

УДК 618.3-06

DOI 10.24144/1998-6475.2023.61.77-90

АНТИРЕТРОВІРУСНА ТЕРАПІЯ ТА НЕСПРИЯТЛИВІ НАСЛІДКИ НА ВАГІТНІСТЬ У ЖІНОК ІЗ ВІЛ

Туряниця С. М., Корчинська О. О., Шуміліна Т. Р.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород

Резюме. Вступ. Щороку приблизно 1,3 мільйона жінок, які живуть із вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) вагітніють, і приблизно 1,1 мільйона (85%) із них отримують антиретровірусну терапію (АРТ) під час вагітності. За відсутності АРТ від 15 до 30% немовлят, народжених жінками з ВІЛ, заражаються ВІЛ антенатально або перинатально з додатковою передачею під час грудного вигодовування. Глобальне розширення АРТ призвело до 50% зниження нових перинатальних інфекцій між 2010 (320 000 випадків) і 2022 роками (160 000 випадків) – надзвичайний успіх у сфері охорони здоров'я, хоча все ще не досягає кінцевих глобальних цілей щодо усунення вертикальної передачі.

Мета дослідження. Вивчити інформацію про основні доступні антиретровірусні препарати та їх несприятливі наслідки на перебіг вагітності і результати пологів.

Матеріали та методи. Було використано методи бібліографічного та контент-аналізу літератури, порівняльного підходу та синтезу, а також семантичного групування відносно питань антиретровірусної терапії та несприятливих наслідків на вагітність. Надано пріоритет великомасштабним, рандомізованим контрольованим дослідженням і систематичним оглядам.

Результати досліджень. Ідеальна схема АРТ під час вагітності залежить від багатьох факторів, включаючи фармакокінетику, вірусологічну ефективність, безпеку, побічні ефекти, стійкість до ліків, зручність дозування, місцеву вартість і доступність. Як зазначено вище, схема АРТ із трьох препаратів є надзвичайно ефективною для запобігання вертикальній передачі (за рідкісними винятками), і на сьогоднішній день не спостерігалось явних відмінностей у профілактиці та ефективності серед загальноприйнятих схем [7]. АРТ до та під час вагітності настійно рекомендується для покращення стану здоров'я матері, плода та дитини.

Висновки. 1. Основні доступні антиретровірусні препарати за рекомендаціями ВООЗ, Міністерства охорони здоров'я та соціальних служб США, Європейського клінічного товариства СНІДу: долутегравір, тенофовір, зидовудин, ефавіренз, рилпівірін, долутегравір, лопінавір, ритонавір, атазанавір. 2. Несприятливі наслідки на перебіг вагітності, внаслідок використання антиретровірусної терапії: надмірна вага, метаболічний синдром, недостатній приріст ваги, анемія, депресія, суїцидальні думки, психіатричні побічні явища, гестаційний цукровий діабет, ураження печінки, пов'язане з АРТ, непряма гіпербілірубінемія, та ураження нирок. 3. Можливий вплив препаратів на результати пологів і здоров'я дитини, зокрема: викидень, внутрішньоутробна загибель плода та мертвонародження, спонтанні передчасні пологи, невеликі для гестаційного віку діти, низька вага при народженні, неонатальна смертність, вроджені аномалії, ризики для здоров'я, росту та розвитку нервової системи.

Ключові слова: антиретровірусна терапія, вагітність, СНІД, ВІЛ.

Antiretroviral therapy and adverse pregnancy outcomes in women with HIV

Turyanytsa S.M., Korchyńska O.O., Shumilina T. R.

Abstract. Introduction. Each year, approximately 1.3 million women living with human immunodeficiency virus (HIV) become pregnant, and approximately 1.1 million (85%) of them receive antiretroviral therapy (ART) during pregnancy. In the absence of ART, from 15 to 30% of infants born to women with HIV are infected with HIV antenatally or perinatally with additional transmission during breastfeeding. The global scale-up of ART resulted in a 50% reduction in new perinatal infections between 2010 (320,000 cases) and 2022 (160,000 cases) – a remarkable public health success, although still short of the ultimate global goals of eliminating vertical transmission.

Goal. Learn about the main available antiretroviral drugs and their adverse effects on pregnancy and birth outcomes.

Materials and methods. The methods of bibliographic and content analysis of the literature, comparative approach and synthesis, as well as semantic grouping were used regarding the issues of antiretroviral therapy and adverse effects on pregnancy. We prioritized large-scale, randomized controlled trials and systematic reviews.



The results. The ideal ART regimen during pregnancy depends on many factors, including pharmacokinetics, virologic efficacy, safety, side effects, drug resistance, dosing convenience, local cost, and availability. As noted above, the three-drug ART regimen is highly effective in preventing vertical transmission (with rare exceptions), and to date no clear differences in prevention and efficacy have been observed among conventional regimens. ART before and during pregnancy is strongly recommended to improve maternal, fetal and child health.

Conclusions. 1. The main available antiretroviral drugs according to the recommendations of the WHO, the department of Health and Human Services, the European AIDS Clinical Society: dolutegravir, tenofovir, zidovudine, efavirenz, rilpivirine, dolutegravir, lopinavir, ritonavir, atazanavir. 2. Adverse effects on the course of pregnancy due to the use of antiretroviral therapy: overweight, metabolic syndrome, insufficient weight gain, anemia, depression, suicidal thoughts, psychiatric side effects, gestational diabetes, liver damage associated with ART, indirect hyperbilirubinemia, and kidney damage. 3. The possible influence of drugs on the results of childbirth and the health of the child, in particular: miscarriage, intrauterine death of the fetus and stillbirth, spontaneous premature birth, children small for gestational age, low birth weight, neonatal mortality, congenital anomalies, health risks, growth and development of the nervous system.

Key words: antiretroviral therapy, pregnancy, AIDS, HIV.

