

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

СТАРЕЦЬ ОЛЕНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616-053.2:616.98:578.828ВІЛ

**ПЕРЕБІГ, ФАКТОРИ ПРОГРЕСУВАННЯ ТА ЛІКУВАННЯ ВІЛ-
ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ**

14.01.10 – педіатрія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Одеса – 2008

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Одеському державному медичному університеті МОЗ України, м. Одеса

Науковий консультант: член-кореспондент АМН України, доктор медичних наук, професор **Аряєв Микола Леонідович**, Одеський державний медичний університет, завідувач кафедри госпітальної педіатрії та неонатології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Бабій Ігор Леонідович**
Одеський державний медичний університет, м. Одеса, завідувач кафедри пропедевтики дитячих хвороб

доктор медичних наук, професор **Чернишова Людмила Іванівна**, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб і імунології

доктор медичних наук, професор **Юліш Євген Ісакович**, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького МОЗ України, м. Донецьк, завідувач кафедри пропедевтичної педіатрії

Захист дисертації відбудеться «__» _____ 2008 р. о __ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.02 при Одеському державному медичному університеті МОЗ України за адресою: 65082, м. Одеса, Валіховський пров., 2

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Одеського державного медичного університету МОЗ України за адресою: 65082, м. Одеса, Валіховський пров., 3

Автореферат розісланий «__» _____ 2008 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук, доцент

Т. В. Стоєва

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Захист материнства і дитинства в Україні є однією з найактуальніших проблем сьогодення. Загострення соціальних та економічних проблем, ескалація техногенних ризиків, стрімке поширення епідемії ВІЛ-інфекції на межі ХХ і ХХІ ст. суттєво впливають на стан репродуктивного здоров'я жінок, захворюваність і смертність дітей, потребують від держави та суспільства пильного ставлення. Згідно зі стратегією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) «Здоров'я-21: Основи політики досягнення здоров'я в Європейському регіоні ВООЗ», поліпшення якості медичної допомоги жінкам і дітям має бути пріоритетним напрямком реформування медичної галузі.

За даними ВООЗ і ЮНЕЙДС, загальна розрахункова кількість людей, які живуть з ВІЛ, у 2007 р. сягала 33,2 (30,6–36,1) млн, із яких жінок приблизно 15,4 (13,9–16,6) млн, дітей молодше 15 років – 2,5 (2,2–2,6) млн. За даними Українського центру з профілактики і боротьби зі СНІДом, на початок 2007 р. загальна кількість ВІЛ-інфікованих становила 103 271, за роки епідемії від СНІДу в Україні померли більше 12 тис. хворих. Однією із тенденцій розвитку епідемії ВІЛ-інфекції в Україні є її перехід з груп ризикованої поведінки у загальну популяцію. Частота передачі захворювання гетеросексуальним шляхом збільшилася з 14 % у період з 1999 до 2003 р. до більш ніж 35 % нових випадків у 2007 р., загальна кількість жінок серед ВІЛ-інфікованих перевищила 41 %, більшість з яких перебувають в активному репродуктивному віці. Поширеність ВІЛ серед вагітних жінок в Україні є однією з найвищих в Європі і становить 0,31 % (МОЗ України, 2007; D. DeBell, 2005). Перинатальна трансмісія ВІЛ – основний шлях інфікування дітей в Україні. З 1987 р. від ВІЛ-інфікованих жінок народилися більш ніж 17 тис. дітей. Запровадження профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини дозволило знизити її рівень до 8–10 % (С. П. Посохова, 2006). Але щорічне зростання кількості дітей з підтвердженим діагнозом ВІЛ-інфекції пов'язане, в першу чергу, із поширенням епідемії у популяції та збільшенням кількості ВІЛ-інфікованих вагітних (В. М. Запорожан, М. Л. Аряєв, 2003).

Високоактивна антиретровірусна терапія (ВААРТ) є єдиним можливим способом продовження життя і поліпшення його якості для хворих на ВІЛ-інфекцію. У вересні 2003 р. ВООЗ та інші структури ООН заявили, що відсутність антиретровірусних (АРВ) препаратів є надзвичайною ситуацією для охорони здоров'я в усьому світі. Існуючі в Україні рекомендації щодо лікування ВІЛ-інфекції у дітей не передбачають диференційованого підходу до призначення ВААРТ дітям з урахуванням варіанта клінічного перебігу захворювання у дитини, що може стати причиною неефективності лікування та/або розвитку тяжких побічних ефектів.

Природний перебіг ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатальним шляхом, суттєво відрізняється від перебігу захворювання у дорослих більш швидкими темпами прогресування, відсутністю латентної стадії. Дані літератури про природний перебіг захворювання у дітей, інфікованих перинатальним шляхом, обмежені у зв'язку з недостатньою кількістю хворих за межами Африканського континенту та з існуючою у США і країнах Західної Європи практикою призначення антиретровірусної терапії (АРТ) дітям безпосередньо після встановлення діагнозу (J. G. Bartlett, 2003). Втім, до останнього часу не визначено прогностичного значення факторів ризику швидкого прогресування захворювання.

Викладене вище зумовило актуальність проведення дослідження природного перебігу ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатально, вивчення факторів, що на нього впливають. Визначення клінічних й імунологічних критеріїв оцінки темпів прогресування ВІЛ-інфекції у дітей, біоетичних показань для організації соціального супроводу стало основою для розробки диференційованого підходу до проведення ВААРТ і медичного спостереження хворих.

Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами. Обрана тема дослідження відповідає основним напрямкам державних програм: «Національній програмі забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, допомоги та лікування ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД на 2004–2008 роки» (Постанова Кабінету Міністрів від 4 березня 2004 р. № 264); Міжгалузевій програмі «Профілактика передачі ВІЛ-інфекції від матері до дитини та забезпечення медико-соціальною допомогою ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД дітей» на 2006–2008 роки (наказ від 30.11.2006 р. № 786/796/4074/299/231, Міністерство охорони здоров'я; Міністерство освіти і науки; Міністерство у справах сім'ї, молоді та спорту; Державний комітет телебачення і радіомовлення; Державний департамент з питань виконання покарань); галузевій програмі «Профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини на 2001–2003 роки» (Наказ МОЗ України від 07.12.2001 р. № 488).

Дисертаційна робота є фрагментом замовної й ініціативної тем ОДМУ «Удосконалення системи профілактики, діагностики, лікування ВІЛ-інфекції та СНІДу у дітей в Україні» (№ держреєстрації 0106U010830) і «Ведення дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, і з ВІЛ-інфекцією» (№ держреєстрації 0103U005841).

Мета дослідження. Оптимізація підходів до медичного спостереження та лікування дітей, інфікованих ВІЛ шляхом трансмісії від матері до дитини, з різними темпами прогресування захворювання на підставі вивчення факторів, що впливають на природний перебіг ВІЛ-інфекції, прогнозування темпів прогресування, змін перебігу при проведенні ВААРТ та первинної профілактики опортуністичних захворювань.

Задачі дослідження:

1. Вивчити природний перебіг і клінічні прояви ВІЛ-інфекції, його зміни при проведенні ВААРТ у дітей, інфікованих шляхом трансмісії ВІЛ від матері до дитини.

2. Оцінити діагностичну чутливість і специфічність клінічних проявів ВІЛ-інфекції та змін загальноклінічних лабораторних показників у дітей з різними варіантами клінічного перебігу захворювання.

3. Дослідити особливості фізичного та нервово-психічного розвитку дітей, інфікованих ВІЛ перинатально, залежно від темпу прогресування захворювання.

4. Визначити особливості перебігу ВІЛ-інфекції та причини смерті дітей з доведеним антенатальним інфікуванням.

5. Дослідити стан клітинної та гуморальної ланок імунітету у дітей з урахуванням швидкості прогресування ВІЛ-інфекції.

6. Оцінити динаміку показників вірусного навантаження у дітей малюкового віку, інфікованих ВІЛ перинатально, з різними темпами прогресування захворювання.

7. Визначити прогностичні фактори ризику швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатально.

8. Вивчити фактори, пов'язані з раннім розвитком синдрому виснаження і ВІЛ-енцефалопатії у хворих зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції.

9. Вивчити роль біоетичних проблем, що виникають під час медичного спостереження дітей з ВІЛ-інфекцією, як факторів пов'язаних з швидкістю прогресування захворювання та імовірністю неефективності лікування.

10. Обґрунтувати комплексний підхід до прогнозування темпів прогресування ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатально, диференційований підхід до профілактики опортуністичних інфекцій, призначення ВААРТ, проведення медичного спостереження з урахуванням швидкості прогресування захворювання.

Об'єкт дослідження: перебіг ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих шляхом перинатальної трансмісії.

Предмет дослідження: фактори, що впливають на швидкість прогресування захворювання у дітей, інфікованих перинатальним шляхом; особливості стану імунної системи в залежності від темпу прогресування захворювання; ефективність та безпека профілактичних та лікувальних втручань; біоетичні проблеми.

Методи дослідження: загальноклінічні, бактеріологічні, вірусологічні, імуноферментні, молекулярно-генетичні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше на основі проведеного когортного дослідження встановлена діагностична значущість клінічних проявів захворювання та результатів лабораторних досліджень для оцінки

природного перебігу ВІЛ-інфекції. Доведена наявність особливостей стану клітинної та гуморальної ланок імунітету, а також динаміки вірусного навантаження у дітей, інфікованих перинатальним шляхом, залежно від темпу прогресування захворювання, що дозволило висвітлити невідомі особливості імунопатогенезу ВІЛ-інфекції. Визначені й проаналізовані фактори, пов'язані зі швидкістю прогресування ВІЛ-інфекції у дітей, раннім розвитком синдрому виснаження і ВІЛ-енцефалопатії. З позиції клінічної епідеміології встановлена інформативність факторів, що впливають на швидкість прогресування ВІЛ-інфекції. Були визначені групи біологічних, соціальних і материнських факторів. Найбільш статистично значущим є соціальний фактор, який впливає на ризик швидкого прогресування ВІЛ-інфекції як анте-, так і постнатально.

Вперше соціальний фактор було вивчено у контексті біоетичних проблем, які виникають при проведенні ВААРТ і медичного спостереження дітей з ВІЛ-інфекцією, інфікованих перинатальним шляхом. Визначена важливість проведення соціального супроводу родин для оптимізації ведення дітей, формування прихильності до ВААРТ.

Доведена клінічна ефективність триметоприм/сульфаметаксазолу (TMP/SMX) у ВІЛ-інфікованих хворих із різними варіантами клінічного перебігу захворювання для запобігання не тільки пневмоцистній пневмонії, але й бактеріальним ускладненням гострих респіраторних захворювань (ГРЗ), оцінена його безпечність; показана ефективність диференційованого підходу до призначення схем ВААРТ у хворих із різними темпами прогресування ВІЛ-інфекції. Обґрунтовано диференційований підхід до медичного спостереження ВІЛ-інфікованих дітей з урахуванням темпу прогресування захворювання та соціальних потреб.

Наукова новизна отриманих даних підтверджена деклараційними патентами. Розроблено спосіб виявлення ВІЛ-інфекції у дитини раннього віку (Деклараційний патент України № 19257 А61В/5/145, 2006). Дані щодо особливостей клінічних і лабораторних проявів ВІЛ-інфекції у дітей раннього віку, їх статистична значущість були використані у розробленому способі. Розроблено і вперше впроваджено спосіб діагностики швидкого прогресування захворювання у дитини першого року життя (Деклараційний патент України № 19258 А61В/10/00, 2006).

Практичне значення одержаних результатів. Ґрунтуючись на даних, отриманих протягом клінічного спостереження дітей, хворих на ВІЛ-інфекцію, розроблено карту обліку і ведення дитини з ВІЛ-інфекцією. Встановлена прогностична значущість соціального, біологічного та материнського факторів для швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатально. На основі вивчення природного перебігу ВІЛ-інфекції у дітей та ефективності й безпечності профілактичного призначення TMP/SMX і схем ВААРТ, рекомендованих для використання в країнах з обмеженими ресурсами, запропоновано диференційований підхід до вибору схеми ВААРТ. Розроблені

рекомендації щодо лікувального харчування ВІЛ-інфікованих дітей, що сприяло зниженню кількості пацієнтів з тяжкою затримкою фізичного розвитку в малюковому віці. Запропоновані підходи до медичного спостереження, профілактики опортуністичних інфекцій, харчування, призначення ВААРТ і соціального супроводу, які утворюють комплексну систему ведення дітей, інфікованих ВІЛ перинатальним шляхом.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження використовувалися при розробці:

– міжгалузевої програми «Профілактика передачі ВІЛ-інфекції від матері до дитини та забезпечення медико-соціальною допомогою ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД дітей на 2006–2008 роки» (Наказ від 30.11.2006 р. № 786/796/4074/299/231; МОЗ України; МОН України; Міністерство у справах сім'ї, молоді та спорту України; Державний комітет інформаційної політики, телебачення і радіомовлення України; Державний департамент з питань виконання покарань);

– галузевого наказу «Про впровадження моніторингу вертикальної трансмісії ВІЛ від матері до дитини» (Наказ МОЗ України від 29.12.2003 р. № 619);

– міжгалузевого наказу «Про заходи щодо організації профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, медичну допомогу і соціальний супровід ВІЛ-інфікованих дітей та їх сімей» (Наказ від 23.11.2007 р. № 740/1030/4154/312/614а, МОЗ; України, МОН України; Міністерство у справах сім'ї, молоді та спорту України; Державний департамент з питань виконання покарань).

Результати дослідження використовувалися при розробці методичних рекомендацій та клінічних протоколів, затверджених наказами МОЗ України:

– «Організація медичної допомоги та догляду за ВІЛ-інфікованими у дошкільних і загальноосвітніх навчальних закладах» (Наказ МОЗ України від 29.11.2002 р. № 448);

– «Клінічний протокол АРВ-терапії ВІЛ-інфекції у дітей» (Наказ МОЗ України від 12.12.2003 р. № 580);

– «Система діагностики ВІЛ-інфекції у немовлят» (Наказ МОЗ України від 21.06.2005 р. № 301);

– «Клінічний протокол з АРВ-лікування та здійснення медичного спостереження за дітьми, хворими на ВІЛ-інфекцію» (Наказ МОЗ України від 13.04.2007 р. № 182).

