

## UNOFFICIAL TRANSLATION

This document has been translated from its original language using DeepL Pro (AI translation technology) in order to make more content available to HIV Justice Academy users. We acknowledge the limitations of machine translation and do not guarantee the accuracy of the translated version.

No copyright infringement is intended. If you are the copyright holder of this document and have any concerns, please contact [academy@hivjustice.net](mailto:academy@hivjustice.net).

## TRADUCTION NON OFFICIELLE

Ce document a été traduit de sa langue d'origine à l'aide de DeepL Pro (une technologie de traduction en ligne basée sur l'intelligence artificielle) pour offrir aux utilisateurs de HIV Justice Academy une plus grande sélection de ressources. Nous sommes conscients des limites de la traduction automatique et ne garantissons donc pas l'exactitude de la traduction.

Aucune violation des droits d'auteur n'est intentionnelle. Si vous êtes le détenteur des droits d'auteur associés à ce document et que sa traduction vous préoccupe, veuillez contacter [academy@hivjustice.net](mailto:academy@hivjustice.net).

## TRADUCCIÓN NO OFICIAL

Este documento fue traducido de su idioma original usando DeepL Pro (una aplicación web basada en inteligencia artificial) a fin de facilitar la lectura del contenido para los usuarios de la HIV Justice Academy. Reconocemos las limitaciones de las traducciones realizadas a través de este tipo de tecnología y no podemos garantizar la precisión de la versión traducida.

No se pretende infringir los derechos de autor. Si usted es el titular de los derechos de autor de este documento y tiene alguna duda, pónganse en contacto con [academy@hivjustice.net](mailto:academy@hivjustice.net).

## НЕОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД

Этот документ был переведен с языка оригинала с помощью DeepL Pro (технологии перевода на основе искусственного интеллекта), чтобы обеспечить доступ пользователей Академии правосудия по ВИЧ к большему объему контента. Мы отдаем себе отчет в ограниченных возможностях машинного перевода и не гарантируем точности переведенной версии документа

Мы не имели намерения нарушить чьи-либо авторские права. Если вам принадлежат авторские права на этот документ, и у вас имеются возражения, пожалуйста, напишите нам на адрес [academy@hivjustice.net](mailto:academy@hivjustice.net)



# Является ли U=U для кормящих матерей и младенцев? Грудное вскармливание матерями, получающими эффективное лечение ВИЧ-инфекции в условиях высокого уровня доходов

Катриона Уэйтм, Никола Лоу, Филипп Ван де Перре, Фиона Лайонс, Мона Лутфи, Каролина Аэби-Попп

Lancet HIV 2018; 5: e531-36

Опубликовано онлайн

27 июня 2018 года

[http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(18\)30098-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(18)30098-5)

S2352-3018(18)30098-5

Кафедра молекулярной и клинической фармакологии, Ливерпульский университет, Ливерпуль, Великобритания (C Waitt PhD); Институт инфекционных болезней, Колледж медицинских наук Университета Макерере, Кампала, Уганда (C Waitt); Королевский университет им.

Можно ли применить кампанию Undetectable=Untransmittable (U=U), разработанную для передачи ВИЧ половым путем, к передаче ВИЧ при грудном вскармливании? Европейское клиническое общество по СПИДу и, в некоторой степени, американские руководства теперь утверждают, что матери с ВИЧ, желающие кормить грудью, должны получать поддержку и усиленный клинический и вирусологический мониторинг. В данном обзоре обобщены имеющиеся данные о передаче ВИЧ при грудном вскармливании, различиях в динамике ВИЧ и вирусной нагрузке между грудным молоком и плазмой крови, а также о влиянии антиретровирусной терапии на младенцев. В настоящее время недостаточно данных, чтобы дать четкие рекомендации относительно необходимой частоты клинического и вирусологического мониторинга для матери и ребенка, находящегося на грудном вскармливании, или относительно действий, которые необходимо предпринять в случае вирусного рецидива. Мы предлагаем "дорожную карту" совместных исследований для получения недостающих данных, необходимых для того, чтобы матери, желающие кормить грудью, могли сделать полностью обоснованный выбор.

## Справочная информация

В октябре 2017 года Европейское клиническое общество по СПИДу (EACS) в обновленном руководстве заявило, что если "женщина настаивает на грудном вскармливании, мы рекомендуем последующее наблюдение с усиленным клиническим и вирусологическим мониторингом как матери, так и младенца".<sup>1</sup> Американские рекомендации были обновлены в марте 2018 года, чтобы описать, как консультировать и поддерживать женщин, которые делают такой выбор, при этом четко рекомендуя не кормить грудью в целом.<sup>2</sup> Эти рекомендации признают как растущее число женщин с ВИЧ, которые вирусологически подавлены на комбинированной антиретровирусной терапии (АРТ) и хотят кормить своих детей грудью, так и рамки соблюдения прав человека.

В глобальном масштабе эффективная ПАРТ во время беременности и после родов привела к заметному снижению уровня передачи ВИЧ от матери ребенку (ПМР), так что ликвидация ПМР теперь рассматривается как реальная цель.<sup>3</sup> С 2015 года глобальные руководства рекомендуют беременным женщинам с ВИЧ начинать комбинированную АРТ как можно раньше и продолжать ее пожизненно.<sup>4</sup> В странах с высоким уровнем дохода, где большинство ВИЧ-положительных матерей не кормят грудью, постоянно сообщается о показателях ПМР менее 1%.<sup>5-7</sup>

В обновленном руководстве США говорится, что женщины, "желающие кормить грудью, должны получать ориентированное на пациента научно обоснованное консультирование по вариантам

кормления младенцев".<sup>2</sup> Но достаточно ли мы знаем, чтобы давать такие научно обоснованные рекомендации? ВИЧ-положительные люди, получающие вирусологическую супрессию на фоне терапии, не могут передавать вирус другим половым путем. Кампания Undetectable=Untransmittable (U=U), стартовавшая в начале 2016 года<sup>8</sup>, привела к изменениям в рекомендациях по профилактике ВИЧ, которые даются серодифференцированным половым партнерам. Успех кампании U=U в отношении передачи вируса половым путем поднимает вопрос о ее применимости в других контекстах, например, при грудном вскармливании.

