства – рекомендується ЗППГ [2]. Існує низький рівень ускладнень, за оцінками – 0,5% частота негайного кесаревого розтину [2].

Важливим є питання про те, чи може ЗППГ збільшити ризик вертикальної передачі таких інфекцій, як ВІЛ; однак наразі немає прямих доказів на підтвердження цього. Частота фетоматеринних кровотеч після ЗППГ оцінюється у 2,4%, про що свідчить нова присутність клітин крові плоду в материнському кровообігу після процедури [19]. Висловлювалось припущення, що внаслідок будови та функції плаценти ризик потрапляння материнської крові у кровообіг плода через ЗППГ значно нижчий [19]. Також обнадіює те, що в рандомізованому дослідженні випадків застосування тиску на дно матки для вилучення дитини під час кесаревого розтину не було виявлено жодних доказів переливання від матері до плоду [20]. Отже, на думку групи авторів, ЗППГ можна пропонувати жінкам із належними показаннями, що мають вірусне навантаження у плазмі крові <50 копій РНК ВІЛ/мл.

8.2 Метод розродження

Для жінок, які приймають кАРТ, рішення щодо рекомендованого способу розродження слід приймати після перегляду результатів вірусного навантаження ВІЛ у плазмі крові на 36 тижні.

8.2.1	У випадку жінок із вірусним навантаженням у плазмі крові <50 копій РНК ВІЛ/мл на 36 тижні та за відсутності акушерських протипоказань слід забезпечувати планові вагінальні пологи.	1С
8.2.2	У випадку жінок із вірусним навантаженням у плазмі крові 50–399 копій РНК ВІЛ/мл на 36 тижні слід розглянути можливість КР до пологів (КРДП), беручи до уваги фактичне вірусне навантаження, історію вірусного навантаження, тривалість перебування на лікуванні, проблеми прихильності, акушерські фактори та погляди жінки.	1С
8.2.3	Якщо вірусне навантаження становить ≥ 400 копій РНК ВІЛ/мл 36 тижні, рекомендується КРДП.	1С

Опубліковані когортні дані з Великобританії та інших європейських країн показали рівень вертикальної передачі <0,5% у жінок із РНК ВІЛ <50 копій РНК ВІЛ/мл у плазмі, які приймають кАРТ, незалежно від способу розродження [21-25]. Ці дослідження підтверджують практику рекомендування планових вагінальних пологів для жінок на кАРТ із вірусним навантаженням у плазмі крові <50 копій РНК ВІЛ/мл.

Найновіший аналіз даних системи нагляду NSHPC у Великобританії та Ірландії досліджував вертикальну передачу ВІЛ у жінок, які народили в період між 2000 і 2011 роками (n = 2000) [26], та виявив, що загальний рівень передачі у жінок з невизначуваним вірусним навантаженням (<50 РНК ВІЛ) копій/мл становив 0,09% та 0,06% (4/6345), коли було виключено дві внутрішньоутробні передачі; не було суттєвої різниці між КР та планованими вагінальними пологами (0,11% проти 0,15%; P = 0,53). Для всіх способів розродження ризик передачі був значно вищим, коли вірусне навантаження становило 50–399 копій РНК ВІЛ/мл, ніж при повному пригніченні (<50 копій РНК ВІЛ/мл). Серед 1033 жінок із вірусним навантаженням 50–399 копій РНК ВІЛ/мл, частота вертикальної передачі становила 0,8% після КР та 1,6% після планових вагінальних пологів (P = 0,39). Жінки, які народжували через КР, мали трохи меншу тривалість кАРТ, ніж ті, хто планував вагінальні пологи у цій групі (медіана 12,4 проти 13,9 тижнів; P = 0,007). За винятком п'яти внутрішньоутробних передач, рівень вертикальної передачі серед жінок із вірусним навантаженням 50–399 копій РНК ВІЛ/мл становив 0,26% (2/777) після КР та 1,1% (2/188) після планових вагінальних пологів (P = 0,17).

Нещодавній аналіз французької перинатальної когорти ANRS дослідив випадки КР 8977 жінок, які приймали кАРТ у період з 2000 по 2010 рік, і не виявив різниці в рівні вертикальної передачі (без корекції за методом розродження) у 3075 жінок, які народжували в належний термін (>37 тижнів) з вірусним навантаженням <50 копій РНК ВІЛ/мл (0,3% для вагінальних пологів, 0,3% для КР та 0,3% для не КР; P = 1,00). Для 707 жінок, які народили на належному терміні з вірусним навантаженням 50–399 копій РНК ВІЛ/мл, також не було різниці у передачі за способом розродження (1,0%, 1,0% та 2,5% відповідно; P = 0,24). Автори не коментували час вертикальної передачі новонародженим, яким було діагностовано ВІЛ [27].

Старіші дані були отримані з французької перинатальної когорти ANRS, куди включено 5271 жінки, які народжували в період між 1997 і 2004 роками, з яких 48% були на кАРТ. У жінок на кАРТ з вірусним навантаженням під час пологів <400 копій РНК ВІЛ/мл не було значної різниці у рівні вертикальної передачі за способом розродження, при 0,4% (3/747) передачі в групі КР порівняно з 0,5% (3/574) передачі в групі вагінальних пологів (P = 0,35). Вплив способу розродження також аналізували для жінок, котрі народжували з вірусним навантаженням >10000 копій РНК ВІЛ/мл, і не спостерігалось значного захисного ефекту КР (OR 1,46; 95% CI 0,37-5,80). Вертикальна передача ВІЛ була низькою – 0,4% у жінок, які мали вірусне навантаження <50 копій РНК ВІЛ/мл, але дані про спосіб розродження для цієї підгрупи не були надані [25].

На відміну від цього, дані Європейського спільного дослідження 5238 жінок, що народили в період з 1985 по 2007 рік, показали, що у 960 жінок, які мали вірусне навантаження <400 копій РНК ВІЛ/мл, КРДП був пов'язаний зі зменшенням ризику вертикальної передачі на 80% після корекції на кАРТ та недоношеність (скоригована величина OR 0,2; 95% CI 0,05–0,65). Було лише два випадки передачі серед 599 жінок, які народжували при вірусному навантаженні <50 копій РНК ВІЛ/мл (коефіцієнт передачі 0,4%), причому в одному випадку вагінально на терміні <34 тижні, а іншому – екстрено через КР на терміні 37 тижнів, але подальший аналіз був неможливим [21].

Потенційним поясненням різних висновків про вплив способу розродження на вертикальну передачу у жінок з вірусним навантаженням в плазмі крові під час пологів <400 копій РНК ВІЛ/мл у цих двох дослідженнях є те, що може бути суттєва різниця у розподілі значень вірусного навантаження <400 копій РНК ВІЛ/мл між дослідженнями. Це підкреслює той факт, що неможливо зробити висновок про те, що показники вертикальної передачі в дослідженнях, що використовують аналіз вірусного навантаження із граничним значенням <400 копій РНК ВІЛ/мл, обов'язково можуть застосовуватися до пацієнтів із вірусними навантаженнями в плазмі в діапазоні 50–399 копій РНК ВІЛ/мл за допомогою сучасних аналізів з нижньою межею виявлення 50 копій РНК ВІЛ/мл або менше.

Хоча жоден з останніх британських та французьких аналізів не показав статистично значущої різниці у вертикальній передачі за способом розродження для жінок із вірусним навантаженням у плазмі від 50 до 399 копій РНК ВІЛ/мл, у базі даних Великобританії/Ірландії ризик вертикальної передачі для жінок, які народжують вагінальним шляхом, приблизно в два рази перевищує показники пологів із КР, і він зростає до чотирикратного, коли виключаються випадки внутрішньоутробної передачі. Тому авторська група рекомендує розглядати КР для цієї групи з урахуванням фактичного вірусного навантаження, історії вірусного навантаження, тривалості лікування, проблем прихильності, акушерських факторів та поглядів жінки.

Численні спостережні дослідження та рандомізоване контрольоване дослідження встановили користь КР у випадку жінок, які не застосовували ефективну АРТ, через зменшення ризику вертикальної передачі на дві третини в епоху до кАРТ. Більш пізні спостережні дослідження включали лише дуже невелику кількість жінок, які народжували вагінально при вірусному навантаженні >400 копій РНК ВІЛ/мл через розвиток рекомендованої клінічної практики. На сьогоднішній день дослідження не дають даних для визначення порогу вірусного навантаження, вище якого безумовно слід рекомендувати КР. Однак, враховуючи суперечливі дані щодо впливу способу розродження на вертикальну передачу у жінок з вірусним навантаженням <400 копій РНК ВІЛ/мл, а також дані британського дослідження, що свідчать про 2,4-кратний підвищений ризик передачі на кожен порядок одиниць (\log_{10}) збільшення вірусного навантаження, пов'язаного зі способом розродження, група авторів продовжує рекомендувати КР для всіх жінок з вірусним навантаженням ≥ 400 копій РНК ВІЛ/мл.

8.2.4	У випадку жінок, для яких було заплановано вагінальне розродження та розпочато пологи, акушерське лікування повинно дотримуватися тих самих настанов, що стосуються ВІЛ-негативного населення, крім тривалості розриву оболонок (див. Розділ 8.3).	1С
-------	--	----

Традиційно при ВІЛ-інфекції уникали застосування амніотомії, скальпових електродів плода та забору крові, інструментальних пологів та епізіотомії через теоретичні ризики передачі. Дані епохи до кАРТ були переглянуті, і вони виявляють незначний або відсутній ризик щодо багатьох із цих процедур. Мізерні дані доступні з епохи кАРТ.

Французька когорта (1985–1993) наводить дані про ризик різних акушерських факторів у випадку пацієнток, які переважно не лікуються та не годують груддю. Процедури,

класифіковані як амніоцентез та інші пункційні процедури, серкляж, лазеротерапія та амніоскопія, були пов'язані з підвищеним ризиком передачі (RR 1,9; 95% CI 1,3-2,7).

Ураження шкіри плода (RR 1,2; 95% CI 0,7-1,8) та епізіотомія/розрив (RR 1,0; 95% CI 0,7-1,3) не були пов'язані з передачею [16]. У ретроспективному дослідженні в Іспанії, переважно в епоху до кАРТ, передача ВІЛ відбувалась у 26,3% новонароджених, які піддавалися скальповому моніторингу плода (електроди або відбір проб рН або обидва методи), порівняно з 13,6%, які не піддавалися жодному типу моніторингу (RR 1,94; 95% CI 1,12-3,37) [28]. Однак тривалий розрив плодових оболонок суттєво сприяв ризику передачі, пов'язаному з цим інвазивним моніторингом. У швейцарській когорті ні застосування скальпових електродів (RR 2,0; 95% CI 0,58-6,91), ні відбір проб крові на рН (RR 1,73; 95% CI 0,58-5,15) не підтверджені як незалежні фактори ризику [29]. У когорті Дослідження випадків передачі жінок та дітей (WITS) (1989-1994) штучний розрив оболонок (RR 1,06; 95% CI 0,74-1,53) та контакт із кров'ю під час переймів (RR 0,7; 95% CI 0,4-1,27) або пологів (RR 1,06; 95% CI 0,74-1,52) не були пов'язані з передачею [30].

Родозбудження раніше уникали, оскільки існувало занепокоєння щодо тривалості розриву плодових оболонок та ризику вертикальної передачі, але останні дані (див. Розділ 8.3) видаються обнадійливими стосовно цих занепокоєнь.

Дані з переважно нелікованої французької когорти (1985-1993) не показали ризику у випадках інструментальних вагінальних пологів (RR 0,8; 95% CI 0,6-1,2) [16]. Дані меншої швейцарської когорти (n = 494; 1986-1996; рівень передачі 16,2%) також не змогли визначити інструментальні пологи як фактор ризику передачі (RR 1,82; 95% CI 0,81-4,08), незважаючи на те, що менше 20% когорти приймали будь-яку АРТ для профілактики [29].

Нещодавно система NSHPC повідомила дані про оперативні вагінальні пологи у жінок в еру кАРТ між 2008 і 2016 роками; з 3023 вагінальних пологів, 251 новонароджених було розроджено з використанням щипців або вакууму [13]. Статус інфекції був відомий для 222/233 новонароджених, котрі досягли 18-місячного віку: одному новонародженому був поставлений діагноз ВІЛ-інфекції, але умови зараження незрозумілі та були наявні інші фактори ризику. Це узгоджується з раніше повідомленими рівнями передачі серед таких пацієнтів, але їх кількість занадто мала для подальших висновків.

За відсутності даних досліджень щодо жінок з ВІЛ-інфекцією, які пройшли оперативне вагінальне розродження, докази на підтвердження переваг будь-якого виду оперативного вагінального розродження порівняно з КР для жінок або їх дітей, обмежуються експертним судженням та екстраполяцією з іншими наборами даних, та є предметом властивих упереджень. Існують теоретичні причини, чому тягові щипці з мілкою порожниною можуть мати перевагу над розродженням за допомогою вакууму (оскільки загальновізнано, що вони пов'язані з нижчими показниками травми плода, ніж розродження за допомогою вакууму). У жінок з вірусним навантаженням <50 копій РНК ВІЛ/мл малоймовірно, що тип використовуваного інструменту впливатиме на ризик передачі, тому застосовуватися повинен той, який вважається акушером найбільш доцільним, так само як і серед неінфікованих пацієнток (і відповідно до національних настанов [31]).

Важливість використання АРТ у профілактиці вертикальної передачі ВІЛ є очевидною та безперечною. Якісні дослідження з метою визначення залишкового впливу акушерських подій та втручань для запобігання передачі в умовах повністю пригніченого вірусного навантаження ВІЛ не проводились і навряд чи будуть проведені найближчим часом.

ДНК ВІЛ [32] та РНК ВІЛ [33] у цервікально-вагінальному змиві визначені як незалежні фактори ризику передачі. Великі когортні дослідження у Великобританії та Ірландії, а також у Франції прийшли до висновку, що немає суттєвої різниці у вертикальній передачі у випадках жінок з невизначуваним вірусним навантаженням на ВІЛ, якщо порівнювати тих, хто планує вагінальні пологи, та тих, кому проводять КР. Ці дослідження забезпечують більшу певність

щодо занепокоєння про можливі розбіжності між вірусним навантаженням у плазмі та статевих шляхах, про які повідомлялося у пацієнтів з невизначуваним вірусним навантаженням на кАРТ [34-37]. Клінічне значення цього явища незрозуміле і необхідні подальші дослідження.

Крім того, є обнадійливі результати обмежених досліджень, які вивчали вплив амніоцентезу та тривалості розриву оболонок на вертикальну передачу у жінок на кАРТ та у тих, у кого вірусне навантаження <50 копій РНК ВІЛ/мл. Зв'язок між вертикальною передачею та використанням інструментального розродження, амніотомією та епізіотомією не підтримується даними з епохи до кАРТ, а даних з ери кАРТ бракує. Тому, визнаючи можливість розбіжності між вірусним навантаженням у плазмі та статевих шляхах, автори вважають, що немає переконливих доказів на підтвердження подальшого уникнення цих процедур, а також індукції розродження в жінок на кАРТ, яким було рекомендовано вагінальне розродження на основі аналізу вірусного навантаження.

Дані щодо забору крові плоду та використання скальпових електродів також беруть початок з епохи до кАРТ і дали суперечливі результати. Група авторів визнає відсутність даних епохи кАРТ, але робить висновок про малоймовірність того, що використання скальпових електродів або забору крові плоду спричиняє підвищений ризик передачі у випадку жінки з невизначуваним вірусним навантаженням, хоча це неможливо довести з огляду на поточні докази. Електронний моніторинг плоду слід проводити відповідно до національних настанов [31]. ВІЛ-інфекція сама по собі не є показанням для постійного моніторингу плоду, оскільки немає підвищеного ризику інтранатальної гіпоксії або сепсису. Якщо у жінки немає інших факторів ризику, то акушерський супровід може забезпечуватись або в акушерському відділенні, або вдома. Їй потрібно буде забезпечити кАРТ під час переймів та належне обстеження та тестування новонародженого, а також своєчасне надання ліків новонародженому (див. розділ 9).

8.2.5	Вагінальні пологи після КР (ВППКР) можуть бути запропоновані жінкам з вірусним навантаженням <50 копій РНК ВІЛ/мл.	1D
-------	--	----

За відсутності даних рандомізованих досліджень стосовно жінок з ВІЛ-інфекцією, які перенесли ВППКР, докази на підтвердження переваг ВППКР та вагінальних пологів над КР, обмежуються експертним судженням, що підлягає властивим упередженням.

Ймовірність успішного вагінального розродження залишається залежною від поточних та минулих акушерських факторів. Загалом, за умови, що жінку доглядають у пологовому відділенні під супроводом консультанта та належним чином відстежують пологи зі швидким зверненням до КР перед настанням будь-яких труднощів, результат судового розгляду як для жінки, так і для новонародженого хороший, навіть якщо відбувається розшарування рубців [38]. У загальній когорті породіль, 70% жінок, які роблять спробу ВППКР, справляються з вагінальними пологами із частотою розриву матки близько 0,3%. Тому там, де рекомендовано вагінальне розродження на основі кАРТ та вірусного навантаження, ведення випадку пологів, включаючи рішення щодо ВППКР, повинно бути таким самим, як і для жінки без ВІЛ.

8.2.6	Якщо показанням для КР є запобігання вертикальній передачі, КР слід проводити між 38 та 39 тижнями вагітності.	1C
	Якщо КРДП проводиться лише з акушерських показань, а вірусне навантаження становить <50 копій РНК ВІЛ/мл, то застосовуються звичайні акушерські міркування, і КР зазвичай виконують після 39 тижня вагітності.	1C

Час проведення КР – це баланс між ризиком транзитного тахіпноє новонародженого (ТТН) та ймовірністю непередбачуваних переймів перед запланованим КР [39]. Якщо показаннями

для КР є запобігання вертикальній передачі, більш ранні терміни відображають важливість уникнення початку переймів. У цих випадках вважається, що ризик передачі, пов'язаний з переймами та ПРПО, перевищує ризик ТТН. Якщо КР проводять лише за акушерськими показаннями, то оптимальний час для КРДП – після 39 тижнів вагітності [38]. Ризик розвитку ТТН при такому терміні вагітності становить приблизно 1 на 300, і цей ризик подвоюється з кожним більш раннім тижнем. Слід розглянути питання про призначення стероїдів жінці для зменшення ризику розвитку ТТН до 38 повних тижнів. Комітет NICE з розробки настанов щодо передчасних пологів та розродження не знайшов надійних доказів користі застосування кортикостероїдів антенатально з точки зору фетальної чи неонатальної смертності, внутрішньошлуночкових кровотеч, хронічних захворювань легенів або зменшення потреби у вентиляції або підтримці тиску після 36 тижнів вагітності [40]. Однак, подальший мета-аналіз показав, що вживання кортикостероїдів матір'ю знижує ризик синдрому дихальної недостатності у дітей, народжених на терміні вагітності ≥ 37 тижнів (RR 0,40; 95% CI 0,27–0,59) [41]. Отже, слід розглянути можливість введення кортикостероїдів матері, якщо КРДП проводиться до 39 тижня.

8.3 Ведення випадку ПРПО

8.3.1	У всіх випадках ПРПО в належний термін перед початком пологів, метою має бути розродження протягом 24 годин.	1С
8.3.2	Якщо вірусне навантаження ВІЛ у матері становить <50 копій РНК ВІЛ/мл, жінкам, які перенесли ПРПО перед пологами, рекомендується негайна індукція або стимуляція переймів з передбаченням можливості лікування внутрішньоутробної пірексії. У випадку всіх жінок з вірусним навантаженням <50 копій РНК ВІЛ/мл, акушерська практика повинна прагнути до розродження протягом 24 годин після ПРПО.	1С
8.3.3	Жінкам із ПРПО та останнім визначеним вірусним навантаженням у плазмі крові 50–399 копій РНК ВІЛ/мл рекомендується негайний КР, але він повинен враховувати фактичне вірусне навантаження, історію вірусного навантаження, тривалість лікування, проблеми прихильності, акушерські фактори та погляди жінки.	1С
8.3.4	Жінкам із ПРПО та вірусним навантаженням ВІЛ матері ≥ 400 копій РНК ВІЛ/мл рекомендується негайний КР.	1С

У епоху до кАРТ кілька досліджень [30,42,43] припустили, що подовжена тривалість розриву плодових оболонок (зазвичай визначається як більше 4 годин) у жінок, які або не лікувались, або отримували лікування в основному монотерапією зидовудином, призводила до значно підвищеного ризику вертикальної передачі. Широко цитований мета-аналіз (не повідомляючи дані про вірусне навантаження) згодом засвідчив 2% збільшення відносного ризику передачі за кожну годину розриву плодових оболонок (скориговане значення OR 1,02; 95% CI, 1,01–1,04; для кожного 1-годинного приросту в часі). Рівень передачі зростав з 12% при <1 години тривалості розриву плодових оболонок до 19% при >12 годин розриву плодових оболонок [44].

Є мало опублікованих досліджень щодо ПРПО з епохи кАРТ. Дослідження в Іспанії 500 жінок, які живуть з ВІЛ, вивчало вплив різних акушерських факторів ризику на рівень вертикальної передачі в жінок, які не отримували лікування, перебували на монотерапії або подвійній терапії, а також у тих, хто перебуває на кАРТ. Розриви плодових оболонок >6 годин порівняно з <6 годин були суттєво пов'язані з передачею у групі жінок, які не отримували лікування (26,6% проти 11,9%; $P < 0,01$). Відповідні показники передачі становили 14,3% проти 7,1% ($P = NS$) для групи монотерапії або подвійної терапії та 0,8% проти 0,0% ($P = NS$) для жінок на кАРТ [45].

NSHPC повідомляє дані 1464 жінок з невизначуваним вірусним навантаженням, зазначаючи тривалість ПРПО у випадках пологів у належний термін між 2007 і 2012 роками. У цих 1464 випадках жінок, які народжували з вірусним навантаженням <50 копій РНК ВІЛ/мл, рівень вертикальної передачі становив 0,12% (1/809) серед жінок із ПРПО <4 годин та 0,15% (1/655) серед жінок із ПРПО \geq 4 годин та <24 годин (OR 1,14; 95% CI 0,07–18,27). У 55 жінок із вірусним навантаженням <50 копій РНК/мл і тривалістю ПРПО >24 години не було вертикальної передачі, але це представляє дуже малу кількість випадків [46]. Дані Північної Америки у 2012 році показали подібні результати. Серед понад 700 жінок з ВІЛ (89% отримували кАРТ, 10% монотерапію та 1% не отримували лікування) рівень перинатальної передачі становив 1% у тих, хто мав ПРПО <4 години, та 1,9% у тих, хто мав ПРПО протягом >4 годин. У тих, у кого вірусне навантаження <1000 копій РНК ВІЛ/мл, випадків перинатальної передачі не було (493 випадки із ПРПО до 25 годин). Лише вірусне навантаження >10 000 копій РНК ВІЛ/мл було засвідчено незалежним фактором ризику [47]. Тому жінкам, які перебувають на кАРТ із ПРПО у належний термін із вірусним навантаженням <50 копій РНК ВІЛ/мл і які не мають акушерських протипоказань до вагінальних пологів, КР не рекомендується для профілактики вертикальної передачі. Плануючи пологи, слід обговорити з жінками рекомендації щодо звернення до свого закладу материнського догляду для особистого обстеження, як тільки виникає будь-яка підозра ПРПО. Жінки з ВІЛ та ПРПО в анамнезі повинні мати пріоритет для родозбудження/стимуляції переймів, коли вони звертаються за допомогою. Акушери повинні знати, що, хоча немає жодних доказів підвищеного ризику передачі у випадку жінок з невизначуваним вірусним навантаженням із ПРПО <4 годин та від 4 до <24 годин, існує мало даних про ризик передачі поза межами цього часу, а тому вони повинні прагнути розродження протягом 24 годин, зважуючи ризики втручання належним чином.