Результати дослідження використовувалися при розробці навчальних модулів, створених на замовлення МОЗ України та впроваджених у лікувально-профілактичних закладах України:

– Попередження трансмісії ВІЛ від матері до дитини : навч. посібник для акушерів-гінекологів, неонатологів, педіатрів, інфекціоністів, сімейних лікарів,

організаторів охорони здоров'я, лікарів-інтернів і студентів / Запорожан В. М., Аряєв М. Л., Котова Н. В. та ін. – К. : Акві-К, 2003. – 184 с.;

– Догляд і підтримка дітей з ВІЛ-інфекцією : навч. посібник для персоналу дитячих установ, батьків, опікунів, соціальних працівників та інших осіб, що доглядають за дітьми з ВІЛ-інфекцією / Аряєв М. Л., Котова Н. В., Старець О. О. та ін. – К. : Кобза, 2003. – 168 с.;

– Аряєв М. Л. Формування прихильності до антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дітей : навч. посібник для викладачів / М. Л. Аряєв, Н. В. Котова, О. О. Старець. – К. : Март, 2006. – 232 с.;

– Аряєв М. Л. Формування прихильності до антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дітей : навч. посібник для слухачів / М. Л. Аряєв, Н. В. Котова, О. О. Старець. – К. : Март, 2006. – 144 с.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно розроблені програма і методологічний підхід до проведення дослідження природного перебігу ВІЛ-інфекції та його змін при проведенні ВААРТ у дітей, інфікованих шляхом трансмісії від матері до дитини. Здобувачем особисто виконано клінічне обстеження хворих на ВІЛ-інфекцію і дітей контрольної групи, призначення первинної профілактики пневмоцистної пневмонії, ВААРТ і лікувального харчування. Загальноклінічні, імунологічні, вірусологічні та бактеріологічні дослідження проводилися у лабораторіях Одеського обласного центру з профілактики і боротьби зі СНІДом, Одеської обласної дитячої клінічної лікарні, Одеської обласної СЕС, Українського центру СНІДу. Статистична обробка, аналіз і узагальнення результатів дослідження, висновки та практичні рекомендації, підготовка до публікації наукових праць і оформлення дисертаційної роботи здійснені автором самостійно.

Апробація результатів. Основні положення проведених досліджень заслухані й обговорені на науково-практичних конференціях: «Перинатальні інфекції – сучасний погляд» (Київ, 1999), «Нейроінфекції, інші розповсюджені інфекційні хвороби» (Харків, 2001), «Актуальні питання інфекційних захворювань у дітей» (Одеса, 2001), «ВІЛ-інфекція та СНІД в Україні» (Київ, 2001), «Питання імунології в педіатрії» (Київ, 2002); на II з'їзді педіатрів України (Київ, 2004), I з'їзді неонатологів (Одеса, 2007), на міжнародних конференціях: Іспанія (Барселона, 2002), Малайзія (Куала Лумпур, 2004), Росія (Москва, 2006), Греція (Афіни, 2007).

Публікації. Результати дисертації опубліковані в 51 науковій праці, у тому числі в 1 монографії (у співавторстві), 21 статті в наукових фахових журналах, 7 навчальних посібниках. За матеріалами проведених автором досліджень одержані 2 деклараційних патенти України.

Обсяг і структура дисертації. Текст дисертації викладений на 342 сторінках машинописного тексту, ілюстрований 56 таблицями і 44 рисунками. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення

результатів дослідження, висновків та практичних рекомендацій. Список використаних джерел налічує 464 роботи вітчизняних і зарубіжних авторів.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Проведено спостереження та обстеження 332 дітей: у досліджувану когорту включено 207 дітей з підтвердженим діагнозом ВІЛ-інфекції, інфікованих перинатальним шляхом, які знаходилися під спостереженням в Одеському та Миколаївському обласних Центрах з профілактики та боротьби зі СНІДом протягом 1996–2004 рр; до контрольної групи (КГ) увійшли 125 дітей віком від 12 до 15 міс, народжених не інфікованими ВІЛ жінками. Залежно від перебігу захворювання діти з ВІЛ-інфекцією у досліджуваній когорті розподілені на дві групи – групу 1 (хворі зі швидким темпом прогресування захворювання) і групу 2 (хворі з повільним і відносно повільним темпом прогресування захворювання). Анамнестичні та загальноклінічні дані, показники нервово-психічного розвитку аналізувалися у досліджуваній когорті і у КГ за методом випадок-контроль. Специфічні імунологічні та вірусологічні дослідження проводилися у групах порівняння.

Оцінку ефективності та безпечності специфічної профілактики опортуністичних інфекцій за допомогою TMP/SMX ретроспективно оцінювали у хворих досліджуваної когорти. Групу А утворили 75 хворих, які з 4–6-тижневого до 12-місячного віку приймали з профілактичною метою TMP/SMX у добовій дозі 5/25 мг/кг тричі на тиждень. До групи Б були включені 132 дитини, яким профілактичне лікування не проводилося, призначення лікаря не виконувалися або прийом препарату було припинено у зв'язку з розвитком побічних ефектів. Залежно від темпів прогресування ВІЛ-інфекції при визначенні ефективності та безпечності профілактичного прийому TMP/SMX ВІЛ-інфіковані діти належали до підгруп 1А, 1Б (хворі з швидким прогресуванням захворювання), 2А, 2Б (хворі з повільним та відносно повільним прогресуванням захворювання).

Порівняння імунологічної та клінічної ефективності схем ВААРТ, які під час виконання дисертаційного дослідження були призначені 32 хворим у досліджуваній когорті, проводилося у групах І і ІІ. Група І включала 12 хворих, які отримували стартову схему ВААРТ з використанням двох препаратів з групи нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ) та одного з групи нунуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ) У групі ІІ (20 хворих) як стартова була призначена схема ВААРТ з використанням двох препаратів з групи НІЗТ та одного з групи інгібіторів протеази (ІІІ). Препарати призначалися згідно з клінічними й імунологічними показаннями відповідно до чинного клінічного протоколу (у вікових дозах, розрахованих на 1 кг маси тіла або 1 м² площі поверхні тіла).

Статистична обробка результатів проводилася методами параметричної та непараметричної статистики на персональному комп'ютері PC Pentium 4 CPU 2,4 GHz, 512 MB of RAM за допомогою пакета програм STATISTICA 5.0. Прогностична цінність проявів ВІЛ-інфекції та змін загальноклінічних показників для оцінки ризику швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатальним шляхом, і ефективність профілактичного призначення TMP/SMX визначалися за принципами доказової медицини (О.Ю.Реброва, 2002; В.В.Власов, 2007).

Результати дослідження та їх обговорення. Більшість хворих на ВІЛ-інфекцію у досліджуваній когорті – це дівчатка (53,62 %; 95 % ДІ 47,21–60,79 %), що збігається з даними літератури про більшу сприйнятливість дівчаток до ВІЛ при трансмісії вірусу від матері до дитини (С. П. Посохова, 2006). Вік хворих на ВІЛ-інфекцію дітей на початку дослідження коливався від 3 міс до 9 років. Також була встановлена перевага мешканців міст серед батьків ВІЛ-інфікованих дітей (62,8 %; 95 % ДІ 56,42–69,58 %), що відбиває статистичні закономірності розвитку епідемії ВІЛ-інфекції в Україні (В. А. Стешенко, 2000). Слід зазначити, що соціальні особливості хворих у досліджуваній когорті були пов'язані з тим, що 11,6 % (95 % ДІ 7,57–16,43 %) дітей знаходилися на піклуванні держави.

При аналізі гестаційного та фізичного розвитку частота їх порушень у дітей в досліджуваній когорті була значно вищою, ніж у КГ. Так, частота народження дітей недоношеними у гестаційному терміні 30–36 тиж у досліджуваній когорті у 4 рази вища, ніж у дітей КГ (19,3 %; 95 % ДІ 13,66–24,34 %). Більш ніж у 4 рази вищою у досліджуваній когорті була частота народження дітей з низькою масою тіла відповідно до гестаційного віку (35,8 %; 95 % ДІ 29,46–42,54 %). Отримані нами результати збігаються з даними літератури, які свідчать, що у ВІЛ-інфікованих жінок спостерігається вища частота передчасних пологів і народження дітей зі ЗВУР (С. П. Посохова, 2006). Встановлено, що у досліджуваній когорті у більшості хворих, які народилися передчасно (80,0 %), недоношеність поєднувалася зі ЗВУР.

Незважаючи на те, що більшість матерів дітей із ВІЛ-інфекцією визнали вживання ін'єкційних наркотиків (40,90 %; 95 % ДІ 34,30–47,70 %), під час вагітності активними споживачами ін'єкційних наркотиків (СІН) були 32,8 % (95 % ДІ 26,59–39,41 %) жінок, основним шляхом інфікування у досліджуваній когорті був статевий – у 59,9 % (95 % ДІ 53,33–66,67 %) матерів. Вірогідно частіше, ніж матері дітей КГ, ВІЛ-інфіковані жінки визнавали факт паління під час вагітності (51,7 і 15,2 %; $p < 0,0001$). Про низький соціальний статус 53,6 % сімей дітей з ВІЛ-інфекцією свідчили низький рівень доходів, відсутність постійного місця роботи та постійного місця проживання батьків, низький рівень освіти матерів. Вважається, що соціально-економічні характеристики сімей ВІЛ-інфікованих дітей пов'язані як з особливостями епідемії ВІЛ-інфекції

в Україні, так і з загальною складною демографічною ситуацією (В. А. Стещенко, 2000; Н. Я. Жилка, 2001).

Соціальні особливості ВІЛ-інфікованих жінок, виявлені протягом дисертаційного дослідження, значно вплинули на якість антенатального спостереження, час виявлення ВІЛ-інфекції. Більшість ВІЛ-інфікованих жінок дізналися про свій інфекційний статус під час вагітності (69,1 %; 95 % ДІ 63,76–76,24 %), переважно у її третьому триместрі. У чималій кількості жінок (27,5 %; 95 % ДІ 21,88–34,12 %) ВІЛ-інфекція була виявлена під час пологів. Серед матерів ВІЛ-інфікованих дітей у досліджуваній когорті більшість (59,90 %; 95 % ДІ 53,20–66,43 %) не отримувала медикаментозної профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини під час вагітності. Профілактичне лікування методом однократного призначення невірапіну (NVP) ВІЛ-інфікованій жінці під час пологів і новонародженому або лише новонародженому двократно отримали 24,64 % (95 % ДІ 19,10–30,90 %) хворих. Хоча 32 жінки (15,46 %; 95 % ДІ 10,14–19,86 %) під час вагітності для профілактики перинатальної трансмісії ВІЛ отримали зидовудин (ZDV), у більшості жінок (84,38 %; 95 % ДІ 71,30–96,70 %) тривалість профілактичного курсу цього препарату становила менш ніж 4 тиж, середня тривалість профілактичного курсу лікування – 19 (95 % ДІ 15–23) днів. Прихильність матерів до профілактичного лікування під час вагітності у ході дисертаційного дослідження не вивчалася. Таким чином, у досліджуваній когорті більшості матерів під час вагітності профілактичне лікування не проводилося або здійснювалося не в повному обсязі, що значно знизило його ефективність.

Більшість хворих дітей у досліджуваній когорті були народжені через природні пологові шляхи або за допомогою кесаревого розтину за акушерськими показаннями. Елективний кесарів розтин як метод профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини був застосований лише у 5,8 % (95 % ДІ 2,76–9,24 %) випадків. Основною причиною щодо використання даного методу профілактики перинатальної трансмісії ВІЛ було те, що приблизно половина (48,31 %; 95 % ДІ 41,19–54,81 %) матерів дітей у досліджуваній когорті не знаходилися під спостереженням у жіночій консультації або у зв'язку зі станом здоров'я матері ризик оперативного втручання перевищував ризик трансмісії ВІЛ дитині. У більшості дітей (93,75 %; 95 % ДІ 90,76–97,24 %) для профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини використовувалося штучне вигодовування.

Характерно, що перебіг вагітності у матерів дітей досліджуваної когорти ускладнювався супровідними захворюваннями, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ), і бактеріальним вагінозом, хронічною плацентарною недостатністю, туберкульозом, анемією, частота яких була значно вищою, ніж у матерів дітей КГ. У 14,01 % (95 % ДІ 9,27–18,73 %) випадків вагітність настала на фоні розвинутих стадій (III та IV) ВІЛ-інфекції з тяжким ступенем імуносупресії та за наявності значної кількості проявів основного захворювання

й опортуністичних інфекцій. Протягом дослідження частка вагітних жінок із клінічними проявами ВІЛ-інфекції збільшилася до 14,01 %, що відбиває тенденції розвитку епідемії ВІЛ-інфекції в Україні (В. А. Стешенко, 2001; D. DeBell, 2005). Роботами численних авторів доведено, що зазначені обтяжливі фактори перебігу вагітності у матерів ВІЛ-інфікованих дітей із високим ступенем імовірності сприяли трансмісії ВІЛ від матері до дитини (А. Р. Kourtis, et al., 2001; L. M. Mofenson et al., 1999; С. П. Посохова, 2006), а також мали самостійний негативний вплив на стан здоров'я новонароджених. Так, в основній групі ВІЛ-інфікованих дітей при анамнестичному вивченні періоду новонародженості удвічі частіше, ніж у КГ, спостерігалися перинатальні ураження ЦНС (ВШ 2,91; 95 % ДІ 1,63–5,18). Вірогідної різниці між частотою асфіксії, вроджених вад розвитку і синдрому респіраторного розладу виявлено не було.