В этом обзоре мы рассматриваем основные вопросы, на которые необходимо ответить для создания доказательной базы

рекомендации по грудному вскармливанию при ВИЧ в условиях с высоким уровнем дохода.

## Рекомендации по грудному вскармливанию различаются между регионами и с высоким и низким уровнем дохода

Клинические руководства из стран с высоким уровнем дохода рекомендуют не кормить грудью при ВИЧ, хотя в последних обновлениях признается, что женщин, решивших кормить грудью, следует поддерживать.<sup>2,9,10</sup> В странах с низким

уровнем дохода ВОЗ рекомендует кормить грудью не менее 6 месяцев и продолжать до 12 месяцев или 24 месяца.<sup>11</sup> Рекомендации основаны на одних и тех же источниках данных, однако соотношение пользы и вреда грудного вскармливания различно. В условиях низкого уровня доходов заболеваемость и смертность от инфекций среди младенцев, получающих молочную смесь, перевешивает риск передачи ВИЧ через грудное молоко из-за нечистой воды и потери защиты от материнских антител в грудном молоке.<sup>11</sup>

### Риск передачи ВИЧ при грудном вскармливании

Риск передачи ВИЧ при грудном вскармливании в странах с высоким уровнем дохода остается неизвестным, поскольку рандомизированные контролируемые испытания профилактики ППМР (ППМР) с использованием комбинированной АРТ невозможны. В 2017 году был проведен метаанализ шести исследований в странах с низким уровнем дохода, в которых матери начали АРТ до или во время последней беременности, и оценил уровень постнатальной передачи ВИЧ в 1-08% (95% ДИ 0-32-1-85) в 6 месяцев, при этом более высокие показатели наблюдались у матерей, начавших АРТ на поздних сроках беременности.<sup>12</sup> В ходе испытания Promoting Maternal Infant Survival Everywhere (PROMISE) в южной части Африки,<sup>13</sup> в котором сравнивалась комбинированная АРТ матери и длительный прием невирапина ребенком (до 18 месяцев после родов или прекращения грудного вскармливания), было зарегистрировано, что ПМР составил 0-3% (95% ДИ 0-1-0-8) в 6 месяцев и 0-7% (0-3-1-4) в 12 месяцев в группе материнской АРТ.<sup>13</sup>

Больница Ливерпульского университета, Ливерпуль, Великобритания (C Waitt); Институт социальной и профилактической медицины, Бернский университет, Берн, Швейцария (Prof N Low MD); Патогенез и контроль хронических инфекций, INSERM, Университет Монпелье, Etablissement Français du Sang, CHU Montpellier, Монпелье, Франция (Prof P Van de Perre MD); отделение мочеполовой медицины и инфекционных заболеваний, больница Сент-Джеймс, Дублин, Ирландия (F Lyons MD); Научно-исследовательский институт Женского колледжа, больница Женского колледжа, Торонто, ОН, Канада (Prof M Loutfy MD); медицинский факультет, Университет Торонто, Торонто, ОН, Канада (Prof M Loutfy); и отделение инфекционных заболеваний, университетская больница Берна, Университет Берна, Берн, Швейцария (K Aebi-Popp MD)

Переписка по адресу:

Доктор Катриона Уэйтт, кафедра молекулярной и клинической фармакологии, 70 Pembroke Place, Ливерпульский университет, Ливерпуль L69 3GF, Великобритания [cwaitt@liverpool.ac.uk](mailto:cwaitt@liverpool.ac.uk)

Оценки, полученные в странах с низким и средним уровнем дохода, вероятно, завышают риск передачи ВИЧ в странах с высоким уровнем дохода. Во-первых, ранние испытания включали женщин, которые начинали комбинированную АРТ в любое время до третьего триместра включительно и прекращали ее в 6 месяцев после родов.<sup>14-18</sup> Учитывая время, необходимое для достижения вирусологической супрессии, повышенный риск послеродовой передачи от матерей, начавших терапию в третьем триместре, неудивителен.<sup>14,16,17,19</sup> Во-вторых, в большинстве исследований о случаях передачи инфекции сообщалось после прекращения АРТ матерью и прекращения грудного вскармливания, поэтому полученные результаты могут быть не совсем применимы к матерям, которые продолжают лечение пожизненно.

### Ассоциация между передачей и вирусной нагрузкой ВИЧ в плазме крови матери и грудном молоке

Повышение уровня РНК ВИЧ в материнской плазме и грудном молоке ассоциируется с повышенным риском передачи инфекции новорожденным, однако безопасный порог не определен. Более ранние исследования с использованием анализаторов с порогом выявляемости 1000 копий на мл<sup>15,17</sup> или 40016 копий на мл могли пропустить клинически важную вирусную нагрузку.

В малавийском исследовании Breastfeeding, Antiretrovirals and Nutrition (BAN) среди матерей, получавших послеродовую комбинированную АРТ в течение 28 недель, выявляемая РНК ВИЧ в грудном молоке была связана с увеличением передачи инфекции (коэффициент опасности 3,8, 95% ДИ 1,2-12,1) при вторичном анализе.<sup>20</sup> У всех передающих матерей был по крайней мере один образец РНК ВИЧ в плазме крови с уровнем более 100 копий в мл, у 73% в любое время обнаруживалась РНК ВИЧ в грудном молоке, а у 53% - в ближайшей временной точке после передачи.<sup>20</sup> У двух матерей была обнаружена РНК ВИЧ в грудном молоке при необнаруживаемой РНК ВИЧ в плазме. В большом исследовании случай-контроль, вложенном в исследование вертикальной передачи в Квазулу-Натале, Южная Африка, предполагаемое общее воздействие РНК ВИЧ в грудном молоке было сильно связано с постнатальной передачей.<sup>21</sup> Передача ВИЧ при грудном вскармливании происходила, несмотря на необнаруживаемую РНК ВИЧ в грудном молоке<sup>20,22</sup>, а послеродовая передача ВИЧ была документально подтверждена от женщины, у которой РНК ВИЧ в плазме и грудном молоке была менее 37 копий на мл в ближайшей к передаче точке времени.<sup>18</sup> Хотя эти случаи передачи могут представлять собой повышение уровня РНК ВИЧ между интервалами отбора проб или ограничения анализа, наличие клеточно-ассоциированной ДНК ВИЧ также

является возможным объяснением.

