

## ЛОПИНАВИР/РИТОНАВИР В СОСТАВЕ СХЕМ ВААРТ У ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ БЕРЕМЕННЫХ И ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА: ДИНАМИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

А.Б. Конькова-Рейдман<sup>1</sup>, О.Л. Рухтина<sup>2</sup>, Ю.И. Буланьков<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

<sup>2</sup> Областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, Челябинск, Россия

<sup>3</sup> Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

**Lopinavir/ritonavir as part of schemes of HAART in HIV-positive pregnant women and women of reproductive age: the dynamics of clinical and immunological and virological indicators**

A.B. Konkova-Reidman<sup>1</sup>, O.L. Ruhtina<sup>2</sup>, Yu.I. Bulankov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

<sup>2</sup>Regional Center for prevention and control of AIDS and infectious diseases, Chelyabinsk, Russia

<sup>3</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

**Резюме.** В работе представлены результаты открытого рандомизированного сравнительного исследования по изучению клинико-иммунологической и вирусологической эффективности схем ВААРТ, включающих лопинавир/ритонавир (LPV/RTV – «Калетра», Abbvie) у беременных (n= 104) женщин и женщин репродуктивного возраста (n=50) с ВИЧ-инфекцией. Частота нежелательных явлений, потребовавших смены терапевтической схемы с включением LPV/RTV, не превышала 2% в обеих исследованных группах и статистически не различалась. Несмотря на то, что в группе сравнения женщины достоверно отличались более продвинутой стадией болезни, более выраженной иммуносупрессией и высокой активностью вирусной репликации, ВААРТ с использованием LPV/RTV в этой группе через четыре недели ее проведения была достоверно эффективнее, чем в группе женщин, получивших такую же терапию на фоне беременности. Фармакокинетика противовирусных препаратов в период беременности может потребовать увеличения их дозы с целью достижения более быстрого вирусологического ответа и снижения риска вертикальной передачи ВИЧ от матери ребенку.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, женщина, беременность, лопинавир/ритонавир, ВААРТ, репродуктивный возраст.

### Введение

В соответствии с современной концепцией важнейшим компонентом в комплексе мероприятий, проводимых в рамках профилактики передачи вируса от матери ребенку (ППМР), является антиретровирусная терапия (АРВТ) женщины, проводимая в период беременности, позволяющая снизить активность репликации ВИЧ и концентрацию вируса в тканях и биосубстратах ма-

**Abstract.** The paper presents the results of an open randomized comparative study of the clinical, immunological and virological efficacy of regimens of HAART, including lopinavir/ritonavir (LPV/RTV – “Kaletra”, Abbvie) pregnant women (n= 104) women and women of reproductive age (n=50) with HIV infection. The incidence of adverse events requiring change therapeutic scheme with the inclusion of LPV/RTV did not exceed 2% in both study groups and did not differ statistically. Despite the fact that in the comparison group women significantly differed more advanced stage of the disease, more severe immunosuppression and high activity of viral replication, HAART using LPV/RTV in this group after four weeks of its implementation was significantly better than in the group of women who received the same therapy on a background of pregnancy. Pharmacokinetics of antiviral drugs during pregnancy may require dose increase in order to achieve more rapid virological response and reduce the risk of vertical transmission of HIV from mother to child.

**Key words:** HIV infection, female, pregnancy, lopinavir/ritonavir, HAART, reproductive age.

тери – «вирусную нагрузку» (ВН) как основной фактор риска инфицирования плода и ребенка. Антиретровирусная химиопрофилактика (ХП) для ВИЧ-инфицированной женщины в период беременности и в родовом периоде, ребенку в период новорожденности (6 недель), отказ от грудного вскармливания являются обязательными этапами ППМР в РФ, включенными в национальный стандарт медицинской помощи [1]. Ребенок мо-

жет быть инфицирован от матери в течение всей беременности [2]. Без проведения мероприятий ППМР частота передачи ВИЧ от матери ребенку составляет 21 – 40%. Вероятность инфицирования плода и ребенка в разные периоды беременности различная. Около 10% из них происходят в первые два триместра, до 75% – в последние недели перед родами или в родах. Еще 10 – 15% детей инфицируются во время грудного вскармливания. Самым опасным периодом является родовой – более половины всех случаев вертикальной передачи ВИЧ (контакт с кровью и секретами родовых путей матери). Реализация трехэтапной ППМР позволяет снизить риск передачи ВИЧ будущему ребенку до 1% [3].