Перебіг ВІЛ-інфекції оцінювався ретроспективно (при встановленні інфекційного статусу за допомогою ІФА) і проспективно (при встановленні інфекційного статусу методом виявлення ДНК ВІЛ за допомогою ПЛР). Згідно з класифікацією ВООЗ (2006 р.), III та IV стадії ВІЛ-інфекції були визначені як розвинуті. Прогресування ВІЛ-інфекції на першому році життя у розвинуті стадії та/або розвиток у малюковому віці тяжкого ступеня імуносупресії було визначено як швидке прогресування захворювання. У досліджуваній когорті швидке прогресування захворювання спостерігалось у 30,43 % (95 % ДІ 23,76–36,24 %) дітей. Кількість хворих зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції у досліджуваній когорті не в повній мірі характеризує перебіг ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатальним шляхом, в Україні. Критерієм включення дітей у досліджувану когорту було лабораторне підтвердження діагнозу ВІЛ-інфекції. Тому народжені ВІЛ-інфікованими жінками діти, які померли на першому році життя без уточненого ВІЛ-статусу, навіть за умови встановлення діагнозу СНІДу за даними автопсії, не були включені в досліджувану когорту. За даними літератури, у 15–25 % дітей, інфікованих шляхом трансмісії ВІЛ від матері до дитини, захворювання швидко прогресує (D. S. Jones et al., 2002). Отримані нами дані свідчать, що у досліджуваній когорті швидке прогресування ВІЛ-інфекції спостерігалось частіше.

Дітей, у яких на першому році життя виникли клінічні прояви розвинутих стадій ВІЛ-інфекції та/або тяжка імуносупресія або які померли на першому році життя внаслідок ВІЛ-інфекції, було визначено як групу зі швидким темпом прогресування захворювання (1-ша група). Хворі, у яких темп прогресування захворювання був повільнішим, були зараховані до 2-ї групи. У частини дітей з 2-ї групи прогресування захворювання у розвинуті клінічні та імунологічні стадії захворювання спостерігалось у віці від 1 до 3 років. Перебіг захворювання у них було оцінено як відносно повільний. У хворих із повільним темпом прогресування ВІЛ-інфекції захворювання прогресувало у розвинуті клінічні та імунологічні стадії у віці від 3 до 5 років і пізніше. Відносно

повільне прогресування захворювання спостерігалось у 42,51 % (95 % ДІ 36,26–49,74 %) хворих досліджуваної когорти. У більшості дітей 2-ї групи, інфікованих ВІЛ перинатальним шляхом (71,50 %; 95 % ДІ 65,88–78,12 %), захворювання прогресувало у розвинуті стадії до 5-річного віку і лише у 7,97 % (95 % ДІ 4,30–11,70 %) хворих у віці 5 років не виявлено імуносупресії, а клінічні прояви ВІЛ-інфекції відповідали I і II клінічним стадіям захворювання (ВООЗ, 2006 р.), що дозволило охарактеризувати перебіг ВІЛ-інфекції у них як тривало прогресуючий.

Серед клінічних проявів ВІЛ-інфекції у хворих 1-ї групи протягом першого року життя у більшості дітей були наявні тяжка затримка фізичного розвитку (88,89 %; 95 % ДІ 81,27–96,73 %) або синдром виснаження (51,61 %; 95 % ДІ 38,66–63,34 %), затримка нервово-психічного розвитку (73,02 %; 95 % ДІ 62,04–83,96 %). Рідше як у СНІД-індикаторні стани у хворих зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції виявлялися туберкульоз (12,70 %; 95 % ДІ 4,70–21,30 %), сепсис (7,93 %; 95 % ДІ 1,30–14,70 %), пневмоцистна пневмонія (7,93 %; 95 % ДІ 1,30–14,70 %), персистуючий кандидоз (39,68 %; 95 % ДІ 27,90–52,10 %). Отримані нами дані щодо високої частоти порушень фізичного і нервово-психічного розвитку у дітей, інфікованих ВІЛ перинатальним шляхом, при швидкому природному перебігу захворювання аналогічні літературним (Т. L. Miller, 2000). Як відомо, за відсутності специфічної профілактики пневмоцистної пневмонії у хворих зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції ризик її розвитку становить 7–20 % (С. С. Vii al., 2006; R. Zachariah et al., 2007). Наші дані щодо частоти пневмоцистної пневмонії у хворих 1-ї групи ймовірно свідчать про відсутність профілактичного призначення TMP/SMX і суттєві порушення його прийому, оскільки частота виявлення цього захворювання у досліджуваній когорті близька до ризику її розвитку за умови відсутності профілактичного лікування. На першому році життя у хворих 2-ї групи не спостерігалось станів, які характерні для розвинутих стадій ВІЛ-інфекції. Серед клінічних проявів захворювання були наявні персистуюча генералізована лімфаденопатія, гепатомегалія, помірна затримка фізичного розвитку, часті ГРЗ. Подальше прогресування у віці старше 1 року у хворих 1-ї та 2-ї груп мало суттєві відмінності. Так, прояви захворювання у хворих із повільним і відносно повільним темпом прогресування захворювання були більш специфічними для станів, пов'язаних із порушенням функції імунної системи. Як і у пацієнтів 1-ї групи, розвиток захворювання у більшості хворих із повільним і відносно повільним темпом прогресування ВІЛ-інфекції (86,81 %; 95 % ДІ 81,51–92,49 %) супроводжувався затримкою фізичного розвитку. Частота затримки нервово-психічного розвитку у хворих 2-ї групи була вірогідно нижчою, ніж у 1-й групі (38,89 %; 95 % ДІ 31,03–46,97 %). З віком при природному перебігу ВІЛ-інфекції у хворих 2-ї групи збільшувалася частота опортуністичних інфекцій (27,08 %; 95 % ДІ 19,75–34,25 %). У 3,47 % (95 % ДІ

2,14–5,79 %) хворих 2-ї групи спостерігалися СНІД-індикаторні злякисні новоутворення.

Проведено оцінку клінічних ознак і проявів ВІЛ-інфекції у дітей першого року життя для визначення ризику швидкого прогресування захворювання. У хворих 1-ї групи були виділені клінічні стани й ознаки, які передували появі СНІД-індикаторних станів. Отримані нами дані свідчать, що клінічні прояви не мають високої діагностичної цінності для прогнозування перебігу захворювання на першому році життя, тому що не демонструють одночасно високої діагностичної чутливості (ДЧ) і діагностичної специфічності (ДС). Так, високу ДЧ було виявлено для розповсюджених форм кандидозу у віці від 0 до 3 міс (0,94), затримки нервово-психічного розвитку (0,87) і спленомегалії (0,86), тимчасом як ДС цих клінічних ознак коливалася від 0,34 до 0,72. Високоспецифічними для виявлення ризику швидкого прогресування ВІЛ-інфекції є синусит або етмоїдит (0,98), інфекційні захворювання сечових шляхів (0,98), захворювання, спричинені групою герпесвірусів у перші 3 міс життя (0,98), збільшення привушних слинних залоз (0,99), інфекційні ураження шкіри (0,94). Менш специфічними, однак статистично значущими у нашому дослідженні, були затримка фізичного розвитку (маса тіла у віці 6 міс нижче 25-го перцентиля) (0,86), гострий середній отит (0,83) і пневмонія (0,80). Клінічних ознак, які мають високий ступінь правдоподібності, у нашому дослідженні виявлено не було. Наявність у перші 3 міс життя захворювань, спричинених групою герпесвірусів, та інфекційні ураження шкіри помірно впливають на післятестову імовірність прогнозу швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у дітей першого року життя. Статистично значущою для прогнозу швидкого прогресування захворювання є гепатомегалія, збільшення лімфатичних вузлів і спленомегалія

У віці 12 міс у 77,03 % (95 % ДІ 71,27–82,23 %) хворих досліджуваної когорти була виявлена анемія; частота анемії є вищою, ніж в інших європейських когортах (А. Р. Kourtis et al., 2006). Це може пояснюватися більшою кількістю хворих зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції у досліджуваній когорті, відсутністю практики раннього призначення ВААРТ під час проведення дослідження. У хворих зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції у віці 12 міс у 83,33 % (95 % ДІ 73,72–92,28 %) випадків спостерігалася анемія, у хворих 2-ї групи частота анемії у віці 12 міс була вірогідно нижчою (72,22 %; 95 % ДІ 64,17–78,69 %), але значно перевищувала частоту анемії у дітей КГ (20,8 %; 95 % ДІ 12,99–27,01 %). Анемія у більшості хворих із ВІЛ-інфекцією мала гіпохромний характер. При аналізі вмісту заліза у сироватці крові його середнє значення у хворих на ВІЛ-інфекцію у віці 12 міс було вірогідно нижчим, ніж у дітей КГ (7,67 і 12,63 мкмоль/л; $p \leq 0,005$). Дефіцит заліза у хворих на ВІЛ-інфекцію, ймовірно, пов'язаний з медичними (хронічна діарея, синдром мальабсорбції) та соціально-економічними причинами. Отримані нами дані щодо дефіциту заліза збігаються з даними літератури

(R. E. Kleinman, 1998) про те, що низка клінічних симптомів і проявів ВІЛ-інфекції у хворих пов'язана з дефіцитом макро- і мікроелементів. За даними літератури, наявність анемії у ВІЛ-інфікованих дітей у перші 3 роки життя корелює з високим ризиком смерті (A. P. Kourtis et al., 2006). Втім, у нашому дослідженні кореляції рівня гемоглобіну з темпом прогресування захворювання виявлено не було. Помірної сили кореляція спостерігалася між рівнем гемоглобіну й абсолютною кількістю CD4⁺-лімфоцитів у хворих 2-ї групи у віці 5 років ($r=0,57$; $p<0,005$).

Однією з ознак швидкого прогресування ВІЛ-інфекції є розвиток тромбоцитопенії на першому році життя. У нашому дослідженні у 25,12 % (95 % ДІ 19,10–30,90 %) дітей спостерігалася тромбоцитопенія. На першому році життя вона була виявлена у 15,87 % (95 % ДІ 6,95–25,05 %) хворих з швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції, що було вірогідно частіше, ніж у хворих 2-ї групи (6,92 %; 95 % ДІ 2,83–11,01 %). Однак середня кількість тромбоцитів у віці 12 міс вірогідно не відрізнялася у хворих із різним темпом прогресування захворювання.

При аналізі результатів параклінічного обстеження хворих досліджуваної когорти було показано, що розвиток на першому році життя лейко-, лімфо- і гранулоцитопенії більш імовірний у хворих зі швидким темпом прогресування ВІЛ-інфекції. Прискорення ШОЕ більш ніж 20 мм/год і лімфопенія продемонстрували у нашому дослідженні прямий помірної сили кореляційний зв'язок зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції ($r=0,48$ і $r=0,25$). Як і клінічні ознаки, показники загальноклінічного і біохімічного досліджень не продемонстрували високої діагностичної значущості для прогнозування швидкого прогресування ВІЛ-інфекції на першому році життя. Серед них не було показників, які мали високу ДЧ. Високоспецифічним (0,97–1) було виявлення на першому році життя лейко-, лімфо- та гранулоцитопенії. Високу ДС (0,78) у нашому дослідженні мало збільшення вмісту загального білка у сироватці крові. Лімфопенія, виявлена у ВІЛ-інфікованої дитини на першому році життя, має помірний вплив на післятестову імовірність визначення швидкого прогресування захворювання. Інші лабораторні дослідження при позитивному результаті демонструють незначний вплив або не впливають на післятестову імовірність визначення швидкого прогресування ВІЛ-інфекції. Негативні результати зазначених тестів на першому році життя не позначаються на післятестовій імовірності виявлення повільного або відносно повільного темпу прогресування ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатально.

Середні значення результатів біохімічних досліджень аналізувалися у хворих обох груп порівняння у віці 12 міс. Зміни біохімічних показників у хворих із повільним і відносно повільним темпом прогресування захворювання оцінювалися також у віці 3 і 5 років. У хворих зі швидким темпом прогресування ВІЛ-інфекції вірогідно вищими були середні значення печінкових ферментів, що може відбивати негативний вплив перинатального

інфікування гепатотропними вірусами на швидкість прогресування захворювання. Окрім того, зміна активності печінкових ферментів може бути ознакою приєднання опортуністичних інфекційних захворювань – проявів швидкого прогресування ВІЛ-інфекції. Вірогідно вищі середні значення активності ЛДГ у хворих 1-ї групи, ніж у 2-й групі у віці 12 міс (707,04 і 612,07 нмоль/(с·л); $p \leq 0,005$) можуть свідчити про більшу активність катаболічних процесів і високу швидкість цитолізу CD4⁺-лімфоцитів у дітей зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції. Вірогідна різниця між показниками (ПОЛ/АОЗ) у дітей 1-ї і 2-ї груп у віці 12 міс пояснюється тим, що часті й тяжкі захворювання бронхолегеневої системи у дітей зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції викликають хронічну гіпоксію та метаболічні зміни, до яких належить інтенсифікація вільнорадикальних процесів, про що свідчить вірогідно вищий рівень середніх значень МДА у віці 12 міс, виявлений у хворих зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції.

За даними літератури та нашого дисертаційного дослідження, порушення фізичного розвитку – це один із найчастіших проявів ВІЛ-інфекції, що має самостійний вплив на прогресування імуносупресії (Т. L. Miller, 2000). Найнижча середня маса тіла у віці 12 міс зареєстрована у групі хворих зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції (7126 г; 95 % ДІ 6701–7541 г). Середня маса тіла у дітей 2-ї групи була вірогідно вищою (9518 г; 95 % ДІ 8919–10118 г), ніж у хворих зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції. У цілому середня маса тіла хворих на ВІЛ-інфекцію обох груп була вірогідно нижчою, ніж у КГ (10309 г; 95 % ДІ 10102–10516 г). Така ж закономірність була виявлена при аналізі середньої довжини тіла у віці 12 міс: статистично вірогідна різниця була між хворими 1-ї і 2-ї груп і хворими КГ. У дітей зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції середня довжина тіла у віці 12 міс становила 67,16 см (95 % ДІ 66,10–68,22 см), у хворих із повільним і відносно повільним темпом прогресування захворювання – 72,68 см (95 % ДІ 71,40–73,95 см), у дітей КГ – 76,88 см (95 % ДІ 76,2–77,55 см). При аналізі розподілу маси тіла і зросту у віці 12 міс за процентильними коридорами виявлено, що у хворих зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції він мав експоненціальний характер, тимчасом як у хворих 2-ї групи і дітей КГ – Гауссовський. Такий розподіл зумовлений різким зрушенням вліво антропометричних показників у хворих 1-ї групи. У 50,94 % (95 % ДІ 38,66–63,34 %) дітей зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції маса тіла та у 45,45 % (95 % ДІ 32,72–57,29 %) хворих цієї групи показники зросту були нижче 5-го процентиля. Хоча серед ВІЛ-інфікованих 2-ї групи не було хворих з антропометричними показниками нижче 5-го процентиля, криві розподілу за процентильними коридорами як маси тіла, так і зросту зрушені вліво відносно показників у дітей КГ. Найбільш значуща різниця у віці 12 міс між хворими 2-ї групи і дітьми КГ відмічалася за параметрами маси тіла. У 51,61 % (95 % ДІ 38,66–63,34 %) хворих зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції на першому році життя розвинувся синдром виснаження, який у всіх

хворих дітей супроводжувався різкою затримкою нервово-психічного розвитку. За часом виникнення синдром виснаження на першому році життя було визначено як ранній. Згідно з даними літератури, синдром виснаження у дорослих, хворих на ВІЛ-інфекцію, асоціюється з високим ризиком смерті (H. Furrer et al., 2001). Синдром виснаження у дітей також є прогностично несприятливим фактором й асоціюється з високим ризиком смерті та тяжкою імуносупресією (H. W. Hsu et al., 2000). Як свідчать отримані нами дані, ранній розвиток синдрому виснаження значно ускладнює початок ВААРТ, часто супроводжується тяжкою імуносупресією, асоціюється з високим ризиком смерті хворих.

