

Анестезиологическое обеспечение у ВИЧ-инфицированных беременных при абдоминальном родоразрешении

Клинические рекомендации. Протоколы лечения

Е. М. Шифман (Москва), Н. Н. Хуторская (Тольятти), Л. В. Кругова (Тольятти), И. Г. Труханова (Самара), В. В. Стадлер (Москва), В. Я. Вартанов (Тольятти), А. В. Куликов (Екатеринбург), А. Ю. Юрин (Тольятти), П. А. Любошевский (Ярославль).

Рекомендации утверждены решением Президиума Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» 4 апреля 2015 года.

*При участии Ассоциации акушерских
анестезиологов – реаниматологов:
проф. Шифман Е. М., проф. Куликов А. В.*

Коллектив авторов

Е.М. Шифман	д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва
Н.Н. Хуторская	к.м.н., заместитель главного врача по акушерству и гинекологии ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница № 5», г. Тольятти
В.Я. Вартанов	д.м.н., заведующий отделением анестезиологии-реанимации для беременных, рожениц и родильниц ГБУЗ СО «ТГКБ №5», г. Тольятти
Л.В. Кругова	к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации для беременных, рожениц и родильниц ГБУЗ СО «ТГКБ №5», г. Тольятти
И.Г. Труханова	д.м.н., заведующая кафедрой анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ИПО СамГМУ РФ, г. Самара
В.В. Стадлер	к.м.н., главный анестезиолог-реаниматолог Самарской области, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ИПО СамГМУ РФ, г. Самара
А.В. Куликов	д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ПП Уральского государственного медицинского университета, г. Екатеринбург
А.Ю. Юрин	заместитель главного врача по анестезиологии-реанимации ГБУЗ СО «ТГКБ №5», г. Тольятти
П.А.Любошевский	Ярославская государственная медицинская академия МЗ РФ, г. Ярославль

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АРВТ – антиретровирусная терапия
АРП – антиретровирусные препараты
АСТ – аспаратаминотрансфераза
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ВН – вирусная нагрузка
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свёртывание
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИИ – ингибиторы интегразы
ИП – ингибиторы протеазы
ИС – ингибиторы слияния
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
МА – максимальная амплитуда
МНО – международное нормализованное отношение
НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ПКС – плановое кесарево сечение
ПМР – передача (ВИЧ) от матери ребенку
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
СМЖ – спинномозговая жидкость
СПИД – синдром приобретённого иммунного дефицита
ТЭГ – тромбоэластограмма
ЦНС – центральная нервная система
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭКГ – электрокардиография

Основные положения клинических рекомендаций

Область применения – настоящие рекомендации распространяются на осуществление медицинской помощи всем пациентам в периоперационном периоде в условиях стационара 2–3 уровня.

Цель клинических рекомендаций – рациональная предоперационная подготовка к абдоминальному родоразрешению у ВИЧ-инфицированных беременных, получающих антиретровирусные препараты, профилактика возможных осложнений, выбор безопасного метода анестезии с учетом данных медицины, основанной на доказательствах.

Актуальность

По данным ООН, число людей, живущих с ВИЧ в мире составляет более 34 миллионов человек. В настоящее время в Российской Федерации более 620 тыс. человек являются ВИЧ-инфицированными. Из этого количества – не менее 40% инфицированных и больных – это женщины фертильного возраста. Количество родов у ВИЧ-инфицированных с каждым годом возрастает. С 2003 года уровень передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку снизился до 1–2%, что связывают с широким применением гемостатического кесарева сечения и химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции. Макроцитарная анемия, тромбоцитопения, нарушения гемокоагуляции и другие осложнения, возникающие при приеме антиретровирусных препаратов, значительно увеличивают риск анестезии и оперативного родоразрешения, а, следовательно, диктуют необходимость выбора наиболее безопасного метода анестезии и адекватной интенсивной терапии в периоперационном периоде [3].

Предлагаемые клинические рекомендации написаны в соответствии с нижеуказанными российскими и международными клиническими рекомендациями по профилактике осложнений антиретровирусной терапии у беременных.

Классификация и оценка тяжести ВИЧ-инфекции в соответствии с МКБ X пересмотра:

B20-B24 – Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека.
B20 – Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], появляющаяся в виде инфекционных и паразитарных болезней.

V21 – Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], проявляющаяся в виде злокачественных новообразований.

V22 – Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], проявляющаяся в виде других уточненных болезней.

V23 – Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], проявляющаяся в виде других состояний.

V23.0 – Острый ВИЧ-инфекционный синдром.

V23.1 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями (персистентной) генерализованной лимфаденопатии.

V23.2 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями гематологических и иммунологических нарушений, не классифицированных в других рубриках.

V23.8 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других уточненных состояний.

V24 – Болезнь, вызванная ВИЧ, неуточненная.

Патологические изменения органов и систем, сопутствующие заболевания при ВИЧ-инфекции, значимые для проведения анестезии и терапии в периоперационном периоде

Начальная стадия ВИЧ-инфекции.

- Наиболее распространенные симптомы: гипертермия, аденопатия, фарингиты, кожные высыпания, миалгии или артралгии [2].
- Клиническая картина асептического менингита может быть представлена головной болью и фотофобией.
- Симптоматика часто спонтанно разрешается в течение 1-3 недель.
- Хроническая ВИЧ-инфекция приводит к множественному поражению органов и систем организма [3].

Неврологические нарушения.

- Изменения нервной системы при ВИЧ широко распространены. Их причиной может быть как сам ВИЧ, так и оппортунистические инфекции и опухоли [12].
- Периферические невропатии – наиболее частое неврологическое осложнение у ВИЧ-инфицированных пациенток.
- Часто развиваются рано, могут быть достаточно тяжелыми и резистентными к антиретровирусной лекарственной терапии.

- Антиретровирусная терапия может вызывать сходную невропатию, симптомы которой уменьшаются после окончания приема препаратов [37].