Оскільки як гострий, так і хронічний хоріоамніоніт пов'язані з перинатальною передачею [43,48-50], хоча і в ході досліджень, проведених в основному в епоху до кАРТ, рекомендується пришвидшити пологи для всіх жінок із ПРПО у належний термін. Отже, жінки із ПРПО у належний термін із вірусним навантаженням <50 копій РНК ВІЛ/мл повинні негайно отримати родозбудження із низьким порогом доступу до лікування інтранатальної пірексії. Щодо використання антибіотиків та способу родозбудження слід дотримуватися настанов NICE щодо індукції пологів [51] та інтранатального ведення випадку [31].

Дані NSHPC щодо наслідків ПРПО тривалістю більше або менше 4 годин для жінок з вірусним навантаженням >50 копій РНК ВІЛ/мл є складнішими для інтерпретації, оскільки їх кількість на сьогодні невелика. В опублікованому аналізі не було значної різниці у рівнях вертикальної передачі між ПРПО <4 годин та ПРПО від 4 до <24 годин у жінок при всіх рівнях вірусного навантаження (рівень вертикальної передачі становив 0,34% та 0,64% відповідно; OR 1,90; 95% CI 0,45–7,97). Однак рівень передачі становив 0,13% у випадку жінок з вірусним навантаженням <50 копій РНК ВІЛ/мл (2/1519), 2,05% у випадку жінок із вірусним навантаженням 50–999 копій РНК ВІЛ/мл (3/146) та 23,08% у випадку жінок з вірусним навантаженням >10 000 копій РНК ВІЛ/мл (3/13). Кількість жінок була недостатньою для аналізу підгруп, який порівнював рівень вертикальної передачі з тривалістю ПРПО <4 годин та >4 годин у жінок з вірусним навантаженням >50 копій РНК ВІЛ/мл.

Одноцентрове дослідження 707 жінок на АРТ в Маямі, показало, що ПРПО >4 годин був пов'язаний із підвищеним ризиком вертикальної передачі, якщо вірусне навантаження становило >1000 копій РНК ВІЛ/мл. Не було жодної асоціації при ВН <1000 копій РНК ВІЛ/мл, але неможливо визначити кількість жінок з вірусним навантаженням більше 50, але менше 1000 копій РНК ВІЛ/мл у цій групі.

Рекомендація групи авторів полягає в тому, що КР слід розглядати для жінок з вірусним навантаженням 50–399 копій РНК ВІЛ/мл станом на термін розродження. Знову ж таки, якщо

КР не проводиться, то пологи повинні бути прискорені для завершення протягом 24 годин, як зазначено вище.

Поки не будуть отримані додаткові дані, рекомендується терміновий (категорія 2) КР, коли вірусне навантаження становить >400 копій РНК ВІЛ/мл, незалежно від лікування [52].

У жінок, які мають визначуване вірусне навантаження, можлива оптимізація схеми кАРТ для зменшення ризику вертикальної передачі (див. рекомендації 6.3.3).

8.3.5	Ведення випадку ПРПО на ≥ 34 тижні таке ж, як і ведення ПРПО в належний термін, за винятком того, що жінкам у терміні вагітності 34–37 тижнів потрібна буде профілактика інфекції стрептококів групи В, відповідно до національних настанов.	1С
8.3.6	Коли ПРПО відбувається на <34 тижні: <ul style="list-style-type: none"> • Стероїди слід вводити внутрішньом'язово, відповідно до національних настанов; • Якщо вірусне навантаження ВІЛ не контролюється, то його слід оптимізувати; • Повинно бути проведене мультидисциплінарне обговорення випадку щодо термінів та способу розродження. 	1С

Немає даних щодо оптимального ведення передчасних пологів у жінок, які живуть з ВІЛ. Рішення щодо оптимального лікування раннього ПРПО вимагають оцінки ряду факторів, включаючи точний термін гестації, наявні можливості, вірусне навантаження матері та наявність інших супутніх захворювань, таких як інфекція та прееклампсія. Кортикостероїди для поліпшення дозрівання легенів плода та пероральний прийом еритроміцину слід призначати відповідно до настанов NICE щодо передчасних пологів [40]. Рішення щодо термінів розродження повинні прийматися після консилиуму повного складу МДК, включаючи фахівців неонатального відділення. Родозбудження рекомендується проводити після 34 тижнів вагітності жінкам із ПРПО, які не мають переймів, щоб мінімізувати ризик розвитку хоріоамніоніту.

Якщо вірусне навантаження ВІЛ у матері повністю не пригнічено, слід розглянути доступні варіанти оптимізації терапії. Додатковим занепокоєнням є те, що недоношений новонароджений може не переносити пероральну терапію, а тому рекомендується терапевтичне навантаження дитини забезпечувати через трансплацентарний шлях материнською АРТ (див. Розділ 6 для отримання додаткової інформації про кАРТ під час вагітності). Щодо цього існує найбільший досвід застосування невірапіну для перорального застосування 200 мг >за 2 години до пологів, але також слід брати до уваги подвійну дозу тенофовіру DF та стандартну дозу ралтегравіру 400 мг 2*д.

8.4 Застосування внутрішньовенної інфузії зидовудину під час пологів

8.4.1	Внутрішньовенна інфузія зидовудину під час пологів рекомендується за таких обставин:	
	Для жінок з вірусним навантаженням >1000 копій РНК ВІЛ/мл плазми, які перебувають у пологах або із ПРПО або які надходять на КРДП.	1С
	Для нелікованих жінок, що звертаються у пологах або із ПРПО, у яких поточне вірусне навантаження невідоме;	1С
	Застосування внутрішньовенної інфузії зидовудину під час пологів можна розглянути у випадку жінок, які перебувають на кАРТ з вірусним	1С

	навантаженням ВІЛ у плазмі крові <1000 копій РНК ВІЛ/мл.	
--	--	--

Застосування внутрішньовенного зидовудину для жінок на кАРТ з вірусним навантаженням від 50 до 1000 копій РНК ВІЛ/мл можна розглядати незалежно від способу розродження. Однак подовження перорального прийому їх поточної схеми є обґрунтованою альтернативою.

Внутрішньовенне введення зидовудину (як частина комплексу втручань; див. Розділ 6.4) також рекомендується жінкам, які звертаються за допомогою в пологах, але не отримували АРТ.

Оновлені французькі дані не містять жодних доказів того, що внутрішньовенне введення зидовудину під час пологів ще більше знижує ризик вертикальної передачі у жінок на кАРТ, за винятком випадків, коли вірусне навантаження ВІЛ матері >1000 копій РНК ВІЛ/мл, однак ця користь більше не спостерігається, якщо надається інтенсивна неонатальна терапія [53]. Однак, індивідуальні обставини різняться, і внутрішньовенне введення зидовудину може розглядатися як один із ряду інтранатальних антиретровірусних варіантів для жінок з вірусним навантаженням >50 копій РНК ВІЛ/мл, які перебувають у пологах або із ПРПО, або які надходять на КР за умови, що це не відтерміновує інші втручання.

8.5 Множинні вагітності

Немає жодних опублікованих досліджень, що порівнювали б багатоплідні та одноплідні вагітності у випадку ВІЛ. На підставі наявних доказів, що складаються з висновків експертів, немає підвищеного ризику вертикальної передачі при багатоплідній вагітності. Багатоплідна вагітність частіше зустрічається у літніх вагітних жінок з ВІЛ, ніж серед ВІЛ-негативних пацієнток [54]. Кількість вагітних жінок з ВІЛ старше 40 років зростає з 2% усіх вагітних жінок старше 40 років у 2000–2004 роках до 9% у 2010–2014 роках [54], тому, ймовірна поява подальших даних. Випадок багатоплідної вагітності повинен вестись відповідно до акушерських потреб жінки та згідно з протоколами допомоги ВІЛ-негативним пацієнткам.

8.6 Місце надання акушерської допомоги щодо пологів/родорозродження

8.6.1	Всім жінкам, які живуть з ВІЛ, рекомендується народжувати в установі, яка має прямий доступ до педіатричної допомоги (тобто в пологовому центрі або акушерському стаціонарі).	1D
-------	---	----

Коментар робочої групи: розродження вагітних з ВІЛ-інфекцією визначається, як показання до госпіталізації в перинатальні центри II-III рівня перинатальної допомоги, де надається цільова неонатологічна допомога.

Враховуючи те, що дітям, народженим жінками, які живуть з ВІЛ, якомога швидше після народження та в межах 4 годин потрібна буде ПКП (див. Розділ 9) та аналіз крові, група авторів рекомендує всім жінкам, які живуть з ВІЛ, народжувати у закладі, який має прямий доступ до педіатричної допомоги (тобто пологовий центр або акушерське відділення на базі комплексного закладу).

Коментар робочої групи: розродження вагітних з ВІЛ-інфекцією визначається, як показання до госпіталізації в перинатальні центри II-III рівня перинатальної допомоги, де надається цільова неонатологічна допомога.

8.7 Пологи у воді

8.7.1	Існують мізерні докази щодо безпеки на підтримку народження дітей у воді жінками, які живуть з ВІЛ; однак жінкам, які обирають пологи у воді, слід допомогти досягти цього, коли вірусне навантаження становить <50 копій	1D
-------	---	----

	РНК ВІЛ/мл.	
--	-------------	--

В Кокранівському огляді, опублікованому в 2018 році, були вивчені акушерські результати після занурення на першій та другій стадії пологів (включено 15 досліджень). Результати, пов'язані з ВІЛ, не аналізувались спеціально. Загалом, не було різниці між спонтанними вагінальними пологами, інструментальними пологами або КР із зануренням у воду на першій стадії (дані від помірної до низької якості), але занурення на першій стадії пологів може зменшити використання регіональної анестезії (докази високої якості). У випадку жінок, занурених під час другої стадії, різниця між групами спонтанних вагінальних пологів була незначною або взагалі відсутня. Якість доказів була дуже низькою для результатів інструментальних пологів, КР або госпіталізації до відділення інтенсивної терапії новонароджених, тому залишається невизначеним, чи мають значення пологи у воді. Не було жодних доказів щодо частоти розривів третього чи четвертого ступеня, крововтрати або інфікування новонароджених. При порівнянні випадків занурення у воду під час другої стадії пологів та народження з відсутністю занурення, в одному дослідженні було зареєстровано одну смерть у групі занурення. Дитина народилася живим у жінки з ВІЛ, яку почали лікувати за 2 тижні до народження від вагінальної інфекції. Новонароджений помер через 2,5 години після народження. Після розслідування причиною смерті було визначено внутрішньоутробну інфекцію [55]. Група авторів рекомендує обговорити брак доказів безпеки з жінками, які живуть з ВІЛ та розглядають варіант народження у воді. Можна підтримувати жінок, які вирішили народжувати у воді, коли вірусне навантаження становить <50 копій РНК ВІЛ/мл плазми.

8.8 Посилання

1. Public Health England. *Fetal anomaly screening: programme handbook*. 2015. Available at: www.gov.uk/government/publications/fetal-anomaly-screening-programme-handbook (accessed October 2018).
2. National Institute for Health and Care Excellence. *Antenatal care for uncomplicated pregnancies. Clinical guideline [CG62]*. 2017. Available at: www.nice.org.uk/guidance/cg62 (accessed October 2018).
3. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. *The Antiretroviral Pregnancy Registry Interim Report. 1 January 1989 through 31 July 2017. (Issued: December 2017)*. Wilmington, NC, USA: Registry Coordinating Center; 2017. Available at: www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf (accessed October 2018).
4. Nicolaides KH, Spencer K, Avidou K *et al*. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 221–226.
5. Gross S, Castillo W, Crane M *et al*. Maternal serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin levels in women with human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1052–1056.
6. Spencer K. First and second trimester markers of fetal aneuploidy in pregnant women with HIV infection. *Fetal Diagn Ther* 2011; 29: 135–138.
7. Yudin MH, Prosen TL, Landers DV. Multiple-marker screening in human immunodeficiency virus-positive pregnant women: screen positivity rates with the triple and quad screens. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 973–976.
8. Einstein FH, Wright RL, Trentacoste S *et al*. The impact of protease inhibitors on maternal serum screening analyte levels in pregnant women who are HIV positive. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1004–1008.
9. Charlton TG, Franklin JM, Douglas M *et al*. The impact of HIV infection and

- antiretroviral therapy on the predicted risk of Down syndrome. *Prenat Diagn* 2014; 34: 121–127.
10. Savvidou MD, Samuel I, Syngelaki A *et al.* First-trimester markers of aneuploidy in women positive for HIV. *Br J Obstet Gynaecol* 2011; 118: 844–848.
 11. UK National Screening Committee. *Screening in the UK: making effective recommendations 2015 to 2016.* 2016. Available at: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/733227/Screening in the UKmaking effective recommendations 2015 to 2016.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/733227/Screening_in_the_UKmaking_effective_recommendations_2015_to_2016.pdf) (accessed October 2018).
 12. Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J *et al.* DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med* 2014; 370: 799–808.
 13. Peters H, Francis K, Harding K *et al.* Operative vaginal delivery and invasive procedures in pregnancy among women living with HIV. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 210: 295–299.
 14. Floridia M, Masuelli G, Meloni A *et al.* Amniocentesis and chorionic villus sampling in HIV-infected pregnant women: a multicentre case series. *Br J Obstet Gynaecol* 2017; 124: 1218–1223.
 15. Ekoukou D, Khuong-Josses MA, Ghibaudo N *et al.* Amniocentesis in pregnant HIV-infected patients. Absence of mother-to-child viral transmission in a series of selected patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 140: 212–217.
 16. Mandelbrot L, Mayaux MJ, Bongain A *et al.* Obstetric factors and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohorts. SEROGEST French Pediatric HIV Infection Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 661–667.
 17. Mandelbrot L, Jasseron C, Ekoukou D *et al.* Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales French Perinatal Cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 160e1–9.
 18. Lopez M, Coll O. Chronic viral infections and invasive procedures: risk of vertical transmission and current recommendations. *Fetal Diagn Ther* 2010; 28: 1–8.
 19. Holmes WR, Hofmeyr GJ. Management of breech presentation in areas with high prevalence of HIV infection. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 87: 272–276.
 20. Owens M, Bhullar A, Carlan SJ *et al.* Effect of fundal pressure on maternal to fetal microtransfusion at the time of cesarean delivery. *J Obstet Gynaecol Res* 2003; 29: 152–156.
 21. Boer K, England K, Godfried MH, Thorne C. Mode of delivery in HIV-infected pregnant women and prevention of mother-to-child transmission: changing practices in Western Europe. *HIV Med* 2010; 11: 368–378.
 22. Boer K, Nellen JF, Patel D *et al.* The AmRo study: pregnancy outcome in HIV-1-infected women under effective highly active antiretroviral therapy and a policy of vaginal delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 2007; 114: 148–155.
 23. Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J *et al.* No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 1715–1725.
 24. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS *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: 973–981.
 25. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J *et al.* Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS* 2008; 22: 289–299.
 26. Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M *et al.* Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000–2011. *AIDS* 2014; 28: 1049–1057
 27. Briand N, Jasseron C, Sibiude J *et al.* Cesarean section for HIV-infected women in the combination antiretroviral therapies era, 2000–2010. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 335.e331–335.e312.

28. Maiques V, Garcia-Tejedor A, Perales A, Navarro C. Intrapartum fetal invasive procedures and perinatal transmission of HIV. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 87: 63–67.
29. Kind C, Rudin C, Siegrist CA *et al.* Prevention of vertical HIV transmission: additive protective effect of elective Cesarean section and zidovudine prophylaxis. Swiss Neonatal HIV Study Group. *AIDS* 1998; 12: 205–210.
30. Landesman SH, Kalish LA, Burns DN *et al.* Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. The Women and Infants Transmission Study. *N Engl J Med* 1996; 334: 1617–1623.
31. National Institute for Health and Care Excellence. *Intrapartum care for healthy women and babies. Clinical guideline [CG190]*. 2017. Available at: www.nice.org.uk/guidance/cg190 (accessed October 2018)
32. Tuomala RE, O'Driscoll PT, Bremer JW *et al.* Cell-associated genital tract virus and vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 in antiretroviral-experienced women. *J Infect Dis* 2003; 187: 375–384.
33. Chuachoowong R, Shaffer N, Siriwasin W *et al.* Short-course antenatal zidovudine reduces both cervicovaginal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels and risk of perinatal transmission. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *J Infect Dis* 2000; 181: 99–106.
34. Cu-Uvin S, DeLong AK, Venkatesh KK *et al.* Genital tract HIV-1 RNA shedding among women with below detectable plasma viral load. *AIDS* 2010; 24: 2489–2497.
35. Neely MN, Benning L, Xu J *et al.* Cervical shedding of HIV-1 RNA among women with low levels of viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44: 38–42.
36. Tran K-A, Dola C, Pepperman A *et al.* Genital HIV expression in women during the antepartum and postpartum period. Abstract 477. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210: S238–S239
37. Kovacs A, Wasserman SS, Burns D *et al.* Determinants of HIV-1 shedding in the genital tract of women. *Lancet*. 2001; 358: 1593–1601.
38. National Institute for Health and Care Excellence. *Caesarean section. Clinical guideline [CG132]*. 2012. Available at: www.nice.org.uk/guidance/cg132 (accessed October 2018).
39. Morrison JJ, Rennie JM, Milton PJ. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean section. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 101–106.
40. National Institute for Health and Care Excellence. *Preterm labour and birth. NICE guideline [NG25]*. 2015. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng25 (accessed October 2018).
41. Saccone G, Berghella V. Antenatal corticosteroids for maturity of term or near term fetuses: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2016; 355: i5044.
42. Minkoff H, Burns DN, Landesman S *et al.* The relationship of the duration of ruptured membranes to vertical transmission of human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 585–589.
43. Van Dyke RB, Korber BT, Popek E *et al.* The Ariel Project: a prospective cohort study of maternal-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 in the era of maternal antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1999; 179: 319–328.
44. Duration of ruptured membranes and vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis from 15 prospective cohort studies. *AIDS* 2001; 15: 357–368.
45. Garcia-Tejedor A, Perales A, Maiques V. Duration of ruptured membranes and extended labor are risk factors for HIV transmission. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 82: 17–23.
46. Peters H, Byrne L, De Ruiter A *et al.* Duration of ruptured membranes and mother-to-child HIV transmission: a prospective population-based surveillance study. *Br J Obstet Gynaecol* 2016; 123: 975–981.
47. Cotter AM, Brookfield KF, Duthely LM *et al.* Duration of membrane rupture and risk of

- perinatal transmission of HIV-1 in the era of combination antiretroviral therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 482.e1–5.
48. Chi BH, Mudenda V, Levy J *et al.* Acute and chronic chorioamnionitis and the risk of perinatal human immunodeficiency virus-1 transmission. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 174–181.
 49. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehler ER *et al.* Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. *N Engl J Med* 1999; 341: 385–393.
 50. Wabwire-Mangen F, Gray RH, Mmiro FA *et al.* Placental membrane inflammation and risks of maternal-to-child transmission of HIV-1 in Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 22: 379–385.
 51. National Institute for Health and Care Excellence. *Inducing labour. Clinical guideline [CG70]*. 2008. Available at: www.nice.org.uk/guidance/cg70 (accessed October 2018).
 52. Brookfield K, Duthely L, Cotter A. Rupture of membranes greater than four hours is not a risk factor for perinatal HIV transmission in the era of combination antiretroviral therapy. Abstract 74. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:S42–S43.
 53. Briand N, Warszawski J, Mandelbrot L *et al.* Is intrapartum intravenous zidovudine for prevention of mother- to-child HIV-1 transmission still useful in the combination antiretroviral therapy era? *Clin Infect Dis* 2013; 57: 903–914.
 54. Townsend CL, de Ruiter A, Peters H *et al.* Pregnancies in older women living with HIV in the UK and Ireland. *HIVMed* 2017; 18: 507–512.
 55. Cluett ER, Burns E, Cuthbert A. Immersion in water during labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; Cd000111.

9. ВЕДЕННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ

9.1 ПКП для новонароджених

Новонародженим ПКП слід починати в межах 4 годин після пологів (див. Додаток 3).

9.1.1	ДУЖЕ НИЗЬКИЙ РИЗИК	1C
	<p>Рекомендується два тижні монотерапії зидовудином, якщо дотримуються всі наступні критерії:</p> <ul style="list-style-type: none"> Жінка перебуває на кАРТ більше 10 тижнів; <p>ТА</p> <ul style="list-style-type: none"> Два задокументовані результати визначення вірусного навантаження ВІЛ матері <50 копій РНК ВІЛ/мл під час вагітності з інтервалом не менше 4 тижнів; <p>ТА</p> <ul style="list-style-type: none"> Вірусне навантаження ВІЛ матері <50 копій РНК ВІЛ/мл станом на термін 36 тижнів або пізніше. 	
9.1.2	НИЗЬКИЙ РИЗИК	1C
	<p>Подовжити до 4 тижнів монотерапію зидовудином:</p> <ul style="list-style-type: none"> Якщо критерій 9.1.1 дотримано не повністю, але вірусне навантаження ВІЛ матері становить <50 копій РНК ВІЛ/мл станом на термін 36 тижнів або пізніше; Якщо дитина народилася недоношеною (<34 тижні), але останнє вірусне навантаження ВІЛ матері <50 копій РНК ВІЛ/мл. 	
9.1.3	ВИСОКИЙ РИЗИК	1C
	Використовувати комбіновану ПКП, якщо відомо, що вірусне навантаження ВІЛ матері в пологах становить або може бути >50 копій РНК ВІЛ/мл станом на день народження дитини, якщо існує невизначеність щодо недавньої прихильності матері або вірусне навантаження невідоме.	
9.1.4	ПКП для новонароджених слід починати якомога швидше після народження та принаймні в межах 4 годин.	1D
9.1.5	В контексті відомої резистентності до зидовудину матері з ДУЖЕ НИЗЬКИМ або НИЗЬКИМ РИЗИКОМ , монотерапія зидовудином все одно рекомендується для ПКП новонароджених.	1D
9.1.6	У випадку ВИСОКОГО РИЗИКУ (показана комбінована ПКП) та задокументованої в анамнезі резистентності матері до зидовудину та/або невірапіну, звернутися за консультацією до фахівця. Якщо консультація відразу не доступна, починати стандартну ПКП трьома препаратами (зидовудин, ламівудин та невірапін), доки не буде надано рекомендацій.	1D

Оскільки найважливіші рішення, що стосуються категоризації ризику, безпосередньо стосуються вірусного навантаження матері на момент пологів, група авторів рекомендує, щоб цей результат був досягнутий якомога раніше і, безумовно, в межах 72 годин після пологів.

9.1.1 ДУЖЕ НИЗЬКИЙ РИЗИК

Монотерапія зидовудином для дітей була частиною стратегії профілактики вертикальної передачі ВІЛ з моменту опублікування результатів дослідження АСТГ 076 у 1994 році [1]. Відносний внесок антенатального, перинатального та неонатального компонентів було важко визначити кількісно. У дослідженні АСТГ 076 зидовудин 2 мг/кг давали новонародженим кожні 6 годин протягом 6 тижнів.

В останній версії настанов ВНІВА щодо вагітності, 4 тижні перорального прийому зидовудину рекомендувались усім новонародженим, за винятком конкретних ВИСОКОРИЗИКОВАНИХ обставин, що стосуються визначуваного або невідомого материнського вірусного навантаження на момент пологів [2]. Це було частиною надзвичайно успішної стратегії зменшення рівня вертикальної передачі у Великобританії та Ірландії, оскільки передача зараз відбувається лише за виняткових обставин [3].

У Німеччині, намагаючись додатково зменшити контакт новонароджених із зидовудином, протягом 10 років рекомендується стратегія використання 2-тижневого застосування зидовудину новонародженим у ситуаціях найнижчого ризику, без жодного сигналу про те, що це призвело до збільшення рівня передачі [4].