### Вопрос о клетках грудного молока в связи с ПМР

Как клеточно-ассоциированная ДНК, так и бесклеточная РНК в грудном молоке были связаны с передачей ВИЧ от матери к ребенку.<sup>23,24</sup> Исследование, сравнивающее инфицирующий вирус (у младенца) с вирусами, характеризующимися последовательностями фрагментов C2 - C5 *env* в клеточной и ацеллюлярной части грудного молока, показало, что до 9 месяцев после родов ВИЧ-1 передается главным образом клетками, содержащими

Провирус ВИЧ-1, в то время как бесклеточный вирус часто вовлекается позже.<sup>25</sup> Ткани молочной железы могут быть засеяны долгоживущей линией латентно инфицирующих покоящихся Т-клеток.<sup>26</sup> Снижение уровня РНК ВИЧ, но не ДНК ВИЧ в грудном молоке наблюдалось при комбинированной АРТ, хотя матери находились на лечении в среднем 98 дней;<sup>27</sup> это не может напрямую отражать ситуацию, когда женщина находится на длительном супрессивном лечении.

## Точка зрения

Ван де Перре и его коллеги предполагают, что постнатальная передача вируса от матери, получающей супрессивную комбинированную АРТ, может произойти в результате клеточно-ассоциированной передачи вируса из-за ряда различий между клетками крови и грудного молока.<sup>28</sup> Иммуные клетки грудного молока часто активируются и экспрессируют маркеры хоминга, сигнализирующие об их слизистом происхождении (материнский кишечник, слизистые оболочки дыхательных путей).<sup>29</sup> Латентно ВИЧ-инфицированные, покоящиеся CD4-положительные Т-лимфоциты несут в себе провирусную ДНК ВИЧ-1. Период полураспада этих клеток составляет около 44 месяцев,<sup>30</sup> на них не действуют современные схемы лечения, и они представляют собой индуцируемый резервуар ВИЧ-продуцирующих клеток, которые могут транскрибировать ДНК ВИЧ, генерируя инфекционные вирусные частицы.<sup>31</sup> Активированные клетки CD4, спонтанно выделяющие антиген ВИЧ-1, определяемый с помощью иммуноферментного анализа (ELISPOT), обнаруживаются как в грудном молоке, так и в крови, независимо от лечения.<sup>32</sup> Даже при одинаковом уровне ДНК ВИЧ в крови и грудном молоке поликлональная активация привела к тому, что в грудном молоке в десять раз больше клеток, выделяющих антиген ВИЧ, чем в крови, что делает CD4-клетки грудного молока в 17 раз более эффективными в выработке антигенов ВИЧ, чем их аналоги в крови.<sup>33</sup>

Кроме того, грудное молоко содержит другие типы клеток, восприимчивых к ВИЧ-инфекции, такие как макрофаги, дендритные клетки и CD4-положительные прогениторные Т-клетки, которые также могут быть вовлечены в передачу вируса.<sup>28</sup> Перенос и стойкое вложение материнских клеток в ткани младенца (материнский микрохимеризм) с участием клеток грудного молока отмечается у многих видов млекопитающих, а также предполагается у человека.<sup>34</sup>

Роль мастита неясна. Активация клеток грудного молока и утечка ВИЧ из плазмы в молочную железу могут способствовать выделению ВИЧ,<sup>35</sup> а данные, полученные в период до начала АРТ, указывают на повышенный риск ПМР в такой ситуации.<sup>36</sup> Реактивация латентных вирусных инфекций, таких как цитомегаловирус или вирус Эпштейна-Барр, в грудном молоке может аналогичным образом и синергетически способствовать обсеменению ВИЧ.<sup>37</sup> Нет данных о влиянии мастита на РНК ВИЧ в грудном молоке или клеточно-ассоциированную ДНК ВИЧ среди женщин, принимающих комбинированную АРТ и имеющих подавленную РНК ВИЧ в плазме крови.

## Как насчет воздействия лекарств на младенцев, находящихся на грудном вскармливании?

Две основные проблемы, связанные с трансмаммарным воздействием материнской АРТ, - это развитие устойчивости к ВИЧ у младенцев, если передача произойдет, и токсические эффекты от длительного воздействия низких доз препаратов. Почти все данные о воздействии лекарств на младенцев, находящихся на грудном вскармливании, получены в группах населения с низким и средним уровнем дохода.