Поражение спинного мозга при ВИЧ-инфекции.

- Прогрессирующая миелопатия с формированием кист с диффузной дегенерацией, приводящей к нарушениям чувствительности и походки, со спастичностью и гиперрефлексией.
- Острая миелопатия может развиваться вследствие туберкулезного абсцесса или вирусной инфекции (ВИЧ или цитомегаловирусной) [33].

Очаговые поражения головного мозга.

- Развиваются нередко, обычно в более поздних стадиях ВИЧ-инфекции/СПИД.
- Развиваются вследствие церебрального токсоплазмоза и первичной лимфомы ЦНС.
- Приводят к развитию внутричерепной гипертензии, что является противопоказанием к нейроаксиальной анестезии.

Менингит.

- Развивается вследствие туберкулеза, метастатической лимфомы *Cryptococcus neoformans* при ВИЧ-инфекции.

Энцефалит.

- Обычно развивается на поздних стадиях СПИД.
- Причиной может быть цитомегаловирусная инфекция, ВИЧ-инфекция или токсоплазмоз. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия при ВИЧ имеет вирусную природу, приводит к избирательному поражению белого вещества проводящих путей мозга.
- Комплекс СПИД-деменции характеризуется прогрессирующим нарушением когнитивных, двигательных функций, расстройствами поведения, депрессией и может закончиться вегетативным состоянием.

Поражение сердца.

- Развиваются часто, обычно клинически не проявляются.
- Иммунная дисфункция является нетрадиционным фактором риска, который вносит значительный вклад в возникновении сердечно-сосудистой патологии у ВИЧ-инфицированных [1].

- Маркеры воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок, D-димер, интерлейкин-6) часто повышены у ВИЧ-инфицированных пациентов и связаны с риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.
- Неопластическое или инфекционное поражение может привести к миокардиту, перикардиту, экссудативному перикардиту [24].
- ВИЧ-инфицированные беременные, страдающие наркотической зависимостью и использующие препараты для внутривенного введения, относятся к группе высокого риска по развитию инфекционного эндокардита.
- Пациентки с ВИЧ-инфекцией имеют высокий риск развития артериолосклероза.

Поражение легких.

- Большинство поражений легких обусловлено оппортунистическими инфекциями или лимфомой (пневмониты, абсцессы, кавернозные поражения легочной ткани).
- Эндобронхиальная саркома Капоши может сопровождаться обильным кровохарканьем.
- ВИЧ может быть первичным повреждающим агентом для паренхимы легких и приводить к развитию синдрома, схожего с эмфиземой.
- Часто происходит повторная активация латентной микробактерии туберкулеза.
- Нарастает подверженность бактериальной пневмонии вследствие инкапсулированных микроорганизмов.
- *Pneumocystis carinii* (грибковый микроорганизм), приводящий к развитию пневмонии и респираторного дистресс-синдрома взрослых с гипоксемией.
- Рентгенография органов грудной клетки часто без патологических изменений.
- Типична диффузная интерстициальная инфильтрация. Может предрасполагать к образованию пневматоцеле и последующему пневмотораксу.
- Раннее назначение глюкокортикостероидов может замедлить прогрессирование заболевания и развитие дыхательной недостаточности.

Поражение почек.

- Существует специфическая ВИЧ-нефропатия, с последующим развитием очагового сегментарного гломерулярного склероза.
- Характерно раннее развитие с быстрым прогрессированием до последней стадии поражения почек.
- Симптомы: тяжелая протеинурия, редко в сочетании с артериальной гипертензией и отеками, что позволяет проводить дифференциальную диагностику с преэклампсией.
- Антитретровирусные препараты могут способствовать развитию нефропатии и нефролитиазу.
- Нарушение функции почек может усугубляться по объему истощения или при приеме рекреационных наркотиков (героин).

Коагуляция и изменения со стороны крови.

- Очень часто поражаются все виды клеток крови.
- Для ВИЧ-инфицированных характерна тромбоцитопения, но достаточно редко развиваются кровотечения.
- Тромбоцитопения у ВИЧ-инфицированных может развиваться достаточно рано, обычно уменьшается на фоне приема антитретровирусных препаратов и в/в введения иммуноглобулина.
- При наличии волчаночного антикоагулянта может увеличивать АЧТВ, но это считается клинически малозначимым.
- Поражение печени, обычно при гепатитах В и С, может приводить к нарушениям коагуляции.
- У пациенток с тяжелым иммунодефицитом при ВИЧ развивается нетяжелый ДВС.
- Истощение CD-4 и лимфоцитов предрасполагают к оппортунистическим инфекциям.
- ВИЧ-ассоциированная анемия усугубляет анемию разведения беременных.
- Макроцитарная анемия, тромбоцитопения, нарушения гемокоагуляции и другие осложнения, возникающие при приеме антитретровирусных препаратов, значительно увеличивают риск анестезии оперативного родоразрешения, а, следовательно, диктуют необходимость выбора наиболее безопасного метода анестезии и адекватной интенсивной терапии в периоперационном периоде [7,43].

Поражение желудочно-кишечного тракта.

- Оппортунистические инфекции глотки или пищевода могут приводить к хрупкости тканей, что затрудняет интубацию и увеличивает риск аспирации.
- Характерны гепатобилиарные заболевания, которые обуславливают метаболические нарушения и патологию коагуляции.
- ВИЧ-энтеропатия или суперинфекция мочевого пузыря могут привести к тяжелой хронической диарее с истощением объема и электролитным нарушениям.

Эндокринные нарушения.