Дані французької когорти надали додаткові докази того, що скорочення тривалості ПКП у новонароджених може бути безпечним. Не відбулося жодного випадку передачі серед 2651 дітей, народженого жінками, які отримували АРТ до зачаття та продовжували прийом АРТ протягом усього терміну вагітності та пологів з вірусним навантаженням <50 копій РНК ВІЛ/мл (верхні 95% СІ 0,1%) [5]. Незважаючи на те, що у цьому звіті не вказується природа отриманої новонародженими ПКП, відсутність будь-якої передачі за таких умов «реального світу» слугує на підтримку рекомендації щодо скорочення тривалості ПКП для новонароджених до тих пір, поки виконуються конкретні критерії.

У епоху до кАРТ у рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні монотерапії зидовудином у Таїланді порівнювали чотири варіанти стратегій профілактики вертикальної передачі ВІЛ:

- Монотерапія зидовудином матері з 28 тижня вагітності до пологів та зидовудин новонародженим протягом 6 тижнів (варіант довгий-довгий);
- Зидовудин матері з 35 тижня вагітності та зидовудин новонародженим протягом 3 днів (варіант короткий-короткий);
- Зидовудин матері з 28 тижня вагітності та зидовудин новонародженим протягом 3 днів (варіант довгий-короткий);
- Зидовудин матері з 35 тижня вагітності та зидовудин новонародженим протягом 6 тижнів (варіант короткий-довгий).

Аналіз продемонстрував ефективність схеми «довгий-короткий», еквівалентний ефективності схеми «довгий-довгий». Це змусило авторів зробити висновок, що 3-денної схеми ПКП було б достатньо у випадку, коли жінка починала приймати зидовудин на 28 тижні вагітності [6].

Настанови щодо ПКП у випадку статевого контакту з ВІЛ серед дорослих зараз рекомендують проти ПКП в контексті відомого вірусного навантаження <50 копій РНК ВІЛ/мл на основі вагомих доказів, наданих великими рандомізованими дослідженнями, що вивчають лікування в якості профілактики передачі ВІЛ [7]. У всіх інших ситуаціях рекомендується комбінована ПКП із застосуванням трьох препаратів [8].

Група авторів вважає, що дослідження «лікування в якості профілактики» дорослих слід обережно екстраполювати на попередження вертикальної передачі. Ризик передачі ВІЛ при пологах набагато вищий, ніж у випадку сексуального чи професійного контакту (10–20% проти

0,1–1,5%) [7, 9]. Характер контакту також різний. Плід може зазнати контакту в будь-який час від моменту зачаття до пологів; контакт під час розродження має особливо **ВИСОКИЙ РИЗИК**.

В результаті перенесення материнських клітин (включаючи клітини CD4) від матері до дитини, такі клітини можуть зберігатися в кровообігу дитини після народження [10]. Хоча актуальність цього процесу при передачі ВІЛ невідома, нещодавно припускалося, що подібне може мати наслідки щодо вертикальної передачі НВВ [11]. Варто зазначити, що це було підставою для 6 тижнів ПКП новонароджених в оригінальному дослідженні АСТГ 076 [1].

З цих причин стратегія «відмови від ПКП» не включена до цієї редакції настанови ВНІВА. Однак, в контексті надзвичайно низьких рівнів передачі у Великобританії, група авторів зараз рекомендує скорочений двотижневий курс зидовудину в ситуаціях **ДУЖЕ НИЗЬКОГО РИЗИКУ**.

Європейські когортні дані вказують на те, що ризик передачі залишається **НИЗЬКИМ** і стабільним, якщо материнську кАРТ розпочато більш ніж за 10 тижнів до пологів [12]. Тому рекомендується двотижневий курс зидовудину для новонароджених, якщо жінка перебуває на кАРТ більше 10 тижнів з вірусним навантаженням <50 копій РНК ВІЛ/мл у останні два рази тестування під час вагітності до пологів (з інтервалом не менше 4 тижнів) та з вірусним навантаженням <50 копій РНК ВІЛ/мл станом на 36 тиждень вагітності або пізніше. Немає необхідності продовжувати тривалість ПКП до 4 тижнів для новонароджених на грудному вигодовуванні, якщо всі критерії дуже низького ризику дотримані (див. Розділ 9.4.4 щодо грудного вигодовування).

9.1.2 НИЗЬКИЙ РИЗИК

Два тижні зидовудину рекомендується лише у тому випадку, якщо всі критерії розділу 9.1.1 дотримані. Якщо ці критерії не дотримуються, але вірусне навантаження матері становить <50 копій РНК ВІЛ/мл під час пологів, терапію зидовудином слід продовжити до 4 тижнів, як у зазначено в настановах ВНІВА в редакції 2014 року [2]. Когортні дані вказують на те, що недоношеність все ще є фактором ризику передачі [13]. Незважаючи на те, що важко визначити внесок зменшеної тривалості АРТ у цей підвищений ризик, автори рекомендують використовувати 4-тижневий курс зидовудину для новонародженого, якщо жінка розпочала АРТ під час вагітності та народила передчасно (<34 тижні) з вірусним навантаженням <50 копій РНК ВІЛ/мл.

Якщо критерії розділу 9.1.1 виконані та починається монотерапія зидовудином новонародженого, але згодом виявляється, що вірусне навантаження ВІЛ у матері перевищує 50 копій РНК ВІЛ/мл, то тривалість ПКП дитини слід продовжити до 4 тижнів.

9.1.3 ВИСОКИЙ РИЗИК

Є одне велике рандомізоване контрольоване дослідження комбінованої терапії новонароджених у випадку жінок, які не отримували АРТ до пологів [14]. Новонароджених випадковим чином розподіляли у віці до 48 годин на групи: 6 тижнів монотерапії зидовудином; 6 тижнів зидовудину з трьома дозами невірапіну протягом першого тижня життя; або 6 тижнів зидовудину з нелфінавіром та ламівудином протягом 2 тижнів. Коефіцієнт вертикальної передачі ВІЛ становив 8,5%, і при багатофакторному аналізі монотерапія АРТ і вірусне навантаження ВІЛ матері були суттєво пов'язані з передачею. Перинатальна передача була в два рази вищою у групі, яка отримувала лише зидовудин, порівняно з групами комбінованої АРТ ($P = 0,034$). Не було значної різниці в рівні передачі між двома групами комбінованої АРТ. Нейтропенія новонароджених була значно вищою в групі, що отримувала три препарати.

У рандомізованому африканському дослідженні діти, народжені жінками, які зверталися в пологах, отримували одноразово невірапін або одноразово невірапін та 1 тиждень зидовудину. З числа ВІЛ-негативних при народженні: 34 (7,7%), які отримували невірапін плюс зидовудин,

і 51 (12,1%), які отримували лише невірапін, були інфіковані ($P = 0,03$); захисна ефективність становила 36% для подвійної комбінації [15].

Однак у двох інших рандомізованих африканських дослідженнях, де жінки отримували короткий курс АРТ, у випадках дітей, які не заразились ВІЛ при народженні, не було значної різниці у рівні передачі через 6 тижнів з огляду на короткий курс схеми подвійної чи монотерапії для новонародженого: зидовудин плюс ламівудин проти невірапіну [16]; або зидовудин плюс невірапін проти невірапіну [17].

Дані NSHPC з Великобританії та Ірландії (2001–2008 роки) демонструють, як з часом збільшилось використання комбінованої ПКП серед новонароджених [18]. Загалом 99% з 8205 новонароджених отримували будь-яку ПКП; з 86% випадків з відомими даними про тип ПКП: 3% отримували подвійну та 11% потрійну схему. За цей період використання потрійної ПКП значно зросло: з 43% до 71% дітей, народжених нелікованими жінками, і з 13% до 32% – жінками з віремією, незважаючи на кАРТ. Статус ВІЛ-інфекції був відомий у 89% випадків дітей з відомою інформацією про ПКП; 14,7% дітей, які не отримували ПКП, були інфіковані (5 з 34, всі народжені вагінальним методом від нелікованих жінок, порівняно з 1,0% тих, хто отримував будь-яку ПКП [72 з 7286]). У випадку народжених вагінально нелікованими жінками дітей, які отримували ПКП, було значно менше шансів заразитися, ніж у тих, які не отримували ПКП (8,5% [4/47] проти 45,5% [5/11]; $P = 0,002$). Однак у цьому когортному дослідженні через загальний низький рівень передачі та селективне використання потрійної ПКП для дітей із підвищеним ризиком ВІЛ не вдалося дослідити зв'язок між типом ПКП та статусом інфекції.

Дані Європейського спільного дослідження когорти вагітних і дітей (ЕРРІСС) свідчать про все більше використання комбінованої ПКП у Європі. У випадку 5285 пар матір-дитина ВИСОКОГО РИЗИКУ (27,7% – відсутність антенатальної або інтранатальної антиретровірусної профілактики, 17,3% – лише інтранатальна профілактика, 55,0% – визначуване вірусне навантаження при пологах, незважаючи на антенатальну АРТ), 23,9% дітей отримували комбіновану ПКП. Результати дослідження не вказували на перевагу комбінованої ПКП у порівнянні з моно-профілактикою серед новонароджених; однак автори дійшли висновку, що це спостереження може бути результатом змішування або поєднання ПКП, ефективних лише у підгрупі новонароджених ВИСОКОГО РИЗИКУ [19].

Не існує рандомізованих досліджень комбінованої ПКП для дітей, де жінки отримують кАРТ. У французькому дослідженні частота передачі при подвійній терапії (зидовудин і ламівудин), яку отримували як новонароджені, так і жінки (1,6%), була нижчою, ніж монотерапія зидовудином, про яку повідомляли в попередніх контрольних групах (6,8%; OR 0,22; 95% CI 0,2–0,5) [20].

У випадку, коли дитині призначалася комбінована ПКП з огляду на можливе вірусне навантаження у матері >50 копій РНК ВІЛ/мл під час пологів, а згодом дійсне материнське вірусне навантаження виявилось <50 копій РНК ВІЛ/мл, то буде доцільно спростити ПКП для новонародженого до монотерапії зидовудином, як зазначено у Розділі 9.1.2.

9.1.4 Вибір комбінації трьох препаратів ПКП для новонароджених

Більшість новонароджених, які народились у Великобританії від жінок з відомим ВІЛ-позитивним статусом, матимуть контакт із АРТ внутрішньоутробно, під час пологів та в перший місяць життя. Вибір комбінацій АРТ, впливу яких діти зазнають - внутрішньоутробно, продовжує зростати. Метаболізм лікарських препаратів у новонароджених, як правило, повільніший, ніж у малюків та дітей старшого віку, і навіть менш ефективний у недоношених новонароджених. Через відсутність досліджень фармакокінетики та ефективності у випадку новонароджених та брак відповідних форм препаратів, схеми АРТ залишаються обмеженими лише невеликою часткою антиретровірусних препаратів (Додаток 3).

Для дітей, народжених жінками, які не отримували АРТ, або коли резистентність до лікарських засобів малоймовірна, зидовудин, ламівудин та невірапін є добре переносимою комбінованою схемою з найбільшим клінічним досвідом [18,19,21-24] (див. Додаток 3 для дозування).

Дослідження фармакокінетики у випадку новонароджених проводили для зидовудину [25], ламівудину [26,27], тенофовіру DF [28] та емтрицитабіну [29], а схеми дозування доступні для більшості аналогів нуклеозидів у віці від 1 місяця [30].

Фармакокінетичні профілі невірапіну у випадку новонароджених були детально описані [31-35].

На відміну від ПП, невірапін ефективно проникає через плаценту (див. нижче) і добре абсорбується новонародженим [36]. Неонатальний метаболізм невірапіну індукується в тих випадках, де відбувся антенатальний контакт внутрішньоутробно [31,32]; якщо цей препарат дають новонародженому, коли жінка приймала його протягом 3 і більше днів, то слід розпочинати прийом повної дози 4 мг/кг/день, а не індукційної дози 2 мг/кг/день (Додаток 3). У комбінованій ПКП, з огляду на тривалий період напів-виведення, невірапін слід припинити на 2 тижні раніше, ніж інші призначені антиретровірусні препарати в схемі, щоб зменшити ризик монотерапії невірапіном та розвитку резистентності до ННІЗТ у разі вертикальної передачі, що відбулась.

Таким чином, рекомендована схема для стандартної ПКП із трьома препаратами становить загалом 2 тижні невірапіну (при повному або додатковому дозуванні) з 4 тижнями зидовудину та ламівудину, як це детально показано в Додатку 3.

Нещодавно було описано дозування ралтегравіру для новонароджених (ІМРААСТ Р1110). Це вимагає збільшення доз після першого та четвертого тижнів життя [37] (див. Додаток 3). Оскільки ралтегравір може впливати на метаболізм білірубіну, загальний та розщеплений білірубін слід перевіряти протягом першого тижня життя, хоча ризик припинення лікування через гіпербілірубінемію у дослідженні був низьким [37]. Відповідне дозування ралтегравіру для недоношених новонароджених ще не доступне, і вони вразливіші до гіпербілірубінемії.

Тому авторська група рекомендує призначати ралтегравір недоношеним новонародженим лише у виняткових обставинах. Його використання слід розглядати лише після звернення за консультацією до фахівця та у випадках наявної множинної резистентності до лікарських засобів.

Дозування з урахуванням фармакокінетики доступне для лопінавіру/г на основі випадків дітей, які отримали ВІЛ-терапію, починаючи з перших 6 тижнів життя [38-40], та дослідження, яке включало дітей, які отримували лікування від народження [41]. Однак у деяких новонароджених, які отримували лопінавір/г, особливо у випадках недоношених дітей зафіксовано підтвержене пригнічення функції надниркових залоз [42]. Це доповнює повідомлення про випадки серцевої, ниркової та неврологічної токсичності, особливо у випадках недоношених новонароджених, але не обмежуючись ними, включаючи одну смерть під час ПКП з лопінавіром/г [43]. У випадках материнського лопінавіру/г за відсутності дозування новонароджених жодних наслідків не спостерігалось. Залишається незрозумілим, чи пов'язані ці наслідки з лопінавіром/г конкретно, або ж чи вони можуть спостерігатися при застосуванні інших ПП посиленних ритонавіром.

Тому група авторів рекомендує уникати прийому лопінавіру/г у звичайній практиці ПКП для новонароджених, а недоношеним новонародженим призначати його лише у виняткових обставинах. Його використання слід розглядати лише після звернення за консультацією до фахівця та у випадках наявної множинної резистентності до лікарських засобів. Перші 5 днів життя слід проводити пильний метаболічний моніторинг у лікарні.

9.1.5 Застосування внутрішньовенної АРТ для новонароджених

Єдиним ліцензованим препаратом АРТ, доступним для внутрішньовенного вживання хворим та/або недоношеним новонародженим, які не можуть приймати пероральні препарати, є зидовудин [25,44]. Для недоношених дітей доступні скорочені схеми дозування для перорального та внутрішньовенного застосування (Додаток 3).

Дуже недоношені новонароджені наражаються на ризик некротизуючого ентероколіту (НЕК), якщо ентеральне вигодовування розпочинається занадто рано або зростає занадто швидко. Невідомо, чи дуже раннє ентеральне введення АРТ може посилити цей ризик. У великому французькому дослідженні НЕК, випадки у дітей грудного віку, народжених жінками з ВІЛ, асоціювалися із підвищеним ризиком розвитку НЕК (OR 6,63; 95% CI 1,26–34,8; P = 0,025), хоча цифри були занадто малі, щоб з'ясувати вплив АРТ матері та/або дитини [45]. Недоношеним новонародженим слід починати внутрішньовенне введення зидовудину до встановлення режиму ентерального вигодовування, коли зидовудин можна застосовувати ентерально. Слід застосовувати режим дозування для недоношених (Додаток 3).

Інгібітор злиття енфувіридід – єдиний інший антиретровірусний препарат, який вводять парентерально, як правило – підшкірно, дорослим та дітям. Енфувіридід не проникає через плаценту. Незважаючи на те, що енфувіридід вводили внутрішньовенно невеликій кількості дітей, народжених жінками з мультирезистентним ВІЛ, на сьогодні офіційних фармакокінетичних досліджень у новонароджених не проводилось. Неліцензована схема внутрішньовенного дозування для дітей, яким загрожує мультирезистентний ВІЛ, адаптована за результатами дослідження дитячого лікування методом підшкірного введення [46] та дослідження внутрішньовенного дозування для дорослих [47] (див. Додаток 3 та звертатись за отриманням консультації фахівця).

Коментар робочої групи: станом на 10.08.2021 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою енфувіридід в Україні не зареєстровано.

9.1.6 Час проведення неонатальної ПКП

Будь-яку ПКП у новонароджених слід починати в межах 4 годин після пологів.

Немає чітких даних про те, як пізно ПКП у дітей може бути розпочата та все ще залишатиметься ефективною, але всі дослідження ефективної ПКП у дітей розпочинали лікування рано, а дані досліджень на тваринах показують чітку залежність між часом початку та ефективністю, без будь-яких переваг, засвідчених при початку через >72 години [48-50]. Негайне введення ПКП особливо важливо, якщо жінка не отримувала АРТ.

9.1.7 Материнська генотипічна резистентність

Для дітей, народжених жінками на повністю супресивній кАРТ, монотерапія зидовудином для ПКП залишається доцільною навіть у тих випадках, де жінка вже мала в анамнезі контакт із зидовудином на фоні резистентності (тимідин-асоційовані мутації). На фоні прийому кАРТ, ризик вертикальної передачі від жінки з повністю пригніченою реплікацією вірусу – надзвичайно низький (~0,1%) однак, хоча наявну в анамнезі резистентність материнського вірусу до зидовудину неможливо розмежувати від резистентності до схеми ПКП новонародженого, частота передачі резистентного до зидовудину вірусу є дуже низькою в даний час.

Незважаючи на мінімальні підтверджуючі докази, звичайною практикою у Великобританії протягом кількох років є те, що передача відбувається в цьому контексті, незважаючи на відсутність сигналів із когортних даних. Теоретична підтримка цього явища впливає з доказів того, що вірус дикого типу може вибірково передаватися в контексті змішаної популяції матері, включаючи віріони, резистентні до зидовудину [51]. Крім того, швейцарські когортні дані не продемонстрували передачі захворювання серед шести дітей, народжених жінками із вірусом, резистентним до зидовудину [52]. Суб-аналіз дослідження АСТГ 076 показав, що

низький рівень резистентності до зидовудину не асоціюється з підвищеним ризиком передачі [53]. Ретроспективні дані з США не виявили значущого зв'язку між резистентністю до зидовудину матері та ризиком передачі [54].

Історичні французькі когортні дані продемонстрували можливу передачу вірусу, резистентного до зидовудину, після невдалої профілактики зидовудину у дуже невеликої кількості пар жінка – дитини, хоча у всіх цих випадках (за наявності даних) жінка мала визначуване вірусне навантаження під час пологів [55]. У когорті дослідження WITS, наявність мутацій резистентності до зидовудину було продемонстровано в багатофакторному аналізі, що пов'язано з підвищеним ризиком передачі, хоча значна частина жінок у цьому дослідженні мала визначуваний ВІЛ під час пологів [56].

Таким чином, існує дуже мало даних про ризик передачі ВІЛ, резистентного до зидовудину, в контексті повністю пригніченого материнського вірусного навантаження під час пологів та монотерапії зидовудином для новонароджених. Однак дані спостережень з Великобританії не засвідчили цього на практиці, пов'язаній з підвищеним ризиком передачі.

Деякі клінічні фахівці вважають за краще вибрати для монотерапії дітей інший антиретровірусний препарат, який не має історії материнської резистентності. Визначені альтернативи, невірапін та ламівудин, мають потужний антиретровірусний ефект, але низький (одно-точкова мутація) бар'єр до резистентності. У разі передачі захворювання, вірогідність появи у новонародженого нової резистентності до монотерапії зидовудином, ймовірно, менша, ніж при застосуванні невірапіну або ламівудину. Вище викладено питання дозування та безпеки застосування лопінавіру/г та ралтегравіру.

У режимах вигодовування дітей важко відокремити дозу препарату від прийому їжі, тому перевагу надають препаратам без обмежень щодо харчування; це ще одна перевага зидовудину.

Отже, монотерапія зидовудином для новонароджених залишається доцільним підходом для дітей, народжених жінками із вірусним навантаженням у плазмі крові <50 копій РНК ВІЛ/мл, навіть якщо в анамнезі є резистентність до зидовудину.

Відсутні дані щодо ефективності модифікованої комбінованої ПКП, коли було засвідчено резистентність матері до зидовудину та/або невірапіну. Слід звертатися за порадою до фахівця, а також розглядати можливість використання альтернативних комбінацій препаратів після ретельної оцінки ризику.

Коментар робочої групи: Враховуючи більш високий рівень ППМД в Україні – 3,5%, а також період реформації охорони здоров'я, треба з дуже великою обережністю поставитись до виділення групи дітей «дуже низький ризик», оскільки можуть бути не дотримані терміни виконання аналізів у вагітної. Тому на даному етапі в Україні доцільно дітям як з дуже низьким ризиком, так і з низьким ризиком призначати монотерапію зидовудином на 4 тижні, а дітям з високим ризиком призначати комбіновану ПКП.

9.1.8 ВІЛ-2

9.1.8	Якщо відомо, що жінка має ВІЛ-2-інфекцію, слід дотримуватись наведених вище порад щодо ПКП для новонародженого, але у випадку ВИСОКОГО РИЗИКУ (показана комбінована ПКП), невірапін не буде ефективним. Звернутися за консультацією до фахівця. Якщо консультація відразу не доступна, починати застосування зидовудину, ламівудину та ралтегравіру, поки не з'являться рекомендації (див. Додаток 3).	2С
-------	--	----

Немає даних на підтримку припущення, що випадки вертикальної передачі у дітей, народжених жінками, які живуть з ВІЛ-2, які мають ДУЖЕ НИЗЬКИЙ або НИЗЬКИЙ РИЗИК, слід лікувати інакше, ніж тих, які народжені жінками з ВІЛ-1. Якщо вірусне навантаження

матері невизначуване під час вагітності або після 36 тижнів вагітності, слід дотримуватися тих самих настанов, які описано вище для новонароджених, які зазнали контакту з ВІЛ.

ВІЛ-2 є внутрішньо резистентним до ННІЗТ. Відсутні дані щодо практики ведення випадку ВИСОКОГО РИЗИКУ розродження в контексті зараження ВІЛ-2. Слід дотримуватися тих самих настанов щодо застосування ПКП із трьома препаратами, що і в розділі 9.1.3, замінюючи невірапін ралтегравіром. Якщо ралтегравір недоступний, можна застосовувати лопінавір/г, але з обережністю, про що обговорювалось у попередньому розділі. Дітей, які отримують ралтегравір або лопінавір/г для ПКП, слід спостерігати з огляду на токсичність протягом перших кількох днів життя згідно з Додатком 3. Зразки крові для тестування дітей слід надсилати до національної лабораторії, яка забезпечує тестування на ВІЛ-2.

9.1.9 ПКП після 4-тижневого віку

9.1.9	Дітям ПКП не слід давати більше 2 тижнів у випадку ДУЖЕ НИЗЬКОГО РИЗИКУ або 4 тижнів для новонароджених з НИЗЬКИМ РИЗИКОМ, навіть якщо дитина на грудному вигодовуванні.	1C
	ПКП не слід проводити повторно, якщо не відбувається суттєвий подальший контакт (наприклад, визначальне вірусне навантаження матері під час вигодовування груддю). Звернутися за консультацією до фахівця щодо необхідності ПКП після контакту із грудним молоком у випадку материнської вірусемії.	1D

Показання до ПКП поза межами неонатального періоду (наприклад, після контакту з ВІЛ у грудному молоці) передбачають комплексну оцінку ризику щодо часу контакту з ВІЛ, який може бути епізодичним. Слід звертатися за порадою фахівця. Див. Розділ 9.4 для отримання додаткової інформації щодо моніторингу під час грудного вигодовування.