У нашому дослідженні затримка росту голови дитини оцінювалася як одна з ознак ВІЛ-енцефалопатії. Середні значення обводу голови порівнювалися у хворих із різними темпами прогресування ВІЛ-інфекції і у дітей КГ при народженні та у віці 6 і 12 міс. Вірогідна різниця між середніми показниками обводу голови у нашому дослідженні була виявлена протягом усього першого року життя як у групах порівняння, так і у хворих на ВІЛ-інфекцію та дітей КГ. Отримані результати свідчать про те, що порушення росту голови пов'язано не тільки з ураженням ВІЛ головного мозку, а й з затримкою фізичного розвитку, яка спостерігається у ВІЛ-інфікованих дітей на першому році життя. Найбільш виражене порушення росту голови відзначалося у дітей зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції, серед яких у віці 12 міс у 76,19 % (95 % ДІ 65,45–86,55 %) випадків обвід голови був нижче 10-го перцентиля, а у 55,56 % (95 % ДІ 43,74–68,26 %) хворих – нижче 5-го перцентиля.

Як свідчать отримані нами дані, більшість психомоторних навичок у дітей зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції розвивалися вірогідно пізніше, ніж у хворих із повільним і відносно повільним темпом прогресування ВІЛ-інфекції та дітей КГ, що стало підставою у віці 12 міс у 73,02 % (95 % ДІ 62,04–83,96 %) хворих 1-ї групи діагностувати затримку нервово-психічного розвитку різного ступеня виразності. Розвиток ВІЛ-енцефалопатії на першому році життя було визначено нами як ранній. На фоні ВААРТ ранній розвиток енцефалопатії може не мати повного зворотного розвитку і стати причиною органічних уражень ЦНС, значно погіршити якість життя дитини. Зв'язок раннього розвитку ВІЛ-енцефалопатії з анте- і перинатальними факторами та перебігом ВІЛ-інфекції на першому році життя вивчався у дисертаційному дослідженні. Ранній розвиток ВІЛ-енцефалопатії відмічався у 73,02 % (95 % ДІ 62,04–84,00 %) хворих досліджуваної когорти. ВІЛ-енцефалопатія при її ранньому розвитку у більшості хворих перебігала за типом «плато» і підгостро з припиненням набуття нових психомоторних навичок і втратою вже отриманих. Таким чином, при ранньому розвитку ВІЛ-енцефалопатії порушення ЦНС стосувалися не тільки когнітивної сфери, але й характеризувалися тяжкими моторними змінами. До 5-річного віку у 38,89 % (95 % ДІ 31,03–46,97 %) дітей 2-ї групи розвинулися ознаки тяжкої затримки нервово-психічного розвитку або інші

симптоми, які дали можливість діагностувати ВІЛ-енцефалопатію. У віці 11–13 міс нервово-психічний розвиток хворих 1-ї, 2-ї груп і дітей КГ оцінювали за допомогою шкали адаптивної поведінки Вайнланда. Аналіз результатів оцінки продемонстрував, що показники хворих зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції вірогідно відрізняються як за окремими доменами і субдоменами шкали, так і за загальною оцінкою від показників дітей із повільним і відносно повільним темпом прогресування захворювання. Загальна оцінка за шкалою Вайнланда вірогідно не відрізняється і у хворих 2-ї групи та дітей КГ. Цей факт підтверджує вплив прогресування ВІЛ-інфекції на стан ЦНС у інфікованих дітей. У більшості хворих виявлено затримку нервово-психічного розвитку, яка, у першу чергу, стосувалася не грубих моторних навичок, а перцепції, мовного розвитку, навичок дрібної моторики.

Аntenатальне інфікування було доведено у 15 хворих в досліджуваній когорті (7,25 %; 95 % ДІ 3,52–10,98 %). Група хворих із доведеним антенатальним інфікуванням відрізнялася від досліджуваної когорти вірогідно частішим народженням дітей недоношеними (ВШ 2,78; 95 % ДІ 0,94–8,27), зі ЗВУР (ВШ 4,94; 95 % ДІ 1,52–16,07); переважна більшість (86,67 %) народилися через природні пологові шляхи, а матері не отримували профілактичного лікування протягом вагітності. Під час вагітності у матерів дітей з доведеним антенатальним інфікуванням частіше, ніж у досліджуваній когорті, спостерігалися розвинуті стадії ВІЛ-інфекції (ВШ 16,88; 95 % ДІ 5,03–56,59). Розвинуті стадії захворювання у дорослих супроводжуються високим вірусним навантаженням. Отримані нами результати збігаються з даними літератури (L. M. Mofenson, 1999), що ризик антенатального інфікування прямо пропорційно залежить від рівня вірусного навантаження. Частіше, ніж у досліджуваній когорті, під час вагітності у матерів хворих із доведеним антенатальним інфікуванням діагностувалися хронічна плацентарна недостатність (ВШ 5,38; 95 % ДІ 1,65–12,52), ЗПСШ (ВШ 4,00; 95 % ДІ 1,38–11,61). Це підтверджує результати досліджень, в яких вивчали роль плацентарних факторів у антенатальній передачі вірусу (С. П. Посохова, 2006, D. Persaud et al, 2000). Швидке прогресування ВІЛ-інфекції серед хворих із доведеним антенатальним інфікуванням спостерігалось вірогідно частіше, ніж у досліджуваній когорті (ВШ 9,14; 95 % ДІ 2,49–33,53). Вірогідно частіше, ніж у досліджуваній когорті, у хворих із доведеним антенатальним інфікуванням на першому році життя відзначалися генералізовані бактеріальні інфекції (ВШ 14,69; 95 % ДІ 3,45–62,51). Як свідчать отримані нами дані, доведене антенатальне інфікування асоціюється з підвищеним ризиком смерті від СНІДу на першому році життя (ВШ 9,19; 95 % ДІ 2,86–29,52).

Стан клітинної ланки імунітету оцінювався за природного перебігу захворювання до початку ВААРТ у дітей зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції у віці 1 року, у хворих 2-ї групи – у віці 1, 3 та 5 років. Динаміка стану клітинної ланки імунітету вивчалася після призначення ВААРТ за різними

схемами. Протягом дослідження ступінь імуносупресії оцінювався за двома класифікаціями – CDC (1994) і ВООЗ (2006). Порівняльне вивчення стану імунної системи хворих у досліджуваній когорті за обома класифікаціями свідчить, що оцінка за класифікацією ВООЗ (2006) краще пояснює клінічні прояви захворювання, особливо у хворих малюкового віку, повною мірою характеризує ризик розвитку СНІДу та смерті у наступні 12 міс.

Оцінка клітинної ланки імунітету за класифікацією ВООЗ (2006) у досліджуваній когорті виявила, що імуносупресія (від легкої до тяжкої) була наявна у 58,00 % (95 % ДІ 44,32–71,68 %) дітей у віці 12 міс. У віці 3 і 5 років кількість $CD4^+$ -лімфоцитів оцінювалася у хворих із повільним і відносно повільним темпом прогресування ВІЛ-інфекції. У віці 3 років у хворих 2-ї групи імуносупресія була наявна у 78,57 % (95 % ДІ 66,68–91,32 %). Збільшення кількості хворих з імуносупресією з 12 міс до 3 років пояснюється природним прогресуванням ВІЛ-інфекції зі зниженням кількості $CD4^+$ -лімфоцитів.

У нашому дослідженні у 5-річних хворих, яким не було призначено ВААРТ, імуносупресія спостерігалася у 57,41 % (95 % ДІ 43,79–70,20 %) випадків. Цей феномен зменшення питомої ваги хворих з імуносупресією можна пояснити тим, що серед дітей, яким до 5 років не було призначено ВААРТ, спостерігається найбільша кількість хворих із тривало непрогресуючим перебігом ВІЛ-інфекції. Серед хворих зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції на першому році життя імуносупресія спостерігалася вірогідно частіше, ніж у 2-й групі (ВШ 4,44; 95 % ДІ 1,34–14,77). У більшості хворих 1-ї групи (61,54 %; 95 % ДІ 43,34–80,66 %) відносна кількість $CD4^+$ -лімфоцитів була нижче 25 %. Цих хворих слід зарахувати до групи дітей з тяжкою імуносупресією (за класифікацією ВООЗ, 2006) на підставі наявності розгорнутої клінічної картини захворювання на першому році життя і його швидкого прогресування. Серед хворих із повільним і відносно повільним темпом прогресування захворювання легка і середньотяжка імуносупресія спостерігалася у 39,13 % (95 % ДІ 19,07–58,93 %) дітей. Характеризуючи середні значення показників клітинної ланки імунітету у віці 12 міс у хворих із різним темпом прогресування ВІЛ-інфекції, слід зазначити, що середня абсолютна кількість лімфоцитів у хворих 1-ї і 2-ї груп вірогідно не відрізнялася – 4,17 (95 % ДІ 3,36–4,98) 10^9 /л і 5,01 (95 % ДІ 4,39–5,63) $\cdot 10^9$ /л ($p=0,06$), однак, на відміну від групи хворих зі швидким прогресуванням захворювання, серед хворих 2-ї групи не було дітей з лімфопенією. У 16,67 % (95 % ДІ 1,97–32,03 %) хворих 1-ї групи лімфопенія поєднувалася з низькою абсолютною кількістю $CD4^+$ -лімфоцитів. Значення середньої відносної кількості $CD4^+$ -лімфоцитів у віці 12 міс у дітей зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції було вірогідно нижчим, ніж у хворих 2-ї групи, і становило 21,15 % (95 % ДІ 17,36–24,94 %). У 2-й групі цей показник дорівнював 35,08 % (95 % ДІ 29,86–40,30 %). Середня абсолютна кількість $CD4^+$ -лімфоцитів у віці 12 міс у дітей 1-ї та 2-ї груп сягала $1275,93 \cdot 10^3$ ($n=30$; 95 % ДІ $916,39 \cdot 10^3$ – $1635,48 \cdot 10^3$) і $1699,74 \cdot 10^3$ ($n=23$; 95 % ДІ $1414,65 \cdot 10^3$ –

1984,83·10³) і не мала вірогідної різниці. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, встановлення ступеня імуносупресії у дітей до 5 років базується на визначенні відносної кількості CD4⁺-лімфоцитів. Однак результати наших досліджень свідчать, що у хворих зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції та лімфопенією оцінка стану клітинної ланки імунітету має бути комплексною з урахуванням даних абсолютної кількості лімфоцитів і CD4⁺-лімфоцитів.

У ході дослідження була проведена статистична оцінка значення виявлення імуносупресії (окрім тяжкої) на першому році життя для прогнозу швидкого прогресування захворювання. Отримані нами дані свідчать, що легка і середньотяжка імуносупресія на першому році життя має низькі ДЧ (0,33; 95 % ДІ 0,16–0,51) і ДС (0,61; 95 % ДІ 0,41–0,81) та не впливає на післятестову імовірність прогнозу швидкого прогресування ВІЛ-інфекції.

Ризик розвитку СНІДу в наступні 12 міс, розрахований за рекомендаціями PENTA, у більшості хворих зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції (53,75 %; 95 % ДІ 34,06–73,94 %) на першому році життя був вище 20 %, досягаючи максимального значення 60 %. Загалом у хворих 2-ї групи ризик розвитку СНІДу у наступні 12 міс був нижчим, ніж у хворих 1-ї групи, середні значення цього показника у хворих 1-ї групи сягали 24,46 % (95 % ДІ 19,00–29,92 %), у хворих 2-ї групи – 12,79 % (95 % ДІ 10,97–14,61 %), тобто мали вірогідну різницю. Лише у 4,20 % (95 % ДІ 0,68–11,84 %) хворих із повільним і відносно повільним темпом прогресування ВІЛ-інфекції ризик розвитку СНІДу у наступні 12 міс перевищував 20 %, максимальне значення цього показника у хворих 2-ї групи становило 24 % (рис. 1, 2). Аналогічна тенденція зберігалася у хворих 2-ї групи і у віці 3 і 5 років – у переважній більшості хворих 80,94 % (95 % ДІ 69,14–92,86 %) у віці 3 роки і 92,45 % (95 % ДІ 83,79–97,09 %) у віці 5 років ризик розвитку СНІДу в наступні 12 міс був нижче 20 % (рис. 3, 4).