Вступ

Щороку приблизно 1,3 мільйона жінок, які живуть із вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) вагітніють, і приблизно 1,1 мільйона (85%) із них отримують антиретровірусну терапію (АРТ) під час вагітності [1,2]. Переважна більшість вагітних, які живуть з ВІЛ, проживають у країнах із низьким і середнім рівнем доходу [3]. За відсутності АРТ від 15 до 30% немовлят, народжених жінками з ВІЛ, заражаються ВІЛ антенатально або перинатально з додатковою передачею під час грудного вигодовування [4]. Знакове дослідження Педіатричної групи клінічних випробувань СНІДу показало ефективність монотерапії зидовудином (ZDV) у матері у зниженні рівня вертикальної передачі з 25,5% без монотерапії ZDV до 8,3% із нею. Вертикальна передача ВІЛ практично усувається в осіб, які не годують грудьми, які мають стійку вірусну супресію (рівень РНК ВІЛ, <50 копій на мілілітр) за допомогою трьох препаратів. Схема АРТ, яку приймають від зачаття протягом усієї вагітності [5], та передача через грудне вигодовування є дуже рідкісною через пригнічення вірусу в матері від АРТ (<0,2% на місяць грудного вигодовування). Глобальне розширення АРТ призвело до 50% зниження нових перинатальних інфекцій між 2010 (320 000 випадків) і 2022 роками (160 000 випадків) – надзвичайний успіх у сфері охорони здоров'я, хоча все ще не досягає кінцевих глобальних цілей щодо усунення вертикальної передачі.

Мета дослідження

Вивчити інформацію про основні доступні антиретровірусні препарати та їх несприят-

ливі наслідки на перебіг вагітності і результати пологів.

Матеріали та методи

Було використано методи бібліографічного та контент-аналізу літератури, порівняльного підходу та синтезу, а також семантичного групування відносно питань антиретровірусної терапії та несприятливих наслідків на вагітність. Надано пріоритет великомасштабним, рандомізованим контрольованим дослідженням і систематичним оглядам.

Результати досліджень

Основні питання стосуються того, які схеми антиретровірусної терапії мають найкращі профілі безпеки та побічних ефектів при застосуванні під час вагітності. Схеми АРТ, які наразі рекомендуються під час вагітності, включають два нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази в комбінації з АРТ іншого класу [6–8] (класифікуються як «бажані або рекомендовані» або «альтернатива» під час вагітності – табл. 1). Однак через відсутність або пізній доступ до даних про фармакокінетику та безпечність, пов'язану із застосуванням АРТ під час вагітності, рекомендації щодо АРТ для вагітних часто відстають від рекомендацій для невагітних, які живуть із ВІЛ. Як наслідок, вагітні жінки часто отримують застарілі схеми лікування, що має згодом несприятливий вплив на вагітність (табл. 2).



Таблиця 1

**Схеми антиретровірусної терапії (АРТ) для вагітних, які живуть із вірусом
імунодефіциту людини (ВІЛ) [9]**

Настанова	Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази	Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази	Інгібітори інтегрази	Інгібітори протеази	Монокло- нальні антитіла
Бажані або реко- мендовані антире- тровірусні засоби					
Рекомендації ВООЗ щодо перинаталь- ного ВІЛ (2021)	TDF Емтрицитабін Ламівудин	Жодного	Долутегравір	Жодного	Жодного
Рекомендації DHHS (2023)	TAF Емтрицитабін TDF Ламівудин Абакавір [†]	Жодного	Долутегравір	Дарунавір-ритонавір (600 мг/100 мг двічі на день)	Жодного
Рекомендації EACS щодо перинаталь- ного ВІЛ (2022)	TAF (після 14 тиж- нів вагітності) Емтрицитабін TDF Ламівудин Абакавір [†]	Жодного	Долутегравір Ралтегравір (400 мг двічі на день)	Дарунавір-ритонавір (600 мг/100 мг двічі на день)	Жодного
Альтернативні варіанти					
ВООЗ (2021)	Жодного	Низька доза ефавіренцу (400 мг)	Жодного	Атазанавір-ритонавір Дарунавір-ритонавір Лопинавір-ритонавір	Жодного
DHHS (2023)	Зидовудин	Ефавіренц Рилпівірин для перорального застосування	Ралтегравір	Атазанавір-ритонавір	Жодного
EACS (2022)	Жодного	Ефавіренц Рилпівірин для перорального застосування	Жодного	Жодного	Жодного
Не рекомендовано					
DHHS (2023)	Жодного	Жодного	Елвітегравір- кобіцистат	Дарунавір-кобіцистат Атазанавір-кобіцистат Лопинавір-кобіцистат	Жодного
Недостатньо даних, щоб рекомендувати використання					
DHHS (2023)	Жодного	Доравірин Рилпівірин внутрішньо- м'язово	Біктегравір Каботегравір	Жодного	Ібалізумаб

DHHS (The department of Health and Human Services) – Міністерство охорони здоров'я та соціальних служб США (МОЗСС, США).

EACS (European AIDS Clinical Society) – Європейське клінічне товариство СНІДу.

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я.

Абакавір не слід застосовувати, якщо HLA-B*57:01 позитивний. Навіть якщо HLA-B*57:01 негативний, то консультація щодо ризику реакції гіперчутливості все одно потрібна.



У всіх настановах рекомендована схема АРТ із трьох препаратів під час вагітності з комбінацією двох нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (тенофовіру дигідроксифумарату [TDF] або тенофовіру алафенаміду [TAF] або абакавір, плюс ламівудин або емтрицитабін) і один інгібітор перетворення ланцюга інтегрази (або плюс один ін-

гібітор протеази, або плюс ефавіренз). У більшості випадків жінки, які вже приймають антиретровірусні препарати, які пов'язані з прийнятним профілем побічних ефектів і знижують вірусне навантаження до невизначених рівнів, можуть продовжувати приймати їх протягом усієї вагітності, але з більш частим вірусологічним спостереженням.