страны. Младенцы, находящиеся исключительно на грудном вскармливании, получают до 10% от скорректированной по весу детской дозы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, тогда как передача ингибиторов протеазы младенцу незначительна.<sup>38</sup> Генетические различия, такие как полиморфизмы CYP2B6 в случае с эфавирензом, приводят к более высокому воздействию лекарств на младенца во время беременности и грудного вскармливания.<sup>39</sup> Данные по отдельным пациентам свидетельствуют о передаче долутегавира младенцу, находящемуся на грудном вскармливании,<sup>40</sup> и в настоящее время проводятся исследования, изучающие этот вопрос (DoIPHN-1, NCT02245022). Снижение клиренса долутегавира у младенцев, вероятно, связано с незрелым метаболизмом новорожденных.<sup>41</sup> Пока не существует фармакокинетических данных о грудном молоке для препаратов, включая тенофовир алафенамид, которые все чаще используются в странах с высоким уровнем дохода. Поступление в организм младенца низких концентраций АРТ через грудное молоко может способствовать появлению у него лекарственно-устойчивых мутантов. Два крупных исследования по ППМР показали, что у младенцев, заразившихся ВИЧ во время грудного вскармливания, несмотря на комбинированную АРТ матери, наблюдалась высокая частота мультиклассовой лекарственной устойчивости, причем проявлялась резистентность, отличная от той, которая наблюдалась у их матерей.<sup>42,43</sup>

Фармаконадзор за воздействием лекарств на младенцев, находящихся на грудном вскармливании, осуществляется плохо, при этом о неблагоприятных лекарственных реакциях сообщается недостаточно, и вероятен перекос в сторону наиболее серьезных событий.<sup>44</sup> Хотя Антираетровирусный регистр беременных хорошо налажен, не существует параллельной системы для сбора данных, касающихся клинических исходов, роста и развития младенцев, находящихся на грудном вскармливании. Кроме того, не разработаны клинические методы, необходимые для регистрации тонких токсических эффектов наряду с клиническим лечением. Лишь немногие крупные испытания ППМР в странах с низким уровнем дохода представили данные о безопасности младенцев. В исследовании PROMISE описана схожая частота нежелательных явлений 3-го и более классов среди младенцев, получавших длительное лечение неврирапином (18 месяцев или до прекращения грудного вскармливания), по сравнению с детьми, получавшими трансмаммарное воздействие комбинированной АРТ от матери.<sup>13</sup>

### Какова оптимальная профилактика для младенцев?

Учитывая неопределенность в отношении абсолютного риска передачи ВИЧ младенцам, находящимся на грудном вскармливании, профилактика может быть одним из вариантов, особенно в качестве стратегии спасения в случае, если у матери произойдет рецидив вируса. В руководстве EACS нет упоминания о профилактике для младенцев.<sup>1</sup> В соответствии с большинством европейских руководств<sup>45</sup>, руководство Британской ассоциации по ВИЧ рекомендует монотерапию неврирапином в течение 4 недель младенцам, у матерей которых РНК ВИЧ в плазме крови составляет менее 50 копий в мл; считается, что комбинированная АРТ матери обеспечивает достаточную профилактику для грудных детей от матерей с вирусологической супрессией.<sup>10</sup> Швейцарские национальные рекомендации не рекомендуют проводить постэкспозиционную профилактику младенцев у матерей с необнаруживаемой РНК ВИЧ при родах.<sup>46</sup> Руководящие принципы США рекомендуют, по крайней мере, 6-недельную детскую профилактику зидовудин или неврирапином, или и тем, и другим.<sup>2</sup> Систематический обзор доказательств в поддержку рекомендации

оптимальной схемы профилактики ART у новорожденных с высоким риском включали европейские данные.<sup>47</sup> Однако высокий риск включал ситуации, в которых беременная

женщина никогда не получала ART, получала недостаточное количество ART или имела определяемую вирусную нагрузку на момент родов, но не упоминал грудное вскармливание как фактор риска.<sup>48</sup> Исходя из этих данных, матери с вирусологической супрессией, решившие кормить грудью, не будут считаться группой высокого риска.

### Послеродовая приверженность ART и вирусологическая супрессия

Приверженность комбинированной ART в послеродовом периоде может оказаться более сложной, чем предполагают мать или медицинский работник. В одном систематическом обзоре<sup>51</sup> исследования с участием 20 153 беременных женщин с ВИЧ из Кении, Южной Африки, США и Замбии 76% имели адекватную приверженность (определяемую как >80%) до родов, но только 53% после родов.<sup>49</sup> Несколько исследований, проведенных в странах с высоким уровнем дохода, свидетельствуют о том, что приверженность к лечению среди женщин после родов затруднена. Когорта совместного исследования по ВИЧ в Великобритании сравнила данные 623 рожениц и 1225 нерожавших женщин в период с 2006 по 2011 год. У 10-7% женщин после родов наблюдался вирусный рецидив (РНК ВИЧ >200 копий в мл), по сравнению с 7-4% контрольных женщин.<sup>50</sup> Среди 363 женщин с диагнозом ВИЧ и начавших ART во время последней беременности, 27% имели результаты, свидетельствующие о вирусном рецидиве в

течение 6 месяцев после родов.<sup>50</sup> Швейцарское когортное исследование по ВИЧ показало, что 12% из 695 женщин были потеряны для последующего наблюдения в течение первого года после родов.<sup>51</sup> В США ретроспективная когорта обнаружила, что только 39% из 695 матерей остались под наблюдением и 31% имели вирусологическую супрессию в течение 1 года после родов.<sup>52</sup>

### Какой вирусологический мониторинг должны получать кормящие женщины, принимающие комбинированную ART?

Не существует конкретных данных, определяющих необходимую частоту усиленного вирусологического мониторинга<sup>1</sup>, следует ли проводить мониторинг вирусной нагрузки только в плазме крови или также в грудном молоке, а также какие действия следует предпринять в случае неожиданного результата. Британская ассоциация по ВИЧ рекомендует ежемесячное тестирование матери и ребенка, если имеет место грудное вскармливание, с оценкой 1С (сильная рекомендация, но некоторые подтверждающие доказательства низкого качества).<sup>10</sup> Швейцарские рекомендации предлагают тестировать мать каждый месяц (в течение 6 месяцев), а ребенка - через 1 месяц или через 6 месяцев, в зависимости от того, как долго он находился на грудном вскармливании, до отлучения от груди.<sup>46</sup> Американские рекомендации рекомендуют проводить материнскую вирусную нагрузку 1-2 раза в месяц и обращаться к специалисту в случае обнаружения виремии.<sup>2</sup>

В будущих руководствах следует рассмотреть вопрос о том, может ли увеличение контактов с медицинскими работниками для мониторинга улучшить отношения между пациентом и врачом и приверженность к лечению, или это может привести к перегрузке послеродовой женщины. Качественные исследования могут помочь определить оптимальные модели ухода.