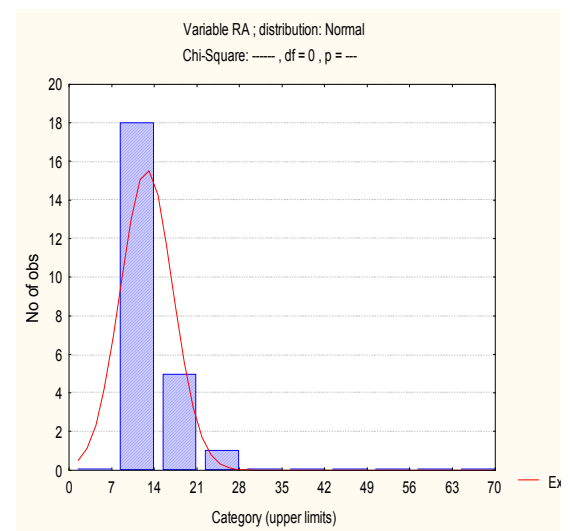
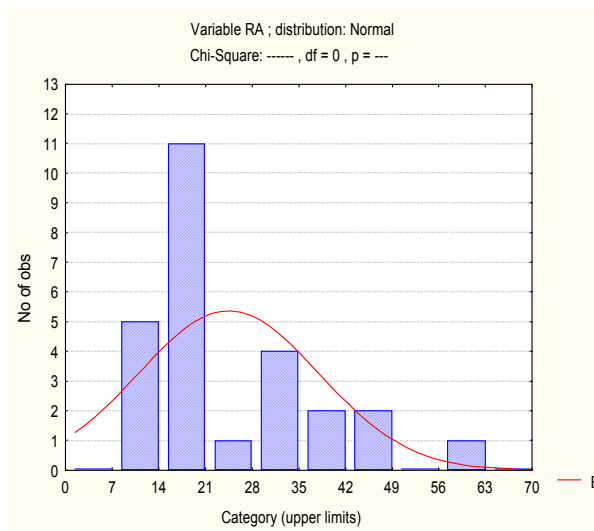


Рис. 1. Розподіл ризику розвитку Рис. 2. Розподіл ризику розвитку

СНІДу в наступні 12 міс у віці до 1 року серед хворих 1-ї групи

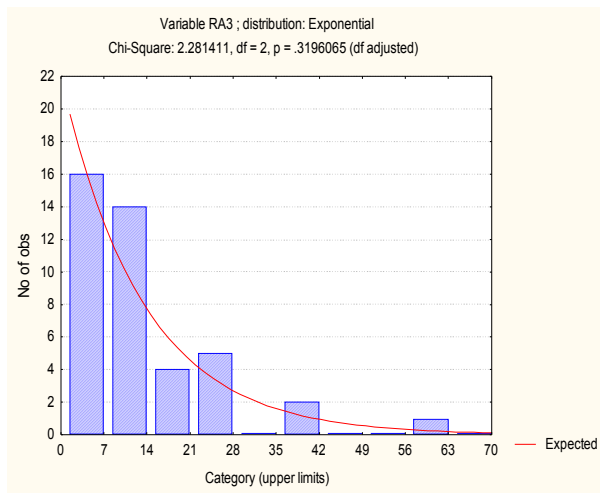


Рис. 3. Розподіл ризику розвитку СНІДу в наступні 12 міс у віці 3 роки серед хворих 2-ї групи

СНІДу в наступні 12 міс у віці до 1 року серед хворих 2-ї групи

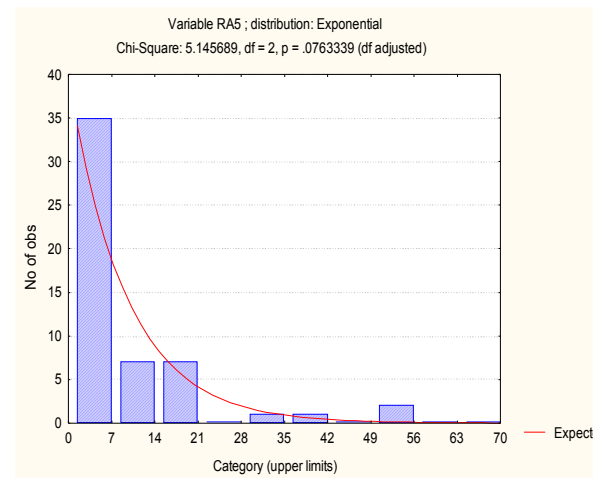


Рис. 4. Розподіл ризику розвитку СНІДу в наступні 12 міс у віці 5 років серед хворих 2-ї групи

Середнє значення ризику розвитку СНІДу в наступні 12 міс було вірогідно нижчим у хворих із повільним прогресуванням захворювання у віці 5 років, ніж у хворих 2-ї групи у віці 3 роки, і становило 9,28 % (95 % ДІ 6,23–12,33 %) і 13,40 % (95 % ДІ 9,80–16,99 %) відповідно; цей показник коливався в обох вікових групах від 3 до 60 %. Можна припустити, що у хворих із повільним і відносно повільним темпом прогресування ВІЛ-інфекції вікові фізіологічні зміни стану імунної системи призводять до нівелювання проявів імуносупресії, пов'язаних із прогресуванням ВІЛ-інфекції та зниженням ризику розвитку СНІДу і смерті в наступні 12 міс. На підставі отриманих нами даних ризик розвитку СНІДу у наступні 12 міс вище 20 % був визначений як високий.

Вивчення стану гуморальної ланки імунітету у дітей, інфікованих ВІЛ перинатальним шляхом, продемонструвало, що на першому році життя у переважної більшості хворих як зі швидким, так і повільним темпом прогресування захворювання спостерігається підвищення рівня імуноглобулінів усіх класів у сироватці крові. Рідше (у 5,56 % хворих із швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції) виявлялася гіпогамаглобулінемія, коли рівень IgG у сироватці крові був нижче 200 мг%. Рівень IgG у сироватці крові в нашому дослідженні демонстрував прямий помірної сили кореляційний зв'язок із вмістом загального білка ($r=0,56$ у хворих 1-ї групи, $r=0,48$ у хворих 2-ї групи). Підвищення рівнів IgM і IgA у сироватці крові на першому році життя вірогідно частіше спостерігалось у хворих зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції, що

відбиває імунну відповідь організму хворих на часті інфекційні захворювання. Перебіг ВІЛ-інфекції на першому році життя має менший вплив на стан гуморальної ланки імунітету у хворих із повільним і відносно повільним темпом прогресування захворювання, про що свідчить відсутність вірогідної різниці між показниками у хворих 2-ї групи і дітей КГ. Аналогічна закономірність була виявлена при аналізі середніх значень ЦІК на першому році життя у хворих 1-ї, 2-ї і КГ, однак цей показник вірогідно відрізняється як у хворих із різними темпами прогресування ВІЛ-інфекції, так і у дітей 2-ї групи і КГ. У віці 30–38 міс середні значення рівнів імуноглобулінів усіх класів у сироватці крові вірогідно відрізняються у ВІЛ-інфікованих дітей з повільним і відносно повільним темпом прогресування ВІЛ-інфекції та неінфікованих дітей, причому найбільш значна різниця виявлена щодо показника рівня IgA.

Вірусне навантаження оцінювалося за природного перебігу ВІЛ-інфекції на першому році життя у віці від 7 до 12 міс. Середній рівень вірусного навантаження у хворих досліджуваної когорти становив 487 294 копій у 1 мл плазми крові (95 % ДІ 6241–980 830) і коливався від 4790 до 6 413 660 копій у 1 мл плазми крові. Приблизно у половини досліджуваних хворих (48,15 %; 95 % ДІ 29,16–66,85 %) вірусне навантаження на першому році життя було високим, тобто перевищило 100 000 копій у 1 мл плазми крові. Отримані нами дані збігаються з результатами досліджень вірусного навантаження у хворих, інфікованих ВІЛ шляхом трансмісії від матері до дитини, які свідчать про високий рівень цього показника у хворих протягом перших років життя (P. E. Palumbo et al., 1998). У 11,11 % (95 % ДІ 3,79–27,92 %) ВІЛ-інфікованих на першому році життя вірусне навантаження перевищило 1000 000 копій у 1 мл плазми крові. Усі хворі з вірусним навантаженням понад 1 000 000 копій у 1 мл плазми крові – це хлопчики, хоча середні значення показника не мали вірогідної різниці серед хлопчиків і дівчаток. Високе вірусне навантаження вірогідно частіше спостерігалось у хлопчиків (ВШ 4,54; 95 % ДІ 0,45–45,86). Середнє значення вірусного навантаження у хворих зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції було вірогідно вищим, ніж у хворих із повільним і відносно повільним темпом прогресування ВІЛ-інфекції (990 393; 95 % ДІ 269 436–2 250 224 і 141 413; 95 % ДІ 34 453–248 373 копій у 1 мл плазми крові). Високе вірусне навантаження у хворих зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції спостерігалось вірогідно частіше, ніж у хворих 2-ї групи (ВШ 5,87; 95 % ДІ 1,08–32,00). Результати аналізу вірусного навантаження залежно від темпу прогресування ВІЛ-інфекції підтверджують дані літератури про лінійну залежність рівня вірусного навантаження і ризику прогресування захворювання.

У межах обсерваційного дослідження перебігу захворювання у хворих досліджуваної когорти ознаки, які вивчалися за допомогою факторного аналізу, були відібрані евристичним шляхом. До них були зараховані стан здоров'я та стадія ВІЛ-інфекції у матері під час вагітності, наявність у неї інших захворювань, що передаються з кров'ю, перебіг вагітності та пологів,

використання методів профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, наявність у матері шкідливих звичок, у тому числі вживання ін'єкційних наркотиків і тютюнопаління, соціально-економічний статус родини тощо. Окрім того, до факторів, які можуть впливати на швидкість прогресування ВІЛ-інфекції у дітей, були зараховані стать дитини з ВІЛ-інфекцією, гестаційний вік і відповідність антропометричних показників гестаційному віку. Наявність ознак порівнювалася у групах зі швидким і повільним темпом прогресування ВІЛ-інфекції (табл.1).

Таблиця 1

Фактори, що пов'язані зі швидкістю прогресування ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатальним шляхом

Ознака	Група 1, n=63 (%)	Група 2, n=144 (%)	ВШ	ДІ
Перебіг ВІЛ-інфекції у матері і наявність у неї інших захворювань				
Туберкульоз	5 (7,94)	2 (1,40)	6,12	1,15–32,45
Бактеріальні інфекції	11 (17,46)	5(3,47)	5,88	1,95– 17,74
Наявність симптоматичної стадії ВІЛ-інфекції у матері	19 (30,16)	10 (6,94)	5,79	2,50– 13,37
ЗПСШ у матері	24 (38,10)	22 (15,27)	3,41	1,73– 6,75
Сифіліс	11 (17,46)	9 (7,5)	2,61	1,02–6,68
Вірусний гепатит С	16 (25,81)	17 (11,81)	2,54	1,19–5,44
Вірусний гепатит В	11 (17,46)	14 (9,7)	2,18	0,93–5,10
Герпес	12 (19,5)	16 (11,19)	1,87	0,83–4,22
Пієлонефрит	5 (7,94)	9 (6,65)	1,29	0,41–4,03
Перебіг вагітності та застосування методів профілактики				
Хронічна плацентарна недостатність	35 (55,56)	35 (25)	3,75	2,01–7,00
Анемія під час вагітності	43 (68,25)	58 (40,28)	3,19	1,70–5,96
Прийом ZDV під час вагітності	13 (20,63)	19 (13,19)	1,71	0,79–3,72
Загроза переривання вагітності	5 (7,94)	10 (6,94)	1,15	0,38–3,53
Пологи через природні пологові шляхи	56 (88,89)	136 (94,44)	0,47	0,16–1,36
Соціальні фактори				
Паління	47 (74,60)	46 (31,94)	6,26	3,21– 12,19
Низький соціально-економічний статус сім'ї	41 (65,08)	40 (27,78)	4,85	2,57– 9,13
Вживання наркотиків	33 (52,38)	30 (20,83)	4,18	2,21–7,91
Фізична та гестаційна зрілість і перебіг періоду новонародженості				

ЗВУР	43 (68,25)	30 (20,83)	8,17	4,19–15,89
Недоношеність	13 (20,63)	16(11,11)	2,08	1,03–4,64
Чоловіча стать	34 (53,97)	62 (43,06)	1,55	0,86–2,81
Захворювання періоду новонародженості	19 (30,16)	32 (22,22)	1,10	0,58–2,09

Статистичне групування ознак, які вивчалися за допомогою монофакторного аналізу, проводилося методом кластерного аналізу, у результаті чого були визначені груповані фактори – біологічний, соціальний і материнський (рис. 5).

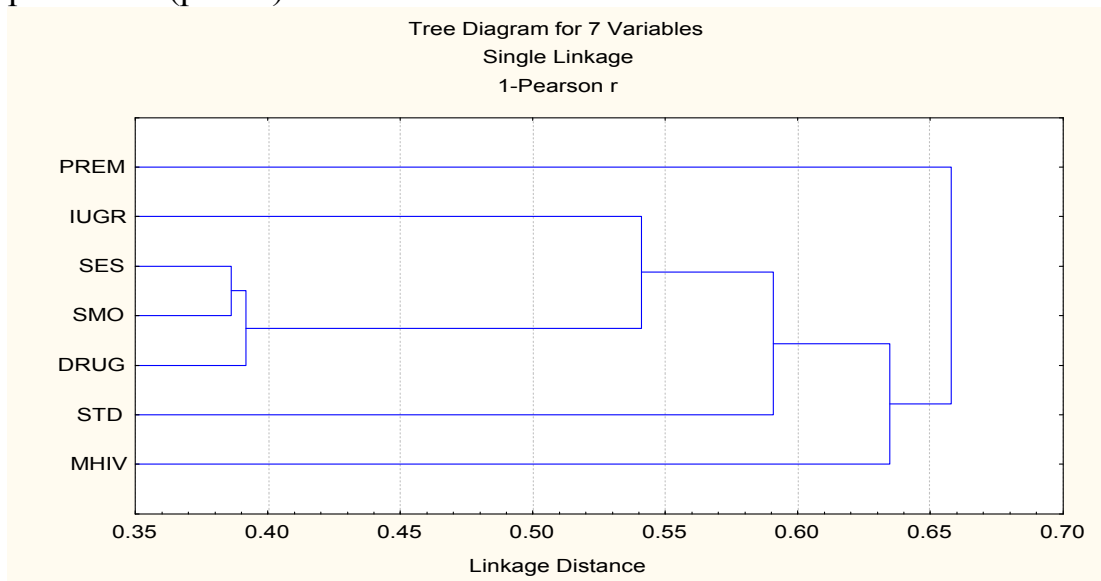


Рис. 5. Результати кластерного аналізу факторів, пов'язаних зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції у дітей: PREM – недоношеність; IUGR – ЗВУР; SES – низький соціально-економічний статус; SMO – паління; DRUG – вживання ін'єкційних наркотиків; STD – захворювання, що передаються статевим шляхом; MHIV – розвинута стадія ВІЛ-інфекції у матері

Біологічний фактор включав ЗВУР і недоношеність; соціальний фактор – низький соціально-економічний рівень родини, паління та вживання ін'єкційних наркотиків під час вагітності; материнський – наявність розвинутої стадії ВІЛ-інфекції, ЗПСШ та інших інфекційних захворювань, що передаються з кров'ю матері під час вагітності. При багатофакторному аналізі були визначені факторні навантаження, як статистично значущі були оцінені факторні навантаження усіх ознак, зарахованих до соціального і біологічного факторів (табл. 2).