Таблиця 2

Несприятливі наслідки вагітності, пов'язані з АРТ [9]

Несприятливі результати	Режим АРТ	Рекомендації
Надмірна вага, метаболічний синдром	Долутегравір і TAF	Виміряти вагу до вагітності; оцінити інші причини збільшення ваги під час вагітності (наприклад, гіпотиреоз і синдром Кушинга); стежити за вагою і тиском під час вагітності; обговорити оптимальний набір ваги та способи підтримки адекватної ваги під час вагітності за допомогою дієти та фізичних вправ; проконсультуватися з питань харчування на ранніх термінах вагітності; розглянути можливість скринінгу на гестаційний діабет
Недостатній приріст ваги	TDF (особливо в поєднанні з EFV)	Виміряти вагу до вагітності; оцінити інші причини недостатнього збільшення ваги під час вагітності; стежити за вагою і тиском під час вагітності; обговорити розумне збільшення ваги під час вагітності та способи підтримки адекватної ваги під час вагітності за допомогою дієти та фізичних вправ; проконсультуйтеся з питань харчування на ранніх термінах вагітності
Анемія	Зидовудин	Оцінити та лікувати інші причини анемії; уникати або припинити прийом зидовудину, якщо анемія важка (гемоглобін, <7 г/дл)
Депресія, суїцидальні думки, психіатричні побічні явища	EFV, рилпівірін, долутегравір	Рекомендується регулярний скринінг та лікування пренатальної та післяпологової депресії; проконсультуватися з фахівцем з приводу розладів настрою
IUGR, SGA та низька вага при народженні	інгібітори протеази (особливо лопінавір-ритонавір); EFV-FTC-TDF	Оцініть інші причини ЗВУР; виконувати оцінки росту плода з вимірюванням висоти дна та УЗД
Гестаційний цукровий діабет	АРТ на основі інгібіторів протеази (лопінавір-ритонавір)	Розгляньте можливість скринінгу в першому триместрі з оральним тестом на толерантність до глюкози, особливо якщо присутні додаткові фактори ризику діабету (наприклад, історія гестаційного діабету, ожиріння, відома історія непереносимості глюкози або сімейний анамнез); в іншому випадку перевірте відповідно до національних інструкцій
Ураження печінки, пов'язане з АРТ	АРТ на основі інгібіторів протеази та нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази	Виключити інші причини порушення функції печінки; проводити серійний моніторинг функції печінки під час вагітності
Непряма гіпербілірубінемія	Атазанавір	Врахуйте фармакогеноміку алеля UGT1A1*28

Продовження табл. 2

Передчасні пологи	Лопінавір-ритонавір, EFV у комбінації з TDF	Оцініть інші причини передчасних пологів; запровадити заходи щодо запобігання передчасним пологам; уникати початку лопінавіру-ритонавіру з АРТ на основі тенофовіру; використовуйте дарунавір-ритонавір або атазанавір-ритонавір, якщо показана АРТ на основі інгібіторів протеази
Ураження нирок, пов'язане з ДРТ	Схема на основі тенофовіру	Оцініть інші причини ниркової дисфункції; контролювати роботу нирок під час вагітності; при погіршенні функції нирок розгляньте можливість переходу з тенофовіру на альтернативний засіб

*EFV позначає ефавіренс, FTC - емтрицитабін, IUGR - внутрішньоутробне обмеження росту та SGA - малий для гестаційного віку.

Несприятливі результати для плода та пологів

За винятком вроджених аномалій, несприятливі наслідки пологів (втрата плода, передчасні пологи, внутрішньоутробна затримка розвитку, малий для гестаційного віку та низька вага при народженні) приділяють значно менше уваги, ніж профілактиці передачі ВІЛ, незважаючи на великий вплив цих результатів на населення. Передчасні пологи можуть спричинити погані наслідки для здоров'я і розвитку та є основною причиною смерті дітей віком до 5 років у всьому світі [9]. Низька вага при народженні також є важливим предикто-

ром дитячої смертності в регіонах із низьким рівнем доходу.

В епоху до АРТ, ВІЛ-інфіковані люди мали гірші результати пологів, ніж неінфіковані: вдвічі частіше передчасні пологи, низька вага при народженні й мертвонародження [10]. Хоча результати пологів кращі у вагітних з ВІЛ, які отримують АРТ, ніж у тих, хто не отримує АРТ, конкретні несприятливі результати вагітності відрізняються залежно від схеми. На рисунку 1 показано кілька запропонованих механізмів розвитку передчасних пологів і показників низької ваги при народженні у вагітних з ВІЛ, які отримують АРТ на основі інгібіторів протеази.