	Что известно исследований	Приоритеты
Каково значение клеточно-ассоциированный вирус?	Может быть связано с передачи у женщин с подавленным ВЛ или без него	Остается ли это в силе для женщин? Длительной АРТ? Влияют ли какие-либо новые препараты на клеточно-ассоциированный вирус?
Какова истинная скорость передачи? Действительно ли она равна нулю?	Сообщается об очень низких показателях в контексте супрессивной АРТ, и большинство случаев передачи можно объяснить выявляемым вирусом или плохой приверженностью к лечению.	Создание реестра пар мать-дети для регистрации любых передач
Какова фармакокинетика новых антиретровирусных препаратов у пар мать-дети?	Имеются данные по NNRTI, NRTI и более старым ИП, а также новые данные по долутегавиру	Разрозненные фармакокинетические выборки из пар мать-дети в Европе, где мать выбрала грудное вскармливание
Как контролировать младенцев на предмет токсичности?	Имеется мало данных о воздействии новых АРТ на грудное вскармливание	Создание регистра, связанного с клинической помощью, для более долгосрочного наблюдения за младенцами, подвергшимися облучению
Есть ли схемы, которые лучше подходят для использования при грудном вскармливании?	Почти все данные существуют для схем, состоящих из одной NNRTI + 2 NRTI в условиях низких ресурсов	Клинический мониторинг и фармакокинетика среди пар мать-дети, принимающих индивидуализованные схемы лечения
Какова оптимальная частота вирусологического мониторинга?	Отсутствие доказательной базы, на основе которой можно было бы разработать руководство	Создание когорты для описания опыта
Какие шаги следует предпринять в случае обнаружения вирусемии?	Отсутствие доказательной базы, на основе которой можно было бы разработать руководство	Когортные данные о корреляции вирусных реконвалесцентов с неблагоприятными событиями. Качественное исследование отношения и практики матерей в случае резкого отлучения от груди
Каково значение клинического или субклинического мастита?	В период до начала АРТ мастит ассоциировался с увеличением РНК ВИЧ в грудном молоке и риском ПМР	Оценка субклинического мастита и ВЛ ВИЧ в грудном молоке среди кормящих матерей, получающих АРТ
Следует ли проводить профилактику младенцев во время грудного вскармливания? Если да, то какова оптимальная схема и продолжительность?	Существующие данные в основном относятся к странам Африки к югу от Сахары	Определение оптимальной профилактики для младенца, находящегося на грудном вскармливании, у матери которого ВЛ ВИЧ в плазме крови составляет <50 копий в мл.
Какая клиническая или психосоциальная поддержка могла бы помочь этим матерям?	Существующая качественная работа по послеродового приема АРТ и приверженности к ним исходит из ЛМИК.	Определить оптимальную профилактику для новорожденных, которую следует проводить в случае выявления материнской РНК ВИЧ
		Существуют ли различные субпопуляции женщин, желающих кормить грудью, которым требуются различные модели ухода? Качественное исследование среди матерей, решивших кормить грудью, в условиях хорошего обеспечения ресурсами

грудного вскармливания по другим медицинским показаниям.<sup>54</sup> Поскольку приверженность к комбинированной АРТ имеет решающее значение, ВИЧ-положительные женщины нуждаются в постоянной эмоциональной и социальной поддержке. Анекдотические данные свидетельствуют о том, что женщины могут чувствовать давление, заставляющее их сообщать врачам, что они больше не кормят грудью, в то время как это не так. Большинство исследований показывают, что ПЕРЕДАЧА произошла у женщин, которые заявили о прекращении грудного вскармливания,<sup>12</sup> что говорит о том, что это реальное явление.

### Приоритеты исследований

Наше обобщение основных вопросов показывает, что существуют значительные пробелы в доказательной базе, необходимой для определения оптимального клинического и вирусологического мониторинга кормящей ВИЧ-положительной женщины и ее младенца в хорошо обеспеченных ресурсами условиях. Эти принципы могут быть актуальны в условиях низкого уровня доходов по мере улучшения доступа к ресурсам.

Если женщины с ВИЧ хотят кормить грудью, как врачам, так и пациентам необходима точная, актуальная информация о рисках и преимуществах для принятия обоснованного решения. Необходима подробная информация о необходимых дополнительных тестах и их частоте для пар кормящая мать - младенец. В случае возникновения вирусного рецидива необходимо четко сформулировать необходимость прекращения грудного вскармливания, а также рекомендации по поддержке матери в этом процессе или по выбору оптимальной до- или постконтактной профилактики для младенца. Новые научные исследования могут помочь понять мотивы грудного вскармливания и вопросы, связанные с приверженностью комбинированной АРТ, что может обеспечить поддержку различным группам женщин с ВИЧ-инфекцией. Сюда входят женщины, мигрировавшие из стран с низким уровнем дохода, для которых грудное вскармливание является первым выбором, и женщины, родившиеся в странах с высоким уровнем дохода, которые хотят кормить грудью и имеют высокую мотивацию для соблюдения лечения.