- Оппортунистические инфекции, сам ВИЧ, неопластические процессы, антиретровирусная/антимикробная терапия могут приводить к поражению эндокринных желез.
- Сахарный диабет вследствие поражения поджелудочной железы не является редким осложнением.
- Синдром неадекватности натрийуретического гормона может развиваться вследствие оппортунистических легочных инфекций или патологии ЦНС.
- Терапия ингибиторами протеазы может привести к развитию гиперинсулинемической гипогликемии.
- Часто отмечаются нарушения функции щитовидной железы, но клинический гипотиреоз развивается редко.
- У ВИЧ-инфицированных пациенток часто отмечается снижение стрессового ответа надпочечников с редкой, но значительной надпочечниковой недостаточностью.

Поражения опорно-двигательного аппарата.

- ВИЧ оказывает прямое воздействие на миофибриллы с развитием миозитов и синдромом глубокого истощения.
- Часто ассоциировано с органическими симптомами.

Болевые синдромы.

- Часто отмечаются хронические болевые синдромы, аналогичные таковым при диссеминированных онкопроцессах. Для их лечения требуется мультидисциплинарный подход.
- Следует исключить боль вследствие оппортунистической инфекции или новообразования.
- Наиболее часто отмечается периферическая полиневропатия.

Табл. 1

Патологические изменения органов и систем у ВИЧ-инфицированных беременных, значимые при проведении анестезии

Патология ротоглотки и пищевода	Регургитация, сложная интубация, аспирация
Оппортунистические инфекции легких	Продленная механическая вентиляция в послеоперационном периоде
Сердечно-сосудистая система	Субклиническая кардиомиопатия
Поражение почек	Нефропатия, нефролитиаз
Инфекция надпочечников	Электролитные нарушения (гипонатриемия, гиперкалиемия)
Система крови	Анемия, нейтропения, тромбоцитопения

Общая информация по проведению АРВТ

АРВТ назначают беременным и кормящим грудью женщинам с ВИЧ-инфекцией, главным образом, для поддержания здоровья матери и для профилактики инфицирования ребенка. Дополнительной пользой такой терапии является снижение риска передачи ВИЧ половым путем. Последующая пожизненная АРВТ для женщин рекомендуется при количестве CD4 ≤ 350 клеток/мм³ или наличие клинической стадии заболевания 3 или 4 по классификации ВОЗ. Профилактический курс лечения рекомендовано начинать уже с 14-й недели гестации, и в обоих вариантах курс профилактики для младенца с приемом невирапина или зидовудина в перинатальном периоде должен занимать от четырех до шести недель независимо от того, кормит ли мать ребенка грудью или нет.

Мониторинг токсичности АРВ-препаратов.

Необходимы дополнительные научные исследования по вопросам безопасности и приемлемости пожизненной АРТ у беременных и кормящих грудью женщин и их детей. Нужны более качественные данные о показателях состояния здоровья матерей, исходах беременности (например, мертворождение, низкая масса тела при рождении, недоношенность, пороки развития) и показателях состояния здоровья детей грудного и раннего возраста [11].

ПОЛОЖЕНИЕ 1

Родоразрешение у ВИЧ-инфицированных беременных возможно как через естественные родовые пути, так и с помощью операции кесарево сечение. При невысокой вирусной нагрузке (< 200 копий/мл) и достаточном уровне CD4-лимфоцитов ($> 500 \cdot 10^6$ /мл) роды через естественные родовые пути не увеличивают риск передачи ВИЧ от матери к ребенку и составляют 0,5–1% [26].

Показаниями к абдоминальному родоразрешению у ВИЧ-инфицированных беременных являются [5]:

- Недостаточная эффективность проводимой химиопрофилактики во время беременности (вирусная нагрузка более 1000 коп/мл).
- Невозможность проведения исследования крови на «вирусную нагрузку».
- Позднее начало химиопрофилактики антиретровирусными препаратами (после 36 недель беременности).
- Клиническая прогрессия ВИЧ-инфекции во время беременности (снижение уровня CD4-лимфоцитов на 30% и более).
- Родоразрешение до 36 недель беременности.

Плановое кесарево сечение, до начала родовой деятельности и излития околоплодных вод, предотвращает контакт плода с инфицированными секретами женского организма и, поэтому, может являться методом профилактики передачи ВИЧ от матери к ребенку [46]. Экстренное кесарево сечение после излития околоплодных вод и начала активной родовой деятельности имеет профилактический эффект, если с момента излития околоплодных вод прошло более 4 часов [48]. Однако, следует учитывать, что риск послеоперационных осложнений при оперативном родоразрешении у ВИЧ-инфицированных пациенток значительно выше, чем у здоровых беременных. Наиболее частыми осложнениями в послеоперационном периоде являются анемия, гипокоагуляционные кровотечения, хирургическая травма, гнойно-септические осложнения, ДВС-синдром. Частота послеродового эндометрита и сепсиса у ВИЧ-инфицированных в 6 раз выше по сравнению со здоровыми пациентками [31, 38].

ПОЛОЖЕНИЕ 2

В настоящее время, согласно приказу МЗ РФ №606 от 19.12.2003 для проведения антиретровирусной терапии и химиопрофилактики в основном используются препараты из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (зидовудин, фосфазад), нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (невирапин), а также ингибиторы протеазы ВИЧ (ритонавир, саквинавир) [5].

Многообразие препаратов для проведения химиопрофилактики антиретровирусными препаратами во время беременности и в родах порождает многочисленные осложнения, которые не могут не оказывать своего отрицательного влияния на течение периоперационного периода у ВИЧ-инфицированных пациенток [28,32]. Наиболее значимыми побочными эффектами АРВТ и химиопрофилактики в практике анестезиолога-реаниматолога являются анемия, тромбоцитопения, нарушения функции печени, гемокоагуляционного потенциала свёртывающей системы крови, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы [7,25]. Чем дольше проводится АРВТ, тем более выражены и побочные эффекты от проводимой химиопрофилактики [3,8].