Количество ВИЧ-инфицированных беременных женщин в Челябинской области, завершивших беременность родами в течение 2013 г., составило 562 человека. ППМР в режиме высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) матери проводилась у 536 (95,4%). Около 3,9% беременных не находились под диспансерным наблюдением в женских консультациях, и их ВИЧ-статус был определен только в родильных домах, 0,7% нерегулярно принимали препараты ХП или отказывались от их приема.

Стандартные схемы ВААРТ включают не менее трех АРВП: 2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ) в сочетании с ингибитором протеазы (ИП) или ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ (ННИОТ) [2]. Наиболее часто применяемым препаратом у ВИЧ-инфицированных женщин и беременных в РФ является препарат «Калетра». «Калетра» – это комбинированный антиретровирусный препарат из класса ингибиторов протеазы ВИЧ, который содержит в своем составе лопинавир и ритонавир (LPV/ RTV 200/50 мг).

Частота назначения лопинавира/ритонавира в России значительно возросла за последние 5 лет. Так, в 2006 г. препарат получали всего лишь 0,09% женщин, однако уже в 2009 г. этот показатель возрос до 54,03%, а в 2012 г. составил 89,76%. Общее количество ВИЧ-инфицированных женщин, получивших лопинавир/ритонавир во время беременности с 1996 по 2013 г., составило 31 156 [17]. Благодаря изученному профилю безопасности во время беременности, препарат «Калетра» входит в российские и международные (DHHS, EACS, WHIVA, WHO) рекомендации по ведению беременных женщин с ВИЧ-инфекцией [2, 5, 12 – 14, 16, 17].

Несмотря на то, что беременность является физиологическим состоянием, в этот период организм женщины подвержен дополнительной метаболической и иммунологической нагрузке. Использование в период беременности фармакологических препаратов с достаточно широким спек-

тром нежелательных явлений (НЯ) может отразиться на процессе развития плода (тератогенный эффект), значимо увеличить частоту и спектр НЯ, изменить терапевтическую эффективность препаратов, что требует дополнительного изучения этих аспектов.

**Цель исследования** – оценить клинико-иммунологическую и вирусологическую эффективность схем антиретровирусной терапии с лопинавиром/ритонавиром (препарат «Калетра», Abbvie) у беременных женщин и женщин репродуктивного возраста, находящихся на разных стадиях ВИЧ-инфекции, сравнить частоту нежелательных побочных явлений в обеих группах.

### Материалы и методы

Под наблюдением находилось 252 женщины на различных стадиях ВИЧ-инфекции, состоявших на диспансерном учете в Областном центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями. Методом адаптивной рандомизации была сформирована основная группа, в которую вошли 104 больные на разных стадиях ВИЧ-инфекции (II, III, IVA и IVB) в возрасте от 19 до 43 лет (средний возраст составил  $27 \pm 3,7$  года). Критерий включения в группу исследования: наличие беременности, ППМР (ВААРТ) с LPV/RTV (лопинавир/ритонавир – «Калетра», Abbvie).

На диспансерный учет по беременности в СПИД-центр пациентки вставали преимущественно во втором триместре (68,3%) с приемом химиопрепаратов с профилактической целью на сроках гестации до 28 недель (77%). Беременные пациентки начинали принимать препарат «Калетра» с 14 – 16 недель беременности, согласно Клиническому протоколу по ведению беременных с ВИЧ [2]. Группу сравнения составили 50 женщин репродуктивного возраста, получающих ВААРТ, в которые входил препарат «Калетра», в возрасте от 25 до 40 лет (средний возраст составил  $31,7 \pm 3,7$ ). Рекомендуемая суточная доза препарата LPV/ RTV составляла 800/200 мг (2 таблетки по 200/50 мг два раза в день). Женщины обеих групп получали сходную антиретровирусную терапию, наряду с «Калетрой», в схемы ВААРТ для основной группы и группы сравнения следующие препараты (табл. 1)

Помимо общеклинических исследований крови и мочи, изучали показатели клеточного звена иммунитета (субпопуляционный спектр лимфоцитов) методом проточной цитофлюориметрии с использованием цитофлюориметра «Epics XL» (Beckman Coulter, США). Уровень вирусной нагрузки определяли методом Real-time ПЦР с флуоресцентно-гибридизационной детекцией в амплификаторе «Rotor-Gene 3000/6000» (Corbett Research, Австралия).