Нет достаточных доказательств, чтобы с уверенностью утверждать, что U=U в контексте грудного вскармливания. Для устранения пробелов



## Точка зрения

### Когда и как прекращать грудное вскармливание в случае вирусологического рецидива?

В ситуациях, когда у кормящей матери обнаруживается РНК ВИЧ в плазме крови или грудном молоке, отсутствуют достоверные данные, определяющие стратегию спасения. Клиническое суждение может предполагать немедленное прекращение контакта с грудным молоком и антиретровирусную профилактику младенцев в качестве до- или постконтактной профилактики.<sup>53</sup> Однако резко прекратить грудное вскармливание сложно, а молочная ткань остается частично функциональной в течение длительного периода, что может привести к прерывистому грудному вскармливанию вопреки рекомендациям врача. Рекомендуется профессиональная поддержка специалиста по лактации, когда прекращение

в конкретных доказательствах, применимых для клинического руководства в странах с высоким уровнем дохода, мы предлагаем создать экспертную сетевую группу для обмена знаниями на основе случаев в режиме реального времени. По неофициальным данным, в каждом клиническом центре, скорее всего, будет всего несколько пациенток, решивших кормить грудью во время приема супрессивной комбинированной АРТ, поэтому для максимального использования полученных знаний необходимо многоцентровое сотрудничество и общие исследовательские протоколы.

Существующие сети, включая Европейскую педиатрическую сеть по лечению СПИДа и женщин против вирусов в Европе в рамках EACS и Североамериканскую сеть клиницистов по перинатальному лечению ВИЧ, которая связана с HIVE55 ReproID HIV Listserv, могут обеспечить логистическую поддержку сотрудничества, в котором должны участвовать группы пациентов. На первом уровне это будет простая документация данных о парах мать-дитя, включая страну происхождения, время и тип беременности.

### Стратегия поиска и критерии отбора

Мы искали в PubMed (Национальная медицинская библиотека США) статьи, опубликованные в период с октября 2017 года по апрель 2018 года. Мы использовали поисковые запросы "передача ВИЧ ИЛИ передача от матери к ребенку И грудное вскармливание", а также "антиретровирус И грудное молоко". Мы отобрали публикации, которые представлялись релевантными, и дополнили их ссылками, которые были приведены в выявленных работах. Все выявленные работы были на английском языке.

комбинированная АРТ матери, вирусная нагрузка при родах и последующие (возможно, ежемесячные) временные точки, а также окончательный ВИЧ-статус младенца после прекращения грудного вскармливания.

Существуют основные вопросы, на которые нет ответов, и приоритеты исследований (таблица). Наряду с этими усилиями, участники должны разработать протоколы фармакокинетических, вирусологических и фармаконадзорных исследований, а также социологических исследований, включающих оценку качества жизни матерей. Прежде всего, коалиция исследователей и матерей с ВИЧ будет генерировать исследования, которые позволят достичь консенсуса в отношении наилучшей доступной информации для клиницистов и матерей о профилактике передачи ВИЧ через грудное вскармливание.

#### Вкладчики

CW и KA-P отвечали за первоначальную концепцию статьи, поиск литературы, интерпретацию данных и написание статьи. NL, FL и ML отвечали за критический вклад в отбор и интерпретацию изученных материалов и синтез представленных выводов. PvdP внес большой вклад в разделы, касающиеся вирусов, ассоциированных с клетками, а также внес критический вклад во все разделы.

#### Декларация интересов

ML получил финансирование на проведение исследований, поездки и презентации от компаний Gilead Science, ViiV Healthcare и Merck Frosst Canada. Все остальные авторы заявляют об отсутствии конкурирующих интересов.

#### Благодарности

CW финансируется стипендией Wellcome Postdoctoral Training Fellowship for Clinicians WT104422MA. Мы благодарим Клэр Торн за критический обзор рукописи.

#### Ссылки

- 1 EACS. Руководящие принципы версия 9.0. Лондон: Европейское клиническое общество по СПИДу (EACS), 2017.
- 2 СПИДинфо. Группа по лечению беременных женщин с ВИЧ-инфекцией и профилактике перинатальной передачи. Рекомендации по использованию антиретровирусных препаратов при передаче в США. 2018. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal/0> (accessed April 12, 2018).
- 3 ВОЗ. Глобальное руководство по критериям и процессам валидации: устранение передачи ВИЧ и сифилиса от матери ребенку (ЕМТСТ). Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2014.
- 4 ВОЗ. Сводное руководство по применению

антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: что нового. Краткое изложение политики. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2015.

- 5 Гриньоло С, Аньелло Р, Гервальдо Д, и др. Беременность и неонатальные исходы среди когорты ВИЧ-инфицированных женщин в крупной итальянской учебной больнице: ретроспективное исследование за 30 лет. *Epidemiol Infect* 2017; **145**: 1658-69.
- 6 Хименес де Ори С, Гонсалес-Томе МИ, Фортунни С, и др. Новые диагнозы инфекции вируса иммунодефицита человека в испанской педиатрической когорте по ВИЧ (CoRISpe) с 2004 по 2013 год. *Medicine (Baltimore)* 2017; **96**: e7858.
- 7 Townsend CL, Byrне L, Cortina-Borja M, et al. Более раннее начало АРТ и дальнейшее снижение уровня передачи ВИЧ от матери ребенку, 2000-2011 гг. *AIDS* 2014; **28**: 1049-57.