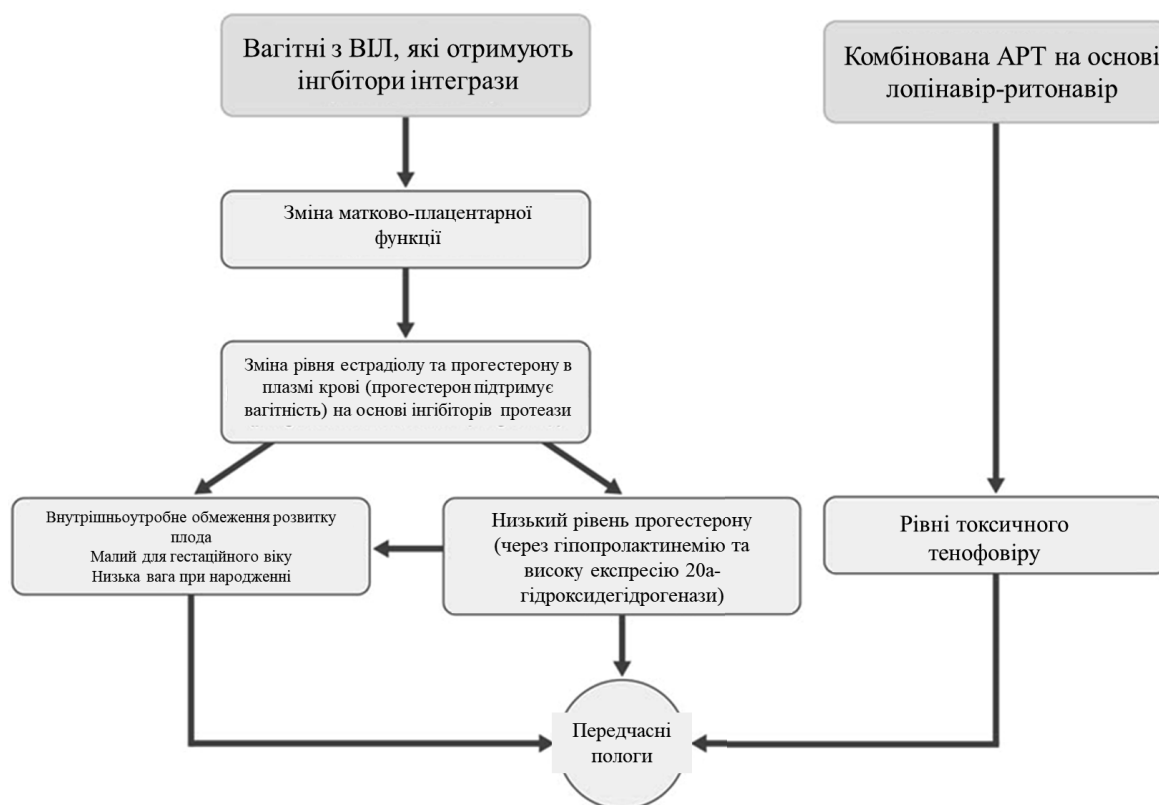


Рис. 1. Можливі механізми несприятливих наслідків плода та пологів у вагітних, які живуть із вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), які отримують інгібітори протеази.

Дані щодо низьких рівнів прогестерону отримані від Rapp та ін. [11], АРТ позначає антиретровірусну терапію, ТДФ- тенофовіру дизопроксилу фумарат.



Викидень

Дані про викидень (ранню втрату плода, зазвичай до 20 тижнів вагітності) обмежені. Багато викиднів не виявляються, про більшість не повідомляють у клінічних умовах і обсерваційних дослідженнях, і важко визначити вплив АРТ на частоту викиднів у рандомізованих дослідженнях. Більшість вагітних, які живуть з ВІЛ, уже отримують АРТ під час зачаття (замість початку АРТ під час вагітності), що ідеально підходить для загального здоров'я матері та запобігання вертикальній передачі. Багатоцентрове міжвідомче дослідження ВІЛ у жінок (WIHS) показало нижчий ризик викидня для тих, хто отримує АРТ, ніж для тих, хто її не отримує [12]. Серед вагітних, які отримують АРТ у когорті WIHS, було зареєстровано нижчу частоту викиднів при АРТ на основі інгібітора протеази, ніж при застосуванні одного нуклеозидного інгібітора зворотної транскриптази або без АРТ. Навпаки, дані дослідження Promoting Maternal and Infant Safety Everywhere (PROMISE) показали, що люди, які завагітніли під час АРТ (переважно на основі інгібіторів протеази), мали більше шансів викидню або мертвонародження, ніж ті, хто почав отримувати АРТ під час вагітності [13,14]. 20% жінок, які завагітніли під час АРТ у дослідженнях групи клінічних досліджень СНІДу (ACTG) [15] і 37% тих, хто завагітнів під час АРТ у когорті WIHS [12] мали ранню втрату плода. Загалом, вплив АРТ у першому триместрі на викидень залишається незрозумілим. Потрібні додаткові високоякісні дані, особливо для порівняння схем АРТ. Найголовніше, що переваги безперервної АРТ для матері та дитини переважають ризик викидня.

Внутрішньоутробна загибель плода та мертвонародження

Метааналіз досліджень періоду до АРТ показав вищі показники мертвонародження (пізня втрата плода, як правило, на 20 тижні вагітності або після неї) серед людей, які живуть із ВІЛ, ніж серед тих, хто не має ВІЛ (відносний ризик, 1,7; 95% довірчий інтервал [ДІ], від 1,1 до 2,7) [10]. Подальші дослідження показують, що АРТ матері під час вагітності знижує, але не усуває надмірний ризик мертвонародження порівняно з ризиком серед осіб, які не живуть з ВІЛ [16,17]. Рівень мертвонароджуваності може відрізнятися залежно від режиму АРТ матері, часу прийому АРТ під час вагітності та статусу ВІЛ-інфекції матері, і в ба-

гатьох дослідженнях не вдалося належним чином контролювати потенційні змінні, що впливають на взаємодію.

Високі показники мертвонародження спотерігалися в ранніх дослідженнях осіб, які завагітніли під час АРТ (наприклад, 6,3% при АРТ на основі невірапіну [NVP]). Незважаючи на ці обнадійливі висновки, повідомляється, що рівень мертвонароджуваності все ще вищий серед людей, які живуть з ВІЛ і отримують EFV-3TC-TDF, ніж серед людей без ВІЛ у деяких дослідженнях [18,19]. Проте рівень мертвонародження нижчий при переході на схеми, що містять ефавіренз (EFV) або долутегравір (DTG) у поєднанні з ламівудином (3TC) або емтрицитабіном (FTC) плюс тенофовіру дизопроксилу фумарат (TDF) (діапазон 2 до 5%).

Взаємозв'язок між часом початку АРТ і мертвонародженням є невизначеним і може залежати від схеми. Два великі когортні дослідження (одне в Ірландії та Сполученому Королівстві та одне в Малаві), в яких взяли участь понад 18 000 жінок, які живуть із ВІЛ, не показали зв'язку між часом АРТ (до або після зачаття) і мертвонародженням [20]; велике обсерваційне дослідження, проведене в Ботсвані, також не виявило такого зв'язку [21]. Навпаки, дані меншого дослідження PROMISE показали, що мертвонародження частіше трапляються у осіб, які завагітніли під час прийому АРТ, ніж у тих, хто не отримував АРТ на момент зачаття, без істотних відмінностей відповідно до схеми АРТ [14].