Таблица 1

## Схемы ВААРТ у основной группы (n=104)

Препараты	Основная группа (n = 104)		Группа сравнения (n = 50)	
	Абс.	Отн (%)	Абс.	Отн (%)
Кивекса (абакавир/ламивудин, 600/300) 1 таб./день	1	0,9	16	32,0
Вирокомб (зидовудин/ламивудин, 300/150) 1 таб. * 2 раза/день	7	6,7	24	48,0
Видекс (диданозин) 250, 1 таб./день + Эпивир (ламивудин) 150 1 таб. * 2 раза/день	—	—	6	12,0
Видекс (диданозин) 400, 1 т/день + Эпивир (ламивудин) 150 1 т * 2 раза/день	—	—	3	6,0
Никавир (фосфазад) 200, 2 таб. * 2 раза/день + Эпивир (ламивудин) 150 1 таб. * 2 раза/день	60	57,8	—	—
Ставудин 30 либо 40 мг (в зависимости от исходного веса), 1 таб. * 2 раза/день + Эпивир (ламивудин) 150 1 таб. * 2 раза/день	36	34,6	1	2,0

Безопасность терапевтической схемы оценивали на основании клинических данных, а также изменения показателей периферической крови и параметров биохимического анализа крови (креатинин, билирубин, АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ, амилаза, глюкоза, холестерин, триглицериды, ЛПВП и ЛПНП). Указанные показатели определяли до

начала лечения и через 4 недели терапии. Обязательно оценивалась приверженность терапии, и в 85,6% и 90% наблюдений в основной группе и в группе сравнения она была на среднем уровне. В ряде исследований показано, что для достижения оптимального результата больной должен принять 90 – 95% назначенных доз, а более низкий уровень приема препаратов чаще связан с неудачным вирусологическим результатом [18].

Обработку и анализ статистических данных, полученных в результате исследования, проводили стандартными методами вариационной статистики в рамках программы Statistica for Windows, версия 6,0. Для проверки «нулевой» гипотезы использовали параметрический критерий парного сравнения по средним значениям (Т-критерий Стьюдента). При проверке статистических гипотез принимался критический уровень значимости  $p = 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Социально-эпидемиологическая характеристика групп представлена в таблице 2. В обеих группах превалировал гетеросексуальный контакт как основной фактор риска заражения ВИЧ (84,6% и 78% соответственно). Частота заражения ВИЧ при употреблении инъекционных наркотиков составила 15,4% женщин в основной группе и 22% в группе сравнения. По социальному статусу 56,7% женщин основной группы относились к неработающему населению и 58,7% были не замужем. В группе сравнения 16% не имели трудовой занятости и 22% были незамужними (t-критерий 3,02,  $p < 0,05$ ). Половина беременных женщин знала о своём положительном ВИЧ-статусе до беременности, в 37,5% случаев ВИЧ-статус установлен при поста-

Таблица 2

## Социально-эпидемиологическая характеристика женщин

Исследуемые параметры	Основная группа (n = 104)		Группа сравнения (n = 50)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Возраст (лет)	До 25	38	36,5	0	0,0
	25 – 35 лет	55	53,0	39	78,0
	Старше 35 лет	11	10,5	11	22,0
Путь инфицирования	Гетеросексуальный	88	84,6	39	78
	Употребление инъекционных наркотиков	16	15,4	11	22,0
Семейное положение	Замужем	43	41,3	28	56,0
	Не замужем	61	58,7	22	44,0
Трудовая занятость	Работает	45	43,3	34	68,0
	Не работает	59	56,7	16	32,0
ВИЧ-статус полового партнера	ВИЧ +	46	44,2	32	64,0
	ВИЧ –	33	31,7	12	24,0
	Неизвестен	25	24,1	6	12,0
ВИЧ-статус женщин до постановки на «Д»-учет	ВИЧ +	52	50	2	4,0
	ВИЧ –	13	12,5	13	26,0
	Неизвестен	39	37,5	35	70,0