- 8 The Lancet HIV. U=U взлетает в 2017 году. *Lancet HIV* 2017; **4**: e475.
- 9 EACS. Клинические рекомендации EACS Версия 8.2. Лондон: Европейское общество по СПИДу, 2017.
- 10 ВНИВА. Руководство Британской ВИЧ-ассоциации по ведению ВИЧ-инфекции у беременных женщин 2018: Консультационный проект, 2018. <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Pregnancy/2018/VHIVA-Pregnancy-guidelines-consultation-draft-final.pdf> (дата обращения: 6 июня 2018 г.).
- 11 ВОЗ. Руководство. Обновленные данные по ВИЧ и кормлению младенцев: продолжительность грудного вскармливания и поддержка со стороны служб здравоохранения для улучшения практики кормления среди матерей, живущих с ВИЧ. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2016.
- 12 Bispo S, Chikungu L, Rollins N, Siegfried N, Newell ML. Postnatal HIV transmission in breastfed infants of HIV-infected women on ART: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc* 2017; **20**: 21251.
- 13 Flynn PM, Taha TE, Cababasay M, et al. Prevention of HIV-1 transmission through breastfeeding: efficacy and safety of maternal antiretroviral therapy versus infant nevirapine prophylaxis for duration of breastfeeding in HIV-1-infected women with high CD4 cell count (IMPAACT PROMISE): a randomized, open-label, clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018; **77**: 383-92.
- 14 Kilewo C, Karlsson K, Ngarina M, et al. Prevention передачи ВИЧ-1 от матери ребенку через грудное вскармливание путем лечения матерей тройной антиретровирусной терапией в Дар-эс-Саламе, Танзания: исследование Mitra Plus. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; **52**: 406-16.
- 15 Ngoma MS, Misir A, Mutale W, et al. Эффективность рекомендаций ВОЗ по продолжению грудного вскармливания и материнской СНВ для профилактики перинатальной и постнатальной передачи ВИЧ в Замбии. *J Int AIDS Soc* 2015; **18**: 19352.
- 16 Thomas TK, Masaba R, Borkowf CB, et al. Triple-antiretroviral prophylaxis to prevent mother-to-child HIV transmission through breastfeeding - Kisumu Breastfeeding Study, Kenya: a clinical trial. *PLoS Med* 2011; **8**: e1001015.
- 17 Альварес-Урия Г., Мидде М., Пакам Р., Бачу Л., Найк П. К. Влияние молочных смесей и грудного вскармливания на рост ребенка, младенческую смертность и передачу ВИЧ у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными беременными женщинами, получавшими тройную антиретровирусную терапию в условиях ограниченных ресурсов: данные когортного
- 18 Giuliano M, Andreotti M, Liotta G, et al. Материнская антиретровирусная терапия для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку в Малави: материнские и младенческие результаты через два года после родов. *PLoS One* 2013; **8**: e68950.
- 19 Sagay AS, Ebonyi AO, Meloni ST, et al. Исходы передачи вируса от матери ребенку среди ВИЧ-инфицированных младенцев, за которыми осуществлялось наблюдение в Джосе, Северная и Центральная Нигерия. *Curr HIV Res* 2015; **13**: 193-200.
- 20 Davis NL, Miller WC, Hudgens MG, et al. Вирусная нагрузка матери и грудного молока: влияние приверженности на предотвращение ВИЧ-инфекций в околородовой период - исследование грудного вскармливания, антиретровирусных препаратов и питания. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; **73**: 572-80.
- 21 Neveu D, Viljoen J, Bland RM, et al. Кумулятивное воздействие бесклеточного ВИЧ в грудном молоке, а не характер кормления как таковой, идентифицирует постнатально инфицированных младенцев. *Clin Infect Dis* 2011; **52**: 819-25.
- 22 Shapiro RL, Hughes MD, Ogwu A, et al. Antiretroviral regimens in pregnancy and breast-feeding in Botswana. *N Engl J Med* 2010; **362**: 2282-94.
- 23 Ndirangu J, Viljoen J, Bland RM, et al. Бесклеточная (РНК) и ассоциированной с клетками (ДНК) ВИЧ-1 и постнатальная передача при грудном вскармливании. *PLoS One* 2012; **7**: e51493.
- 24 Ван де Перре П, Симонон А, Хитимана ДГ, и др. Инфекционные и антиинфекционные свойства грудного молока ВИЧ-1-инфицированных женщин. *Lancet* 1993; **341**: 914-18.
- 25 Koulińska IN, Villamor E, Chaplin B, et al. Передача бесклеточного и клеточно-ассоциированного ВИЧ-1 при грудном вскармливании. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; **41**: 93-99.
- 26 Danaviah S, de Oliveira T, Bland R, et al. Доказательства наличия долгоживущего вируса-основателя при передаче ВИЧ от матери ребенку. *PLoS One* 2015; **10**: e0120389.
- 27 Шапиро Р. Л., Ндунг'у Т., Локман С. и др. Высокоактивная антиретровирусная терапия, начатая во время беременности или после родов, подавляет РНК ВИЧ-1, но не ДНК, в грудном молоке. *J Infect Dis* 2005; **192**: 713-19.