Спонтанні передчасні пологи

Дані за період до АРТ показали, що жінки, які живуть із ВІЛ, мали більш ніж удвічі більший ризик передчасних пологів (на <37 тижні вагітності), ніж люди без ВІЛ (21,1% проти 9,4%, $P < 0,001$). З прогресом у АРТ лікування ВІЛ під час вагітності, здається, частково зменшує цей надмірний ризик [22], але зниження ризику залежить від схеми АРТ. Більшість (але не всі) досліджень показали, підвищений ризик передчасних пологів за схеми АРТ на основі лопінавіру та ритонавіру [23]. Частота передчасних пологів (на <34 тижні вагітності) також збільшився при застосуванні лопінавіру-ритонавіру-3TC-TDF порівняно з лопінавіру-ритонавіру-3TC-ZDV у рандомізованому дослідженні PROMISE, у якому використовувалися підвищені дози лопінавіру та ритонавіру в третьому триместрі [24].

У рандомізованому дослідженні IMPAART 2010/VESTED, яке порівнювало три схеми АРТ, розпочатих під час вагітності, показники передчасних пологів були найнижчими при TAF-DTG-FTC, найвищими при EFV-FTC-TDF і проміжними при DTG-FTC-TDF [18]. У двох рандомізованих дослідженнях EFV-FTC-TDF під час вагітності, одне порівнювало цю схему з АРТ на основі інгібіторів інтегрази, що містить DTG (дослідження dolphin-2) [25] та інше порівнює схему лікування з ралтегравіром (RAL; показники передчасних пологів були подібними, хоча TAF не використовувався в цих дослідженнях).

Вплив часу початку АРТ (до або після зачаття) на передчасні пологи також невідомий. Деякі дослідження показали підвищений ризик передчасних пологів серед вагітних, які почали приймати АРТ до зачаття [26,27], тоді як інші дослідження не показали збільшення ризику. Як зазначалося вище, такі асоціації можуть виникати через упередження, тому АРТ рекомендована всім людям, які живуть з ВІЛ, у тому числі тим, хто намагається завагітніти, і які стурбовані передчасними пологами.

Невеликі для гестаційного віку та низької ваги при народженні

Як і з іншими несприятливими наслідками пологів, новонароджені з малим для гестаційного віку (маса при народженні, <10-й перцентиль) або з низькою вагою (<2500 г) частіше трапляються серед нелікованих осіб, які живуть з ВІЛ, ніж серед осіб без ВІЛ [10]. Мета-аналіз 34 когортних досліджень показав, що режими на основі інгібіторів протеази були пов'язані з підвищеним ризиком наслідків для малого гестаційного віку порівняно зі схемою АРТ без інгібіторів протеази.

Неонатальна смертність

Смертність новонароджених (рівень смертності протягом 28 днів після народження) змінюється залежно від схеми АРТ, яку матір приймала під час вагітності. У дослідженні, проведеному в Ботсвані за участю приблизно 11000 вагітностей, неонатальна смертність була вищою при АРТ на основі лопінавіру-ритонавіру або ZDV-3TC-NVP і нижчою при застосуванні EFV-TDF-FTC [19]. Механізми цих відмінностей у неонатальній смертності ще невідомі [18]. У рандомізованому дослідженні PROMISE рання неонатальна смерть траплялася частіше при застосуванні TDF-FTC-лопінавір-ритонавір, ніж при застосуванні ZDV-

3TC-лопінавір-ритонавір (у 4,4% вагітностей проти 0,6%, $P=0,001$), переважно у плодів, народжених до 34 тижнів вагітності, порівняно з плодами, народженими між 34 і 37 тижнями вагітності (27% проти 3,3%, $P<0,001$).

Вроджені аномалії

Для виявлення зв'язку між впливом ліків під час вагітності та вродженими вадами розвитку потрібен аналіз даних великої кількості осіб, які вживали ліки під час ранньої вагітності. Справжні тератогени трапляються дуже рідко, незважаючи на загальну увагу до потенційної тератогенності ліків.

Дані Антиретровірусного реєстру вагітних та European Pregnancy and Pediatric HIV Cohort Collaboration виключають підвищення початкового ризику народження дефекту у 2 рази або вище для більшості затверджених антиретровірусних препаратів. Інші великі дослідження показали подібну поширеність основних вроджених аномалій серед учасників, які почали АРТ у першому триместрі, і тих, хто розпочав АРТ пізніше під час вагітності [28].

Занепокоєння щодо можливого збільшення дефектів нервової трубки за допомогою АРТ на основі DTG від системи нагляду за народженням у Ботсвані вперше було повідомлено у 2019 році [29]. Проте, оскільки було проаналізовано більше даних, поширеність дефектів нервової трубки під час периконцепційного впливу DTG знизилася і зараз подібна до такої в загальній популяції [30].

Ризики для здоров'я, росту та розвитку нервової системи

Немовлята, які не заражаються ВІЛ, незважаючи на те, що вони були народжені ВІЛ-інфікованими матерями, мають вищий ризик захворювання та смерті, ніж немовлята, які не були заражені ВІЛ. Однак цей надлишковий ризик суттєво зменшується за допомогою АРТ матері та грудного вигодовування в умовах обмежених ресурсів [31]. Діти, які зазнали контакту з ВІЛ, але неінфіковані, схильні до ризику порушення росту, включаючи затримку росту (зріст або довжина для віку нижче середнього), недостатню вагу та виснаження [32].

Більшість досліджень показали схожі результати постнатального розвитку нервової системи у дітей, які були заражені ВІЛ, але не інфікованих, і дітей, які не були заражені ВІЛ [33]. Крім того, більшість досліджень не змогли знайти причинно-наслідкові зв'язки



між прийомом АРТ матері та слабким нервовим розвитком у дітей, які зазнали впливу, але не були інфіковані [34,35]. Деякі винятки включають можливий зв'язок між внутрішньоутробним впливом EFV та мікроцефалією, неврологічними станами [36], та порушення в певних сферах розвитку [37] та між атазанавіром, ритонавіром і нижчими мовними та соціально-емоційними показниками [38].