новке на диспансерный учет по беременности и у 12,5% женщин ВИЧ-инфекция диагностирована в период наблюдения. Большинство женщин (71,2%) не планировали беременность. Данная беременность была первой у 23%, второй – у 20,2%, третьей – у 23% женщин основной группы. О наличии ВИЧ-инфекции у полового партнера знали менее половины женщин (44,2%). Методами барьерной контрацепции (презервативы) как дискордантные, так и конкордантные пары в основной группе не пользовались.

Клинико-лабораторная характеристики ВИЧ-инфицированных женщин, а также ранняя эффективность схем получаемой ими антиретровирусной терапии, включающей лопинавир/рито-нарвир («Калетра»), представлены в таблице 3.

Социально-эпидемиологические характеристики женщин в группах были сходными. Отмечена достоверная разница в количестве клинически манифестных продвинутых форм ВИЧ-инфекции в группах. Стадия IV с исходно более выраженным иммунодефицитом (низкий уровень CD4+ лимфоцитов) отмечена у 100% женщин контрольной группы и только у 30% беременных (t-критерий 14,96,  $p < 0,05$ ). В группе сравнения преобладали пациентки с более продвинутой (IVA) стадией ВИЧ-инфекции (94%), в 2–4% случаев регистри-

ровались IVB и IVB стадии заболевания. Это сопровождалось достоверно более выраженным иммунодефицитом и высокой активностью вирусной репликации ( $p < 0,05$ ).

Ко-инфекция ВИЧ + хронический вирусный гепатит С без внепеченочных проявлений регистрировалась достоверно чаще в группе у беременных, в 72,1% и 60% ( $p < 0,05$ ) случаев соответственно, что было нехарактерно для ко-инфекции ВИЧ + туберкулез легких (1,9% и 4%,  $p > 0,05$ ).

При анализе уровня CD4+ лимфоцитов их исходное количество свыше 350 клеток/мкл в основной группе зарегистрировано достоверно чаще (t-критерий 9,33,  $p < 0,05$ ). Достоверные отличия при сравнительном анализе выявлены по количеству CD4+ лимфоцитов до 200 и менее 200 кл/мкл (t-критерий 3,02 и 4,57 соответственно,  $p < 0,05$ ). Вирусная нагрузка до назначения схем ВААРТ, включающих ингибитор протеазы лопинавир, бустированный ритонавиром, в основной группе и группе сравнения составляла менее 100 000 копий/мл (86,5% и 64% соответственно), что является статистически значимым различием (t-критерий 2,98,  $p < 0,05$ ).

В динамике через 4 недели после назначения ВААРТ проводился количественный контроль уровня CD4+ лимфоцитов и вирусной нагрузки.