Таблиця 2

Результати багатофакторного аналізу швидкого прогресування ВІЛ-інфекції за методом Varimax normalized

Ознака	Факторні навантаження	
	Фактор 1	Фактор 2

Недоношеність	-0,08	0,60
ЗВУР	0,20	0,77
Розвинута стадія ВІЛ-інфекції у матері під час вагітності	0,52	-0,18
Низький соціально-економічний статус родини	0,81	0,22
Вживання ін'єкційних наркотиків	0,77	0,31
Паління під час вагітності	0,69	0,47
Наявність інших ЗПСШ	0,63	-0,35

Аналіз факторів, які впливають на ранній розвиток синдрому виснаження і ВІЛ-енцефалопатії у ВІЛ-інфікованих дітей, проводився за статистичними методами, використаними для аналізу причин, від яких залежить швидкість прогресування ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих шляхом перинатальної трансмісії. Ранній розвиток синдрому виснаження у хворих зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції вірогідно пов'язаний, за нашими даними, із розвинутою стадією захворювання у матері під час вагітності (ВШ 5,30; 95 % ДІ 2,28–12,35), низьким соціально-економічним статусом родини (ВШ 2,46; 95 % ДІ 2,38–13,23), вживанням матер'ю ін'єкційних наркотиків (ВШ 3,07; 95 % ДІ 1,42–6,65), палінням матері під час вагітності (ВШ 4,5; 95 % ДІ 1,91–10,59). Антенатальне порушення фізичного розвитку має більш сильний зв'язок з раннім розвитком синдрому виснаження (ВШ 5,06; 95 % ДІ 2,24–11,43), ніж недоношеність (ВШ 2,72; 95 % ДІ 1,03–7,17). Аналіз зв'язку раннього розвитку синдрому виснаження з клінічними й імунологічними проявами ВІЛ-інфекції на першому році життя продемонстрував статистичну значущість частих інфекційних захворювань (ВШ 20,47; 95 % ДІ 4,74–88,37) та гострих гастроентероколітів (ВШ 3,57; 95 % ДІ 1,56–8,17) на першому році життя і не виявив зв'язку з наявністю імуносупресії. Ознаки, пов'язані з ризиком раннього розвитку синдрому виснаження, були згруповані евристично і шляхом кластерного аналізу. До першої групи увійшли материнські, соціальні фактори та порушення гестаційного і фізичного розвитку. Друга група включала фактори, пов'язані з перебігом і проявами ВІЛ-інфекції. Факторні навантаження усіх ознак, що вивчалися у факторному аналізі, підтвердили їх статистичну значущість.

Евристичне визначення факторів, пов'язаних з раннім розвитком ВІЛ-енцефалопатії, дозволило виділити ознаки, які в подальшому вивчалися методом моно- і багатофакторного аналізу – стать дитини, недоношеність і ЗВУР, перинатальні ушкодження ЦНС й асфіксія, вживання матер'ю ін'єкційних наркотиків і абстинентний синдром у новонародженого, наявність затримки фізичного розвитку та імуносупресії на першому році життя. При аналізі за методом Кендала встановлена асоціація між раннім розвитком ВІЛ-енцефалопатії та недоношеністю ($\tau=0,35$), тимчасом як ЗВУР і стать дитини не продемонстрували статистичної асоціації. Результати наших досліджень

підтвердили дані літератури про негативний вплив вживання ін'єкційних наркотиків матір'ю під час вагітності ($\tau=0,25$) і абстинентного синдрому у періоді новонародженості ($\tau=0,22$). Більша статистична значущість абстинентного синдрому у новонароджених із раннім розвитком ВІЛ-енцефалопатії, ніж вживання ін'єкційних наркотиків матір'ю під час вагітності, пояснюється тим, що наявність абстинентного синдрому пов'язана з впливом наркотичних речовин на нервову систему плода під час вагітності та вживанням матір'ю високих доз наркотичних речовин. Статистичний зв'язок, виявлений у дисертаційному дослідженні між перинатальним ушкодженням ЦНС (ВШ 4,21; 95 % ДІ 2,09–8,47), асфіксією у пологах (ВШ 2,22; 95 % ДІ 0,97–5,05) і раннім розвитком ВІЛ-енцефалопатії, можна пояснити тим, що гіпоксія та метаболічні зміни клітин головного мозку роблять їх більш сприйнятливими до ураження ВІЛ. З другого боку, клінічні прояви перинатального ураження ЦНС і ураження нервової системи внаслідок ВІЛ-інфекції посилюють один одного. Серед клінічних проявів ВІЛ-інфекції на першому році життя було виявлено асоціативний зв'язок ВІЛ-енцефалопатії з затримкою фізичного розвитку ($\tau=0,47$; $p<0,005$; ВШ 4,97; 95 % ДІ 4,26–26,58). Це можна пояснити тим, що у більшості випадків затримки фізичного і нервово-психічного розвитку наявні спільні причини, у тому числі і соціальні. Окрім того, поганий нутритивний статус чинить значний самостійний негативний вплив на нервово-психічний розвиток дитини першого року життя. У нашому дослідженні не було доведено зв'язку раннього розвитку ВІЛ-енцефалопатії з наявністю імуносупресії. Зв'язок між факторами, пов'язаними із вживанням ін'єкційних наркотиків, а також у групі факторів неінфекційного ураження ЦНС (недоношеність, перинатальне ушкодження ЦНС, асфіксія у пологах) був продемонстрований у кластерному аналізі. Статистична значущість ознак, що вивчалися, як факторів, пов'язаних із раннім розвитком ВІЛ-енцефалопатії, підтверджена вірогідними значеннями факторних навантажень, розрахованих у багатофакторному аналізі.

Отже, моно- і багатофакторний аналіз причин, пов'язаних із швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції, раннім розвитком синдрому виснаження і ВІЛ-енцефалопатії у дітей, інфікованих перинатальним шляхом, дозволив виділити загальні групи факторів, серед яких низький соціально-економічний статус родин і пов'язані з ним шкідливі звички. Ця група має комплексний негативний вплив, сприяє виникненню дефектів антенатального спостереження жінки, створює перешкоди щодо застосування методів профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, є передумовою нехтування батьківськими обов'язками як форми жорстокого поводження з дитиною.

Епідемія ВІЛ-інфекції пов'язана з низкою біоетичних проблем як загальносуспільного, так і особистісного рівня. Біоетичні проблеми, які виникали при медичному спостереженні ВІЛ-інфікованих дітей у досліджуваній когорті, випадки порушення прав дітей та їх батьків чи жорстокого поводження

з дитиною були вивчені під час проведення дисертаційного дослідження. У сім'ях активних СІН при медичному спостереженні дітей були задокументовані випадки їх поганого харчування (25,12 %; 95 % ДІ 19,10–30,89 %), дефекти догляду за дитиною (22,71 %; 95 % ДІ 17,27–28,73 %), порушення календаря профілактичних щеплень. На основі наших спостережень, даних аналізу клінічних проявів захворювання у дітей була висунута гіпотеза, що у родинах із низьким соціально-економічним статусом й активних СІН існують умови для нехтування батьківськими обов'язками як форми жорсткого поводження з дітьми, що має негативний вплив на перебіг ВІЛ-інфекції у дітей. Факторний аналіз, проведений у дисертаційному дослідженні, підтвердив цю гіпотезу. Як свідчать отримані нами дані, 68,42 % (95 % ДІ 58,72–77,28 %) родин у досліджуваній когорті, які мали дітей з ВІЛ-інфекцією, потребували соціального супроводу. Призначення ВІЛ-інфікованій дитині ВААРТ може викликати значну кількість специфічних біоетичних проблем, а також поглибити існуючі проблеми, зумовлені соціально-економічними причинами та жорстоким поводженням з дитиною. У 2,4 % (95 % ДІ 0,3–4,5 %) хворих досліджуваної когорти ВААРТ не розпочато своєчасно у зв'язку з тим, що не було отримано інформованої згоди батьків або опікунів. Це розцінено як прояви жорсткого поводження з дитиною. Іншими проявами жорсткого поводження з дитиною у контексті ВААРТ, які зафіксовані у нашому дослідженні, були випадки недотримання призначеного режиму прийому ліків як прояву поганої прихильності до лікування, що призводило до раннього формування резистентності до ліків і неефективності лікування. Оцінка обізнаності медичних працівників (лікарів і медичних сестер) з питань консультування при проведенні ВААРТ і прихильності до неї виявила недостатній рівень знань фокус-групи як зі специфічних питань, які стосуються механізму дії та принципів призначення ліків, так і з навичок консультування.

Оцінка ефективності первинної профілактики пневмоцистної пневмонії у дисертаційному дослідженні виконана методом ретроспективного порівняння клінічних проявів захворювання на першому році життя у групах дітей, яким проводилася (група А) та не проводилася (група Б) профілактика за допомогою TMP/SMX. Вона включала порівняння ризику розвитку пневмоцистної пневмонії, частих інфекційних захворювань, гострих пневмоній, гострих гастроентероколітів й отитів, що рецидивували у хворих груп А і Б, і залежно від швидкості прогресування захворювання. Проводилася оцінка показників зниження абсолютного (АЗР) та відносного ризиків (ЗВР) та кількості хворих, яким здійснювали лікування для отримання позитивного результату (КХЛП). Випадки захворювання на пневмоцистну пневмонію на першому році життя були зафіксовані лише у хворих групи Б. Окрім пневмоцистної пневмонії, висока ефективність TMP/SMX у нашому дослідженні була продемонстрована для зниження захворюваності ВІЛ-інфікованих дітей на першому році життя на гострий рецидивний отит, гострий гастроентероколіт (табл. 3).

Таблиця 3

Ефективність профілактичного прийому TMP/SMX у хворих на ВІЛ-інфекцію першого року життя

Захворювання	АЗР (95 % ДІ)	ЗВР (%) (95 % ДІ)	ВШ (95 % ДІ)	КХЛП (95 % ДІ)
Часті ГРЗ	0,09 (0,04–0,16)	10 (4–16)	0,15 (0,03–0,82)	10 (6–28)
Гострий гастроентероколіт	0,30 (0,18–0,42)	35 (22–45)	0,21 (0,09–0,43)	3 (2–5)
Пневмонія (за виключенням пневмоцистної)	0,22 (0,13–0,31)	23 (14–32)	0,14 (0,05–0,43)	5 (3–8)
Гострий рецидивний отит	0,26 (0,12–0,40)	46 (25–61)	0,34 (0,18–0,61)	4 (3–8)

Більшість хворих зі швидким прогресуванням захворювання (60,32 %) отримували на першому році життя профілактичне лікування (підгрупа 1А). Порівняно із хворими, які не отримували TMP/SMX (підгрупа 1Б), у них не зафіксовано у нашому дослідженні зниження на першому році життя захворюваності на ГРЗ. Як і у досліджуваній когорті загалом, у групі хворих зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції первинна профілактика пневмоцистної пневмонії продемонструвала високі показники ефективності щодо гострих гастроентероколітів (ЗВР^{1А-1Б} 42 %; 95 % ДІ 16–61 %), гострих рецидивних отитів (ЗВР^{1А-1Б} 30 %; 95 % ДІ 15–57 %), гострих пневмоній (ЗВР^{1А-1Б} 29 %; 95 % ДІ 7–46 %). У групі хворих із повільним і відносно повільним темпом прогресування захворювання первинну профілактику пневмоцистної пневмонії на першому році життя отримували лише 25,69 % дітей (підгрупа 2А). На відміну від хворих зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції, у хворих 2-ї групи за умови відсутності профілактичного прийому TMP/SMX (підгрупа 2Б) захворюваність на ГРЗ була вірогідно вищою, ніж у підгрупі 2А. Більш вираженим у хворих із повільним і відносно повільним темпом прогресування ВІЛ-інфекції, ніж у 1-й групі, був профілактичний ефект TMP/SMX і щодо гострих рецидивних отитів (ЗВР^{2А-2Б} 71 %; 95 % ДІ 51–83 %), гострих пневмоній (ЗВР^{2А-2Б} 40 %; 95 % ДІ 30–49 %), гострих гастроентероколітів (ЗВР^{2А-2Б} 30 %; 95 % ДІ 13–43 %).

Про безпечність профілактичного прийому TMP/SMX свідчила незначна кількість хворих, у яких виникли побічні ефекти. Розвиток важкого побічного ефекту (токсичного гепатиту) спостерігався у дитини зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції. У 9,52 % (95 % ДІ 2,52–15,48 %) хворих, які розпочали профілактичний прийом TMP/SMX, були зафіксовані нетяжкі алергічні реакції у вигляді висипки або ексудативної еритеми. Вплив профілактичного прийому препарату на стан кровотворної системи й активність

печінкових ферментів було оцінено у віці 12 міс методом порівняння середніх значень кількості еритроцитів, лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів, рівня гемоглобіну, активності АсТ і АлТ у хворих груп А і Б. Серед показників, що вивчалися, статистично вірогідна різниця відмічалася лише між кількістю еритроцитів, яка була вищою у хворих, що отримували профілактичне лікування. Не було виявлено вірогідної різниці і при порівнянні середніх значень показників клітинної ланки імунітету. Висока ефективність профілактичного призначення TMP/SMX у хворих досліджуваної когорти, його достатня безпечність стали підґрунтям для включення первинної профілактики пневмоцистної пневмонії в алгоритм медичного спостереження хворих дітей незалежно від клінічного варіанта перебігу ВІЛ-інфекції.