У ВИЧ-инфицированных беременных, которые получали во время беременности зидовудин и другие НИОТ, описаны случаи макроцитарной анемии и нейтропении, в большинстве случаев требовавшей лечения или смены АРВТ [45]. Комбинацию диданозина и ставудина беременным назначать не следует из-за повышенного риска лактацидоза с возможным летальным исходом. Ставудин часто назначают вместо зидовудина во избежание анемии, но митохондриальная токсичность возникает чаще и приводит к выраженной периферической нейропатии и другой неврологической симптоматике. Необходимо воздерживаться от назначения ставудина как предпочтительного варианта для схем первого ряда по причине хорошо известной митохондриальной токсичности этого препарата, используя схемы с потенциально меньшей токсичностью и более подходящие для большинства пациентов, предпочтительно в виде комбинированных препаратов с фиксированными дозами [18].

Протеинурия у беременных, получающих тенофовир, требует тщательного обследования и правильной интерпретации.

Прием ННИОТ в некоторых случаях приводит к тяжелым нежелательным эффектам, в частности, к гепатотоксичности и

Классификация антиретровирусных препаратов

Класс препаратов	Аббревиатура	Химическое название
НИОТ (нуклеозидные/ нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы)	AZT (или ZDV)	азидотимидин (зидовудин)
	ddI	диданозин
	ddC	зальцитабин
	d4T	ставудин
	ABC	абакавир
	TDF	тенофовир
	FTC	имтрицитабин
	ЗТС	ламивудин
ННИОТ (ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы)	NVP	невирапин
	DLV	делавердин
	EFV (или EFZ)	эфавиренц
ИП (ингибиторы протеазы)	SQV	саквинавир
	RTV	ритонавир
	IDV	индинавир
	NFV	нельфинавир
	LPV/r	лопинавир/ ритонавир
	APV	ампренавир
	FPV (или f-APV)	фосампренавир
	ATV (или ATZ)	атазанавир
	TPV	типранавир
	TMC114	дарунавир
ИИ (ингибиторы интегразы)	RAL	ралтегравир
	EVG	элвитегравир
	DTG	долутегравир
ИС (ингибиторы слияния)	ENF, T-20	энфувиртид

возникновению синдрома Стивенса-Джонсона [15]. Параметры фармакокинетики различных ИП различаются в значительной степени. Возможные нежелательные явления при лечении беременных препаратами этого класса включают у матери сахарный диабет и преждевременные роды, а у новорожденных – недостаточность надпочечников. Саквинавир хорошо переносится при беременности, хотя нередко наблюдаются отклонения биохимических показателей функции печени, которые обычно бывают незначительными.

Применение эфавиренца и лопинавира является провоцирующим фактором для возникновения дислипидемии, несмотря на добавление гиполипидемических препаратов в схемы лечения [30].

В настоящее время накоплено недостаточно данных, чтобы делать заключение о безопасности, тератогенности, переносимости и эффективности ингибиторов интегразы (ралтегравира) у беременных. Пользу назначения этого препарата беременной для ее здоровья и здоровья ребенка следует соотносить с неизвестным риском. Существует определенный интерес к применению этого препарата на ранних сроках беременности (например, при показаниях к амниоцентезу), а также при позднем обращении за рододовой помощью [16]. Быстрое снижение ВН, наблюдавшееся у небеременных взрослых, иногда отмечали и у беременных. Предварительные результаты изучения фармакокинетики указывают на достаточные концентрации ралтегравира в III триместре и его эффективное проникновение через плаценту (отношение концентраций в пуповинной и материнской крови) [23].

Ингибиторы слияния (энфувиртид) при беременности применяются редко. Данных о безопасности, тератогенности, переносимости и эффективности препаратов недостаточно. В связи с этим возможные выгоды от назначения энфувиртида во время беременности нужно соотносить с неизвестными рисками [19].

АРВТ с применением трех и более препаратов в схемах лечения может способствовать развитию сопутствующих заболеваний, особенно со стороны сердечно-сосудистой и мочеполовой систем, а также инициировать воспалительные реакции и процессы старения [17].

Табл. 3

Побочные действия антиретровирусных препаратов

Исходный препарат	Токсическая реакция
Азидотимидин	Анемия, нейтропения, астения, бессонница, головная боль, тошнота
Ставудин	Периферическая невропатия, панкреатит, диарея, тошнота
Диданозин	Острый панкреатит, периферическая невропатия
Ламивудин	Специфические токсические реакции не выявлены
Тенофовир	Нефропатия, нарушение минерализации костей
Атазанавир	Желтуха, гипербилирубинемия, появление камней в почках
Индинавир	Нефролитиаз, тромбоцитопения, нарушения зрения, гипер-билирубинемия, нарушения липидного и углеводного обмена
Фосампренавир	Нарушения липидного и углеводного обмена, гепатотоксичность
Лопинавир	Диарея, нарушения липидного и углеводного обмена
Саквинавир	Головная боль, тошнота, диарея, гепатотоксичность, нарушения липидного и углеводного обмена
Невирапин	Сыпь, многоформная эритема, лихорадка, гепатотоксичность
Эфавиренц	Гепатотоксичность, сыпь, многоформная эритема, лихорадка, психические расстройства

Учитывая ряд побочных эффектов, которые развиваются при приеме антретровирусных препаратов, ниже приведены рекомендованные схемы лечения для беременных женщин.

Табл. 4

Краткое описание схем АРВТ, для взрослых включая беременных и кормящих грудью женщин

Предпочтительные схемы	Тенофовир + ламивудин (или эмтрицитабин) + эфавиренц
Альтернативные схемы	1. Зидовудин + ламивудин + эфавиренц (или невирапин) 2. Тенофовир + ламивудин (или эмтрицитабин) + невирапин
Особые обстоятельства*	Схемы, содержащие абакавир, ставудин** и усиленные ИП

Приложение:

* – особыми обстоятельствами могут быть ситуации, при которых предпочтительные или альтернативные схемы могут оказаться недоступными или неподходящими из-за значительных токсических проявлений, предполагаемых лекарственных взаимодействий;

** – использование ставудина в схеме лечения первого ряда следует прекратить. Его можно применять лишь при невозможности использования других АРВ-препаратов. Такое лечение следует проводить под тщательным контролем и в течение наиболее короткого времени.