Таблица 3

## Клинико-лабораторная характеристика женщин

Изучаемые параметры		Основная группа (n = 104)		Группа сравнения (n = 50)		Т-критерий	Р
Стадия ВИЧ- инфекции	II	1	0,95	0	0,0	1,00	>0,05
	III	71	68,3	0	0,0	14,96	<0,05
	IV A	31	29,8	47	94,0	11,46	<0,05
	IV Б	1	0,95	2	4,0	1,04	>0,05
	IV В	0	0,0	1	2,0	1,01	>0,05
Сопутствующая инфекционная патология	ХВГС	75	72,1	30	60,0	1,48	<0,05
	Туберкулез	2	1,9	2	4,0	0,67	>0,05
CD4+ лимфоциты, клеток/мкл (до ВААРТ)	Более 350	63	60,6	3	6,0	9,33	<0,05
	350 – 200	28	27,0	26	46,0	3,02	<0,05
	Менее 200	13	12,4	24	48,0	4,57	<0,05
ВН (копий/мл) (до ВААРТ)	Более 500 000	5	4,9	5	10,0	1,10	>0,05
	100 000 – 500 000	9	8,6	13	26,0	2,56	<0,05
	Менее 100 000	90	86,5	32	64,0	2,98	<0,05
CD4+ лимфоциты, клеток/мкл (1 месяц ВААРТ)	Более 350	76	73,1	22	44,0	3,52	<0,05
	350 – 200	18	17,3	19	38,0	2,65	<0,05
	Менее 200	10	9,6	9	18,0	1,36	>0,05
ВН, копий/мл (1 месяц ВААРТ)	Более 500	23	22,1	8	16,0	0,93	>0,05
	500 – 50	21	20,2	3	6,0	2,74	<0,05
	Менее 50	60	57,7	39	78,0	2,67	<0,05
Отмена «Калетры»		3	2,8	2	4,0	0,35	>0,05
Прирост количества CD4+ лимфоцитов за 1 месяц, клеток/мкл		109,8 ± 83,9		145,8 ± 137,1		1,31	>0,05

Т-критерий – критерий Стьюдента, р – достоверность.

При сравнении групп женщин установлен прирост в 22% числа женщин опытной группы с количеством CD4+ -лимфоцитов, превышающим 350 кл/мкл, этот же показатель в группе сравнения составил 650% (прирост в 7,5 раза – с 6,0% до 44%). Доля женщин опытной группы с уровнем CD4+ лимфоцитов < 200 кл/мкл снизилось с 12,4% до 9,6% (на 22,6%), а в группе сравнения – с 64% до 18% (в 3,6 раза).

В обеих группах отмечен 100% вирусологический эффект ВААРТ, однако частота случаев неопределяемой ВН в группе сравнения оказалась достоверно выше (ВН < 50 копий/мл). Средний прирост количества CD4+ -лимфоцитов в опытной и группе сравнения составил  $109,8 \pm 83,9$  и  $145,8 \pm 137,1$  кл/мкл соответственно, но достоверность различий не подтвердилась (t-критерий – 1,31,  $p > 0,05$ ).

Таким образом, несмотря на то, что в группе сравнения женщины отличались более продвинутой стадией болезни, более выраженной иммуносупрессией и высокой активностью вирусной репликации, стартовая ВААРТ с использованием лопинавира/ритонавира («Калетра») в этой группе была эффективнее, чем в группе женщин, получивших такую же терапию в более ранние сроки заболевания, но на фоне беременности.

Частота НЯ терапии «Калетрой» не превышала 2% в обеих исследованных группах. Количество женщин, прекративших ее прием по причине НЯ (смена схемы ВААРТ), в группах было незначительным и статистически не различалось (2 и 3 соответственно).

Полученные результаты свидетельствуют о хорошей и сопоставимой переносимости схем ВААРТ с включением LPV/RTV при лечении беременных и небеременных женщин репродуктивного возраста. Более быстрый и выраженный терапевтический эффект в группе сравнения (более высокий средний возраст, более выраженный иммунодефицит и уровень ВН) может свидетельствовать об особенностях метаболизма беременных женщин, вызывающих изменение фармакокинетики антиретровирусных препаратов в сторону снижения их концентрации в средах организма с относительным снижением их терапевтической эффективности. При раннем назначении LPV-содержащих схем ВААРТ подобная особенность может не иметь клинического и прогностического значения для эффективности ППМР, но позднее ее начало (после 30–32-й недели беременности) может потребовать изменения дозировки антиретровирусных препаратов (в том числе и LPV/RTV) в сторону увеличения с целью сократить период достижения вирусологической эффективности до наступления естественных родов или хирургического родоразрешения. Подобные рекомендации

изучаются и уже включены в ряд международных протоколов ППМР [6].

### Выводы

1. Схемы ППМР, включающие LPV/RTV, характеризуются хорошей переносимостью и терапевтической эффективностью в период беременности.

2. Метаболические особенности организма в период беременности способны увеличивать период достижения иммунологической и вирусологической эффективности ППМР, включающей схемы ВААРТ с LPV/RTV.