У ході дисертаційного дослідження оцінювали ефективність і безпечність різних схем ВААРТ у 32 ВІЛ-інфікованих дітей, яким лікування було призначено за клінічними й імунологічними показаннями. Вибір стартової схеми лікування враховував тільки схему передачі ВІЛ від матері до дитини, яка була використана. Два препарати стартової схеми у всіх хворих належали до групи НІЗТ. У групі I третій препарат стартової схеми був з групи ННІЗТ (NVP), у групі II комбінована схема включала препарат з групи III (нелфінавір). Моніторинг ефективності лікування полягав у оцінці динаміки показників фізичного та нервово-психічного розвитку, клінічного стану дитини. Імунологічна ефективність оцінювалася під час вивчення динаміки відносної кількості CD4⁺-лімфоцитів. Оцінка безпечності лікування проводилася на підставі визначення та реєстрації побічних ефектів. У перші 3–9 міс від початку ВААРТ відмічалася однаково суттєве поліпшення клінічного стану хворих обох груп, про що свідчило зменшення захворюваності на інфекційні хвороби, у тому числі й опортуністичні. Однак у хворих групи II відмічалася більш значуща позитивна динаміка показників фізичного розвитку. У цілому, за нашими даними, у хворих обох груп динаміка маси тіла була більш вираженою, ніж динаміка зросту. Через 21 міс після початку лікування показники маси тіла у більшості хворих із групи II досягли 25-го перцентиля, тимчасом як у групі I у більшості хворих їх значення не перевищували 10-й перцентиль. Наприкінці періоду спостереження показники зросту у більшості хворих групи I перевищували 3-й перцентиль, у хворих групи II – 5-й перцентиль. У переважній більшості хворих обох груп проведення ВААРТ супроводжувалося значним прискоренням темпів нервово-психічного розвитку, позитивною динамікою когнітивних функцій. У 2 дітей (по одній з кожної групи) відсутність позитивної динаміки психомоторного розвитку була зумовлена наявністю органічного ураження ЦНС. Як свідчать отримані нами дані, поряд із клінічною ефективністю, у хворих обох груп через 3–9 міс після початку лікування була зафіксована і його імунологічна ефективність, про що свідчило вірогідне збільшення відносної кількості CD4⁺-лімфоцитів. Протягом усього терміну спостереження між середніми значеннями показників відносної кількості CD4⁺-

лімфоцитів у хворих груп I та II не було вірогідної різниці. У 16,7 % (95 % ДІ 4,48–44,09 %) хворих із групи I після 20–48 тиж проведення ВААРТ було виявлено її неефективність, у зв'язку з чим препарати першої лінії було відмінено і призначена друга лінія ВААРТ. У групі II клінічна й імунологічна неефективність лікування була виявлена у 10 % (95 % ДІ 2,79–30,10 %) хворих через 16–22 тиж лікування, що також стало підставою для переходу на другу схему ВААРТ. Імовірність розвитку неефективності лікування була вищою у хворих із групи I, ніж у дітей групи II (ВШ^{I-II} 3,4; 95 % ДІ 1,5–24,4).

Для обґрунтування диференційованого підходу до використання лікувального харчування ВІЛ-інфікованим дітям раннього віку у межах дисертаційного дослідження було проведено вивчення впливу застосування молочної суміші для штучного вигодовування з підвищеним вмістом білка на антропометричні показники хворих. Дітей у віці 5–6 міс, що мешкають у будинку дитини, з підтвердженим діагнозом ВІЛ-інфекції, які не отримували ВААРТ, протягом 3 міс годували лікувальною молочною сумішшю із підвищеним вмістом білка і високою калорійністю. Групу порівняння утворили ВІЛ-інфіковані діти, позбавлені батьківської опіки, цього ж віку, яких протягом періоду спостереження годували сумішшю для штучного вигодовування. На початку дослідження антропометричні показники хворих обох груп не мали суттєвих відмінностей. Через 3 міс середні значення маси тіла, зросту, окружності груді, плеча і стегна у групі ВІЛ-інфікованих дітей, яких вигодовували сумішшю із підвищеним вмістом білка і високою калорійністю, були вірогідно вищими, ніж у групі хворих, які отримували звичайну суміш. При оцінці за процентильними шкалами у групі дітей, яких годували висококалорійною сумішшю з підвищеним вмістом білка, показники фізичного розвитку коливалися між 10-м і 25-м процентилем, тимчасом як у групі, яку годували звичайною сумішшю, через 3 міс вигодовування антропометричні показники, як і на початку дослідження, коливалися між 3-м і 10-м процентиллями. Середні показники кількості еритроцитів, гемоглобіну, кольорового показника крові та питомої ваги сечі не мали вірогідної різниці на початку дослідження в обох групах. Наприкінці дослідження вірогідних відмінностей показників, що вивчалися, між дітьми обох груп виявлено не було. Збалансований склад вітамінів і мікроелементів у обох молочних сумішах запобігає розвитку анемії у ВІЛ-інфікованих дітей. Отже, висококалорійна суміш із підвищеним вмістом білка мала у нашому дослідженні доведений позитивний вплив на фізичний розвиток ВІЛ-інфікованих дітей першого року життя, які не отримували ВААРТ. Її доцільно призначати хворим зі значеннями антропометричних показників нижче 10-го процентилля для запобігання негативному впливу білково-енергетичної недостатності на прискорення прогресування імуносупресії.

Отримані у ході дисертаційного дослідження дані свідчать, що дітям, народженим із порушенням фізичного або гестаційного розвитку, і

новонародженим із перинатальними ураженнями ЦНС перше дослідження ДНК ВІЛ за методом ПЛР доцільно проводити у перші 48 год життя для встановлення можливого факту антенатального інфікування, диференціації генезу ураження ЦНС. Такий підхід до ранньої діагностики ВІЛ-інфекції дозволить виділити окремі групи диспансерного спостереження ВІЛ-інфікованих дітей. До першої групи входять діти з доведеним антенатальним інфікуванням, у яких, за нашими даними, підвищений ризик швидкого прогресування інфекції та смерті протягом першого року життя, а до другої групи – діти з порушенням фізичного та/або гестаційного розвитку і хворі з перинатальним ураженням ЦНС у зв'язку з доведеним впливом зазначених факторів на ризик швидкого прогресування ВІЛ-інфекції та раннього розвитку синдрому виснаження і ВІЛ-енцефалопатії. Наступним напрямком оптимізації підходу до медичного спостереження дітей, інфікованих ВІЛ перинатальним шляхом, є визначення потреб родин ВІЛ-інфікованих дітей у соціальному супроводі. Факторний аналіз, проведений у нашому дисертаційному дослідженні, підтвердив важливу роль групи соціальних факторів, які діють як анте-, так і постнатально, у швидкому прогресуванні захворювання, формуванні резистентності до ВААРТ тощо. Організація соціального супроводу родин ВІЛ-інфікованих дітей сприятиме запобіганню усім формам жорстокого поводження з дитиною. Отримані нами дані свідчать про високу ефективність і достатню безпечність профілактичного застосування TMP/SMX, який потрібно призначати усім хворим на ВІЛ-інфекцію першого року життя, незалежно від темпів прогресування захворювання і ступеня імуносупресії. Призначення лікувального харчування ВІЛ-інфікованим дітям раннього віку є важливою складовою частиною медичного спостереження цієї категорії хворих.

ВИСНОВКИ

У дисертації представлено нове розв'язання наукової проблеми – оптимізація медичного спостереження і лікування дітей з ВІЛ-інфекцією, інфікованих перинатальним шляхом, з розробкою диференційованого підходу до прогнозування перебігу захворювання, профілактики опортуністичних інфекцій, призначення лікувального харчування і антиретровірусної терапії на основі вивчення природного перебігу та факторів прогресування захворювання.

1. Швидке прогресування ВІЛ-інфекції у розвинуті стадії (III та IV, ВООЗ, 2006 р.) на першому році життя спостерігається у 30,43 % (95 % ДІ 23,76–36,24 %) дітей, інфікованих шляхом перинатальної трансмісії, найчастішими проявами чого є тяжка затримка фізичного і нервово-психічного розвитку. У 71,50 % (95 % ДІ 65,88–78,12 %) ВІЛ-інфікованих дітей захворювання прогресує у розвинуті стадії відносно повільно (від 1 до 3 років) і повільно (від 3 до 5 років); у 7,97 % (95 % ДІ 4,30–11,70 %) хворих перебіг захворювання визначений як тривало прогресуючий у зв'язку з наявністю мінімальних

клінічних проявів ВІЛ-інфекції та відсутністю імуносупресії у віці 5 років. Повільне прогресування супроводжується розвитком специфічних для ВІЛ-інфекції опортуністичних захворювань, пухлин і станів.

2. Для прогнозування швидкого перебігу захворювання на першому році життя високу діагностичну чутливість мають кандидоз у віці від 0 до 3 міс (ДЧ 0,94; ДС 0,34), затримка нервово-психічного розвитку (ДЧ 0,87; ДС 0,49) у перші 6 міс життя та спленомегалія (ДЧ 0,86; ДС 0,72). Високоспецифічними для прогнозування є захворювання на синусит або етмоїдит (ДЧ 0,06; ДС 0,98), інфекційні захворювання сечових шляхів (ДЧ 0,05; ДС 0,98), захворювання, спричинені групою герпесвірусів у перші 3 міс життя (ДЧ 0,11; ДС 0,98), збільшення привушних слинних залоз (ДЧ 0,02; ДС 0,99), інфекційні ураження шкіри (ДЧ 0,29; ДС 0,94), лейко-, лімфо- та гранулоцитопенія (ДЧ 0,04 – 0,13; ДС 0,97–1).

3. Доведене антенатальне інфікування асоціюється зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції (ВШ 9,14; 95 % ДІ 2,49–33,53), розвитком на першому році життя генералізованих бактеріальних інфекцій (ВШ 14,69; 95 % ДІ 3,45–62,51), підвищеною смертністю (ВШ 9,19; 95 % ДІ 2,86–29,52).

4. Встановлені патогенетичні імунологічні особливості у дітей, інфікованих ВІЛ перинатальним шляхом, залежно від характеру перебігу демонструють, що імуносупресія на першому році життя спостерігається вірогідно частіше у хворих зі швидким прогресуванням захворювання (ВШ 4,44; 95 % ДІ 1,34–14,77) та супроводжується значними порушеннями гуморальної ланки імунітету – гіпоімуноглобулінемією, підвищенням рівнів імуноглобулінів G, M, A

5. Перебіг ВІЛ-інфекції при перинатальному інфікуванні характеризується високим рівнем вірусного навантаження, який у середньому на першому році життя становив 487 294 копій у 1 мл плазми крові (95 % ДІ 6241–980 830). Швидке прогресування ВІЛ-інфекції супроводжується активною реплікацією вірусу, високими (понад 100 000 копій у 1 мл плазми крові) значеннями вірусного навантаження, які спостерігаються вірогідно частіше у хворих зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції (ВШ 5,87; 95 % ДІ 1,08–32,00).

6. Три групи факторів – біологічні, соціальні та материнські – впливають на швидкість прогресування ВІЛ-інфекції у дітей. До групи біологічних факторів входять ЗВУР (ВШ 8,17; 95 % ДІ 4,19–15,89) і недоношеність (ВШ 2,08; 95 % ДІ 1,03–4,64). Група соціальних факторів включає низький соціально-економічний рівень родини (ВШ 4,85; 95 % ДІ 2,57– 9,13), паління (ВШ 6,26; 95 % ДІ 3,21– 12,19) та вживання ін'єкційних наркотиків під час вагітності (ВШ 4,18; 95 % ДІ 2,21–7,91). Розвинуті стадії ВІЛ-інфекції (ВШ 5,79; 95 % ДІ 2,50–13,37) і ЗПСШ (ВШ 3,41; 95 % ДІ 1,73–6,75) під час вагітності у матері об'єднані у групу материнських факторів. Найбільш статистично значущою є група соціальних факторів, які впливають на ризик швидкого

прогресування ВІЛ-інфекції як анте-, так і постнатально (факторне навантаження 0,81).

7. Соціальні фактори впливають на ранній розвиток синдрому виснаження і ВІЛ-енцефалопатії і мають найвищі значення модулів факторного навантаження ($>0,85$) у багатофакторному аналізі. Серед соціальних факторів пренатальна експозиція вживання ін'єкційних наркотичних речовин є найбільш значущим фактором раннього розвитку ВІЛ-енцефалопатії (факторне навантаження 0,85).

8. Медичне спостереження дітей з ВІЛ-інфекцією і проведення їм лікування ускладнюються біоетичними проблемами, пов'язаними з особливостями епідемії ВІЛ-інфекції, низьким соціально-економічним рівнем сімей, порушенням прав дітей і випадками жорстокого поводження з ними. Низький соціально-економічний рівень сімей дітей з ВІЛ-інфекцією, який спостерігався у 43,53 % випадків, має доведений вплив на швидке прогресування захворювання, ранній розвиток синдрому виснаження та ВІЛ-енцефалопатії. Особливо тяжкі порушення прав дитини спостерігалися у сім'ях активних споживачів ін'єкційних наркотиків, у яких були задокументовані випадки поганого харчування дітей (25,12 %; 95 % ДІ 19,10–30,89 %), дефекти догляду за дитиною (22,71 %; 95 % ДІ 17,27–28,73 %); 68,42 % (95 % ДІ 58,72–77,28 %) родин дітей з ВІЛ-інфекцією мали потребу у соціальному супроводі.