При низкой вирусной нагрузке роды ведут как у не инфицированных пациентов, однако, не забывают о раннем назначении антибиотикопрофилактики [21]. Раннее назначение антибактериальных препаратов снижает частоту гнойно-септических осложнений у ВИЧ-инфицированных пациенток в послеродовом периоде [42]. Каждый дополнительный час безводного периода увеличивает риск передачи ВИЧ на 2%. При спонтанном отхождении околоплодных вод применяют антибиотики для профилактики восходящей инфекции, при необходимости назначают стероиды для повышения зрелости легких у плода [22].

Необходимое обследование ВИЧ-инфицированных в стационаре перед оперативным родоразрешением [6]:

- Определение уровня CD4-лимфоцитов.
- Определение количества вируса в крови матери – «вирусная нагрузка».
- Гемостазиограмма (определение активности свертывающей, противосвертывающей и фибринолитических систем).
- Тромбоэластограмма (ТЭГ) с определением коагуляционного индекса и комплексной оценкой сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.
- Биохимические показатели функции печени (общий белок, билирубин, АСТ, АЛТ, ЩФ, ЛДГ).
- УЗИ печени и воротной вены.
- Определение количества тромбоцитов.
- Определение количества эритроцитов с оценкой среднего объема эритроцитов.
- Электрокардиография (ЭКГ).

ПОЛОЖЕНИЕ 3

Основными элементами оптимального предоперационного ведения ВИЧ-инфицированных беременных являются [3]:

В отношении анемии:

- при уровне гемоглобина более 120 г/л, количестве эритроцитов более $3,8 \cdot 10^{12}/л$, уровне гематокрита более 36%, и среднем объеме эритроцитов менее 95 фемтолитров, уровне сывороточного железа более 9 мкмоль/л медикаментозную коррекцию анемии не проводят;

- при уровне гемоглобина менее 120 г/л, но более 95 г/л, количестве эритроцитов менее $3,8 \cdot 10^{12}/\text{л}$, но более $2,8 \cdot 10^{12}/\text{л}$, уровне гематокрита менее 36%, но более 30% и среднем объеме эритроцитов более 95 фемтолитров, но менее 115 фемтолитров, уровне сывороточного железа менее 9 мкмоль/л медикаментозную коррекцию анемии проводят препаратом железа для внутривенного введения (1А) [13];
- при уровне гемоглобина менее 95 г/л, количестве эритроцитов менее $2,8 \cdot 10^{12}/\text{л}$, уровне гематокрита менее 30%, и среднем объеме эритроцитов более 115 фемтолитров, уровне сывороточного железа менее 9 мкмоль/л медикаментозную коррекцию анемии проводят рекомбинантным эритропоэтином (2В) в дозировке 150 МЕ/кг и препаратом железа для внутривенного введения [13,20].

Исторически имеются множественные доказательства положительной связи анемии и уровня летальности у ВИЧ-инфицированных пациенток [14]. ВИЧ-инфицированным пациенткам трансфузия крови и компонентов крови проводится только по жизненным показаниям. Было убедительно доказано, что трансфузия крови ухудшает исход, тогда как введение эритропоэтинов его улучшает [15, 34].

В отношении тромбоцитопении:

- при уровне тромбоцитов более $150 \cdot 10^9/\text{л}$ медикаментозную коррекцию тромбоцитопении не проводят;
- при уровне тромбоцитов менее $150 \cdot 10^9/\text{л}$, но более $75 \cdot 10^9/\text{л}$ необходимо проведение пульс-терапии кортикостероидами (преднизолон – 5–7 мг/кг/сутки в течение 3 дней под прикрытием антацидных препаратов) (2В) [39];
- при уровне тромбоцитов менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$, снижении МА менее и появлении петехиально-геморрагической сыпи необходимо введение тромбоконцентрата в дозировке 1 ЕД/10 кг 1 доза/10 кг массы тела (одна доза содержит около 50 мл) или 2–3 лечебные дозы препарата(2В) [41].

В отношении параметров гемокоагуляции:

- при увеличении АЧТВ более 35 секунд, но менее 45 секунд, МНО более 1,0, но менее 1,5, необходимо введение транексамовой кислоты в профилактической дозировке 10 мг/кг непосредственно перед оперативным вмешательством (1А) [29,44];

- при увеличении АЧТВ более 45 секунд, МНО более 1,5, необходимо введение транексамовой кислоты в лечебной дозировке 15 мг/кг непосредственно перед оперативным вмешательством(1А) [29,44];

ПОЛОЖЕНИЕ 4

В результате течения самой ВИЧ-инфекции, оппортунистических инфекций и побочных эффектов антиретровирусной терапии анестезиолог может столкнуться со следующими проблемами:

- ❶ Повышенный риск артериальной гипотонии (при поражении сердца, нейропатии).
- ❷ Возможное существование и риск возникновения / нарастания неврологической симптоматики.
- ❸ Повышенный риск образования эпидуральной гематомы (при тромбоцитопении, гипокоагуляции).
- ❹ Повышенный риск послеоперационных гнойно-септических осложнений.
- ❺ Повышение риска тромбозмболических осложнений (при гиперкоагуляции).
- ❻ Изменение фармакокинетики и фармакодинамики препаратов для анестезии.

Следует подчеркнуть, что большинство перечисленных пунктов имеют лишь теоретическое обоснование и не подтверждены исследованиями с достаточным уровнем доказательности.

Выбор метода анестезии у ВИЧ-инфицированных беременных осуществляется по общим принципам [3]. Методом выбора является нейроаксиальная анестезия [9]. Собственно методики проведения анестезии, как нейроаксиальной, так и общей, также не отличаются от общепринятых в акушерстве (см. соответствующие рекомендации ФАР).