9.2 Профілактика пневмоцистної пневмонії (ПЦП)

9.2.1	Профілактика ко-тримоксазолом рекомендується з 1 місяця віку, якщо ПЛР-тест на ВІЛ позитивний на будь-якій стадії або якщо у дитини підтверджено діагноз ВІЛ. Це слід припинити лише в тому випадку, якщо ВІЛ-інфекція згодом виключена.	1C
-------	--	----

Пневмоцистна пневмонія (ПЦП) у дітей з ВІЛ пов'язана з високою смертністю та захворюваністю. Однак, оскільки ризик зараження ВІЛ-інфекцією новонароджених впав до <1% там, де діють заходи профілактики вертикальної передачі, необхідність у профілактиці ПЦП зменшилась, а в більшості європейських країн вона більше не призначається регулярно для дітей, які зазнали контакту з ВІЛ, навіть коли дитина народжується жінкою з вірусним навантаженням >50 копій РНК ВІЛ/мл.

Ко-тримоксазол слід призначати з 4-тижневого віку для дітей із позитивним результатом скринінгового ПЛР-тесту на ВІЛ до 4-тижневого віку. Це слід продовжувати, якщо зараження підтверджено, і припинити, якщо інфекцію виключено. Дітям з першим позитивним результатом молекулярно-діагностичного тесту на ВІЛ у будь-якому віці від 4 тижнів до 1 року слід негайно розпочати профілактику ко-тримоксазолом до підтвердження або виключення ВІЛ-інфекції (див. Додаток 3 щодо дози).

Коментар робочої групи: Профілактика пневмоцистної пневмонії (ПЦП) препаратом триметоприм/сульфаметоксазол (ТМП/СМК) призначається усім дітям з 4-тижневого віку до отримання 2 негативних результатів з виявлення провірусної ДНК (один – у віці після 1-го місяця, другий – у віці після 3-х місяців життя дитини) за умови, що дитина не була на грудному вигодовуванні щонайменше 6 тижнів до першого негативного результату та за відсутності клінічних проявів ВІЛ-інфекції

Ко-тримоксазол – торговельна назва комбінованого лікарського засобу сульфаметоксазол+триметоприм

9.3 Вакцинація

9.3.1	Вакцинацію слід проводити відповідно до національного календаря щеплень. [57].	1C
9.3.2	Вакцина проти ротавірусу не протипоказана (якщо не підтверджений діагноз ВІЛ і дитина немає важкої імуносупресії).	1C
9.3.3	Якщо існує ДУЖЕ НИЗЬКИЙ або НИЗЬКИЙ РИЗИК передачі ВІЛ та показана імунізація БЦЖ при народженні згідно з національними настановами, це не слід відкладати.	1D

Ротавірусну вакцину слід вводити всім дітям, які зазнали контакту з ВІЛ, за винятком обставин підтвердженої інфекції та не доведеної важкої імуносупресії. У випадку непевності щодо введення живих вакцин, слід звернутися за консультацією до фахівця. Діти, які відносяться до групи ДУЖЕ НИЗЬКОГО або НИЗЬКОГО РИЗИКУ передачі ВІЛ (тобто вірусне навантаження матері <50 копій РНК ВІЛ/мл під час або після 36 тижнів вагітності), можуть отримувати БЦЖ при народженні, якщо це показано згідно з британськими настановами для дітей, які не зазнали контакту з ВІЛ.

Коментар робочої групи: Вакцинація здійснюється відповідно до ВІЛ-статусу дитини згідно з Календарем профілактичних щеплень. Вакцинація БЦЖ проводиться в пологовому будинку при дуже низькому або низькому ризику передачі ВІЛ. У випадках коли дитина не отримала щеплення в пологовому будинку, БЦЖ проводять після виключення ВІЛ-інфекції у дитини, за умови 2-х негативних результатів досліджень з виявлення провірусної ДНК ВІЛ (один – у віці після 1-го місяця, другий – у віці після 3-х місяців).

9.4 Вигодовування дітей

Дані про ризик передачі ВІЛ через грудне молоко в країнах з високим рівнем доходу – відсутні. У регіонах з низьким та середнім рівнем доходу дані свідчать про загальний ризик передачі ВІЛ через грудне молоко в постнатальному періоді за умови лікування жінок кАРТ 1,08% (95% СІ 0,32-1,85) через 6 місяців та 2,93% (95% СІ 0,68 –5,18) через 12 місяців, однак у цих дослідженнях жінки отримували кАРТ лише 6 місяців і часто годували груддю довше [58]. У більш недавньому дослідженні PROMISE жінки отримували кАРТ протягом усього періоду грудного вигодовування, а частота передачі становила 0,3% (95% СІ 0,1–0,6) через 6 місяців та 0,6% (95% СІ 0,4–1,1) через 12 місяців [59].

Фактори, що підвищують ризик передачі ВІЛ через грудне молоко, коли жінки не перебувають на кАРТ, включають:

- Визначуване вірусне навантаження ВІЛ;
- Прогресуюча ВІЛ-інфекція у матері;
- Більша тривалість грудного вигодовування;
- Інфікування/запалення молочної залози та сосків;
- Інфікування/запалення ротової порожнини або кишечника дитини;
- Змішане вигодовування, зокрема твердою їжею, яку дають дітям віком до 2 місяців [60].

Якщо жінка перебуває на кАРТ та годує груддю, передбачається, що ті самі фактори мають значення, хоча і менше, залежно від прихильності та пригнічення вірусного навантаження.

Історично, на ризик передачі ВІЛ у випадку жінок, які не отримують кАРТ, впливало вигодовування маленьких дітей іншою твердою їжею. Ризик передачі захворювання для виключного грудного вигодовування становить 9,0/100 дитино-років; для переважно грудного вигодовування з додаванням іншої рідини становить 9,5/100 дитино-років; а для раннього додавання твердої їжі зростає до 41,2/100 дитино-років [60]. Чи зберігається цей ризик при вигодовуванні твердою їжею, коли жінки годують груддю на кАРТ із повним пригніченням вірусу, поки не відомо.

Аналіз даних чотирьох африканських досліджень, опублікованих до 2012 року, в рамках котрого жінки були на кАРТ до вагітності, підрахував ймовірність передачі ВІЛ після пологів близько 0,16% на місяць грудного вигодовування [61]. Однак цей оціночний ризик передачі є принаймні вдвічі більшим, ніж у дітей, які були залучені до дослідження PROMISE у віці 12 місяців [59].

9.4.1 Поради щодо грудного вигодовування жінкам з ВІЛ, які живуть у Великобританії

9.4.1	У Великобританії та інших країнах із високим рівнем доходу найбезпечнішим способом вигодовування дітей, народжених жінками, що живуть з ВІЛ, є молочні суміші, оскільки таким чином уникається постійний ризик контакту з ВІЛ після народження. Тому ми продовжуємо рекомендувати жінкам, які живуть з ВІЛ, годувати своїх дітей молочними сумішами (але див. також розділ 9.4.4).	ID
-------	--	----

Поточні поради ВООЗ щодо грудного вигодовування для жінок з ВІЛ орієнтовані на країни з низьким та середнім рівнем доходу, де існує високий ризик дитячої захворюваності та смертності від діареї, пневмонії та інших інфекцій, де вигодовування сумішшю не є безпечним або доступним для багатьох сімей. Всім жінкам з ВІЛ рекомендується починати кАРТ якомога швидше після діагностики ВІЛ та продовжувати лікування протягом усього життя. Їм рекомендується виключно грудне вигодовування дітей протягом перших 6 місяців, з дотриманням схеми кАРТ, а - після того часу додавати прикорм належним чином. Їм рекомендується не припиняти грудне вигодовування, поки не з'являться інші безпечні та адекватні продукти харчування, та продовжувати до 12–24-місячного віку [62].

Коментар від спільноти жінок, які живуть з ВІЛ: Жінок, які досягли вірусної супресії на фоні прийому кАРТ з належною прихильністю та які обрали грудне вигодовування, слід інформувати про потребу додаткового клінічного моніторингу матері та дитини. Коли жінка обирає грудне вигодовування, вона та її дитина повинні щомісяця проходити огляд у клініці для тестування на вірусне навантаження ВІЛ протягом грудного вигодовування та впродовж 2 місяців після його припинення.

Згідно рекомендації В.27 консолідованого керівництва ВООЗ з охорони сексуального та репродуктивного здоров'я та прав жінок, які живуть з ВІЛ, ВІЛ-позитивним матерям рекомендується годувати дитину грудьми протягом принаймні 12 місяців і продовжувати грудне вигодовування відповідно до рекомендацій для загальної популяції, тобто до двох років і довше, при цьому необхідно надавати жінкам всю необхідну підтримку для того, щоб вони продовжували АРТ [76].

Супресивна материнська кАРТ значно зменшує, але не усуває ризик вертикальної передачі ВІЛ через грудне вигодовування. Формула «невизначуваний = непередаваний» ($U = U$) стосується лише передачі статевим шляхом, і в даний час нам бракує даних, щоб застосувати це до грудного вигодовування. Іншими міркуваннями є відсутність досліджень лактації щодо більшості АРВ-препаратів, що означає, що фармакокінетичні властивості АРТ у грудному молоці недостатньо вивчені так само як і потенційні наслідки впливу АРТ у грудному молоці на дітей, які не інфікувалися ВІЛ [63].

Тому авторська група продовжує рекомендувати вигодовування сумішшю жінкам, які живуть з ВІЛ, щоб виключити ризик постнатальної передачі.

Коментар робочої групи: Ефективне впровадження заходів з ППМД в Україні забезпечило суттєвий прогрес у зниженні ЧПМД до 1,3% у 2020 р., що, наряду з іншими, успішно досягнутими цільовими індикаторами ЕПМД, дозволяє країні подавати запит на ЕПМД до Регіонального секретаріату з валідації ЕПМД (Європейське бюро ВООЗ). Ключову роль у цьому зіграло впровадження у 2016 року УКПМД ППМД, затвердженого наказом МОЗ України № 449 від 16.05.2016 р., у рамках якого була прийнята Опція «В+» як основна стратегія ППМД в Україні, що передбачає позиттєве антиретровірусне лікування вагітної жінки з моменту виявлення її ВІЛ-позитивного статусу, **а також повне виключення грудного вигодовування дитини.** Сьогодні майже усі діти, народжені ВІЛ-позитивними матерями, перебувають на штучному вигодовуванні (99%).

З метою визначення пріоритетних факторів впливу на передачу ВІЛ від матері до дитини, що є надзвичайно важливим для досягнення ЕПМД, у 2018 р. в Україні було проведено спеціальне дослідження за підтримки ЮНІСЕФ, у співпраці з ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України» та БФ «Інтелектуальна перспектива». За результатами дослідження, пріоритетними та статистично значущими ($p < 0.001$) факторами, що сприяють збільшенню ризику передачі ВІЛ від матері до дитини в Україні були: 1) відсутність АРВ-профілактики у дитини (СШ=88.02, тобто ризик передачі ВІЛ від матері до дитини збільшується в 88.0 рази); 2) **грудне/змішане вигодовування дитини (СШ=31.2)** та 3) встановлення ВІЛ-позитивного статусу вагітній під час або після пологів (СШ = 23.55) [77].

9.4.2 Підтримка жінок, які живуть з ВІЛ, у забезпеченні вигодовування сумішами

9.4.2	Утримання від грудного вигодовування може спричинити фінансові та психологічні наслідки для жінок, що потребуватимуть підтримки з боку ВІЛ-МДК.	1C
	Жінкам, яким не рекомендується грудне вигодовування з міркувань здоров'я своєї дитини, слід забезпечувати безкоштовні молочні суміші, щоб мінімізувати вертикальну передачу ВІЛ.	1D

Коментар робочої групи: Відмова від грудного вигодовування повністю ліквідує ризик постнатальної ПМД. Необхідно допомогти ВІЛ-позитивним жінкам зробити правильний вибір з урахуванням наявних обставин і слідувати прийнятому ними рішенняю.

Для цього вони повинні отримати консультацію, в ході якої їх інформують про ризики грудного вигодовування та переваги штучного вигодовування.

В Україні рекомендується штучне вигодовування новонароджених, які мали контакт з ВІЛ, лише при дотриманні критеріїв «прийнятність, здійсненність, доступність, стабільність та безпека штучного вигодовування» (ПЗДСБ). Для більшості ВІЛ-позитивних жінок в Україні штучне вигодовування є прийнятним, здійсненним, доступним, стабільним і безпечним. Згідно діючого законодавства, діти ВІЛ-позитивних жінок повинні бути забезпечені адаптованими молочними сумішами безкоштовно. Проте більшість дітей, виявлених за епідемічними та клінічними показами, заражені саме при грудному вигодовуванні. Вони виявляються в різних вікових групах, у досить важкому стані. Тому ризик зараження дитини переважає користь грудного вигодовування.

Важливо знати, що відмова від грудного вигодовування може призвести до емоційних, фінансових та соціальних витрат жінок, які живуть з ВІЛ [64,65], і ми радимо, щоб жінки отримували відповідну підтримку від своєї ВІЛ-МДК (що може включати підтримку з боку груп взаємодопомоги, психологічну допомогу та практичну підтримку, а також фінансову допомогу на потреби вигодовування сумішами) [64-66].

Ми радимо обговорити наміри щодо вигодовування дітей на початку вагітності, щоб надати відповідну інформацію та підтримку. Коли жінкам, які живуть з ВІЛ, рекомендується утримання від грудного вигодовування, це може мати значний фінансовий вплив. Існує ризик того, що деякі жінки без достатнього фінансового забезпечення відмовляться від власних потреб у харчуванні, щоб забезпечити суміш для новонароджених, тим самим ставлячи під загрозу власне здоров'я та потенційно знижуючи ефективність лікування ВІЛ [65]. Жінки з невизначеним імміграційним статусом і відсутністю доступу до державного грошового забезпечення, а також жінки з низьким рівнем доходу особливо вразливі до цих перепон [65]. Надання безкоштовних молочних сумішей та відповідного обладнання для його застосування полегшує будь-яке фінансове навантаження, пов'язане з цим ключовим профілактичним інструментом [64]. Це гарантує, що жінки можуть приймати рішення про годування дітей, не зазнаючи впливу міркувань про витрати. Безкоштовне забезпечення молочними сумішами також має потенціал для покращення утримання жінок із ВІЛ у післяпологовому періоді [67,68].

Ми визнаємо, що надання безкоштовних сумішей для жінок, які живуть з ВІЛ, залишається непослідовним у різних регіонах країни. Ми радимо клінікам та волонтерським організаціям проводити картування місцевих служб. Існують різні способи забезпечення молочними сумішами (див. Вставку 1).

Інші приклади схем забезпечення молочними сумішами можна знайти в тематичній інструкції Національного Трасту СНІДу щодо доступності до молочних сумішей для жінок, які живуть з ВІЛ [65]

Клініка Джонатана Манна запровадила систему підтримки, в рамках якої пропонуються ваучери для вагітних жінок та породіль, які живуть з ВІЛ, що дозволяє придбати стерилізатори, пляшечки та молочні суміші. Система доступна для жінок, які звертаються в пологи до лікарні Гомертона або є мешканками Хакні та отримують лікування ВІЛ на базі інших клінік. На 30 тижні вагітні жінки отримують від акушера довірчий лист, який вони передають до свого відділення ВІЛ, що допомагає з прихильністю до послуг догляду та лікування. Їм видають початковий ваучер на 120 фунтів стерлінгів у формі платіжної картки Tesco, яка потім поповнюється ще на 80 фунтів стерлінгів при зверненні на 6-му тижні після пологів та ще на 80 фунтів через 3 місяці. Схема була добре сприйнята жінками, які повідомляють, що вона усунула значну частину страху, який вони відчували через неможливість годувати груддю. Схема фінансується місцевою владою та забезпечує підтримку приблизно 50 жінок на рік.

Вставка 1. Система забезпечення молочними сумішами в клініці Джонатана Манна, лікарня Гомертон, Лондон, Великобританія

9.4.3 Пригнічення лактації

9.4.3	Жінкам, які утримуються від грудного вигодовування дітей за власним вибором або через вірусне навантаження >50 копій РНК ВІЛ/мл, слід пропонувати каберголін для пригнічення лактації.	1C
-------	--	----

Каберголін – це похідна речовина алкалоїдів ріжків, введена в середині 90-х років для пригнічення післяпологової лактації. Він також може бути використаний при лікуванні хвороби Паркінсона, пролактиноми, акромегалії та аменореї-галактореї, що настали внаслідок прийому нейролептиків [69,70]. Каберголін – це агоніст дофаміну, що має більш високу спорідненість та специфічність до рецептора дофаміну D2, ніж бромокриптин [71]. Пригнічення вивільнення пролактину більш тривале при застосуванні каберголіну, порівняно з бромокриптином [72], настільки, що разова доза 1 мг каберголіну може бути використана для інгібування лактації в 1-й день після пологів, що дає еквівалентний ефект бромокриптину

протягом 2 тижнів. Побічні ефекти подібні до тих, про які повідомляли щодо інших похідних речовин ріжків, але каберголін, здається, переноситься краще [73].

Невелике перспективне дослідження в Канаді включало 22 жінки, які отримували каберголін після пологів [74]. Прийнятий на 2 і 15 день після пологів, каберголін успішно пригнічував лактацію з відсутністю болю, набряків або виділень із сосків у понад 86% жінок. Однак побічні прояви були поширеними та спостерігались у дев'яти жінок на 2-й день та у 10 жінок на 15-й день. Найчастіше повідомлялося про такі побічні прояви: запаморочення та оніміння рук або ніг, біль у руках або ногах і нудота, але в цілому жінки були задоволені лікуванням і рекомендували б його використання друзям.

Можливість використання каберголіну слід заздалегідь обговорити з кожною жінкою та включити до плану ведення випадку її вагітності й пологів. Слід чітко пояснити, що це зменшить дискомфорт від лактації у випадку утримання від грудного вигодовування, але унеможливить грудне вигодовування після прийому.

9.4.4 Вибір на користь грудного вигодовування у Великобританії

9.4.4	Жінок, які досягли вірусної супресії на фоні прийому кАРТ з належною прихильністю та які обрали грудне вигодовування, слід підтримувати, але також їх слід інформувати про низький ризик передачі ВІЛ через грудне вигодовування у цій ситуації та потребу додаткового клінічного моніторингу матері та дитини.	1D
	Коли жінка обирає грудне вигодовування, вона та її дитина повинні щомісяця проходити огляд у клініці для тестування на вірусне навантаження ВІЛ протягом грудного вигодовування та впродовж 2 місяців після його припинення.	1D
	кАРТ матері (а не до-контактна профілактика дітей [ДКП]) рекомендується для мінімізації передачі ВІЛ через грудне вигодовування та захисту здоров'я жінки.	1D

Жінкам, які обрали грудне вигодовування, слід повідомити про незначний постійний ризик передачі ВІЛ. Їх слід підтримати у прийнятті такого рішення, якщо вони відповідають наступним критеріям:

- Повністю пригнічене вірусне навантаження ВІЛ (протягом якомога більш тривалого періоду, але обов'язково протягом останнього триместру вагітності);
- Належна історія прихильності;
- Сильна взаємодія з перинатальною МДК;
- Готовність до відвідування клініки для щомісячного огляду та аналізів крові на вірусне навантаження ВІЛ для себе та своєї дитини протягом періоду грудного вигодовування та протягом 2 місяців після його припинення (див. розділ 9.5.1.2).

Інформація для жінок, які розглядають можливість грудного вигодовування, також повинна надаватися в письмовій формі та може бути адаптована на місцевому рівні за матеріалами інформаційних буклетів для пацієнтів, розроблених групою авторів (див. веб-сайт BHIVA: www.bhiva.org/pregnancy-guidelines). Жінкам, які не відповідають вищезазначеним критеріям, слід рекомендувати утриматись від грудного вигодовування. Жінкам, чиї діти потрапляють у категорію НИЗЬКОГО РИЗИКУ через невелику тривалість кАРТ та пригнічення вірусу або через недоношеність, слід надавати інформацію про те, що ризик передачі у їх випадку може бути вищим через більш високий ризик транзитної експресії вірусу в плазмі та грудному молоці та через незрілість кишківника новонароджених. Жінки, які годують груддю з відомим

визначуваним вірусним навантаженням ВІЛ, повинні бути направлені до служб соціальної допомоги, оскільки така практика наражає їх дітей на значний ризик зараження ВІЛ. Слід забезпечувати підтримку та зменшення шкоди під час відкритої співпраці із породіллею, щоб зберегти її довіру та зменшити ризик тиску на жінок, які можуть вдаватися до таємного грудного вигодовування [64,75].

Ризик передачі у жінок на кАРТ все ще зростає відповідно до тривалості грудного вигодовування [76]. Жінкам, які обирають грудне вигодовування (та відповідають вищезазначеним критеріям), слід рекомендувати якомога коротший час грудного вигодовування, обмеження його тривалості до перших 6 місяців, а також припинення грудного вигодовування у випадку інфекцій молочної залози/мастити або шлунково-кишкових розладів у матері або дитини. Їм слід надати чітку інформацію, зокрема про те, як боротися із поширеними ускладненнями грудного вигодовування, та забезпечити безперешкодний доступ до клінічних консультацій та послуг взаємо-підтримки «рівний-рівному». Переходячи до твердого прикорму, жінки повинні дотримуватися стандартних настанов Великобританії, вводячи прикорм після 6-місячного віку, якщо грудне вигодовування триває. Слід уникати різкого відлучення від грудей з переходом на суміші та/або твердий прикорм, доки вірусне навантаження матері ВІЛ залишається повністю пригніченим.

У умовах недостатнього ресурсного забезпечення, ДКП для новонароджених настільки ж ефективна, як і материнська кАРТ, для запобігання передачі ВІЛ через грудне молоко. У дослідженні PROMISE-ПКП (ANRS 12174) схеми щоденного прийому ламівудину або лопінавіру/г малюками були однаково ефективними до 50 тижнів (рівень передачі на фоні прийому лопінавіру/г: 1,4%, 95% СІ 0,4–2,5; на ламівудині: 1,5%, 95% СІ 0,7–2,5), з однаковими показниками побічних проявів 3–4 ступеня приблизно 50% в обох групах [76]. У дослідженні PROMISE щоденний прийом невірапіну в якості дитячої ДКП був порівняним з материнською кАРТ до 12 місяців грудного вигодовування, із зафіксованим рівнем передачі 0,3% (95% СІ 0,1–0,6) станом на 6 місяців та 0,6% (95% СІ 0,4– 1,1) станом на 12 місяців спостереження [59].

Оскільки кАРТ протягом усього життя є рекомендацією ВООЗ, ці схеми малюкової ДКП мають меншу вірогідність застосування у великих масштабах. Немає клінічних випробувань поєднання материнської кАРТ та малюкової ДКП у контексті грудного вигодовування, хоча припускають, що це може бути здійсненим підходом в умовах недостатнього ресурсного забезпечення, коли жінки можуть не досягати повного пригнічення вірусного навантаження та бути більш схильними давати ліки дітям, ніж приймати їх самостійно [77].

Беручи до уваги користь кАРТ для самої жінки та еквівалентну ефективність материнської кАРТ й малюкової ДКП у зменшенні ризику вертикальної передачі ВІЛ через грудне вигодовування, ми рекомендуємо застосовувати материнську кАРТ (а не малюнкову ДКП) у випадках, коли жінка обирає грудне вигодовування. Немає потреби продовжувати ПКП для дітей понад 2 тижні просто через грудне вигодовування, якщо всі критерії ДУЖЕ НИЗЬКОГО РИЗИКУ дотримані.

Надавачі медичних послуг, які потребують консультацій щодо використання лікарських засобів у період грудного вигодовування, можуть звернутися до Британської консультативної служби з питань використання лікарських засобів у період вигодовування (www.sps.nhs.uk/ukdilas).

Коли жінка обирає грудне вигодовування, вона та її дитина повинні проходити щомісячний огляд у клініці для тестування на вірусне навантаження РНК ВІЛ протягом періоду грудного вигодовування та протягом 2 місяців після його припинення (див. Розділ 9.5.1.2).

Зараз NSHPC збирає розширені дані нагляду за випадками жінок з ВІЛ, які годують груддю та їх дітей. Це сприятиме забезпеченню епідеміологічними даними на майбутнє (www.ucl.ac.uk/nshpc).