- 28 Ван де Перре Р, Руббо РА, Вильдхоен J, и др. Резервуары ВИЧ-1 в грудном молоке и проблемы устранения передачи ВИЧ-1 при грудном вскармливании. *Sci Transl Med* 2012; **4**: 143sr3.
- 29 Kourtis AP, Ibegbu CC, Theiler R, et al. *J Infect Dis* 2007; **195**: 965-72.
- 30 Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, et al. Латентная инфекция CD4+ Т-клеток обеспечивает механизм пожизненной персистенции ВИЧ-1 даже у пациентов, получающих эффективную комбинированную терапию. *Nat Med* 1999; **5**: 512-17.
- 31 Ронг Л, Перельсон АС. Асимметричное деление активированных латентно инфицированных клеток может объяснить кинетику распада латентного резервуара ВИЧ-1 и периодические вирусные всплески. *Math Biosci* 2009; **217**: 77-87.
- 32 Valea D, Tuailon E, Al Tabaa Y, et al. CD4+ Т клетки, спонтанно продуцирующие вирус иммунодефицита человека типа 1, в грудном молоке женщин, принимающих или не принимающих антиретровирусные препараты. *Петровирусология* 2011; **8**: 34.
- 33 Vecquart P, Petitjean G, Tabaa YA, et al. Обнаружение большого резервуара Т-клеток, способных активно реплицировать ВИЧ-1, в грудном молоке. *AIDS* 2006; **20**: 1453-55.
- 34 Moles JP, Tuailon E, Kankasa C, et al. Breastfeeding-related maternal microchimerism. *Nat Rev Immunol* 2017; **17**: 729-31.
- 35 Semrau K, Kuhn L, Brooks DR, et al. Динамика РНК ВИЧ-1 в грудном молоке при одностороннем мастите или абсцессе. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; **62**: 348-55.
- 36 Lunney KM, Pliff P, Mutasa K, et al. Ассоциации между вирусной нагрузкой грудного молока, маститом, исключительно грудным вскармливанием и постнатальной передачей ВИЧ. *Clin Infect Dis* 2010; **50**: 762-69.
- 37 Viljoen J, Tuailon E, Nagot N, et al. Выделение цитомегаловируса и, возможно, вируса Эпштейна-Барр в грудном молоке связано с передачей ВИЧ-1 при грудном вскармливании. *AIDS* 2015; **29**: 145-53.
- 38 Waitt CJ, Garner P, Bonnett LJ, Khoo SH, Else LJ. Имеет ли количественное значение воздействие антиретровирусных препаратов на младенцев во время грудного вскармливания? Систематический обзор и мета-анализ фармакокинетических исследований. *J Antimicrob Chemother* 2015; **70**: 1928-41.
- 39 Олагунджу А, Боладжи О, Амара А, и др. Фармакокинетика эфавиренза в грудном молоке и воздействие на грудных детей в генетически определенных подгруппах пар матерей: наблюдательное исследование. *Clin Infect Dis* 2015; **61**: 453-63.
- 40 Kobbe R, Schalkwijk S, Dunay G, et al. Долутегравир в грудном молоке и плазме матери и ребенка во время грудного вскармливания. *AIDS* 2016; **30**: 2731-33.
- 41 Mulligan N, Best BM, Wang J, et al. Фармакокинетика долутегравира у беременных и послеродовых женщин, живущих с ВИЧ. *AIDS* 2018; **32**: 729-37.
- 42 Fogel JM, Mwatha A, Richardson P, et al. Влияние режима приема антиретровирусных препаратов матерью и ребенком на лекарственную устойчивость в ВИЧ-инфицированных младенцев, находящихся на грудном вскармливании. *Pediatr Infect Dis J* 2013; **32**: e164-69.
- 43 Zeh C, Weidle PJ, Nafisa L, et al. Возникновение лекарственной устойчивости ВИЧ-1 среди кормящих младенцев, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей в о время одноручного испытания тройной антиретровирусной профилактики для предотвращения передачи вируса от матери ребенку: вторичный анализ. *PLoS Med* 2011; **8**: e1000430.
- 44 Hawcutt DB, Russell NJ, Maqsood H, et al. Сообщения о спонтанных неблагоприятных лекарственных реакциях у новорожденных и младенцев в Великобритании 2001-2010: анализ содержания и полезности. *Br J Clin Pharmacol* 2016; **82**: 1601-12.
- 45 Aebi-Popp K, Mulcahy F, Rudin C, et al. Национальные рекомендации по профилактике передачи ВИЧ от матери ребенку в Европе - чем отличаются страны? *Eur J Public Health* 2013; **23**: 1053-58.
- 46 Bundesamt für Gesundheit BAG. Empfehlungen der Eidgenössischen Kommission für sexuelle Gesundheit (EKSG) zur Prävention der HIV-Übertragung von der Mutter auf das Kind. *Бюллетень BAG* (Берн), 25 января 2016 г.; **4**: 80-81.
- 47 Beste S, Essajee S, Siberry G, et al. Optimal anti-retroviral prophylaxis in infants at high-risk of acquiring human immunodeficiency virus: a systematic review. *Pediatr Infect Dis J* 2017; опубликовано онлайн 18 июля. DOI:10.1097/INF.0000000000001700.
- 48 Chiappini E, Galli L, Giaquinto C, et al. Использование комбинированной неонатальной профилактики для предотвращения передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку у европейских младенцев высокого риска. *AIDS* 2013; **27**: 991-1000.
- 49 Nachega JB, Uthman OA, Anderson J, et al. Adherence to antiretroviral therapy during and after pregnancy in lowincome, middleincome, and high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2012; **26**: 2039-52.
- 50 Huntington S, Thorne C, Newell ML, et al. Риск вирусного рецидива в течение года после родов у женщин, продолжающих антиретровирусную терапию. *AIDS* 2015; **29**: 2269-78.
- 51 Aebi-Popp K, Kouyos R, Bertisch B, et al. Потеря наблюдения за ВИЧ-инфицированными женщинами после родов: Швейцарское когортное исследование по ВИЧ и Швейцарское когортное исследование по ВИЧ матери и ребенка. *J Int AIDS Soc* 2014; **17** (suppl 3): 19535.
- 52 Adams JW, Brady KA, Michael YL, Yehia BR, Momplaisir FM. Послеродовая вовлеченность в уход за ВИЧ-инфицированными: важный предиктор долгосрочного удержания в уходе и вирусной супрессии. *Clin Infect Dis* 2015; **61**: 1880-87.
- 53 Nagot N, Kankasa C, Tumwine JK, et al. Расширенная доконтактная профилактика лопинавиром-ритонавиром в сравнении с ламивудином для профилактики передачи ВИЧ-1 при грудном вскармливании до 50 недель у младенцев в Африке (ANRS 12174): рандомизированное контролируемое исследование. *Lancet* 2016; **387**: 566-73.
- 54 EUNUTNET. Кормление младенцев и детей младшего возраста: стандартные рекомендации для Европейского союза, 2006. [https://www.richtigessenvonanfangan.at/fileadmin/Redakteure\\_REVAN/user\\_upload/EUNUTNET\\_Infant\\_and\\_young\\_child\\_feeding.pdf](https://www.richtigessenvonanfangan.at/fileadmin/Redakteure_REVAN/user_upload/EUNUTNET_Infant_and_young_child_feeding.pdf) (accessed June 6, 2018).
- 55 UCSF. Ресурсы для перинатальных провайдеров. 2018. <https://hiveonline.org/perinatal-providers/> (accessed April 25, 2018).

© 2018 Elsevier Ltd. Все права защищены.