При выборе и проведении анестезии у ВИЧ-инфицированных пациенток необходимо учитывать следующее: ВИЧ-инфекция сама по себе не является противопоказанием к нейроаксиальной анестезии, так как нет прямых доказательств того, что при люмбальной пункции происходит инфицирование центральной нервной системы за счет попадания вируса из крови в СМЖ [12, 35].

Для ВИЧ-инфекции самой по себе характерно раннее вовлечение в процесс центральной нервной системы [30].

У ВИЧ-инфицированных беременных чаще развивается артериальная гипотония при выполнении нейроаксиальной анестезии вследствие автономной невропатии, обусловленной ВИЧ-инфекцией [27].

Также возможно поражение сердца, чаще в виде миокардита и ускорения развития атеросклероза, легочная гипертензия.

Всем пациенткам перед операцией должна быть выполнена рентгенография органов грудной клетки и ЭКГ, при наличии отклонений или соответствующих жалоб – расширенное предоперационное обследование и лечение совместно с кардиологом. Решение о методе анестезии в таких случаях должно приниматься индивидуально [10,40].

Сенсорная невропатия, манифестирующая болезненными дизестезиями, особенно в ногах, наблюдается у 10–30% больных СПИДом [12]. Возможно возникновение периферической невропатии и при приеме нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (зидовудин, диданозин, ставудин). Появление неврологической симптоматики вскоре после родоразрешения может представлять собой как естественный ход развития заболевания, так и осложнение анестезии. Наличие неврологического дефицита в зоне блокады должно рассматриваться как относительное противопоказание к нейроаксиальной анестезии, хотя и крайне маловероятно, что анестезия сама по себе приведет к усугублению поражения центральной или периферической нервной системы. В любом случае, предоперационный неврологический статус должен быть тщательно документирован [27].

Тромбоцитопения и гипокоагуляция на фоне поражения печени могут стать противопоказанием для нейроаксиальной анестезии в связи с риском формирования эпидуральной гематомы [5]. В то же время, течение ВИЧ-инфекции, как правило, сопровождается склонностью к гиперкоагуляции. Для выбора анестезии необходима детальная оценка системы гемостаза (тромбоэластограмма, а также, желательна, коагулограмма, исследование количества и агрегационных свойств тромбоцитов). Нарушение свертывания крови в сторону гипокоагуляции (АПТВ более чем в 1,5 раза, МНО более 1,5, фибриноген 1,0 г/л, гипокоагуляционные изменения на трмбоэластограмме) и выраженная тромбоцитопения является противопоказанием для выполнения регионарных методов анестезии. При тромбоцитопении от $70 \cdot 10^9/\text{л}$ до $100 \cdot 10^9/\text{л}$ и при отсутствии гипокоагуляции возможно применение только спи-

нальной анестезии (обязательно использование игл малого размера – 27-29 G) [4,11].

Хотя доказательства повышения риска развития эпидурального абсцесса после нейроаксиальной анестезии у ВИЧ-инфицированных пациенток отсутствуют [7], частота послеоперационных осложнений (раневая инфекция, пневмония и др.) повышен, в особенности, у больных с уровнем CD-4 Т-лимфоцитов менее 200 мм³ [31, 43]. Необходимо начало антибактериальной профилактики до операции. Длительность катетеризации эпидурального пространства должна быть ограничена 3 сутками. ВИЧ-инфекция не является абсолютным противопоказанием для пломбирования эпидурального пространства аутокровью при возникновении у роженицы постпункционной головной боли. Однако до принятия решения о пломбировании должны быть использованы все методы консервативной терапии. В редких случаях противопоказания к нейроаксиальной анестезии могут возникать при нейроинфекции с повышением внутричерепного давления и при выраженной дыхательной недостаточности на фоне нейропатии и/или поражения легких [5].

Нейроаксиальная анестезия обладает очевидными преимуществами, при наличии противопоказаний к ней проводится общая анестезия [2]. В этой ситуации особое значение приобретает лекарственное взаимодействие антиретровирусных препаратов и препаратов для анестезии [6,30]. Ингибиторы протеазы и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы взаимодействуют с бензодиазепинами, потенцируя их действие. Ингибиторы протеазы тормозят метаболизм кетамин, приводя к токсическим передозировкам при их совместном применении [5]. На фоне химиопрофилактики нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы часто развивается миопатия, проявляющаяся слабостью и атрофией проксимальных групп мышц, что связано со способностью зидовудина и ламивудина прочно связываться с митохондриальной ДНК [19]. Наличие невропатии и взаимодействие мышечных релаксантов с антиретровирусными препаратами может приводить к удлинению нервно-мышечного блока [14]. Описано возникновение ВИЧ-ассоциированного синдрома нервно-мышечной слабости с развитием явлений дыхательной недостаточности у пациенток, получавших комбинированную химиопрофилактику, в состав которой входил зидовудин и ламивудин. Это необходимо учитывать при проведении сочетанной многокомпонентной анестезии с ин-

тубацией трахеи и ИВЛ [32]. Очевидную опасность представляет собой применение сукцинилхолина при выраженной нейропатии и миопатии. Хотя эти состояния не рассматриваются как абсолютное противопоказание к применению препарата, целесообразно использование недеполяризующих миорелаксантов [28].

Табл. 5

**Влияние методов анестезии
на течение периоперационного периода у ВИЧ-инфицированных пациенток**

Нейроаксиальная анестезия	Общая анестезия
Стабилизация иммунологической функции	Иммуносупрессия
Не влияет на чувствительность к местным анестетикам	Увеличение чувствительности к опиоидам и бензодиазепинам
Снижение количества гнойно-септических осложнений	Повышен риск гнойно-септических осложнений

У ВИЧ-инфицированных пациентов чаще возникают экстрапиримидные расстройства при применении нейролептиков и ингибиторов холинэстеразы. При проведении общей анестезии у ВИЧ-инфицированных пациенток необходимо учитывать влияние ингибиторов протеазы на сердечно-сосудистую систему. Длительный прием препаратов этой группы приводит к росту общего периферического сосудистого сопротивления и повышению артериального давления, что имеет существенное значение при выборе препаратов для анестезии [1]. Галогенсодержащие анестетики ингибируют интерферон альфа/бета, что может подвергать опасности иммунную систему после анестезии [35]. Опиоиды могут активировать латентную ВИЧ-инфекцию в ЦНС [40]. Безопасность использования опиоидов в качестве адьювантов для нейроаксиальной анестезии у пациентов с ВИЧ-инфекцией до конца не изучено [24].