3. Назначение схем ВААРТ на поздних сроках беременности может потребовать увеличения дозы препаратов для повышения эффективности ППМР.

### Литература

1. Латышева, И.Б. Стратегия профилактики передачи вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции) от матери ребенку в Российской Федерации на период 2014–2020 гг. (проект) / И. Б. Латышева, Е. Е. Воронин, Ю.И. Буланьков. – РКИБ-СПб.: Науч.-практ. центр профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и детей, 2014. – 20 с.
2. Афонина, Л.Ю. Клинический протокол «Применение антиретровирусных препаратов в комплексе мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери ребенку» / Л.Ю. Афонина [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – № 1 – 54 с.
3. Беляков, Н.А. Женщина, ребенок и ВИЧ / Н.А. Беляков, Н.Ю. Рахманина, А.Г. Рахманова. – СПб.: Балтийский Медицинский Образовательный Центр, 2012. – 600 с.
4. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых / А.И. Мазус [и др.]. – М., 2014. – 75 с.
5. Сизова, Н.В. Назначение антиретровирусной терапии женщинам в различные периоды жизни / Н. В. Сизова, А. В. Самарина, Г. А. Ефимов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5, № 3. – С. 34–42.
6. Бартлетт, Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции 2012 / Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам. – М.: Р. Валент, 2012 – 528 с.
7. Tookey P, Thorne C, Martinez-Tristani M, Norton M. Outcomes related to 4864 pregnancies with exposure to lopinavir/ritonavir (LPV/r). J Int AIDS Soc. 2014 Nov;21(7):809-816.
8. Cressey TR, Urien S, Capparelli EV, Best BM. Impact of body weight and missed doses on lopinavir concentrations with standard and increased lopinavir/ritonavir doses during late pregnancy. J Antimicrob Chemother. 2014 Sep;49:485–491.
9. Santini-Oliveira M, Estrela Rde C, Veloso VG, Cattani VB. Randomized clinical trial comparing the pharmacokinetics of standard- and increased-dosage lopinavir-ritonavir coformulation tablets in HIV-positive pregnant women. J Antimicrob Agents Chemother. 2014 May;17(3):324–331.
10. Hermes A, Squires K, Fredrick L, Martinez M. Meta-analysis of the safety, tolerability, and efficacy of lopinavir/ritonavir-containing antiretroviral therapy in HIV-1-infected women. HIV Clin Trials. 2012 Nov-Dec;13(6):308-23.
11. Umeh OC, Currier JS, Park JG, Cramer Y. Sex differences in lopinavir and ritonavir pharmacokinetics among HIV-infected women and men. J Clin Pharmacol. 2011 Dec;8(6):371-80.