Коментар робочої групи: За умов, коли штучне вигодовування не відповідає критеріям ПЗДСБ, результати РКД показують, що АРТ знижує (але не виключає) ризик передачі ВІЛ при виключно грудному вигодовуванні з поступовим його припиненням. Якщо мати почала АРТ під час вагітності, вона повинна продовжувати її протягом усього періоду грудного вигодовування з додатковим клініко-лабораторним моніторингом матері та дитини. В умовах неможливості забезпечення проведення додаткового клініко-лабораторного моніторингу матері і дитини в Україні, рекомендовано штучне вигодовування дітей з дотриманням критеріїв ПЗДСБ. Рішення матері годувати дитину грудьми та не виконання вимог додаткового клініко-лабораторного моніторингу матері та дитини, при якому вона піддає дитину ризику інфікування ВІЛ, розглядається як ситуація, що потребує залучення соціальних служб та органів захисту дітей.

Коментар спільноти жінок, які живуть з ВІЛ: Рішення матері годувати дитину грудьми та не виконання вимог додаткового клініко-лабораторного моніторингу матері та дитини, розглядається як ситуація, що потребує соціального супроводу та консультування з урахуванням принципу «рівна-рівній».

9.4.5 Координація з медичними фахівцями

Зважаючи на занепокоєння щодо конфіденційності, жінкам слід наполегливо рекомендувати інформувати партнерів/сім'ї та надавачів медичних послуг (включаючи акушерок, патронажний персонал та лікарів загальної практики) та всіх інших, хто бере участь у їх догляді (наприклад, консультантів з питань лактації) про свій ВІЛ-статус. Це дозволить родині та місцевим фахівцям надати відповідну підтримку та поради, особливо щодо вигодовування, щеплень та медичного обстеження дітей.

9.5 Діагностика ВІЛ-статусу дітей

9.5.1 Діти без грудного вигодовування

9.5.1.1	Молекулярну діагностику ВІЛ-інфекції слід проводити в наступних випадках:	1С
	<ul style="list-style-type: none"> • Протягом перших 48 годин і перед випискою з лікарні; • У віці 6 тижнів (або принаймні через 2 тижні після припинення профілактики у дітей *); • У віці 12 тижнів (або принаймні через 8 тижнів після припинення профілактики у дітей *); • В інших випадках, якщо є додатковий ризик, у тому числі у віці 2 тижнів, якщо ВИСОКИЙ РИЗИК при пологах. • <p>*Настанови ВНІВА щодо тривалості ПКП змінились для новонароджених ДУЖЕ НИЗЬКОГО РИЗИКУ (див. Розділ 8.1).</p>	
9.5.1.2	Тестування на антитіла <ul style="list-style-type: none"> • Якщо статус антитіл матері не задокументований, слід провести тест на антитіла до ВІЛ на першій пробі, отриманій від дитини. • Тестування на антитіла до ВІЛ на серореверсію слід перевіряти у віці 22–24 місяців. • Незважаючи на те, що тест на антитіла до ВІЛ може бути негативним до цього часу, залучення дітей до подальшого супроводу слід продовжувати принаймні до віку 18 місяців. 	

9.5.2 Діти на грудному вигодовуванні

9.5.2.1	Молекулярну діагностику ВІЛ-інфекції слід проводити в наступних випадках:	
	• Протягом перших 48 годин і перед випискою з лікарні;	1C
	• У віці 2 тижнів;	1D
	• Щомісяця впродовж періоду грудного вигодовування;	1D
	• Через 4 та 8 тижні після припинення грудного вигодовування.	1D
9.5.2.2	Тестування на антитіла <ul style="list-style-type: none"> • Якщо статус антитіл матері не задокументований, слід провести тест на антитіла до ВІЛ на першій пробі, отриманій від дитини. • Тестування на антитіла до ВІЛ на серореверсію слід перевіряти у віці 22–24 місяців або мінімум через 8 тижнів після припинення грудного вигодовування, якщо це настало пізніше. 	1C

9.5.3 Ведення дітей, яким діагностовано ВІЛ

	• Дітям з позитивним тестом на ВІЛ слід розпочинати профілактику ко-тримоксазолом з 4-тижневого віку.	
	• Дітей із позитивним тестом на ВІЛ слід терміново направити до спеціалізованого центру лікування ВІЛ відповідно до настанов Асоціації ВІЛ у дітей (СНІВА) та Європейської мережі педіатричного лікування СНІДу (Penta).	
	• Позитивний діагноз ВІЛ у дитини повинен бути повідомлений акушерському відділенню, де народилося дитина, щоб дозволити дослідження будь-яких факторів уникнення передачі.	

Золотим стандартом тесту на ВІЛ-інфекцію в грудному віці була ПЛР ДНК ВІЛ з дослідженням лімфоцитів периферичної крові. У ряді досліджень, включаючи численну французьку перинатальну когорту, повідомлялося про рівнозначну або підвищену ранню чутливість порівняно з ампліфікацією вірусної РНК без хибно-позитивних результатів [78,79].

Діти, які інфікуються ВІЛ у пологах, можуть мати низький рівень ВІЛ у периферичній крові, тому ДНК/РНК ВІЛ може не ампліфікуватися у всіх інфікованих дітей при народженні. Дійсно, позитивний результат ДНК/РНК ВІЛ протягом 72 годин після народження приймається як умовний доказ внутрішньоутробної передачі. Протягом перших кількох тижнів життя чутливість вірусно-діагностичних тестів різко зростає, і до 3-місячного віку можуть бути виявлені 100% дітей, які не отримують грудного вигодовування [78].

Хоча дослідження РНК та ДНК ВІЛ мають подібну чутливість, для аналізу РНК зазвичай потрібно 1 мл плазми, тоді як ДНК можна проводити на менших зразках. Якщо зразок вимагає розведення через низький об'єм, що часто буває у педіатричних зразків, нижня межа виявлення буде збільшена (із відповідним зниженням чутливості аналізу). Крім того, за можливої внутрішньоутробної передачі, подальше застосування материнської АРТ з лікарськими засобами, які проникають через плаценту, може призвести до хибно-негативного результату дослідження РНК у випадку інфікованої дитини. У подібній ситуації дітей слід тестувати за допомогою ПЛР ДНК. Оскільки ПЛР ДНК ВІЛ не є широко доступною, швидший результат можна отримати за допомогою місцевого тесту на РНК. Однак, у разі виявлення РНК ВІЛ, ПЛР ДНК ВІЛ рекомендується в якості підтверджуючого тесту.

Подібні міркування стосуються використання праймерів, які, як відомо, ампліфікують материнський вірус, як стосовно РНК, так і щодо ДНК аналізів. З огляду на геномне розмаїття ВІЛ, завжди слід отримувати зразки матері для ампліфікації ДНК або РНК ВІЛ разом із першим зразком дитини або до нього, щоб підтвердити, чи використовувані праймери виявляють материнський вірус. Якщо материнський вірус виявити не вдається, слід використовувати інший набір праймерів та/або тестів. Збільшилось число випадків, як правило, серед жінок на АРТ із невизначуваним вірусним навантаженням на ВІЛ, де не вдалося ампліфікувати материнську ДНК за допомогою чотирьох різних наборів праймерів. Тест на антитіла до ВІЛ у 18 місяців є особливо важливим у цьому випадку.

Докази французької перинатальної когорти продемонстрували, що АРТ у новонароджених, особливо якщо застосовується більше одного препарату, може затримати виявлення як ДНК, так і РНК ВІЛ у дитини [79]. З цієї причини другий та третій молекулярні тести на ВІЛ проводяться через 2 тижні та 2 місяці після припинення ПКП, тобто зазвичай у віці 4–6 тижнів та 10–12 тижнів, залежно від тривалості ПКП. Якщо всі тести є негативними, а дитину не годують/не годували груддю, батьків можна повідомити про відсутність ВІЛ у дитини. Для дітей з ВИСОКИМ РИЗИКОМ інфікування додатковий ранній тест на ВІЛ може бути проведений у віці 2-3 тижнів. У випадках дітей на грудному вигодовуванні жінками на кАРТ (див. Розділ 9.4) діагностичні тести на ВІЛ слід проводити щонайменше щомісяця для жінки та дитини впродовж періоду вигодовування груддю, а потім додатково для дитини, станом на 4 та 8 тижнів після повного припинення грудного вигодовування.

Втрата материнських антитіл до ВІЛ повинна бути підтверджена у віці 22–24 місяці [80]. В ідеалі, для підтвердження втрати материнських антитіл слід використовувати тест на антитіла до ВІЛ, а не комбінований тест на антитіло-антиген ВІЛ, і він майже завжди буде негативним у неінфікованої дитини 18-місячного віку. Однак комбіновані тести (четверте покоління та вище) є загальнозживаними та все ще можуть дати позитивний результат на ВІЛ до віку 2-х років [81].

Тестування на втрату материнських антитіл до ВІЛ залишається важливим, оскільки зрідка може відбуватися пізнє постнатальне інфікування, навіть коли всі більш ранні діагностичні тести на вірусний геном ВІЛ були негативними (французька перинатальна когорта: 5/4539 випадків) [82]. Це може бути пов'язано з грудним вигодовуванням, попереднім переживанням дитячої їжі або невідомим внутрішньо-сімейним контактом.

Якщо будь-який з тестів на ВІЛ у дитини виявляється позитивним, потрібно негайно повторити тест на новому зразку для підтвердження зараження. Коли у дитини діагностовано ВІЛ, слід розпочинати профілактику ПЦП, як тільки дитина досягає віку 4 тижнів, або одразу, якщо дитина вже досягла віку більше 4 тижнів. Слід - терміново направити дитини до місцевої спеціалізованої клініки лікування ВІЛ для початку кАРТ -. Необхідно провести тестування на резистентність до ВІЛ матері та дитини, щоб допомогти визначити причини невдачі ПКП та призначити лікування. Інформацію про діагноз ВІЛ у дитини слід надати до акушерського відділення, де відбулось її народження -, щоб дозволити розслідування обставин передачі.

ВІЛ-послуги для дітей у Великобританії організовані в системі мережевих служб; подробиці Національної мережі дітей з ВІЛ (CHINN) та контакти місцевих педіатрів можна знайти на веб-сайті CHIVA (www.chiva.org.uk).

2019. HIV molecular diagnostics toolkit to improve access to viral load testing and infant diagnosis (WHO)

1. ВСТУП: МОЛЕКУЛЯРНА ДІАГНОСТИКА ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ З ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ВІРУСНОГО НАВАНТАЖЕННЯ ТА ДІАГНОСТИКИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

Діагностика ВІЛ-інфекції у дітей

Діагностика ВІЛ-інфекції у ВІЛ-експонованих дітей включає тестування протягом усього періоду ризику можливого зараження т. Залежно від віку вона може включати або тест з визначення нуклеїнових кислот, або серологічний тест. Більш конкретно, рання діагностика ВІЛ-інфекції у дітей включає саме тест з визначення нуклеїнових кислот - протягом двох місяців від народження. Див. Додаток 1 щодо алгоритму діагностики ВІЛ-інфекції у дітей (Додаток 4).

Починаючи з 2010 року, було зроблено кілька ключових рекомендацій для підтримки доступу та поширення діагностики ВІЛ-інфекції у дітей (2, 12).

- Необхідно використовувати невизначений діапазон для підвищення точності всіх аналізів для діагностики ВІЛ-інфекції у дітей на основі нуклеїнових кислот (сильна рекомендація, доказові дані помірної якості).

Для дітей з початковим позитивним результатом тесту на нуклеїнові кислоти настійно рекомендується негайно розпочати антиретровірусну терапію, і одразу збирати другий зразок для підтвердження початкового позитивного результату тесту (сильна рекомендація, доказові дані низької якості).

- Настійно рекомендується, щоб діти (віком від 18 місяців) із підозрою на ВІЛ-інфекцію або з ВІЛ-інфекцією пройшли серологічний тест на ВІЛ згідно із стандартним алгоритмом діагностики ВІЛ, який використовується для дорослих для визначення остаточного діагнозу (сильна рекомендація, доказові дані високої якості).
- В узагальнених епідемічних умовах - дітей з невідомим ВІЛ-статусом, які були госпіталізовані або отримують лікування недоїдання або ТБ, слід регулярно перевіряти на ВІЛ (сильна рекомендація, доказові дані низької якості).
- В узагальнених епідемічних умовах дітям з невідомим ВІЛ-статусом слід пропонувати тест на ВІЛ в амбулаторіях або під час вакцинації (умовна рекомендація, доказові дані низької якості).
- Технології тесту на нуклеїнові кислоти, розроблені та затверджені для експрес-діагностики, можуть використовуватися для тесту на ВІЛ у дітей (умовна рекомендація, доказові дані низької якості).
- Додавання тесту на нуклеїнові кислоти при народженні до існуючих підходів до діагностики ВІЛ-інфекції у новонароджених можна визначити для виявлення ВІЛ-інфекції у ВІЛ-експонованих дітей (умовна рекомендація, доказові дані низької якості).
- Необхідно розглянути можливість заміни серологічного тесту у віці 9 місяців на тест з визначення нуклеїнових кислот.

7.3 ОПЕРАТИВНІ ВТРУЧАННЯ: ВИКОРИСТАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ З ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ВІРУСНОГО НАВАНТАЖЕННЯ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

Якісні аналізи діагностики ВІЛ-інфекції у дітей в основному використовувались для діагностики ВІЛ у ВІЛ-експонованих дітей у обмежених ресурсах. Метод на основі нуклеїнових кислот (кількісний ПЛР), який використовується для дослідження з визначення рівня вірусного навантаження, дуже схожий, часто той самий, для тестування дітей або якісного аналізу. ПЛР ДНК ВІЛ – це загальноприйнятий синонім для діагностики ВІЛ-інфекції у дітей; однак - кілька технологій, які зараз є на ринку, не стосуються конкретно ДНК ВІЛ.

Основним типом зразка для діагностики ВІЛ-інфекції у дітей на основі нуклеїнових кислот є цільна кров, яка може містити провірусну ДНК, внутрішньоклітинну РНК та позаклітинну РНК. Так само, як і при використанні зразків сухої краплі цільної крові для дослідження з визначення рівня вірусного навантаження, цільна кров для якісних аналізів діагностики ВІЛ-інфекції у дітей зазвичай призводить до виявлення різноманітності нуклеїнових кислот ВІЛ. Оскільки наявні ДНК ВІЛ та РНК ВІЛ, вірусологічний тест або тест на ампліфікацію нуклеїнових кислот ВІЛ нині є більш точними та надійними для тесту дітей на ПЛР, ніж ПЛР ДНК ВІЛ.

Однак важливо розрізняти технологію, яка використовується для тестування (наприклад, ПЛР у порівнянні з тестом на антитіла до ВІЛ), та графік тестування. Рання діагностика ВІЛ-інфекції у дітей стосується термінів проведення тесту з визначення нуклеїнових кислот – при народженні або в перші два місяці життя, тоді як діагностика ВІЛ-інфекції у дітей здійснюється в період ризику зараження, включаючи тест з визначення нуклеїнових кислот до дев'яти місяців.

Вставка 2. Графік та технології діагностики ВІЛ у дітей

Метод на основі нуклеїнових кислот (кПЛР), який використовується для дослідження з визначення рівня вірусного навантаження, дуже схожий, часто той самий, для тестування немовлят або якісного аналізу. «ПЛР ДНК» ВІЛ – це загальноприйнятий синонім для діагностики ВІЛ-інфекції у немовлят. Однак важливо розрізняти технологію, яка використовується для тестування (наприклад, ПЛР у порівнянні з тестом на антитіла до ВІЛ), та графік тестування. Рання діагностика ВІЛ-інфекції у немовлят стосується термінів проведення тесту з визначення нуклеїнових кислот – при народженні або в перші два місяці життя, тоді як діагностика ВІЛ-інфекції у немовлят здійснюється в період ризику зараження, включаючи тест з визначення нуклеїнових кислот до дев'яти місяців.

Діагностика ВІЛ-інфекції у немовлят часто здійснюється з цільною кров'ю, або в рідкому вигляді, або з сухою краплею крові. Ці аналізи можуть виявити ДНК ВІЛ, внутрішньоклітинну РНК і безклітинну РНК. Це не є проблемою і навіть покращить чутливість аналізу, оскільки наявність у крові будь-якого генетичного матеріалу ВІЛ може свідчити про ВІЛ-інфекцію. Оскільки наявні ДНК ВІЛ та РНК ВІЛ, вірусологічний тест або тест на ампліфікацію нуклеїнових кислот ВІЛ є більш точними та надійними методами для ПЛР-тестування немовлят, ніж ПЛР ДНК ВІЛ.

Висновки

Створення більш ефективних, спрощених та клінічних діагностичних систем має вирішальне значення для покращення догляду.

Використання аналізів вірусного навантаження за призначенням, що також підтримує діагностику ВІЛ-інфекції у дітей, слід розглянути, щоб полегшити деякі сучасні проблеми та покращити діагностику ВІЛ-інфекції у дітей.

***Коментар робочої групи:** Оскільки в Україні кількість жінок, які годують груддю, є невеликою, а чинний графік вакцинації не включає щеплення у 9 місяців, а також після додаткового отримання консультацій від експертів ВООЗ, в Україні рекомендується наступний алгоритм ранньої діагностики ВІЛ-інфекції:*

- НК ВІЛ (суха крапля крові – СКК) у 0-2 дні
- НК ВІЛ 1-2 місяці
- НК ВІЛ у 3-4 місяці
- Антитіла до ВІЛ у 18 місяців

При виявленні першого позитивного результату НК ВІЛ при плановому спостереженні (у тому числі, у віці 0-2 днів методом СКК) необхідно негайно провести додаткове дослідження НК ВІЛ та, не очікуючи результату тестування, скерувати дитину до ЗОЗ, який організовує медичну допомогу ВІЛ-позитивним пацієнтам.

При виявленні клінічних ознак ВІЛ-інфекції у дитини з 2-ма негативними результатами тесту НК ВІЛ у віці до 18 місяців необхідно негайно провести додаткове дослідження НК ВІЛ; при отриманні позитивного результату негайно скерувати дитину до ЗОЗ або

забезпечити консультацію спеціаліста ЗОЗ, який організовує медичну допомогу ВІЛ-інфікованим для додаткового обстеження та вирішення питання про початок АРТ.

2020. British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update)

9.6. Ведення новонароджених у випадку материнської ко-інфекції на гепатит

9.6.1	Дотримуватись національних настанов щодо лікування HBV у вагітних та щодо профілактики передачі ВІЛ дитині (див. також Розділ 7.1).	ID
-------	---	----

Коментар робочої групи: в Україні планова імунізація здійснюється згідно з Календарем профілактичних щеплень

Імунопрофілактика вакциною проти гепатиту В із/без HBIG, що проводилася для новонароджених, була визначена в окремих мета-аналізах рандомізованих контрольованих досліджень такою, що значно зменшує вертикальну передачу від жінок, що мають лише HBV.

HBIG слід давати новонародженому, якщо:

- Концентрація ДНК HBV у матері $>10^6$ МО/мл;
- Та/або жінка є HBeAg-позитивною;
- Або анти-HBe-негативною;
- Або статус анти-HBe – невідомий [83].

За відсутності імунізації новонароджених вакциною проти HBV із/без HBIG, рівень вертикальної передачі від вагітної жінки лише з HBV, яка є як HBsAg, так і HBeAg позитивною, становить 70–90%, а у випадку жінки, яка є HBsAg-позитивною, але HBeAg-негативною – 10-40%. Завдяки введенню вакцини (ефективність вакцини проти плацебо: RR 0,28; 95% CI 0,2–0,4) та супутньо HBIG (ефективність HBIG/вакцини проти лише вакцини: RR 0,54; 95% CI 0,41–0,73), можна зменшити рівень передачі від 0% до 14%. засвідчено, що найважливішим фактором, який визначає невдачу профілактики, є рівень ДНК HBV у сироватці крові матері.

Невдача у випадку вакцинації при народженні та HBIG у приблизно 9% новонароджених, незважаючи на належну імунопрофілактику після пологів, відбувається головним чином через внутрішньоутробну інфекцію [84]. Отже, материнська кАРТ разом з оперативною неонатальною імунопрофілактикою після пологів є ідеальним підходом для запобігання вертикальній передачі HBV.

9.6.2	Дотримуватись звичайної практики обстеження та лікування HCV у вагітних (див. також Розділ 7.2).	ID
-------	--	----

В даний час немає доступних постнатальних втручань для зменшення ризику передачі HCV дітям жінок з ко-інфекцією HCV та ВІЛ. Тестування та подальший супровід випадків цих дітей повинні дотримуватися звичайної практики, рекомендованої для дітей, народжених жінками з моноінфекцією HCV, з урахуванням поєднання подальшого супроводу й обстежень щодо ВІЛ та HCV в період перших 18 місяців та до 2 років.

9.7 Контакт із ВІЛ без інфікування

9.7.1	У світлі доказів можливої підвищеної інфекційної захворюваності у дітей, які контактували, але не інфікувалися ВІЛ, їм слід забезпечити своєчасну планову вакцинацію, а лікарі загальної практики, патронажний персонал і лікарі вторинної медичної допомоги повинні бути поінформовані про	ID
-------	---	----

можливий підвищений ризик, щоб отримати інформацію для рішень щодо оцінки ризику в наданні первинної медичної допомоги.

Зі все більш успішним розгортанням втручань профілактики вертикальної передачі ВІЛ по всьому світу, паралельно збільшується кількість дітей, які контактували, але не інфікувалися ВІЛ. Зростаюча кількість доказів, головним чином зі спостережних досліджень в країнах із низьким та середнім рівнем доходу, свідчать про те, що ці діти можуть мати підвищений ризик захворюваності (головним чином пов'язаної з інфекцією) у ранньому віці (оглянуто джерел [85] та [86]). Багато потенційних обтяжливих факторів роблять тлумачення та висновки таких досліджень складними. Внутрішньоутробний вплив зміненої материнської імунної системи та АРТ були запропоновані в якості потенційних факторів, що сприяють погіршенню імунітету новонароджених [86]. Набагато менше інформації доступно в країнах з високим рівнем доходу, а висновки – суперечливі [87-90].

З огляду на ці занепокоєння, хоча все ще потрібно засвідчити, що діти у Великобританії, які контактували, але не інфікувалися ВІЛ, мають підвищений ризик захворюваності, група авторів рекомендує всім медичним працівникам, які беруть участь у догляді за такими дітьми у ранньому віці, брати до уваги цей потенційний додатковий фактор ризику. Слід також підкреслити необхідність своєчасної та повної планової імунізації.

9.8 Посилання

1. Connor EM, Sperling RS, Gelber R *et al.* Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 1173–1180.
2. de Ruiter A, Taylor GP, Clayden P *et al.* British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012 (2014 interim review). *HIV Med* 2014; 15 Suppl 4: 1–77.
3. Peters H, Francis K, Sconza R *et al.* UK mother-to-child HIV transmission rates continue to decline: 2012–2014. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 527–528.
4. Neubert J, Pfeffer M, Borkhardt A *et al.* Risk adapted transmission prophylaxis to prevent vertical HIV-1 transmission: effectiveness and safety of an abbreviated regimen of postnatal oral zidovudine. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13: 22.
5. Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J *et al.* No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 1715–1725.
6. Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S *et al.* A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators. *N Engl J Med* 2000; 343: 982–991.
7. Cresswell F, Waters L, Briggs E *et al.* UK guideline for the use of HIV post-exposure prophylaxis following sexual exposure, 2015. *Int J STD AIDS* 2016; 27: 713–738.
8. Federal Office of Public Health. *Maladies transmissibles: recommandations de la commission fédérale pour la santé sexuelle (CFSS) en matière de prévention contre la transmission du VIH de la mère à l'enfant.* Switzerland: 2016. Available at: www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/cc/Kampagnen/Bulletin/2016/BU_04_16.pdf.download.pdf/BU_04_16_f.pdf (accessed October 2018).
9. Lehman DA, Farquhar C. Biological mechanisms of vertical human immunodeficiency virus (HIV-1) transmission. *Rev Med Virol* 2007; 17: 381–403.
10. Kinder JM, Stelzer IA, Arck PC, Way SS. Immunological implications of pregnancy-induced microchimerism. *Nat Rev Immunol* 2017; 17: 483–494.
11. Xu YY, Liu HH, Zhong YW *et al.* Peripheral blood mononuclear cell traffic plays a crucial role in mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Int J Biol Sci* 2015; 11: 266–273.

12. Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M *et al.* Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000-2011. *AIDS* 2014; 28: 1049–1057.
13. European Collaborative Study. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 458–465.
14. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG *et al.* Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med* 2012; 366: 2368–2379.
15. Taha TE, Kumwenda NI, Gibbons A *et al.* Short postexposure prophylaxis in newborn babies to reduce mother- to-child transmission of HIV-1: NVAZ randomised clinical trial. *Lancet* 2003; 362: 1171–1177.
16. Moodley D, Moodley J, Coovadia H *et al.* A multicenter randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2003; 187: 725–735.
17. Taha TE, Kumwenda NI, Hoover DR *et al.* Nevirapine and zidovudine at birth to reduce perinatal transmission of HIV in an African setting: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 202–209.
18. Haile-Selassie H, Townsend C, Tookey P. Use of neonatal post-exposure prophylaxis for prevention of mother-to-child HIV transmission in the UK and Ireland, 2001-2008. *HIV Med* 2011; 12: 422–427.
19. Chiappini E, Galli L, Giaquinto C *et al.* Use of combination neonatal prophylaxis for the prevention of mother- to-child transmission of HIV infection in European high-risk infants. *AIDS* 2013; 27: 991–1000.
20. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C *et al.* Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001; 285: 2083–2093.
21. Kakkar FW, Samson L, Vaudry W *et al.* Safety of combination antiretroviral prophylaxis in high-risk HIV-exposed newborns: a retrospective review of the Canadian experience. *J Int AIDS Soc* 2016; 19: 20520.
22. Smith C, Forster JE, Levin MJ *et al.* Serious adverse events are uncommon with combination neonatal antiretroviral prophylaxis: a retrospective case review. *PLoS One* 2015; 10: e0127062.
23. Bitnun A, Samson L, Chun TW *et al.* Early initiation of combination antiretroviral therapy in HIV-1-infected newborns can achieve sustained virologic suppression with low frequency of CD4+ T cells carrying HIV in peripheral blood. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 1012–1019.
24. Lau E, Brophy J, Samson L *et al.* Nevirapine pharmacokinetics and safety in neonates receiving combination antiretroviral therapy for prevention of vertical HIV transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 74: 493–498.
25. Boucher FD, Modlin JF, Weller S *et al.* Phase I evaluation of zidovudine administered to infants exposed at birth to the human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1993; 122: 137–144.
26. Mirochnick M, Nielsen-Saines K, Pilotto JH *et al.* Nelfinavir and lamivudine pharmacokinetics during the first two weeks of life. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 769–772.
27. Tremoulet AH, Capparelli EV, Patel P *et al.* Population pharmacokinetics of lamivudine in human immunodeficiency virus-exposed and -infected infants. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 4297–4302.
28. Hirt D, Ekouevi DK, Pruvost A *et al.* Plasma and intracellular tenofovir pharmacokinetics in the neonate (ANRS12109 trial, step 2). *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 2961–2967.
29. Hirt D, Urien S, Rey E *et al.* Population pharmacokinetics of emtricitabine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women and their neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 1067–1073.
30. Jullien V, Urien S, Chappuy H *et al.* Abacavir pharmacokinetics in human immunodeficiency virus-infected children ranging in age from 1 month to 16 years: a population analysis. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 257–264.

31. Mirochnick M, Siminski S, Fenton T *et al.* Nevirapine pharmacokinetics in pregnant women and in their infants after in utero exposure. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 803–805.
32. Taylor GP, Lyall EG, Back D *et al.* Pharmacological implications of lengthened in-utero exposure to nevirapine. *Lancet* 2000; 355: 2134–2135.
33. Benaboud S, Ekouevi DK, Urien S *et al.* Population pharmacokinetics of nevirapine in HIV-1-infected pregnant women and their neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 331–337.
34. Mirochnick M, Dorenbaum A, Blanchard S *et al.* Predose infant nevirapine concentration with the two-dose intrapartum neonatal nevirapine regimen: association with timing of maternal intrapartum nevirapine dose. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33: 153–156.
35. Mirochnick M, Nielsen-Saines K, Pilotto JH *et al.* Nevirapine concentrations in newborns receiving an extended prophylactic regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47: 334–337.
36. Mirochnick M, Fenton T, Gagnier P *et al.* Pharmacokinetics of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women and their neonates. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 250 Team. *J Infect Dis* 1998; 178: 368–374.
37. Clarke DF, Acosta EP, Chain A *et al.* IMPAACT P1110. Raltegravir pharmacokinetics and safety in HIV-1 exposed neonates: dose finding study. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections* February 2017. Seattle, WA, USA.
38. Chadwick EG, Capparelli EV, Yogev R *et al.* Pharmacokinetics, safety and efficacy of lopinavir/ritonavir in infants less than 6 months of age: 24 week results. *AIDS* 2008; 22: 249–255.
39. Chadwick EG, Yogev R, Alvero CG *et al.* Long-term outcomes for HIV-infected infants less than 6 months of age at initiation of lopinavir/ritonavir combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2011; 25: 643–649.
40. Chadwick EG, Pinto J, Yogev R *et al.* Early initiation of lopinavir/ritonavir in infants less than 6 weeks of age: pharmacokinetics and 24-week safety and efficacy. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 215–219.
41. Urien S, Firtion G, Anderson ST *et al.* Lopinavir/ritonavir population pharmacokinetics in neonates and infants. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71: 956–960.
42. Simon A, Warszawski J, Kariyawasam D *et al.* Association of prenatal and postnatal exposure to lopinavir-ritonavir and adrenal dysfunction among uninfected infants of HIV-infected mothers. *JAMA* 2011; 306: 70–78.
43. US Food and Drug Administration. *FDA drug safety communication: serious health problems seen in premature babies given Kaletra (lopinavir/ritonavir) oral solution.* 2011. Available at: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm246002.htm (accessed October 2018).
44. Capparelli EV, Mirochnick M, Dankner WM *et al.* Pharmacokinetics and tolerance of zidovudine in preterm infants. *J Pediatr* 2003; 142: 47–52.
45. Desfrere L, de Oliveira I, Goffinet F *et al.* Increased incidence of necrotizing enterocolitis in premature infants born to HIV-positive mothers. *AIDS* 2005; 19: 1487–1493.
46. Wiznia A, Church J, Emmanuel P *et al.* Safety and efficacy of enfuvirtide for 48 weeks as part of an optimized antiretroviral regimen in pediatric human immunodeficiency virus 1-infected patients. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 799–805.
47. Zhang X, Nieforth K, Lang JM *et al.* Pharmacokinetics of plasma enfuvirtide after subcutaneous administration to patients with human immunodeficiency virus: inverse Gaussian density absorption and 2-compartment disposition. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 10–19.
48. Van Rompay KK, Otsyula MG, Marthas ML *et al.* Immediate zidovudine treatment protects simian immunodeficiency virus-infected newborn macaques against rapid onset of AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 125–131.
49. Tsai CC, Emau P, Follis KE *et al.* Effectiveness of postinoculation (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine treatment for prevention of persistent simian immunodeficiency virus SIV_{mac} infection depends critically on timing of initiation and duration of treatment. *J Virol* 1998; 72: 4265–4273.

50. Bottiger D, Johansson NG, Samuelsson B *et al.* Prevention of simian immunodeficiency virus, SIVsm, or HIV-2 infection in cynomolgus monkeys by pre- and postexposure administration of BEA-005. *AIDS* 1997; 11: 157–162.
51. Colgrove RC, Pitt J, Chung PH *et al.* Selective vertical transmission of HIV-1 antiretroviral resistance mutations. *AIDS* 1998; 12: 2281–2288.
52. Kully C, Yerly S, Erb P *et al.* Codon 215 mutations in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. Swiss Collaborative 'HIV and Pregnancy' Study. *J Infect Dis* 1999; 179: 705–708.
53. Eastman PS, Shapiro DE, Coombs RW *et al.* Maternal viral genotypic zidovudine resistance and infrequent failure of zidovudine therapy to prevent perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076. *J Infect Dis* 1998; 177: 557–564.
54. Palumbo P, Holland B, Dobbs T *et al.* Antiretroviral resistance mutations among pregnant human immunodeficiency virus type 1-infected women and their newborns in the United States: vertical transmission and clades. *J Infect Dis* 2001; 184: 1120–1126.
55. Masquelier B, Chaix ML, Burgard M *et al.* Zidovudine genotypic resistance in HIV-1-infected newborns in the French perinatal cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27: 99–104.
56. Welles SL, Pitt J, Colgrove R *et al.* HIV-1 genotypic zidovudine drug resistance and the risk of maternal–infant transmission in the women and infants transmission study. The Women and Infants Transmission Study Group. *AIDS* 2000; 14: 263–271.
57. Public Health England. *UK immunisation schedule: the green book, chapter 11*. 2016. Available at: www.gov.uk/government/publications/immunisation-schedule-the-green-book-chapter-11 (accessed October 2018).
58. Bispo S, Chikhungu L, Rollins N *et al.* Postnatal HIV transmission in breastfed infants of HIV-infected women on ART: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc* 2017; 20: 1–8.
59. Taha T, Flynn P, Cababasay MP *et al.* Maternal triple antiretrovirals (mART) and infant nevirapine (iNVP) prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission (MTCT) of HIV during breastfeeding (BF). *International AIDS Conference*. July 2016. Durban, South Africa.
60. Becquet R, Bland R, Leroy V *et al.* Duration, pattern of breastfeeding and postnatal transmission of HIV: pooled analysis of individual data from West and South African cohorts. *PLoS One* 2009; 4: e7397.
61. Rollins N, Mahy M, Becquet R *et al.* Estimates of peripartum and postnatal mother-to-child transmission probabilities of HIV for use in Spectrum and other population-based models. *Sex Transm Infect* 2012; 88 Suppl 2: i44–51.
62. World Health Organization. *Updates on HIV and infant feeding. Guideline*. 2016. Available at: www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/hiv-infant-feeding-2016/en (accessed October 2018).
63. Waitt C, Low N, Van de Perre P *et al.* Does U=U for breastfeeding mothers and infants? Breastfeeding by mothers on effective treatment for HIV infection in high-income settings. *Lancet HIV* 2018; 5: e531–e536.
64. Tariq S, Elford J, Tookey P *et al.* 'It pains me because as a woman you have to breastfeed your baby': decision-making about infant feeding among African women living with HIV in the UK. *Sex Transm Infect* 2016; 92: 331–336.
65. National AIDS Trust. *Policy briefing: access to formula milk for mothers living with HIV in the UK*. 2017. Available at: [www.nat.org.uk/sites/default/files/publications/Access to Formula Milk Briefing FINAL.pdf](http://www.nat.org.uk/sites/default/files/publications/Access%20to%20Formula%20Milk%20Briefing%20FINAL.pdf) (accessed August 2018).
66. Karpf B, Smith G, Spinks R. Affording formula: HIV-positive women's experiences of the financial strain of infant formula feeding in the UK. Abstract O27. *HIV Med* 2017; 18 Suppl S1: 3–13.

67. Williams E, Barnes L, Rowsell C *et al.* The impact of financial support for replacement infant feeding on postpartum attendance and outcomes for women with HIV. Abstract P139. *HIV Med* 2015; 15 (Suppl 3): 17–159.
68. Hegazi A, Dwyer E, Barbour A *et al.* Genital tract infections in HIV-infected pregnant women in south west London. Abstract O29. *HIV Med* 2015; 16 Suppl 2: 1–11.
69. Rains CP, Bryson HM, Fitton A. Cabergoline. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drugs* 1995; 49: 255–279.
70. Jori MC, Dubini A. Cabergoline. In: Caraceni T, Nappi G, eds. *Focus on Parkinson's Disease*. Milan, Masson, 1991: 221–226.
71. Di Salle E, Ornati G, Giudici D, Britanico G. Prolactin lowering effect of a new ergoline derivative, FCE 21336, in the rat: a comparison with bromocriptine. *Acta Endocrinol* 1983; 103 Suppl 256: 265.
72. Pontiroli AE, Cammelli L, Baroldi P, Pozza G. Inhibition of basal and metoclopramide-induced prolactin release by cabergoline, an extremely long-acting dopaminergic drug. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 1057–1059.
73. Morissette M, Goulet M, Grondin R *et al.* Associative and limbic regions of monkey striatum express high levels of dopamine D3 receptors: effects of MPTP and dopamine agonist replacement therapies. *Eur J Neurosci* 1998; 10: 2565–2573.
74. Roy M, Thibaudeau R, Ferreira E *et al.* Evaluation of cabergoline for lactation suppression in women living with HIV. *7th International Workshop on HIV and Women*. February 2017. Seattle, WA, USA.
75. Johnson G, Levison J, Malek J. Should providers discuss breastfeeding with women living with HIV in high-income countries? An ethical analysis. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 1368–1372.
76. Nagot N, Kankasa C, Tumwine JK *et al.* Extended pre-exposure prophylaxis with lopinavir-ritonavir versus lamivudine to prevent HIV-1 transmission through breastfeeding up to 50 weeks in infants in Africa (ANRS 12174): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 566–573.
77. Van de Perre P, Kankasa C, Nagot N *et al.* Pre-exposure prophylaxis for infants exposed to HIV through breastfeeding. *BMJ* 2017; 356: j1053.
78. Burgard M, Blanche S, Jasseron C *et al.* Performance of HIV-1 DNA or HIV-1 RNA tests for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection during anti-retroviral prophylaxis. *J Pediatr* 2012; 160: 60–66.e61.
79. Burgard M, Blanche S, Mayaux MJ *et al.* Impact of neonatal prophylaxis on early diagnosis in newborns. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. February 2003. San Francisco, CA, USA.
80. Hindocha A, Foster C, Randell P *et al.* Optimal timing for serological screening for infants: the later the better? Annual Conference of the British HIV Association (BHIVA). April 2019. Bournemouth, UK.
81. Nastouli E, Atkins M, Seery P *et al.* False-positive HIV antibody results with ultrasensitive serological assays in uninfected infants born to mothers with HIV. *AIDS* 2007; 21: 1222–1223.
82. Frange P, Burgard M, Lachassinne E *et al.* Late postnatal HIV infection in children born to HIV-1 infected mothers in a high-income country. *AIDS* 2010; 24: 1771–1776.
83. Public Health England. *Hepatitis B: the green book, chapter 18*. 2017. Available at: www.gov.uk/government/publications/hepatitis-b-the-green-book-chapter-18 (accessed October 2018).
84. Wiseman E, Fraser MA, Holden S *et al.* Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Aust* 2009; 190: 489–492.
85. Evans C, Jones CE, Prendergast AJ. HIV-exposed, uninfected infants: new global challenges in the era of paediatric HIV elimination. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: e92–e107.
86. Afran L, Garcia Knight M, Nduati E *et al.* HIV-exposed uninfected children: a growing

- population with a vulnerable immune system? *Clin Exp Immunol* 2014; 176: 11–22.
87. Taron-Brocard C, Le Chenadec J, Faye A *et al.* Increased risk of serious bacterial infections due to maternal immunosuppression in HIV-exposed uninfected infants in a European country. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 1332–1345.
 88. Epalza C, Goetghebuer T, Hainaut M *et al.* High incidence of invasive group B streptococcal infections in HIV-exposed uninfected infants. *Pediatrics* 2010; 126: e631–638.
 89. Adler C, Haelterman E, Barlow P *et al.* Severe infections in HIV-exposed uninfected infants born in a European country. *PLoS One* 2015; 10: e0135375.
 90. Macdonald EM, Ng R, Yudin MH *et al.* Postpartum maternal and neonatal hospitalizations among women with HIV: a population-based study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2015; 31: 967–972.

10. ПІСЛЯПОЛОГОВЕ ВЕДЕННЯ ВИПАДКУ У ЖІНОК

10.1 Антиретровірусна терапія

10.1.1	Всім жінкам рекомендується продовжувати післяпологове лікування кАРТ.	1A
--------	---	----

Рекомендується, щоб усі жінки продовжували АРТ після пологів [1,2], хоча зрештою це вибір жінки. Для жінок, які почали приймати АРТ під час вагітності, може бути розглянуто спрощення схеми, наприклад, для застосування мультивалентного препарату для прийому 1*д, або перехід на новіші схеми. Крім того, жінок, які розпочали лікування дарунавіром/т 2*д протягом вагітності, слід перевести на дозування 1*д, якщо немає доказів значної генотипної резистентності (див. також Розділ 6) [3]. Синдром вірусологічної віддачі був зафіксований серед жінок, які живуть з ВІЛ після пологів з вищим рівнем ризику, ніж у невагітних жінок з ВІЛ [4]. Прихильність може знизитися в постнатальному періоді в результаті побоювань щодо побічної дії, довічного характеру лікування, страху перед поширенням інформації про ВІЛ-статус та страху перед стигмою, пов'язаною з ВІЛ, у громаді та в клінічних закладах [5-7]. Важливо усвідомлювати потенціал компрометованої прихильності та надавати відповідну підтримку, включаючи наставництво за принципом рівний-рівному, що з доведеною ефективністю, покращує прихильність до лікування [6].

10.2 Послуги підтримки

10.2.1	Жінки повинні пройти оцінку потреб у підтримці після пологів та негайно скеровуватися до відповідних служб Тресту, громадських та/або добровольчих груп.	1D
--------	--	----

Підтримка, якої потребує кожна жінка, та послуги підтримки, що надаються кожним закладом лікування ВІЛ, будуть сильно відрізнятися та повинні бути індивідуальними для кожної жінки. Необхідна підтримка може включати догляд за дітьми, допомогу в забезпеченні житлом, доступ до продуктів харчування, наставництво за принципом рівний-рівному та юридичні й адвокатські послуги. МДК з ВІЛ повинна співпрацювати з місцевими організаціями самопомогі та добровільними організаціями, щоб організувати індивідуалізовану підтримку кожної жінки. Направлення до партнерських організацій повинно розпочатися при першому зверненні при вагітності (див. Розділ 4) і продовжуватися у постнатальний період. Жінкам, які мають проблеми з наркотиками чи алкоголем, слід постійно надавати підтримку. Меншість жінок, які переживають втрату вагітності, можуть потребувати додаткової підтримки через служби наставництва та взаємо-підтримки, такі як Miscarriage Association (www.miscarriageassociation.org.uk/) або Sands (www.sands.org.uk/).

10.3 Післяпологовий супровід випадку жінок

10.3.1	Усі жінки повинні пройти огляд у післяпологовий період у визначеного члена МДК протягом 4–6 тижнів.	1C
--------	---	----

Важливо усвідомлювати, що можуть існувати проблеми з утриманням на лікуванні під час вагітності, з поширеністю вибування з лікування, що оцінюється на рівні 12% як у даних NSHPC, так і в швейцарській когорті, та з визначенням обов'язків щодо догляду в якості перепони для доступу до медичної допомоги [8-10]. Важливо забезпечити всіх жінок у післяпологовий період подальшим спостереженням як за медичними, так і соціальними показами, а також сприяти поверненню до системи загальної допомоги щодо ВІЛ. Ми рекомендуємо всім жінкам запис на прийом до призначеного члена ВІЛ-МДК та належне забезпечення АРТ до такого прийому, попередньо до виписки після пологів. Це особливо важливо для жінок, яким вперше діагностовано ВІЛ під час вагітності. Постнатальний огляд новонародженого на 6-й тиждень дає гарну можливість також обстежити жінку. Повна оцінка

досвіду пологів є важливою для конструктивного зворотного зв'язку з МДК та для забезпечення належної роботи алгоритмів ведення вагітності. Це також дозволить жінкам отримувати підтримку з приводу будь-яких ускладнень, яких вони могли зазнати. Якщо жінка пропустила свій перший постнатальний прийом, ВІЛ-МДК повинна докласти всіх зусиль, щоб зв'язатися з нею та усунути будь-які перешкоди для відновлення допомоги.

10.4 Оцінка та підтримка стану психічного здоров'я

10.4.1	Жінки повинні пройти оцінку потреб у галузі психічного здоров'я після пологів, а ті, хто мають проблеми психічного здоров'я, мають негайно перенаправитися до відповідних служб Тресту, громадських та/або добровольчих груп.	1D
--------	---	----

Як обговорювалося в Розділі 4, проблеми психічного здоров'я є поширеними в контексті ВІЛ та вагітності. Всім жінкам слід пройти обстеження відповідно до настанов Розділу 4.2. Якщо є занепокоєння щодо постнатальної депресії, жінок слід перенаправити до служб перинатального психічного здоров'я або направити до служб координації ВІЛ послуг/позалікарняної психіатричної допомоги для подальшої оцінки випадку. Наставництво за принципом рівна-рівній слід пропонувати в якості додаткової підтримки.

10.5 Контрацепція

10.5.1	Потреби в контрацепції слід обговорювати з усіма жінками та схему АРТ може бути змінено з метою оптимізації вибору жіночої контрацепції, за умови повної ефективності дії АРТ проти генотипу вірусу.	1D
--------	--	----

Овуляція, як правило, відновлюється через 6 тижнів після пологів, але може траплятися й раніше у жінок, які не годують груддю. План контрацепції після пологів повинен був бути обговорений до пологів (див. Розділ 5.1.5) і переглянутий на початку післяпологового періоду та під час планового обстеження на 4-6 тижні. Жінкам слід повідомити, що можна завагітніти до першого постнатального менструального циклу, тому за необхідності слід використовувати презервативи до проходження постнатального огляду [11]. Важливо намагатися враховувати побажання кожної жінки як щодо протизаплідних засобів, так і щодо АРТ. Доступні численні АРВ-препарати, які не взаємодіють із системними естрогенами та/або прогестогенами, такі як усі НІЗТ, ралтегравір, долутегравір, рилпівірин та маравірок. АРТ може бути змінена з метою оптимізації вибору жіночої контрацепції, якщо АРТ повністю дієва проти вірусного генотипу. Повний посібник з лікарських взаємодій між АРТ та гормональними контрацептивами доступний за посиланням www.hiv-druginteractions.org.

10.6 Онкоцитологія

10.6.1	Цитологію слід планувати для проведення через 3 місяці після пологів відповідно до настанов Програми скринінгу шийки матки НСЗ 2016 року.	1C
--------	---	----

Як обговорювалося в Розділі 5, скринінг шийки матки не рекомендується регулярно проводити під час вагітності, але його можна відновити відповідно до настанов Програми скринінгу шийки матки 2016 року, через 3 місяці після пологів [12,13].

10.7 Тестування партнера та/чи старших дітей

10.7.1	У випадку жінки, якій вперше діагностовано ВІЛ під час вагітності, тестування її партнера та/або інших дітей повинно бути проведено.	1D
--------	--	----

Післяпологове спостереження може бути зручним часом для повернення до питань тестування партнерів та/або старших дітей. Жінку, якій вперше встановили діагноз під час вагітності, слід

консультувати та підтримувати щодо залучення до тестування інших її дітей та партнера, якщо це доречно, та якщо немає інших факторів занепокоєння (наприклад, ризик насильства з боку інтимного партнера, див. Розділ 4). Жінці слід повідомити, що крім істотного зменшення ризику вертикальної передачі ВІЛ [14], перебування на кАРТ також зменшить ризик передачі ВІЛ статевим шляхом. Коли у жінки рівень вірусного навантаження є невизначуваним протягом 6 місяців і довше, вона не передаватиме ВІЛ статевим шляхом; однак жінці слід порадити користуватися презервативами зі своїм статевим ВІЛ-негативним або неперевіраним партнером до цього часу [15].