Даже среди ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых процесс протекает бессимптомно, в 40–60% случаев в СМЖ определяются положительные маркеры ВИЧ-инфекции, указывающие на раннее вовлечение в процесс ЦНС [30]. У данной категории больных может быть повышена чувствительность к барбитуратам, бензодиазепинам и пропофолу.

Заключение

Все ВИЧ-инфицированные беременные, принимающие антиретровирусные препараты относятся к группе высокого риска по кровопотере и требуют специальной подготовки к предстоящему оперативному родоразрешению. Наиболее предпочтительным видом обезболивания у ВИЧ-инфицированных беременных, получающих антиретровирусные препараты, является нейроаксиальная анестезия. Проведение предоперационной подготовки в сочетании с регионарными методами анестезии является обоснованным и способствует повышению безопасности оперативного вмешательства, а также повышению качества анестезии.

Литература

1. Абышев Р.А., Глухов Н.В., Рассохин В.В., Жукова Е.А. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в популяции ВИЧ-инфицированных пациентов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии – 2011. – №4, т.3. – с. 24-34
2. Бутров А.В., Шифман Е.М., Евдокимов Е.А. Безопасность проведения анестезии при операции кесарево сечение//Безопасность анестезии в анестезиологии-реаниматологии. Вторая научно-практическая конференция: Материалы конференции. Москва 29-30 июня 2004 М.:ГЕОС, 2004 – с. 8-9.
3. Кругова Л.В., Вартанов В.Я., Вартанова И.В., Шаховская И.Н., Хуторская Н.Н., Лаптева И.В. Особенности анестезии интенсивной терапии у ВИЧ-инфицированных беременных на фоне антиретровирусной терапии.// Анестезиология и реаниматология-2010.-№6. – с.32-36.
4. Куликов А.В., Шифман Е.М., Заболотских И.Б., Синьков С.В., Шулуток Е.М., Беломестнов С.Р. Клинические рекомендации по анестезии и интенсивной терапии в акушерстве у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения венозных тромбозмболических осложнений , Москва 2014, с.11-12.
5. Приказ МЗ РФ N 606 от 19.12.2003 «Об утверждении инструкции по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку и образца информированного согласия на проведение химиопрофилактики ВИЧ», Минздравсоцразвития РФ, Москва 2003, с.14.
6. Шифман Е.М., Варатнов В.Я., Хуторская Н.Н., Кругова Л.В. Осложнения антиретровирусной терапии и их коррекция в периоперационном периоде у ВИЧ-инфицированных беременных // Общая реаниматология-2011г. – т.VII-№3. – с .75-79.
7. Шифман Е.М., Ройтман Е.В., Кругова Л.В., Вартанов В.Я., Хуторская Н.Н. Гематологические изменения у ВИЧ-инфицированных беременных на фоне химиопрофилактики антиретровирусными препаратами//Акушерство и гинекология – 2012. №4/2. – с.39-45.
8. Шифман Е.М., Вартанов В.Я., Кругова Л.В. Нарушения гемостаза у ВИЧ-инфицированных беременных на фоне химиопрофилактики антиретровирусными препаратами и пути их коррекции.// Анестезиология и реаниматология. 2012. №6.- С.13-17.

9. Шифман Е.М., Филиппович Г.В. Спинномозговая анестезия в акушерстве // Руководство для врачей, Петрозаводск: ИнтелТек – 2005, 558 с.
10. Шифман Е.М., Вартанов В.Я., Кругова Л.В. ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия и абдоминальное родоразрешение: как анестезиологу выйти сухим из воды? // В кн.: III Всероссийского Конгресса «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии». Москва, 2010, с.54-55.
11. Шифман Е.М., Куликов А.В. Нейроаксиальные методы обезболивания родов Национальные клинические рекомендации При участии Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов.
12. American Academy of Neurology AIDS Task Force. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. *Neurology*. 1991;41:778-85
13. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361:2436.
14. Avidan M.S., Groves P., Blott M. et al. Low complication rate associated with cesarean section under spinal anesthesia for HIV-infected women or antiretroviral therapy. *Anesthesiology*. 2002; 97:320-324
15. Bae W.H. et al. Hematologic and hepatic toxicities associated with antenatal and postnatal exposure to maternal highly active antiretroviral therapy among infants // *AIDS*, 2008. 22(13): P. 1633-40.
16. Briand N., Jasseron C., Sibiude J., Azria E., Pollet J., Hammou Y., Warszawski J., Mandelbrot L. Cesarean section for HIV-infected women in the combination antiretroviral therapies era, 2000-2010. *AIDS*. 2014 Nov 13;28(17):2609-18. doi: 10.1097/QAD.0000000000000474.
17. CDC. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents// *MMWR*, 2009 <http://AID Sinfo.nih.gov>.
18. Center for Disease Control and Prevention. Rapid HIV Antibody Testing During Labor and delivery for Women of Unknown HIV Status// *A practical Guide and model protocol* – 2004, P:123-125.
19. Chesney M.A., Morin M., Sherr L. Adherence to HIV combination therapy. // *Soc. Sci. Med.* – 2000. – vol. 50. – p. 1599-1605.
20. Comín-Colet J, Ruiz S, Cladellas M, et al. A pilot evaluation of the long-term effect of combined therapy with intravenous iron sucrose and erythropoietin in elderly patients with advanced chronic heart failure and cardio-renal anemia syndrome: influence on neurohormonal activation and clinical outcomes. *J Card Fail* 2009; 15:727.
21. Cooper E.R., Charurat M., Mofenson L. et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1 infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission// *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 2002. 29(5):484-94.
22. Crane H.M., Van Rompaey S.E., Kitahata M.M. Antiretroviral medications associated with elevated blood pressure among patients receiving highly active antiretroviral therapy // *AIDS* 2006; 20(7):1019-26.
23. Denise J., Jamieson, M.D., Jennifer S. Read, M.D., Athena P., Kourtis, M.D., Tonji M., Durant P., Margaret A. , Lampe R.N, Kenneth L., Dominguez M.D. Cesarean delivery for HIV-infected women: recommendations and controversies *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2009;192:514–8.
24. Evron S., Glezerman M., Harow E. et al. Human immunodeficiency virus: anesthetic and obstetric considerations. *Anesth. Analg.* 2004; 98:503-511.