Несприятливі наслідки для здоров'я матері

Профіль побічних ефектів більшості ліків подібний у вагітних і невагітних.

Збільшення ваги й метаболічні ускладнення під час вагітності

У невагітних з АРТ, що включає інгібітори передачі ланцюга інтегрази, такі як DTG і RAL, особливо в поєднанні з TAF, несприятливі наслідки пов'язані зі збільшенням ваги, ніж АРТ з EFV-3TC-TDF або EFV-FTC-TDF [39]. Серед невагітних збільшення ваги є найбільшим у темношкірих людей та осіб із низьким рівнем CD4 перед лікуванням і високим вірусним навантаженням [40]. Великі обсерваційні дослідження в Ботсвана показали, що хоча люди, які почали АРТ на основі DTG під час вагітності, набрали більше ваги, ніж ті, хто розпочав АРТ на основі EFV, жодна група не набрала такої ваги під час вагітності, як особи без ВІЛ [41,42]. Збільшення ваги під час вагітності та після пологів було більшим зі схемами на основі DTG і RAL, ніж зі схемами на основі EFV (у поєднанні з TDF) [43]. Рандомізоване дослідження IMPAАCT 2010/VESTED також виявило більший приріст ваги при АРТ на основі DTG, яку розпочали під час вагітності, зокрема в поєднанні з TAF.

Гестаційний і прегестаційний діабет

Вагітність пов'язана з підвищеною резистентністю до інсуліну та непереносимістю глюкози. Нещодавній мета-аналіз досліджень за участю невагітних показав відмінності у впливі різних схем АРТ на основі інгібіторів протеази на початок діабету [44]. У багатоцентровому дослідженні за участю 1407 вагітних, які живуть з ВІЛ, поширеність гестаційного діабету становила 4,6% при АРТ на основі інгібіторів протеази, розпочатій на ранніх термінах вагітності, у порівнянні з 1,7% при інших схемах АРТ.

Ризик спостережуваного гестаційного діабету був фактично нижчим при АРТ на

основі DTG, ніж при EFV на основі АРТ у проспективному когортному дослідженні вагітності в Ботсвані [45]. Потрібні додаткові дослідження та скринінг гестаційного діабету у вагітних, які живуть із ВІЛ та отримують АРТ.

Гіпертонічні розлади вагітності

У більшості досліджень АРТ не асоціювалася з підвищеним ризиком гіпертензивних розладів під час вагітності (гестаційна гіпертензія, хронічна гіпертензія, синдром HELLP [гемоліз, підвищений рівень печінкових ферментів і низька кількість тромбоцитів] і преєклампсія), включаючи мета-аналіз 28 досліджень 2019 року показав підвищений ризик гіпертонічних розладів, особливо з препаратами лопінавір-ритонавір та індинавір-ритонавір [46]. Наглядові дослідження в Ботсвані показали можливий зв'язок початкової ваги до вагітності та збільшення ваги під час вагітності з гіпертензивними розладами вагітності в осіб, які отримують АРТ на основі DTG [42]. Наразі недостатньо доказів, щоб рекомендувати профілактичну терапію (наприклад, низькі дози аспірину) для зменшення ризику преєклампсії у вагітних з ВІЛ, які отримують АРТ і не мають інших відомих факторів ризику преєклампсії.

Токсичний вплив АРТ на ниркові канали

Дані досліджень за участю невагітних показали зв'язок між АРТ і нирковою дисфункцією з легким або помірним оборотним зниженням швидкості клубочкової фільтрації [18]. Однак клінічно значущі токсичні ефекти TDF на нирки дуже рідко трапляються у молодих, здорових людей, включаючи вагітних.

Пошкодження печінки, викликане АРТ

Інгібітор протеази атазанавір пов'язаний із непрямим гіпербілірубінемією внаслідок інгібування уридиндифосфатглюкуронілтрансферази. У великій французькій когорті вагітних, які живуть із ВІЛ, серйозне підвищення рівня печінкових ферментів розвинулося у 2%. Ризик підвищення рівня печінкових ферментів був нижчим при схемах на основі нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, ніж при схемах на основі інгібіторів протеази. Слід розглянути загальні тести для діагностики, лікування та моніторингу побічних ефектів, пов'язаних з АРТ під час вагітності (табл. 3).