12. Murphy RL, da Silva BA, Hicks CB, Eron JJ. Seven-year efficacy of a lopinavir/ritonavir-based regimen in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials*. 2008 Jan;9(1):1-10.
13. Gathe J, da Silva BA, Cohen DE. A Once-Daily Lopinavir/Ritonavir-Based Regimen Is Noninferior to Twice-Daily Dosing and Results in Similar Safety and Tolerability in Antiretroviral-Naïve Subjects Through 48 Weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Sep;50(5):474-81
14. Zajdenverg B., Podsadeck TJ, Sharlaa Badal-Faesens S. Similar Safety and Efficacy of Once- and Twice-Daily Lopinavir/Ritonavir Tablets in Treatment-Experienced HIV-1 – Infected Subjects at 48 Weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Jan;43(9):771-39
15. Recommendation for use ARV drugs in pregnant HIV-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the US [Internet]. Perinatal HIV Guidelines Working Group, 2013. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
16. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults [Internet]. 2013. Available from: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>
17. Латышева, И.Б. Ингибиторы протеазы в схемах медикаментозной профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку / И.Б. Латышева [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 2. – С. 15–20.
18. Беляева, В.В. Приверженность высокоактивной антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции: пособие для врачей / В.В. Беляева, А.В. Кравченко. – М., 2004. – 42 с.
- References**
1. Latysheva I. B., Voronin E. E., Bulan'kov Ju.I. Strategija profilaktiki peredachi virusa immunodeficitna cheloveka (VICH-infekcii) ot materi rebenku v Rossijskoj Federacii na period 2014 – 2020 gg (proekt). – SPb.; 2014 (in Russian)
2. Afonina L. Ju. Jepidemiologija i infekcionnye bolezni, 2013; 1: 54 (in Russian)
3. Beljakov N.A., Rahmanina N.Ju., Rahmanova A.G. Woman, child and HIV. – SPb.; 2012 (in Russian).
4. Mazus A. I. et al.. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of HIV infection in adults — Moscow; 2014 (in Russian)
5. Sizova N.V., Samarina A.V., Efimov G.A. VICH-infekcija i immunosupressii. – 2013; Tom 5. № 3. 34 – 42 (in Russian).
6. Bartlett Dzh., Gallant Dzh., Fam P. Clinical aspects of HIV infection. – Moscow; 2012 (in Russian).
7. Tookey P, Thorne C, Martinez-Tristani M, Norton M. Outcomes related to 4864 pregnancies with exposure to lopinavir/ritonavir (LPV/r). *J Int AIDS Soc*. 2014 Nov;21(7):809-816.
8. Cressey TR, Urien S, Capparelli EV, Best BM. Impact of body weight and missed doses on lopinavir concentrations with standard and increased lopinavir/ritonavir doses during late pregnancy. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Sep;49:485 – 491.
9. Santini-Oliveira M, Estrela Rde C, Veloso VG, Cattani VB. Randomized clinical trial comparing the pharmacokinetics of standard- and increased-dosage lopinavir-ritonavir coformulation tablets in HIV-positive pregnant women. *J Antimicrob Agents Chemother*. 2014 May;17(3):324 – 331.
10. Hermes A, Squires K, Fredrick L, Martinez M. Meta-analysis of the safety, tolerability, and efficacy of lopinavir/ritonavir-containing antiretroviral therapy in HIV-1-infected women. *HIV Clin Trials*. 2012 Nov-Dec;13(6):308-23.
11. Umeh OC, Currier JS, Park JG, Cramer Y. Sex differences in lopinavir and ritonavir pharmacokinetics among HIV-infected women and men. *J Clin Pharmacol*. 2011 Dec;8(6):371-80.
12. Murphy RL, da Silva BA, Hicks CB, Eron JJ. Seven-year efficacy of a lopinavir/ritonavir-based regimen in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials*. 2008 Jan;9(1):1-10.
13. Gathe J, da Silva BA, Cohen DE. A Once-Daily Lopinavir/Ritonavir-Based Regimen Is Noninferior to Twice-Daily Dosing and Results in Similar Safety and Tolerability in Antiretroviral-Naïve Subjects Through 48 Weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Sep;50(5):474-81
14. Zajdenverg B., Podsadeck TJ, Sharlaa Badal-Faesens S. Similar Safety and Efficacy of Once- and Twice-Daily Lopinavir/Ritonavir Tablets in Treatment-Experienced HIV-1 – Infected Subjects at 48 Weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Jan;43(9):771-39
15. Recommendation for use ARV drugs in pregnant HIV-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the US [Internet]. Perinatal HIV Guidelines Working Group, 2013. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
16. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults [Internet]. 2013. Available from: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>
17. Latysheva I.B. Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie. 2014; 2: 15 – 20 (in Russian).
18. Beljaeva V.V., Kravchenko A.V. Adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV infection: Manual for doctors. Moscow; 2004 (in Russian).

**Авторский коллектив:**

*Конькова-Рейдман Алёна Борисовна* – доцент кафедры инфекционных болезней Южно-Уральского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(351)772-83-88, e-mail: [konkova-reidman@mail.ru](mailto:konkova-reidman@mail.ru).

*Рухтина Ольга Леонидовна* – врач-инфекционист Областного центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(351)735-28-84, e-mail: [rol89@yandex.ru](mailto:rol89@yandex.ru).

*Буланьков Юрий Иванович* – ассистент кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, заведующий лабораторным отделением диагностики ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов, д.м.н.; тел.: 8(812)329-71-66, e-mail: [dr.bulankov@mail.ru](mailto:dr.bulankov@mail.ru).