25. Gambling D.R., Douglas M.J., McKay R.S.F. *Obstetric Anesthesia and Uncommon Disorders*. Cambridge University Press. 2008. P.324-325.
26. Hignett R., Fernando R. Anesthesia for the pregnant HIV patient. *Anesthesiol Clin*. 2008 Mar; 26(1):127-43, vii. doi: 10.1016/j.anclin.2007.11.002.
27. Hughes S.C., Dailey P.A. Human immunodeficiency virus in the delivery suite. In: Huhges S.C., Levinson G., Rosen M.A. eds. *Schneider and Levinson's Anesthesia for Obstetrics*. 4th ed. Philadelphia, P.A.: Lippincott, Williams &Wilkins; 2002:583-595.
28. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355:2283-2296.
29. Ipema H. J. Use of topical tranexamic acid or ami-nocaproic acid to prevent bleeding after major surgical procedures / H. J. Ipema, M. G. Tanzi // *Ann Pharmacother*. – 2012 Jan. – Vol. 46, N 1. – P. 97–107.
30. Islam FM, Wu J, Jansson et al. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med*. 2012 Sep;13(8):453-68.
31. Kourtis A.P. , Ellington S., Pazol K., Flowers L., Haddad L., Jamieson D.J. Complications of cesarean deliveries among HIV-infected women in the United States. *Anesthesiol Clin*. 2008 Mar;26(1):127-43, vii. doi:10.1016/j.anclin.2007.11.002.
32. Kuczkowski K.M. Human immunodeficiency virus in parturient. *J. Clin. Anesth*. 2003; 15:224-233.
33. Leger J.M., Boucher P., Bolgert F. et al. The spectrum of polyneuropathies in patients infected with HIV. *J. Neurol. Neurosurg. Psych*. 1989; 52:1369-74; Marshall D.W., Breyer R.L., Butzin C.A., et al. CSF changes in a longitudinal study of 124 neurologically normal HIV-infected U.S. Air Force personnel. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. 1991; 4:771-81.
34. Mathew J., Maddali M.M., Fahr J. Prolonged muscle weakness following general anesthesia in a parturient on combined antiretroviral therapy - a case report // *Middle East J Anesthesiol*. 2007 Oct; P-19(3):673-8.
35. Markovic S.M., Knight P.R., Murashko D.M. Inhibition of interferon stimulation of natural killer cell activity in mice anesthetized with halothane or isoflurane. *Anesthesiology*. 1993;78:700-6.
36. Miro JM, Montejo M, Castells L, et al. Spanish OLT in HIV-Infected Patients Working Group investigators. Outcome of HCV/HIV-coinfected liver transplant recipients: a prospective and multicenter cohort study. *Am J Transplant*. 2012;12:1866-76.
37. Moodliar S., Moodley J., Esterhuizen T.M. Complications associated with caesarean delivery in a setting with high HIV prevalence rates. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 131 (2007) 138–145.
38. Mrus J.M., Goldie S.J., Weinstein M.C. Tsevat J. The cost effectiveness of elective Cesarean delivery for HIV-infected women with detectable HIV RNA during pregnancy // *AIDS*, 2008, P- 14(16)2543-2552.
39. Newland A.C., Treleven J.G., Minchinton R.M., Waters H. High-dose of glucocorticoids in adults with thrombocytopenia. *Lancet* 2013;
40. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology*. 2006; 105:198-208.

41. Provan D., Stasi R., Newland A.C. et al. International consensus report on the investigation and management of thrombocytopenia. *Blood* 2010;14:115:2:168-186.
42. Pregnancy and HIV Infection: a European Consensus on Management// *AIDS*, 2002 P- 6(4):112-114.
43. Squinto S.P., Mondal D., Block A.L., Prakash O. Morphine-induced transactivation of HIV-1 LTR in human neuroblastoma cells. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 1990;6:11638.
44. Sukeik M. [et al.]Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement // *J. Bone Joint Surg Br.* – 2011 Jan. – Vol. 93, №1. – p. 39–46.
45. Sullivan P. Associations of anemia, treatments for anemia, and survival in patients with human immunodeficiency virus infection. *J. Infect. Dis.* 2002; 185:138-142.
46. Taylor L.K., Roberts C.L., Olive E.C., Henderson-Smart D.J. Risk of complications in a second pregnancy following caesarean section in the first pregnancy: a population-based study. *Med J Aust* 2005;183:515–9.
47. Walodyb D.J. Human immunodeficiency virus. In: Chestnut D.H., Polley L.S, Tsen L.S., Wong C.A. eds. *Chestnut's Obstetric Anesthesia: Principles and Practice*. 4th ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2009:961-974.
48. Watts D.H., Balasubramanian R., Maupin R.T. et al. Maternal toxicity and pregnancy complications in human immunodeficiency virus-infected women receiving antiretroviral therapy: PACTG 316 // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; P-190: 50616.