10.2 Посилання

1. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F *et al.* Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 795–807.
2. Danel C, Moh R, Gabillard D *et al.* A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015; 373: 808–822.
3. Cahn P, Fourie J, Grinsztejn B *et al.* Week 48 analysis of once-daily vs. twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *AIDS* 2011; 25: 929–939.
4. Huntington S, Thorne C, Newell ML *et al.* The risk of viral rebound in the year after delivery in women remaining on antiretroviral therapy. *AIDS* 2015; 29: 2269–2278.
5. Adams JW, Brady KA, Michael YL *et al.* Postpartum engagement in HIV care: an important predictor of long-term retention in care and viral suppression. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 1880–1887.
6. Gill MM, Umutoni A, Hoffman HJ *et al.* Understanding antiretroviral treatment adherence among HIV-positive women at four postpartum time intervals: qualitative results from the Kabeho Study in Rwanda. *AIDS Patient Care STDS* 2017; 31: 153–166.
7. Myer L, Phillips TK. Beyond ‘Option B+’: understanding antiretroviral therapy (ART) adherence, retention in care and engagement in ART services among pregnant and postpartum women initiating therapy in sub-Saharan Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 75 Suppl 2: S115–s122.
8. Aebi-Popp K, Kouyos R, Bertisch B *et al.* Postnatal retention in HIV care: insight from the Swiss HIV Cohort Study over a 15-year observational period. *HIV Med* 2016; 17: 280–288.
9. Howarth A, Apea V, Michie S *et al.* *Health Services and Delivery Research. REACH: a mixed-methods study to investigate the measurement, prediction and improvement of retention and engagement in outpatient HIV care.* Southampton, UK: NIHR Journals Library; 2017. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28368560 (accessed October 2018).
10. Tariq S, Elford J, Chau C *et al.* Loss to follow-up after pregnancy among sub-Saharan Africa-born women living with human immunodeficiency virus in England, Wales and Northern Ireland: results from a large national cohort. *Sex Transm Dis* 2016; 43: 283–289.
11. Dow A, Dube Q, Pence BW, Van Rie A. Postpartum depression and HIV infection among women in Malawi. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 65: 359–365.
12. NHS Choices. *Cervical screening.* 2015. Available at: www.nhs.uk/conditions/cervical-screening (accessed October 2018).
13. Fakoya A, Lamba H, Mackie N *et al.* British HIV Association, British Association of Sexual Health and HIV and Faculty of Sexual and Reproductive Health guidelines for the management of the sexual and reproductive health of people living with HIV infection 2008. *HIV Med* 2008; 9: 681–720.
14. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M *et al.* Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 493–505.
15. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T *et al.* Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA* 2016; 316: 171–181

Додаток 1: Клінічні питання PICO - визначення пацієнта/популяції (Patient), втручання (Intervention), елементів зіставлення (Comparison) та результати (Outcome)

Пошук 1	Безпека та ефективність антиретровірусних препаратів під час вагітності
Методика	Систематичні огляди (СО), рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), спостереження, оцінка ризику, економічний аналіз
Популяція	Жінки, які живуть з ВІЛ
Втручання	Початок антиретровірусної терапії під час вагітності
Елемент зіставлення	Жоден
Результати	Смерть, СНІД, супутні захворювання, не пов'язані зі СНІДом, акушерська захворюваність матері, дитяча смертність та захворюваність, передача ВІЛ від матері до дитини, резистентність до лікарських засобів

1.1. Зачаття на тлі високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ)
Чи слід змінювати існуючі антиретровірусні препарати?
Чи існує різниця в результатах для матері та новонародженого між схемами лікування, що містять або не містять зидовудин?
Чи є вагома доказова база щодо людей про надмірні вроджені вади розвитку у народжених дітей, які були зачаті на фоні прийому ефавірензу або контакту із ним у першому триместрі?

1.2. Без досвіду ВААРТ: мати потребує АРТ для себе
Яку схему антиретровірусної терапії слід рекомендувати?
З якого терміну вагітності це слід розпочати?
Чи слід продовжувати після пологів?

1.3. Без досвіду ВААРТ: мати не потребує ВААРТ для себе
<i>Коментар робочої групи: Згідно з сучасними підходами, жінці з ВІЛ в будь-якому разі АРТ є корисною: для її власного здоров'я, профілактики горизонтальної передачі ВІЛ її сексуальному партнерові/партнерам і для ППМД, тобто жінка з ВІЛ зазвичай потребує ВААРТ для себе.</i>
Яку схему антиретровірусної терапії слід рекомендувати?
З якого терміну вагітності це слід розпочати?
Чи слід продовжувати після пологів?

1.4. Жінка, яка пізно звернулася за допомогою та не отримує лікування
Яку схему антиретровірусної терапії слід рекомендувати?

1.5. Фармакокінетика
Чи слід змінювати дозування АРВ-препаратів під час вагітності?
Чи існують АРВ-препарати, які не слід застосовувати під час вагітності?

Пошук 2	Ко-інфекція на вірусні гепатити
Методика	СО, РКД, спостереження, оцінка ризику, економічний аналіз
Популяція	Жінки з ко-інфекцією ВІЛ/ВГВ/ВГС
Втручання	Початок антиретровірусної терапії під час вагітності
Елемент зіставлення	Жоден
Результати	Смерть, СНІД, супутні захворювання, не пов'язані зі СНІДом, акушерська захворюваність матері, дитяча смертність та

	захворюваність, передача ВІЛ від матері до дитини, резистентність до лікарських засобів
--	---

2.1. Гепатит В (ВГВ-інфекція)

Яку схему антиретровірусної терапії слід рекомендувати?
Чи слід продовжувати це після пологів?
Який найкращий спосіб розродження для жінок із ко-інфекцією ВІЛ/ВГВ?
Чи повинні всі діти, народжені від матерів, котрі інфіковані ВГВ, отримувати (а) щеплення від гепатиту В; (б) отримати імуноглобулін проти вірусу гепатиту В?
Чи слід вагітним жінкам з ВГВ робити щеплення проти ВГА?
Коли слід починати АРТ в контексті ко-інфекції гепатитів ВГВ та ВГС та вигодовування груддю

2.2. Гепатит С (ВГС-інфекція)

Яку схему антиретровірусної терапії слід рекомендувати?
Чи слід продовжувати це після пологів?
Який найкращий спосіб розродження для жінок із ко-інфекцією ВІЛ/ВГС?
Чи слід вагітним жінкам із ВГС робити щеплення проти ВГВ та ВГА?
Чи є можливість лікування гепатиту С під час вагітності, щоб запобігти передачі ВГС від матері до дитини?
Чи слід спостерігати за цими жінками будь-яким додатковим способом порівняно з тими, хто не є ко-інфіковані?
Чи слід лікувати ВГС?
Яку схему антиретровірусної терапії слід рекомендувати?
Використання препаратів прямої дії під час вагітності та безпека

Пошук 3	Пологи, моніторинг плоду та акушерські питання
Методика	СО, РКД, спостереження, оцінка ризику, економічний аналіз
Популяція	Жінки, які живуть з ВІЛ
Втручання	Акушерські пологи та моніторинг стану плода
Елемент зіставлення	Жоден
Результати	Смерть, СНІД, супутні захворювання, не пов'язані зі СНІДом, акушерська захворюваність матері, дитяча смертність та захворюваність, передача ВІЛ від матері до дитини, резистентність до лікарських засобів

3.1. Спосіб розродження

На якому рівні вірусне навантаження ВІЛ буде «безпечним» для вагінальних пологів?
Коли слід робити кесарів розтин?
Яку антиретровірусну терапію слід проводити під час пологів?

3.2. Акушерські процедури

Коли вагінальні пологи після кесаревого розтину (ВППКР) слід вважати «безпечними»?
Чи безпечно виконувати ЗППГ (зовнішній поворот плода на голівку)?
Індукція пологів, інструментальні пологи, епізіотомія у ВІЛ-позитивних вагітних
Які тести для моніторингу плоду слід проводити під час пологів?

3. Скринінгові тести на трисомію/інші вади розвитку, амніоцентез та відбір проб ворсин хоріона

Які тести найбільш підходять для використання у випадку жінок, які живуть з ВІЛ?
--

Яким має бути антиретровірусне лікування жінки, яка потребує амніоцентезу або відбору проб ворсинок хоріона, якщо вона ще не приймає антиретровірусну терапію?

Які тести найбільш підходять для використання у випадку жінок, які живуть з ВІЛ?

3.4. Розрив плодових оболонок

Яка оптимальна антиретровірусна терапія та акушерське лікування для жінок, що звертаються як зі своєчасним, так і передчасним розривом оболонок?

Пошук 4	Педіатричні питання
Методика	СО, РКД, спостереження, оцінка ризику, економічний аналіз
Популяція	ВІЛ-контактні новонароджені
Втручання	Антиретровірусне лікування та профілактика для новонароджених
Елемент зіставлення	Жоден
Результати	Смерть, СНІД, супутні захворювання, не пов'язані зі СНІДом, дитяча смертність та захворюваність, передача ВІЛ від матері до дитини, резистентність до лікарських засобів

4.1. Постконтактна профілактика для новонароджених

Які препарати слід застосовувати для постконтактної профілактики для новонароджених та як довго?

Чи слід проводити профілактику профілактика пневмоцистної пневмонії (ПЦП) у дитині?

4.2. Годування дітей

Чи потрібно оновлення офіційної позиції ВНІВА?

Якщо матір використовує грудне вигодовування, як часто слід проводити моніторинг матері та дитини, та які обстеження слід застосовувати?

Як слід годувати дітей (груддю або з пляшечки)?

Застосування каберголіну

4.3. Тестування дітей

Які обстеження слід проводити у дитини та коли?

Пошук 5	Дослідження та моніторинг вагітності
Методика	СО, РКД, спостереження, оцінка ризику, економічний аналіз
Популяція	Жінки, які живуть з ВІЛ
Втручання	Початок антиретровірусної терапії під час вагітності
Елемент зіставлення	Жоден
Результати	Смерть, СНІД, супутні захворювання, не пов'язані зі СНІДом, акушерська захворюваність матері, дитяча смертність та захворюваність, передача ВІЛ від матері до дитини, резистентність до лікарських засобів

5.1. Моніторинг ВІЛ

Які початкові обстеження слід рекомендувати жінкам, які живуть з ВІЛ?

Як часто їх слід повторювати?

Як слід обстежувати та вести випадок порушення функції печінки під час вагітності?

5.2. Сексуальне здоров'я

Коли слід рекомендувати скринінг сексуального здоров'я та як часто?

Як вести випадок генітальних інфекцій у ВІЛ-позитивних вагітних?

Додаток 2: Стислий виклад модифікованої системи GRADE

Британська асоціація ВІЛ (BHIVA) переглянула та оновила методологічний посібник Асоціації з розробки настанов у 2011 році [1]. BHIVA запровадила модифіковану систему GRADE для аналізу, оцінки й класифікації доказової бази (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE) та розробки рекомендацій [2,3].

<p>1A Наполеглива рекомендація. Докази високої якості. Переваги явно перевищують ризик та тягар, або навпаки. Послідовні докази добре організованих рандомізованих контрольованих досліджень або переконливі докази іншої форми. Подальші дослідження навряд чи змінять впевненість в оцінці вигоди та ризику. Наполегливі рекомендації можуть застосовуватися до більшості людей у більшості випадків без застережень. Клінічні фахівці повинні дотримуватися наполегливих рекомендацій, якщо немає чіткого обґрунтування альтернативного підходу.</p>	<p>2A Слабка рекомендація. Докази високої якості. Вигоди, тісно співмірні з ризиками та тягарями. Послідовні докази добре організованих рандомізованих контрольованих досліджень або переконливі докази іншої форми. Подальші дослідження навряд чи змінять впевненість в оцінці вигоди та ризику. Слабка рекомендація; найкраща практика може відрізнитися залежно від обставин, окремих людей чи суспільних цінностей.</p>
<p>1B Наполеглива рекомендація. Докази середньої якості. Переваги явно перевищують ризик та тягар, або навпаки. Докази рандомізованих контрольованих досліджень з важливими обмеженнями (суперечливі результати, недоліки методів, непрямі або неточні) або дуже вагомі докази деяких досліджень з різною методикою. Подальші дослідження можуть вплинути на впевненість в оцінці вигоди та ризику. Наполегливо рекомендується і застосовується до більшості пацієнтів. Клінічні фахівці повинні дотримуватися наполегливих рекомендацій, якщо не існує чіткого та вагомого обґрунтування альтернативного підходу.</p>	<p>2B Слабка рекомендація. Докази середньої якості. Вигоди, тісно співмірні з ризиками та тягарями, деякі з них невизначені в оцінці вигод, ризиків та тягарів. Докази рандомізованих контрольованих досліджень з важливими обмеженнями (суперечливі результати, недоліки методів, непрямі або неточні). Подальші дослідження можуть змінити оцінку вигоди та ризику. Слабка рекомендація, альтернативні підходи можуть бути кращими для деяких людей за певних обставин.</p>
<p>1C Наполеглива рекомендація. Докази низької якості. Вигоди, як видається, перевищують ризик та тягар, або навпаки. Докази спостережних досліджень, несистематизованого клінічного досвіду або рандомізованих контрольованих досліджень із серйозними недоліками. Будь-яка оцінка ефекту не визначена. Наполеглива рекомендація; застосовується до більшості пацієнтів. Однак частина доказової бази, що підтверджує рекомендацію, є низької якості.</p>	<p>2C Слабка рекомендація. Докази низької якості. Невизначеність в оцінках вигод, ризиків та тягарів; переваги можуть бути тісно співмірні з ризиками та тягарями. Докази спостережних досліджень, несистематизованого клінічного досвіду або рандомізованих контрольованих досліджень із серйозними недоліками. Будь-яка оцінка ефекту не визначена. Слабка рекомендація; інші альтернативи можуть бути раціональними.</p>

<p>1D Наполеглива рекомендація. Докази дуже низької якості. Вигоди, як видається, перевищують ризик та тягар, або навпаки. Докази обмежені лише вивченням окремих випадків. Наполеглива рекомендація, заснована лише на вивченні окремих випадків та експертному судженні.</p>	<p>2D Слабка рекомендація. Докази дуже низької якості. Невизначеність в оцінках вигод, ризиків та тягарів; переваги можуть бути тісно співмірні з ризиками та тягарями. Докази обмежені вивченням окремих випадків та експертними судженнями. Дуже слабка рекомендація; інші альтернативи можуть бути однаково раціональними.</p>
--	---

Посилання:

1. British HIV Association. *BHIVA Guideline Development Manual*. 28 January 2014. Available at: www.bhiva.org/GuidelineDevelopmentManual.aspx (accessed August 2015).
2. GRADE Working Group. Grading the quality of evidence and the strength of recommendations. Available at: www.gradeworkinggroup.org/intro.htm (accessed August 2015).
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R *et al.* Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336: 1049–1051.

Додаток 3: Дозування лікарських засобів для новонароджених

ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ	ДОЗА	КОМЕНТАРІ / ПОБІЧНА ДІЯ			
НІЗТ: нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази					
Зидовудин (ZDV) Також відомий як «азидотимідін» (AZT) Рідка форма – 10 мг/мл	Перорально:		Анемія, нейтропенія		
	Термін +/- вага	Доза	Маса тіла (кг)	Пероральна доза (еквівалент 4 мг/кг) <u>2*д</u>	Обсяг для вживання перорально <u>2*д</u>
	термін <30/40 при народженні 2*д	2 мг/кг			
	термін 30–34/40 при народженні 2*д впродовж 2/52	2 мг/кг			
		потім 2 мг/кг 3*д	2.01–2.12	8.5 мг	0.85 мл
	термін ≥34/40 при народженні 2*д – заокруглено до та ≤2 кг	4 мг/кг	2.13–2.25	9 мг	0.9 мл
		<i>більшої</i> дози, кратної 0.5 мг, для зручності	2.26–2.37	9.5 мг	0.95 мл
	термін ≥34/40 при народженні та >2 кг	див. таблицю стандартів дозування	2.38–2.50	10 мг	1 мл
	Тривалість перорально:		2.51–2.75	11 мг	1.1 мл
	• Монотерапія дуже низького ризику – 2 тижні		2.76–3.00	12 мг	1.2 мл
	• Монотерапія низького ризику – 4 тижні				
	• Комбінована терапія – 4 тижні		3.01–3.25	13 мг	1.3 мл
	Внутрішньовенно:		3.26–3.50	14 мг	1.4 мл
	• Термін ≥34/40 – 1.5 мг/кг 4*д		3.51–3.75	15 мг	1.5 мл
	• Термін <34/40 – 1.5 мг/кг 2*д, змінити на 4*д при досягненні 34/40		3.76–4.00	16 мг	1.6 мл
			4.01–4.25	17 мг	1.7 мл
		4.26–4.50	18 мг	1.8 мл	
		4.51–4.75	19 мг	1.9 мл	
		4.76–	20 мг	2 мл	

		5.00																						
ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ	ДОЗА	КОМЕНТАРІ / ПОБІЧНА ДІЯ																						
Ламівудин (ЗТС) Рідка форма 10 мг/мл	Перорально: зазвичай у складі комбінованої терапії 2 мг/кг 2*д – заокруглено до <i>більшої</i> дози, кратної 0,5 мг, для зручності застосування	Анемія, нейтропенія (набагато рідше, ніж у випадку використання ZDV)																						
Абакавір (ABC) Рідка форма 20 мг/мл	Перорально: зазвичай у складі комбінованої терапії 2 мг/кг 2*д – заокруглено до <i>більшої</i> дози, кратної 1 мг, для зручності застосування	Реакцій гіперчутливості у новонароджених не відзначено																						
Тенофовір (TDF) 245 мг тенофовіру дизопроксилу = 300 мг TDF	Перорально: зазвичай у складі комбінованої терапії Дозування наразі має за основу сіль тенофовіру дизопроксилу (TD) (таблетка *245 мг TD розчинена у 24.5 мл води дає 10 мг/мл) 4.9 мг/кг (0.49 мл/кг*) 1*д (заокруглено до <i>більшої</i> дози, кратної 0.5 мг (<10 мг) або 1 мг (≥10 мг) для зручності застосування)	Порушення функції нирок: розгляньте можливість моніторингу функції нирок щотижня																						
ННІЗТ: нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази																								
Невірапін (NVP) Рідка форма 10 мг/мл	Перорально: зазвичай у складі комбінованої терапії 2 мг/кг 1*д впродовж 1 тижня, потім 4 мг/кг 1*д впродовж 1 тижня – заокруглено до <i>більшої</i> дози, кратної 0,5 мг, для зручності застосування <i>Якщо матір вже отримала >3 днів невірапіну:</i> 4 мг/кг 1*д – (заокруглено до <i>більшої</i> дози, кратної 0,5 мг)	Висип та дисфункція печінки – рідко трапляються серед новонароджених Припинити NVP після 2/52, зважаючи на тривалий період напів-виведення, продовжувати інші засоби ПКП протягом 4/52																						
ПЛІ: інгібітори перенесення ланцюга інтегрази																								
Ралтегравір (RAL) саше 100 мг для пероральної суспензії (10 мг/мл)	Перорально: зазвичай у складі комбінованої терапії 1.5 мг/кг 1*д від народження до дня 7, потім 3 мг/кг 2*д до 4 тижнів віку. Дивись дозування:	Висип та дисфункція печінки: моніторинг ФПП у віці 5-7 днів																						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Маса тіла (кг)</th> <th>Доза</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Для доношених новонароджених >37 тижні</td> </tr> <tr> <td colspan="2">3 народження до 1 тижня – 1*д</td> </tr> <tr> <td>2 до <3 кг</td> <td>4 мг 1*д</td> </tr> <tr> <td>3 до <4 кг</td> <td>5 мг 1*д</td> </tr> <tr> <td>4 до <5 кг</td> <td>7 мг 1*д</td> </tr> <tr> <td colspan="2">1 до 4 тижнів – 2*д</td> </tr> <tr> <td>2 до <3 кг</td> <td>8 мг 2*д</td> </tr> <tr> <td>3 до <4 кг</td> <td>10 мг 2*д</td> </tr> <tr> <td>4 до <5 кг</td> <td>15 мг 2*д</td> </tr> </tbody> </table>	Маса тіла (кг)	Доза	Для доношених новонароджених >37 тижні		3 народження до 1 тижня – 1*д		2 до <3 кг	4 мг 1*д	3 до <4 кг	5 мг 1*д	4 до <5 кг	7 мг 1*д	1 до 4 тижнів – 2*д		2 до <3 кг	8 мг 2*д	3 до <4 кг	10 мг 2*д	4 до <5 кг	15 мг 2*д			
Маса тіла (кг)	Доза																							
Для доношених новонароджених >37 тижні																								
3 народження до 1 тижня – 1*д																								
2 до <3 кг	4 мг 1*д																							
3 до <4 кг	5 мг 1*д																							
4 до <5 кг	7 мг 1*д																							
1 до 4 тижнів – 2*д																								
2 до <3 кг	8 мг 2*д																							
3 до <4 кг	10 мг 2*д																							
4 до <5 кг	15 мг 2*д																							

ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ	ДОЗА	КОМЕНТАРІ / ПОБІЧНА ДІЯ																											
III: інгібітор протеази																													
<p>Лопінавір/ритонавір Рідка форма:</p> <p>5 мл = (лопінавір 400 мг + ритонавір 100 мг)</p>	<p>Перорально: зазвичай у складі комбінованої терапії 300 мг/м² (лопінавіру) 2*д – використовуючи наведену нижче таблицю стандартів дозування</p> <table border="1" data-bbox="483 472 959 1391"> <thead> <tr> <th>Маса тіла (кг)</th> <th>ППТ (м2)</th> <th>Доза Kaletra для перорального прийому 2*д</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1–1.5</td> <td>0.1–0.13</td> <td>0.5 мл</td> </tr> <tr> <td>1.51–2</td> <td>0.14–0.16</td> <td>0.6 мл</td> </tr> <tr> <td>2.01–2.5</td> <td>0.17–0.19</td> <td>0.75 мл</td> </tr> <tr> <td>2.51–3</td> <td>0.20–0.21</td> <td>0.8 мл</td> </tr> <tr> <td>3.01–3.5</td> <td>0.22–0.24</td> <td>0.9 мл</td> </tr> <tr> <td>3.51–4</td> <td>0.25–0.26</td> <td>1 мл</td> </tr> <tr> <td>4.01–4.5</td> <td>0.27–0.28</td> <td>1.1 мл</td> </tr> <tr> <td>4.51–5</td> <td>0.29–0.30</td> <td>1.2 мл</td> </tr> </tbody> </table>	Маса тіла (кг)	ППТ (м2)	Доза Kaletra для перорального прийому 2*д	1–1.5	0.1–0.13	0.5 мл	1.51–2	0.14–0.16	0.6 мл	2.01–2.5	0.17–0.19	0.75 мл	2.51–3	0.20–0.21	0.8 мл	3.01–3.5	0.22–0.24	0.9 мл	3.51–4	0.25–0.26	1 мл	4.01–4.5	0.27–0.28	1.1 мл	4.51–5	0.29–0.30	1.2 мл	<p>Важка дисфункція надниркових залоз, порушення електролітного балансу та кардіогенний шок у новонароджених, особливо недоношених новонароджених Уникати у випадку недоношених новонароджених, застосовувати лише згідно з планом розродження, лише тоді, коли користь перевищує потенційні ризики Контролювати наявність ознак токсичності, перевіряти U+E, рН, глюкозу, лактат, ФПП щодня протягом перших 5 днів</p>
Маса тіла (кг)	ППТ (м2)	Доза Kaletra для перорального прийому 2*д																											
1–1.5	0.1–0.13	0.5 мл																											
1.51–2	0.14–0.16	0.6 мл																											
2.01–2.5	0.17–0.19	0.75 мл																											
2.51–3	0.20–0.21	0.8 мл																											
3.01–3.5	0.22–0.24	0.9 мл																											
3.51–4	0.25–0.26	1 мл																											
4.01–4.5	0.27–0.28	1.1 мл																											
4.51–5	0.29–0.30	1.2 мл																											
IЗ: інгібітор злиття																													
Енфувіридід	<p>Внутрішньовенно: зазвичай у складі комбінованої терапії 2 мг/кг ВВ 2*д (інфузія впродовж 30 хвилин) Метод: для розведення флакону 108 мг, повільно додати 1,1 мл розчину для ін'єкцій із флакона з розріджувачем, що додається, у флакон з порошком енфувіридіду, не струшувати та не перевертати флакон. Розчинення порошку займе до 45 хвилин. Отриманий розчин містить 90 мг в 1 мл. Додати 1 мл (90 мг) розчину до 10 мл води для ін'єкцій, потім додатково розвести до 45 мл водою для ін'єкцій, не струшувати та не перевертати шприц. Остаточний розчин містить 90 мг у 45 мл (2 мг в 1 мл), з яких вводять необхідну дозу</p>	<p>Експериментальна схема ВВ дозування</p> <p>Застосовувати лише згідно з планом розродження, лише тоді, коли користь перевищує потенційні ризики</p>																											

ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ	ДОЗА	КОМЕНТАРІ / ПОБІЧНА ДІЯ
Профілактика ПЦП		
Ко-тримоксазол 240 мг у 5 мл рідка форма	<u>МТ ≥ 2 кг</u> 120 мг = 2.5 мл <u>МТ < 2 кг</u> 60 мг = 1.25 мл 1*д – 3 дні на тиждень	Тільки ВІЛ-позитивні новонароджені, починаючи з 4 тижневого віку. Рідко може спричинити висипання та пригнічення кісткового мозку

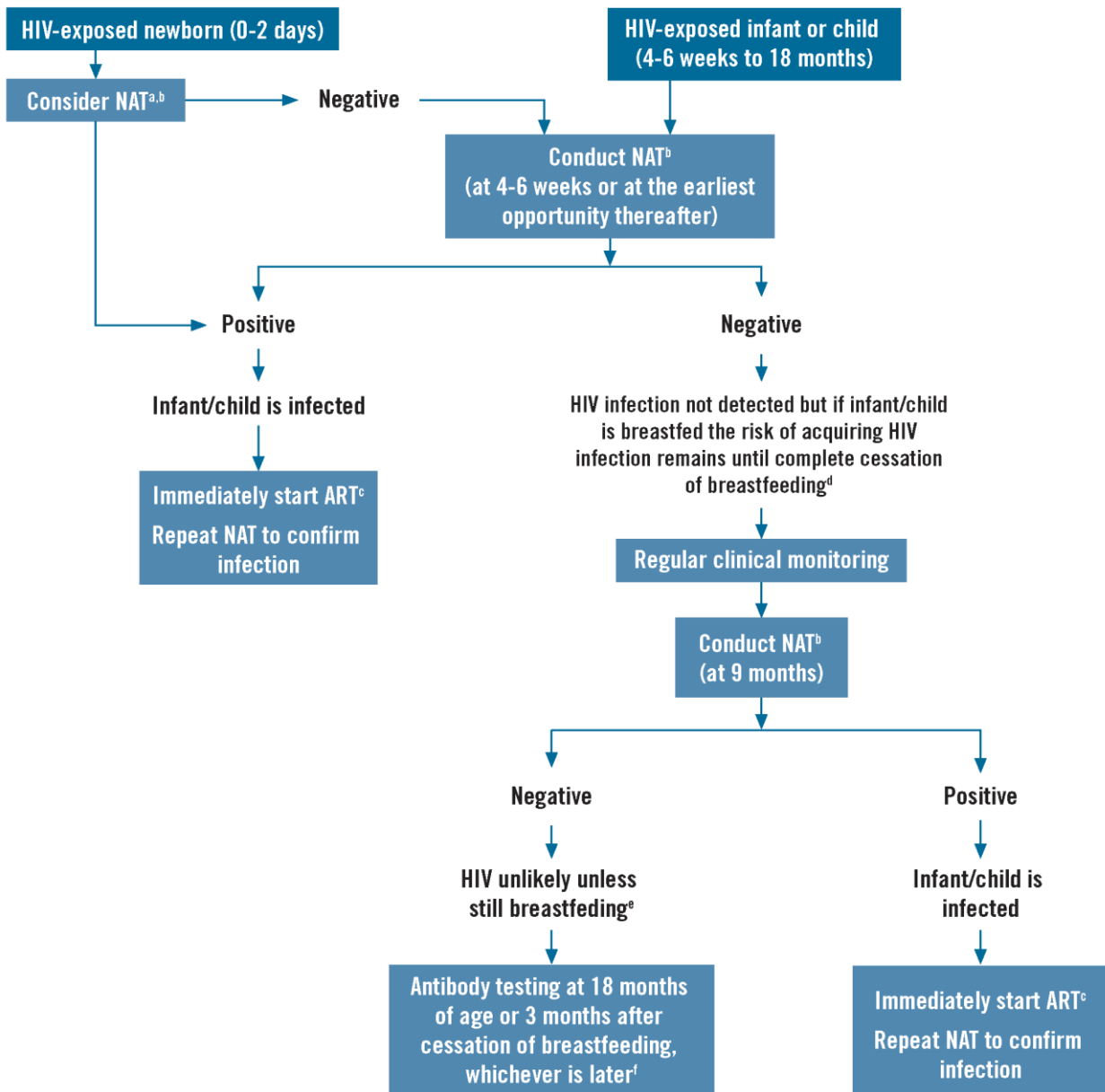
Коментар робочої групи: станом на 10.08.2021 лікарський засіб Невірапін у формі перорального розчину, лікарський засіб Ралтегравір у формі саше для пероральної суспензії в Україні не зареєстровано, що утруднює їх застосування у дітей.

Крім того, лікарський засіб Енфувіртид станом на 10.08.2021 станом на 10.08.2021 в Україні не зареєстровано.

Додаток 4: Алгоритм діагностики ВІЛ-інфекції у дітей (до розділу 9.5)

2019. HIV molecular diagnostics toolkit to improve access to viral load testing and infant diagnosis (WHO)

ДОДАТОК 1. АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ



На основі Консолідованих настанов ВООЗ 2016 року щодо застосування АРВ-препаратів, можна розглянути додавання ТНК при народженні до існуючого алгоритму тестування.

^a ТНК може використовуватися для діагностики ВІЛ-інфекції, а також для підтвердження позитивних результатів.

^c Розпочати АРТ без затримки. У той же час здійснити повторний тест, щоб підтвердити інфекцію. По мірі поширення лікування матері та зниження рівня передачі захворювання від матері до дитини очікується збільшення хибно-позитивних результатів: тому повторне тестування після першого позитивного результату ТНК є важливим, щоб уникнути зайвого лікування, особливо в умовах з меншою швидкістю передачі. Якщо другий тест негативний, перед тим, як переривати АРТ, слід провести третій ТНК.

^d Для дітей, яких ніколи не годували груддю, в цей алгоритм включені додаткові тести після негативного ТНК через 4-6 тижнів для включення потенційних хибно-негативних результатів ТНК.

^e Ризик передачі ВІЛ залишається до тих пір, поки триває годування груддю. Якщо 9-місячне тестування проводиться раніше, ніж через 3 місяці після припинення грудного вигодовування, інфекція, здобута в останні дні годування груддю, може бути пропущена. Для остаточної оцінки ВІЛ-статусу слід проводити повторне тестування через 18 місяців або 3 місяці після припинення грудного вигодовування (що буде пізніше).

^f Якщо грудне вигодовування триває понад 18 місяців, помилковий діагноз ВІЛ-статусу можна оцінити лише в кінці грудного вигодовування. Якщо годування груддю закінчується до 18 місяців, то остаточний діагноз ВІЛ-статусу можна оцінити лише через 18 місяців за допомогою тестування на антитіла. Тестування на антитіла слід проводити щонайменше через 3 місяці після припинення грудного вигодовування (для вироблення антитіл до ВІЛ). Для дітей молодше 18 місяців ТНК слід проводити для підтвердження інфекції. Якщо дитина старше 18 місяців, негативний результат тестування на антитіла підтверджує, що дитина не заражена; позитивний результат тестування на антитіла підтверджує, що дитина інфікована.

Перелік літератури, використаний робочою групою додатково

1. Updated recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens (WHO, 2019) – Режим доступу: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf?ua=1>
2. Updated recommendations on service delivery for the treatment and care of people living with HIV // World Health Organization, 2021 – Режим доступу: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341052/9789240023581-eng.pdf>
3. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy // Geneva: World Health Organization; 2017 – Режим доступу: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255884/9789241550062-eng.pdf?sequence=1>
4. Consolidated HIV strategic information guidelines “Driving impact through programme monitoring and management” // World Health Organization, 2020 – Режим доступу: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331697>
5. Global HIV & AIDS statistics — 2020 fact sheet – Режим доступу: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
6. Глобальна доповідь ЮНЕЙДС зі СНІДу 2020 року «Не втратити момент» – Режим доступу: <https://www.unaids.org/ru/resources/documents/2020/global-aids-report>
7. HIV and AIDS in Eastern Europe & Central Asia <https://www.avert.org/professionals/hiv-around-world/eastern-europe-central-asia> – Режим доступу: <https://www.avert.org/professionals/hiv-around-world/eastern-europe-central-asia>
8. ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України». ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень № 51. Київ 2020. – Режим доступу: https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/HIV_in_UA_51_2020.pdf
9. Guidelines for second generation HIV surveillance: an update: know your epidemic. World Health Organization, 2013. – Режим доступу: <https://www.who.int/hiv/pub/surveillance/2013package/module1/en/>
10. ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України». Національна оцінка ситуації з ВІЛ/СНІДу в Україні станом на початок 2020 року – 59 с.
11. Technical Update Mother-to-Child Transmission of HIV -Technical Update No. 2 - Issues for South East Asia - Document / UNAIDS, 2001. – 25 p.
12. Fast-Track strategy to end the AIDS epidemic by 2030. – Режим доступу: <http://www.unaids.org/en/resources/campaigns/World-AIDS-Day-Report-2014>
13. Global guidance on criteria and processes for validation: Elimination of mother-to-child transmission of HIV and Syphilis 2nd edition (2017) – Режим доступу: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/emtct-hiv-syphilis/en/>
14. Report on 2018–2019 pre-validation assessment of elimination of mother-to-child transmission of HIV and syphilis in Ukraine (2020). – Режим доступу: <https://www.euro.who.int/en/countries/ukraine/publications/report-on-20182019-pre-validation-assessment-of-elimination-of-mother-to-child-transmission-of-hiv-and-syphilis-in-ukraine-2020>
15. Державна стратегія у сфері протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, туберкульозу та вірусним гепатитам на період до 2030 року – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1415-2019-p#Text>
16. Chenneville T., Gabbidon K., Hanson P. & Holyfield C. (2020). The Impact of COVID-19 on HIV Treatment and Research: A Call to Action. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jun; 17(12): 4548.
17. Six concrete measures to support women and girls in all their diversity in the context of the COVID-19 pandemic (UNAIDS, 2020). – Режим доступу: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/women-girls-covid19>
18. End Inequalities. End AIDS. Global AIDS Strategy 2021-2026. – Режим доступу: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2021/2021-2026-global-AIDS-strategy>
19. Vrazo A., Golin R., Fernando N., Killam W., Sharifi S., Phelps R., Gleason M., Wolf H., Siberry

- G. , & Srivastava M. (2020). *J Int AIDS Soc.* 2020 Sep; 23(9): e25622.
20. Governance for the validation of mother-to-child transmission of HIV and Syphilis. An overview of validation structures and responsibilities at national, regional and global levels (2020) – Режим доступу: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332488/9789240006614-eng.pdf?ua=1>
 21. Herbst, J. H., Jacobs, E. D., Finlayson, T., McKleroy, V. S., Neumann, M. S., Crepaz, N. (2008). Estimating HIV prevalence and risk behaviors of transgender persons in the United States: a systematic review. *AIDS Behav* 2008 Jan; 12(1):1-17.
 22. Guidelines for Psychological Practice with Transgender and Gender Nonconforming People (2015). American Psychological Association - Vol. 70, No. 9, 832– 864. – Режим доступу: <https://www.apa.org/practice/guidelines/transgender.pdf>
 23. Аналітичний звіт: оцінка чисельності трансгендерних людей в Україні / ДП «Центр соціальних експертиз ім. Ю. Сасенка» Інституту соціології НАН України. — Київ, 2020. — 40 с.
 24. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance» (NICE, 2014. Last updated 11 February 2020). – Режим доступу: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192>
 25. Сексуальне і репродуктивне здоров'я, гендерна рівність та права людини, гендерне насильство, економічні і політичні можливості жінок, які живуть з ВІЛ в Україні». Дослідження на рівні спільноти: сплановане, кероване та проведене жінками, які живуть з ВІЛ, в Україні // Об'єднання жінок України, яких торкнулась епідемія ВІЛ «Позитивні жінки» - Київ, листопад 2016. - 68 с. http://www.pw.org.ua/wp-content/uploads/2018/05/SRHR_Ukraine_2016.pdf
 26. Sherin K. HITS Screen for Intimate Partner Violence. – Режим доступу: <https://fpnotebook.com/prevent/Exam/HtsScrnFrIntmtPrtnrVlnc.htm>
 27. Звіт щодо провадження інструменту «Моніторинг насильства серед жінок, які живуть з ВІЛ, в програмах профілактики, догляду та підтримки у зв'язку з ВІЛ». Дослідження при лідерстві спільноти // БО «Позитивні жінки» - Київ, 2020. - 43 с. <http://www.pw.org.ua/pozytyvni-zhinky-zvituyut-shhodo-vprovadzhennya-instrumentu-z-monitoryngu-nasylstva-sered-zhinok-yaki-zhyvut-z-vil/>
 28. Preventing HIV during pregnancy and breastfeeding in the context of PrEP. WHO, 2017. – Режим доступу: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255866/WHO-HIV-2017.09-eng.pdf?sequence=1>
 29. Loutfy 1, Wu W., Letchumanan M., Bondy L., Antoniou T., Margolese S., Zhang Y., Rueda S., McGee F., Peck R., Binder L., Allard P., Rourke S., Rochon P. (2013). Systematic review of HIV transmission between heterosexual serodiscordant couples where the HIV-positive partner is fully suppressed on antiretroviral therapy. *PLoS One* 2013; 8(2): e55747.
 30. Publication of HPTN 052. Final Results: HIV Treatment Offers Durable Prevention of HIV Transmission in Sero-discordant Couples (2016). – Режим доступу: <https://www.hptn.org/news-and-events/press-releases/publication-of-hptn-052-final-results-hiv-treatment-offers-durable>
 31. Rodger A., Cambiano V., Bruun T., Vernazza P., Collins S., Degen O. (2019). Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicenter, prospective, observational study. *Lancet*, 2019. – Volume 393, P. 2428-2438). – Режим доступу: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)30418-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)30418-0/fulltext)
 32. Dual HIV/Syphilis rapid diagnostic tests can be used as the first test in antenatal care // World Health Organization, 2019. – Режим доступу: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/329965>
 33. HIV Testing During Pregnancy, at Delivery, and Postpartum / Rodney L. at al. // New York Department of Health AIDS Institute, updated July 2020. – Режим доступу: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560463/pdf/Bookshelf_NBK560463.pdf

34. STDs during Pregnancy - CDC Fact Sheet (Detailed) – Режим доступу: <https://www.cdc.gov/std/pregnancy/stdfact-pregnancy-detailed.htm>
35. Guideline for the Prevention of Mother to Child Transmission of Communicable Infections. South African National Department of Health (2020). – Режим доступу: <https://tbsouthafrica.org.za/sites/default/files/20191130%20PMTCT%20Guideline%20v2.pdf>
36. Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant Women with HIV Infection and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Last updated: December 29, 2020. – Режим доступу: https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/Perinatal_GL_2020.pdf
37. EACS Guidelines, version 10.1, October 2020. – Режим доступу: https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1_finaljan2021_1.pdf
38. National Guidelines for Medication-Assisted Treatment of Opioid Dependence, Commonwealth Department of Health. April 2014. – Режим доступу: <https://www.health.gov.au/sites/default/files/national-guidelines-for-medication-assisted-treatment-of-opioid-dependence.pdf>
39. Guidelines for identification and management of substance use and substance use disorders in pregnancy, World Health Organization, 2014. – Режим доступу: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548731>
40. United Nations Office on Drugs and Crime addressing the specific needs of women who use drugs. Technical Brief «Prevention of mother-to-child transmission of HIV, hepatitis B and C and syphilis», UNODC, 2021. – Режим доступу: <https://www.who.int/publications/m/item/prevention-of-mother-to-child-transmission-of-hiv-hepatitis-b-and-c-and-syphilis>
41. British HIV Association guidelines for the management of tuberculosis in adults living with HIV 2018 (2021 interim update) – Режим доступу: <https://www.bhiva.org/file/5c485f3dc7c17/BHIVA-TB-guidelines.pdf>
42. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO – Режим доступу: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240002906>
43. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO – Режим доступу: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240006997>
44. WHO. Fact sheets – HIV/AIDS. 30 November 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
45. Centre WHOTC. An investigation of household contacts of open cases of pulmonary tuberculosis amongst the Kikuyu in Kiambu, Kenya. Bull World Health Organ. 1961;25(6):831-50.
46. ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України». Аналітично-статистичний довідник за 2019 рік: «ТУБЕРКУЛЬОЗ В УКРАЇНІ». Київ, 2020
47. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018. – Режим доступу: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pdf>
48. Taylor AW, Mosimaneotsile B, Mathebula U et al. Pregnancy outcomes in HIV-infected women receiving long-term isoniazid prophylaxis for tuberculosis and antiretroviral therapy. Infect Dis Obstet Gynecol 2013; 2013: 195637.
49. Tiam A, Machezano R, Gounder CR et al. Preventing tuberculosis among HIV-infected pregnant women in Lesotho: the case for rolling out active case finding and isoniazid preventive therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2014; 67: e5–e11.
50. Getahun H, Sculier D, Sismanidis C et al. Prevention, diagnosis, and treatment of tuberculosis in children and mothers: evidence for action for maternal, neonatal, and child health services. J Infect Dis 2012; 205 Suppl 2: S216–227.

51. Biehl J P, Nimitz HJ. Studies on the use of a high dose of isoniazid. I. Toxicity studies. *Am Rev Tuberc.* 1954;70(3):430-41.
52. Oestreicher R, Dressler SH, Middlebrook G. Peripheral neuritis in tuberculous patients treated with isoniazid. *Am Rev Tuberc.* 1954;70(3):504-8.
53. Denholm JT, McBryde ES, Eisen D P, Penington JS, Chen C, Street AC. Adverse effects of isoniazid preventative therapy for latent tuberculosis infection: a prospective cohort study. *Drug Healthc Patient Saf.* 2014;6:145-9.
54. Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, Theron G, McCarthy K, Bradford S, et al. Isoniazid preventive therapy in HIV-infected pregnant and postpartum women. *N Engl J Med.* 2019;381(14):1333-46.
55. Denti P, Martinson N, Cohn S, Mashabela F, Hoffmann J, Msandiwa R, et al. Population pharmacokinetics of rifampin in pregnant women with tuberculosis and HIV coinfection in Soweto, South Africa. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;60(3):1234-41.
56. Dolutegravir (DTG) and the fixed dose combination (FDC) of tenofovir/lamivudine/dolutegravir (TLD). HIV/AIDS. World Health Organization [website]; 2018 (<http://www.who.int/hiv/topics/treatment/dtg-tld-briefing-web/en/>, accessed 18 March 2020).
57. Dooley KE, Kaplan R, Mwelase N, Grinsztejn B, Ticona E, Lacerda M, et al. Dolutegravir-based antiretroviral therapy for patients coinfecting with tuberculosis and human immunodeficiency virus: a multicenter, noncomparative, open-label, randomized trial. *Clin Infect Dis.* 2020; 70(4):549-56
58. Mngqibisa R, Kendall MA, Dooley K, Wu X, Firnhaber C, McIlleron H, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) in African women receiving treatment for HIV and TB: Potential concern for standard dosing frequency. *Clin Infect Dis* 2019; ciz863. doi: 10.1093/ cid/ciz863, accessed 18 March 20
59. Sadaphal P, Astemborski J, Graham NMH, Sheely L, Bonds M, Madison A, et al. Isoniazid preventive therapy, hepatitis C virus infection, and hepatotoxicity among injection drug users infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Infect Dis.* 2001;33(10):1687-91.
60. Hoffmann CJ, Charalambous S, Thio CL, Martin DJ, Pemba L, Fielding KL, et al. Hepatotoxicity in an African antiretroviral therapy cohort: the effect of tuberculosis and hepatitis B: *AIDS.* 2007;21(10):1301-8.
61. Friedland G. Infectious disease co-morbidities adversely affecting substance users with HIV: hepatitis C and tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55(Suppl1):S37-42.
62. McCance-Katz EF, Moody DE, Prathikanti S, Friedland G, Rainey PM. Rifampin, but not rifabutin, may produce opiate withdrawal in buprenorphine-maintained patients. *Drug Alcohol Depend.* 2011;118(2-3):326-34.
63. Deiss RG, Rodwell TC, Garfein RS. Tuberculosis and illicit drug use: review and update. *Clin Infect Dis.* 2009;48(1):72-82.
64. Mike F. An activist's guide to rifapentine for the treatment of TB infection. New York: Treatment Action Group; 2019 (<https://www.treatmentactiongroup.org/publication/an-activists-guide-to-rifapentine-for-the-treatment-of-tb-infection/>, accessed 18 March 2020).
65. Becerra MC, Huang C-C, Lecca L, Bayona J, Contreras C, Calderon R, et al. Transmissibility and potential for disease progression of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*: prospective cohort study. *BMJ.* 2019;367:15894.
66. Marks SM, Mase SR, Morris SB. Systematic review, meta-analysis, and cost-effectiveness of treatment of latent tuberculosis to reduce progression to multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2017;64(12):1670-7.
67. Denti P, Martinson N, Cohn S et al. Population pharmacokinetics of rifampin in pregnant women with tuberculosis and HIV coinfection in Soweto, South Africa. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 60: 1234-1241.
68. Dooley KE, Denti P, Martinson N et al. Pharmacokinetics of efavirenz and treatment of HIV-1 among pregnant women with and without tuberculosis coinfection. *J Infect Dis* 2015;

- 211: 197–205.
69. World Health Organization. Guidelines for treatment of tuberculosis. 4th edn. 2010. Available at: www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en (accessed November 2018).
 70. Snider DE, Jr., Layde PM, Johnson MW, Lyle MA. Treatment of tuberculosis during pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 65–79.
 71. Dluzniewski A, Gastol-Lewinska L. The search for teratogenic activity of some tuberculostatic drugs. *Diss Pharm Pharmacol* 1971; 23: 383–392.
 72. Centers for Disease Control Prevention. Provisional CDC guidelines for the use and safety monitoring of bedaquiline fumarate (Sirturo) for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR Recomm Rep* 2013; 62: 1–12.
 73. McIlleron H, Denti P, Cohn S, Mashabela F, Hoffmann JD, Shembe S, et al. Prevention of TB using rifampicin plus isoniazid reduces nevirapine concentrations in HIV-exposed infants. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(7):2028-34.
 74. de Ruiter A, Taylor GP, Clayden P et al. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012 (2014 interim review). *HIV Med* 2014; 15 Suppl 4: 1–77.
 75. Mathad JS, Gupta A. Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management, and research gaps. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1532–1549.
 76. Consolidated guideline on sexual and reproductive health and rights of women living with HIV. World Health Organization 2017. – Режим доступу: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/gender_rights/srhr-women-hiv/en
 77. Звіт за результатами дослідження «Визначення пріоритетних факторів впливу на передачу ВІЛ від матері до дитини заради досягнення національної мети викорінення передачі ВІЛ від матері до дитини». Київ, 2018 – 74 с. – Режим доступу: https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/Risk%20factors%20MTCT%20research_Report.pdf

2019. HIV molecular diagnostics toolkit to improve access to viral load testing and infant diagnosis (WHO)

2. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – second edition 2016. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en>, accessed 8 July 2019).

12. HIV diagnosis and ARV use in HIV-exposed infants: a programmatic update. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://www.who.int/hiv/pub/paediatric/diagnosis-arv-infants/en>, accessed 8 July 2019).