Таблиця 3

**Загальні тести для діагностики, лікування та моніторингу побічних ефектів,
пов'язаних з АРТ під час вагітності [12]**

Тест	Терміни вагітності	Переваги	Недоліки
Біохімічні методи			
Неінвазивне пренатальне тестування, ДНК плода	Виконується на >10 тижнів вагітності	Висока чутливість скринінгу анеупloidії для виявлення вроджених аномалій (трисомії 21, 18 і 13) у всіх триместрах вагітності; точність виявлення >98%	Не є діагностичним, тому пацієнтам із позитивним результатом скринінгу рекомендовано подальше тестування (наприклад, біопсія ворсин хоріону, амніоцентез); біопсія ворсин хоріона та амніоцентез можуть бути пов'язані з ризиком перинатальної передачі ВІЛ, якщо вірусне навантаження не пригнічується
Аналіз сироватки крові в першому триместрі (PAPP-A, вільний бета hCG)	Виконується при довжині від тім'я до горба 45–84 мм	Низький рівень PAPP-A (<0,4 мм) може передбачити несприятливі результати, включаючи прееклампсію, ЗВУР та мертвонародження	Обмежена чутливість і специфічність скринінгу вроджених аномалій; інтерпретувати разом із зображенням потиличної прозорості
HLA-B*5701	Виконується перед введенням абакавіру	Цінний генетичний тест для запобігання реакцій гіперчутливості, пов'язаних з абакавіром	Тестування на абакавір часто недоступне;
Загальний аналіз крові	Виконується на початку АРТ або на початку допологового догляду, на 28–36 тижні вагітності та при підозрі на анемію (особливо зі схемами на основі зидовудину)	Корисно для діагностики та моніторингу анемії, лейкопенії, тромбоцитопенії та інших цитопеній і цитозу під час вагітності в осіб, які отримують АРТ	На результати можуть вплинути зневоднення, прееклампсія; додаткове тестування або обстеження необхідні у випадках анемії та тромбоцитопенії для виключення інших потенційних причин
Комплексна метаболічна панель або базова метаболічна панель із тестами функції печінки	Виконується на початку АРТ або на початку допологового догляду та протягом 2–4 тижнів після початку або зміни АРТ, з перевітками кожні 3 місяці після цього або за потреби	Скринінг та діагностика ускладнень печінки та нирок, пов'язаних з АРТ під час вагітності	Додаткове тестування (наприклад, протромбіновий час, міжнародне нормалізоване співвідношення), необхідне для доповнення комплексної або основної метаболічної панелі для діагностики та лікування печінкової дисфункції або ураження;
Скринінг глюкози на цукровий діабет на основі протоколів для окремих країн	Виконується в першому чи на початку третього триместру або в обох (зі старими інгібіторами протеази)	Рання діагностика діабету під час вагітності покращує материнські та неонатальні результати у вагітних людей, які живуть з ВІЛ	Скринінг на цукровий діабет двічі під час вагітності (перший і третій триместр).
Біофізичні методи			
Ультразвукове дослідження потиличної прозорості першого триместру	Виконується при довжині від тім'я до горба 45–84 мм	Приблизно 75% чутливість скринінгу на синдром Дауна	Необхідно інтерпретувати разом з аналітами сироватки першого триместру для прогностичної оцінки; 5% хибнопозитивних результатів при скринінгу на синдром Дауна



Продовження табл. 3

Анатомічне дослідження плода (II рівень) УЗД	Бажано проводити на 18–24 тижнях вагітності, але можна проводити в будь-який час під час вагітності	Корисно для діагностики аномалій плода, проблем росту, аномалій амніотичної рідини, плаценти та пуповини	Може бути важко завершити, особливо у пацієнтів із ожирінням і з розвинутою (>24 тижні) вагітністю
Доплерографія (артерія пуповини, середня мозкова артерія)	Виконується при діагностиці ЗВУР, після підтвердження життєздатності плода	Раннє виявлення змін у кровотоці плода, покращує спостереження за плодом.	Корисність доплерометрії артерії пуповини для ускладнень вагітності, крім ЗВУР, не встановлена
Серійні сонограми росту, фетальне нестресове тестування, біофізичний профіль	Виконується після підтвердження життєздатності плода у вагітних із супутніми ускладненнями у матері чи плода або діагнозом ЗВУР, із сонограмою, отриманою кожні 2–4 тижні для оцінки росту плода	Рання діагностика аномалій серцевого ритму плода посилює спостереження за плодом, змінює час пологів і покращує результати для плода	Рекомендується мінімум 2 тижні між сонограмами росту плода, щоб зменшити властиві варіації ультразвукових вимірювань

Перинатальна депресія

Люди, які живуть із ВІЛ, частіше мають симптоми депресії під час вагітності та в післяпологовому періоді, ніж ті, хто не інфікований ВІЛ [47]. Перинатальну депресію у людей, які живуть із ВІЛ, пов'язують із збільшенням суїцидальних думок, самоушкодженням, гестаційним діабетом та передчасними пологам, а також із низькою вагою при народженні та когнітивними проблемами у їхніх дітей [48]. Деякі антиретровірусні препарати (наприклад, EFV та, рідше, рилпівірин і DTG) пов'язані з ризиком депресії та суїцидальних думок.

Обговорення. Відомі переваги АРТ у вагітних з ВІЛ, для оптимізації здоров'я матері, дитини та запобігання передачі ВІЛ немовляті явно переважають потенційні несприятливі наслідки. Новіші схеми АРТ пов'язані з кращими результатами вагітності, ніж старіші антиретровірусні препарати. З цих причин вагітним слід розпочинати або продовжувати лікування з бажаних або альтернативних схем АРТ, які призводять до адекватного пригнічення вірусу та пов'язані з прийнятним профілем несприятливих ефектів. Дані щодо більшості нових схем АРТ залишаються обмеженими, але фармакогляд слід підтримувати. Хоча особливих занепокоєнь немає, поточні дані про безпеку дарунавіру-ритонавіру під час вагітності обмежені, а дані про фармакокінетику та безпеку біктегравіру, доравіріну та нещодавно ліцензованих ін'єкційних препаратів тривалої дії каботегравіру та рилпівіріну ще більш обмежені. Потрібні ранні (включаючи попередні ліцензійні) фармакокінетич-

ні дослідження та обмежені дослідження безпеки нових антиретровірусних препаратів під час вагітності, щоб пацієнткам і постачальникам не доводилося роками чекати отримання достатньої кількості даних, щоб інформувати про використання нових препаратів проти ВІЛ під час вагітності. Тим часом клініцистам слід продовжувати спостерігати за вагітними жінками, які живуть з ВІЛ, на предмет можливих ускладнень під час вагітності та спостерігати за ними та доглядом за дітьми.

Проблеми дослідження. АРТ під час вагітності залишається в нашому розумінні повністю нез'ясованим питанням, особливо вплив терапії на вагітність. Найбільшим обмеженням є те, що дослідження вагітності або не проводяться взагалі, або завершуються через роки після реєстрації препарату. Аналіз впливу часу початку АРТ під час вагітності чутливий до упередженості відбору, і в обсерваційних дослідженнях часто недостатньо контролюються фактори, що спотворюють дані. Щоб виявити відмінності, необхідна велика кількість курсів АРТ. Показники несприятливих наслідків пологів помітно відрізняються залежно від групи населення, періодів часу та умов, що робить порівняння складним для інтерпретації в обсерваційних дослідженнях. Крім того, термін вагітності не можна точно визначити за відсутності УЗД плода.

Висновки

1. Основні доступні антиретровірусні препарати за рекомендаціями ВООЗ, Міністерства охорони здоров'я та соціальних служб США, Європейського клінічного товариства



СНІДу: долутегравір, тенофовір, зидовудин, ефавіренз, рилпівірін, долутегравір, лопінавір, ритонавір, атазанавір.

2. Несприятливі наслідки на перебіг вагітності внаслідок використання антиретровірусної терапії: надмірна вага, метаболічний синдром, недостатній приріст ваги, анемія, депресія, суїцидальні думки, психіатричні побічні явища, гестаційний цукровий діабет, ураження печінки, пов'язане з АРТ,

непряма гіпербілірубінемія та ураження нирок.

3. Можливий вплив препаратів на результати пологів і здоров'я дитини, зокрема: викидень, внутрішньоутробна загибель плода та мертвонародження, спонтанні передчасні пологи, невеликі для гестаційного віку діти, низька вага при народженні, неонатальна смертність, вроджені аномалії, ризики для здоров'я, росту та розвитку нервової системи.

ЛІТЕРАТУРА

1. United Nations Program on HIV/AIDS (UNAIDS). AIDS info fact sheets (<http://aidsinfo.unaids.org/>).
2. Mother-to-child transmission of HIV. World Health Organization (<https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/prevention/mother-to-child-transmission-of-hiv>).
3. Shao Y, Williamson C. The HIV-1 epidemic: low- to middle-income countries. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Mar;2(3):a007187. doi: 10.1101/cshperspect.a007187. PMID: 22393534.
4. Opoku-Danso R, Habedi DSK. Midwives' perceptions of and attitudes towards prevention of mother-to-child-transmission of HIV. *Curationis*. 2023 Jun 15;46(1):e1-e11. doi: 10.4102/curationis.v46i1.2353. PMID: 37403663.
5. Sibiude J, Le Chenadec J, Mandelbrot L, Hoctin A, Dollfus C, Faye A, Bui E, Pannier E, Ghosn J, Garrait V, Avettand-Fenoel V, Frange P, Warszawski J, Tubiana R. Update of Perinatal Human Immunodeficiency Virus Type 1 Transmission in France: Zero Transmission for 5482 Mothers on Continuous Antiretroviral Therapy From Conception and With Undetectable Viral Load at Delivery. *Clin Infect Dis*. 2023 Feb 8;76(3):e590-e598. doi: 10.1093/cid/ciac703. PMID: 36037040.
6. Eke AC, Olagunju A, Momper J, Penazzato M, Abrams EJ, Best BM, Capparelli EV, Bekker A, Belew Y, Kiser JJ, Struble K, Taylor G, Waitt C, Mirochnick M, Cressey TR, Colbers A; participants of the WHO-IMPAACT workshop on "Approaches to Optimize and Accelerate Pharmacokinetic Studies in Pregnant and Lactating Women". Optimizing Pharmacology Studies in Pregnant and Lactating Women Using Lessons From HIV: A Consensus Statement. *Clin Pharmacol Ther*. 2021 Jul;110(1):36-48. doi: 10.1002/cpt.2048. Epub 2020 Oct 15. PMID: 32930408.
7. Shapiro RL, Hughes MD, Ogwu A, Kitch D, Lockman S, Moffat C, Makhema J, Moyo S, Thior I, McIntosh K, van Widenfelt E, Leidner J, Powis K, Asmelash A, Tumbare E, Zwierski S, Sharma U, Handelsman E, Mburu K, Jayeoba O, Moko E, Souda S, Lubega E, Akhtar M, Wester C, Tuomola R, Snowden W, Martinez-Tristani M, Mazhani L, Essex M. Antiretroviral regimens in pregnancy and breast-feeding in Botswana. *N Engl J Med*. 2010 Jun 17;362(24):2282-94. doi: 10.1056/NEJMoa0907736. PMID: 20554983.
8. Panel on Treatment of HIV During Pregnancy and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for the use of antiretroviral drugs during pregnancy and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. Department of Health and Human Services, 2022. (<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/whats-new-guidelines>). [Google Scholar]
9. Jones AJ, Eke UA, Eke AC. Prediction and prevention of preterm birth in pregnant women living with HIV on antiretroviral therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2022 Jun;20(6):837-848. doi: 10.1080/14787210.2022.2046463. Epub 2022 Mar 1. PMID: 35196941.
10. Wedi CO, Kirtley S, Hopewell S, Corrigan R, Kennedy SH, Hemelaar J. Perinatal outcomes associated with maternal HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2016 Jan;3(1):e33-48. doi: 10.1016/S2352-3018(15)00207-6. Epub 2015 Nov 27. PMID: 26762992.
11. Papp E, Balogun K, Banko N, Mohammadi H, Loutfy M, Yudin MH, Shah R, MacGillivray J, Murphy KE, Walmsley SL, Silverman M, Serghides L. Low Prolactin and High 20- α -Hydroxysteroid Dehydrogenase Levels Contribute to Lower Progesterone Levels in HIV-Infected Pregnant Women Exposed to Protease Inhibitor-Based Combination Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis*. 2016 May 15;213(10):1532-40. doi: 10.1093/infdis/jiw004. Epub 2016 Jan 5. PMID: 26740274.
12. Wall KM, Haddad LB, Mehta CC, Golub ET, Rahangdale L, Dionne-Odom J, Karim R, Wright RL, Minkoff H, Cohen M, Kassaye SG, Cohan D, Ofotokun I, Cohn SE. Miscarriage among women in the United States Women's Interagency HIV Study, 1994-2017. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Oct;221(4):347.e1-347.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2019.05.034. Epub 2019 May 25. PMID: 31136732.