9. Профілактичне призначення ВІЛ-інфікованим дітям першого року життя TMP/SMX, незалежно від клінічного перебігу захворювання і ступеня імуносупресії, запобігає захворюванню на пневмоцистну пневмонію, на 46 % знижує захворюваність на рецидивний отит (АЗР – 0,26; 95 % ДІ 0,12–0,40; КХЛП – 4, 95 % ДІ 3–8), на 35 % – на гострий гастроентероколіт (АЗР – 0,30; 95 % ДІ 0,18–0,42; КХЛП – 3, 95 % ДІ 2–5), на 23 % – на гостру пневмонію (АЗР – 0,22; 95 % ДІ 0,13–0,31; КХЛП – 5, 95 % ДІ 3–8). Первинна профілактика пневмоцистної пневмонії є високоефективною як у хворих зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції, так і з повільним і відносно повільним темпом прогресування захворювання, демонструє достатню безпечність.

10. Призначення антиретровірусного лікування демонструє достатню ефективність протягом 23 міс у хворих із різними темпами прогресування захворювання. Імовірність неефективності лікування у 3,4 разу вища (95 % ДІ 1,5–24,3) за призначення ВААРТ із використанням препаратів із групи нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, ніж із препаратами з групи інгібіторів протеази.

11. Розроблений диференційований комплексний підхід до медичного спостереження дітей, хворих на ВІЛ-інфекцію, інфікованих перинатальним шляхом, який включає раннє визначення і прогнозування темпів прогресування захворювання на першому році життя, проведення профілактики опортуністичних захворювань, лікувального харчування і антиретровірусної терапії, організацію соціального супроводу, дозволяє своєчасно призначити

лікування, запобігає розвитку синдрому виснаження і ВІЛ-енцефалопатії, покращує показники фізичного розвитку (ВШ 2,34 95 % ДІ 1,23 – 3,45) і якість життя та знижує смертність дітей від ВІЛ-інфекції.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Встановлення інфекційного статусу дітям, народженим ВІЛ-інфікованими жінками, із порушеннями фізичного і гестаційного розвитку та з перинатальними ураженнями ЦНС необхідно починати у перші 48 год життя за допомогою визначення в крові дитини ДНК ВІЛ за методом ПЛР для виявлення хворих з антенатальним інфікуванням і групи ризику розвитку ВІЛ-енцефалопатії.

2. Медичне спостереження дітей з підтвердженим діагнозом ВІЛ-інфекції повинно включати раннє визначення прогнозу темпів прогресування захворювання, оцінку ризику швидкого прогресування захворювання, раннього розвитку синдрому виснаження і ВІЛ-енцефалопатії.

3. Оцінка стану імунної системи у ВІЛ-інфікованих дітей має бути комплексною, включати визначення відносної кількості $CD4^+$ -лімфоцитів методом проточної цитофлюориметрії, абсолютної кількості лімфоцитів, $CD4^+$ -лімфоцитів, $CD8^+$ -лімфоцитів, співвідношення $CD4^+/CD8^+$, рівнів імуноглобулінів у сироватці крові. Комплексний підхід з урахуванням вірусного навантаження дозволить максимально точно прогнозувати ризик прогресування захворювання, диференційовано підійти до призначення ВААРТ.

4. Для запобігання впливу біоетичних проблем на перебіг ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатальним шляхом, рекомендується проводити визначення потреби у соціальному супроводі родин та його організацію.

5. ВІЛ-інфікованим дітям першого року життя із значеннями антропометричних показників нижче 10-го перцентиля для запобігання негативному впливу білково-енергетичної недостатності на прискорення прогресування імуносупресії доцільно призначати лікувальне вигодовування висококалорійними молочними сумішами із підвищеним вмістом білка.

6. ВІЛ-інфікованим дітям у віці 4–6 тиж рекомендується призначати первинну профілактику пневмоцистної пневмонії препаратом TMP/SMX у дозі 5 мг/кг маси тіла на добу тричі на тиждень протягом 1 року незалежно від темпів прогресування захворювання та ступеня імуносупресії.

7. У хворих зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції та/або високим ризиком розвитку СНІДу у наступні 12 міс (більш ніж 20 %) рекомендовані стартові схеми ВААРТ повинні містити препарати з групи III. У хворих із ВІЛ-енцефалопатією або високим ризиком її розвитку у складі стартових схем рекомендовано застосовувати ZDV.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. ВІС-инфекция в перинатологии / В. Н. Запорожан, Н. Л. Аряев, Н. В. Котова, Н. Н. Низова, С. П. Посохова, Е. А. Старец ; под ред. В. Н. Запорожана, Н. Л. Аряева. – К. : Здоров'я, 2000. – 187 с. (Підготувала розділ монографії.)
2. Аряев М. Л. Облік та ведення дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками / М. Л. Аряев, Н. В. Котова, О. О. Старець // Перинатологія та педіатрія. – 2002. – № 2. – С. 53–58. (Здійснила пошук літератури, розробила підрозділи карт обліку та ведення.)
3. Опыт использования молочной смеси “NAN”, обогащенной нуклеотидами, в питании ВИЧ-инфицированных детей / Н. Л. Аряев, Н. В. Котова, Е. А. Старец, Л. Е. Каплина, О. П. Зброжик, И. В. Сергеева, В. А. Карташова, Е. А. Гуриенко // Современная педиатрия. – 2004. – № 3 (4). – С. 99–102. (Провела пошук літератури, аналіз антропометричних показників ВІЛ-інфікованих дітей, зробила висновки.)
4. Котова Н. В. Диагностическая чувствительность и специфичность клинических проявлений и лабораторных методов исследования у детей раннего возраста, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами / Н. В. Котова, Е. А. Старец // Современная педиатрия. – 2006. – № 2 (11). – С. 113–117. (Обрала напрямок і дизайн дослідження, здійснила збирання, обробку й аналіз даних у дітей з ВІЛ-інфекцією, зробила висновки.)
5. Котова Н. В. Выбор и оценка эффективности схем антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции у детей с учетом режима профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку / Н. В. Котова, Е. А. Старец // Здоровье женщины. – 2006. – № 2 (26). – С. 164–167. (Провела пошук літератури, збирання, обробку й аналіз даних.)
6. Старець О. О. Оцінка нервово-психічного розвитку і ранніх ознак енцефалопатії у дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих жінок / О. О. Старець, Н. В. Котова // Перинатологія та педіатрія. – 2006. – № 2 (26). – С. 87–89. (Провела пошук літератури, збирання, обробку й аналіз даних у ВІЛ-інфікованих дітей.)
7. Старець О. О. Етико-соціальні проблеми у веденні дітей з ВІЛ-інфекцією/ О.О. Старець // Інтегративна антропологія. – 2006. – № 2 (8). – С. 32 – 35. (Виконала самостійно.)
8. Старец Е.А. Клиника ВИЧ-инфекции у детей с быстрым прогрессированием заболевания при перинатальном пути инфицирования/ Е.А.Старец// Здоровье женщины. – 2006. – №3(27). – С. 247 – 249. (Виконала самостійно.)
9. Котова Н. В. Аналіз причин смертності дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками в Одеській області в 2000–2004 роках / Н. В. Котова, О. О. Старець // Одеський медичний журнал. – 2006. – № 4 (96). – С. 58–61. (Обрала напрямок і дизайн дослідження, провела пошук літератури, збирання, обробку й аналіз даних.)

10. Котова Н. В. Оцінка інформованості та алгоритм консультування з питань вигодовування дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, та харчування дітей, хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД / Н. В. Котова, О. О. Старець // Клінічна та експериментальна патологія. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 110–115. (Обрала напрямок і дизайн дослідження, провела пошук літератури, збирання, обробку й аналіз даних про вигодовування дітей з ВІЛ-інфекцією.)

11. Старець О. О. Оцінка стану клітинного імунітету на першому році життя у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками / О. О. Старець, Н. В. Котова // Перинатологія та педіатрія – 2006. – № 3 (27). – С. 113–115. (Провела пошук літератури, збирання, обробку й аналіз даних у дітей з ВІЛ-інфекцією.)

12. Аряєв М. Л. Зникнення материнських антитіл до ВІЛ у дітей раннього віку, народжених ВІЛ-інфікованими жінками / М. Л. Аряєв, Н. В. Котова, О. О. Старець // Досягнення біології та медицини. – 2006. – № 2 (8). – С. 30–35. (Обрала дизайн дослідження, провела пошук літератури, збирання, обробку й аналіз даних.)

13. Котова Н. В. Оцінка інформованості та роль консультування при уточненні ВІЛ-статусу у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками / Н. В. Котова, О. О. Старець // Одеський медичний журнал. – 2006. – № 5 (97). – С. 27–30. (Обрала напрямок і дизайн дослідження, провела пошук літератури, збирання, обробку й аналіз даних.)

14. Аряєв М. Л. Біоетичні проблеми при веденні дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками / М. Л. Аряєв, Н. В. Котова, О. О. Старець // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – № 5 (417). – С. 5–9. (Провела пошук літератури, збирання, обробку й аналіз даних про дітей з ВІЛ-інфекцією.)

15. Старець О. О. Фактори прогресування ВІЛ-інфекції у дітей / О. О. Старець // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – № 6 (418). – С. 39–41. (Виконала самостійно.)

16. Котова Н. В. Діагностична цінність дослідження генетичного матеріалу ВІЛ методом полімеразної ланцюгової реакції у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками / Н. В. Котова, О. О. Старець // Одеський медичний журнал. – 2006. – № 6 (98). – С. 38–41. (Обрала напрямок і дизайн дослідження, провела пошук літератури, збирання, обробку й аналіз даних.)

17. Котова Н. В. Фізичний розвиток дітей першого року життя, народжених від ВІЛ-інфікованих жінок / Н. В. Котова, О. О. Старець // Перинатологія та педіатрія. – 2006. – № 4 (28). – С. 111–116. (Обрала напрямок і дизайн дослідження, провела пошук літератури, збирання, обробку й аналіз даних у дітей з ВІЛ-інфекцією.)

18. Алгоритм медичного спостереження дітей раннього віку, народжених ВІЛ-інфікованими жінками / Н. Л. Аряєв, Н. В. Котова, Е. А. Старець, Н. Я. Жилка // Здоров'я жінки. – 2006. – № 4 (28). – С. 217–222. (Провела пошук літератури, збирання, обробку й аналіз даних, зробила

висновки, розробила рекомендації щодо схеми уточнення ВІЛ-статусу и ведення дітей з ВІЛ-інфекцією.)

19. Старець О. О. Тромбоцитопенія при ВІЛ-інфекції у дітей / О. О. Старець // Одеський медичний журнал. – 2007. – № 1 (99). – С. 63 – 65. (Виконала самостійно.)

20. Старець Е. А. Анализ факторов, влияющих на темпы прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей / Е.А.Старец // Перинатология и педиатрия. – 2007. – 1 (29). – С. 14 – 18. (Виконала самостійно.)

21. Котова Н. В. Діагностична ефективність визначення кількості CD3⁺ і CD4⁺-Т-лімфоцитів у дітей раннього віку, народжених ВІЛ-інфікованими жінками / Н. В. Котова, О. О. Старець // Буковинський медичний вісник. – 2007. – Т. 11, № 1. – С. 30–33. (Провела пошук літератури, збирання, обробку й аналіз даних у дітей з ВІЛ-інфекцією.)

22. Диференційований підхід до вигодовування на першому році життя ВІЛ-інфікованих дітей / М. Л. Аряев, Н. В. Котова, О. О. Старець, Л. Є. Капліна, О. П. Зброжик, І. В. Сергєєва // Современная педиатрия. – 2007. – № 1 (14). – С. 147–150. (Провела пошук літератури, аналіз даних, зробила висновки.)

23. Перинатальні і педіатричні проблеми ВІЛ-інфекції / М. Л. Аряев, А. О. Загарін, Н. В. Котова, О. І. Пенін, О. О. Старець, // СПИД, СНІД, AIDS. – 1999. – № 3. – С. 26–27. (Провела пошук літератури, аналіз і узагальнення даних.)

24. Аряев Н. Л. Высокоактивная антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции у детей / Н. Л. Аряев, Н. В. Котова, Е. А. Старец // Мистецтво лікування. – 2005. – № 2 (18). – С. 54–59. (Провела пошук літератури, аналіз і узагальнення даних.)

25. Аряев Н. Л. Выполнение международной программы TACIS LIEN: «Ведение ВИЧ-инфицированных и система профилактики» / Н. Л. Аряев, Н. В. Котова, Е. А. Старец // Перинатальні інфекції – сучасний погляд : наук.-практ. конф. (Київ, 14–15 груд. 1999 р.) : матеріали. – К. : Редакція газети «Ваше здоров'я», 1999. – С. 1–2. (Провела пошук літератури, збирання, обробку й аналіз даних.)

26. Аряев Н. Л. Ведение детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами, и перспективы лечения ВИЧ-инфицированных детей в Украине / Н. Л. Аряев, Н. В. Котова, Е. А. Старец // Актуальні питання інфекційних захворювань у дітей : наук.-практ. конф. (Одеса, 2–3 жовт. 2001 р.) : матеріали. – Одеса, 2001. – С. 11–12. (Провела пошук літератури, збирання, обробку й аналіз даних.)

27. Аряев Н. Л. Перспективы лечения ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом детей в Украине / Н. Л. Аряев, Н. В. Котова, Е. А. Старец // ВІЛ-інфекція та СНІД в Україні : наук.-практ. конф. (Київ, 30–31 трав. 2001 р.) : зб. матеріалів. – К. : Медінфоцентр «Вектор», 2001. – С. 171. (Провела пошук літератури, збирання, обробку й аналіз даних.)

28. Учет и ведение детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами / Н. Л. Аряев, Н. В. Котова, Е. А. Старец, О. И. Пенин // ВІЛ-інфекція та СНІД в Україні : наук.-практ. конф. (Київ, 30–31 трав. 2001 р.) : зб. матеріалів. – К. : Медінфоцентр «Вектор», 2001. – С. 165. (Провела пошук літератури, збирання, обробку й аналіз даних.)

29. Аряев Н. Л. Оценка и ведение новорожденных детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами / Н. Л. Аряев, Н. В. Котова, Е. А. Старец // Питання імунології в педіатрії : 2-га Всеукраїнська наук.-практ. конф. (Київ, 18–20 вер. 2002 р.) : тези доп. // Перинатологія та педіатрія. – 2002. – № 3. – С. 82. (Провела пошук літератури, збирання, обробку й аналіз даних.)

30. Babies born to HIV infected women in Odessa region, Ukraine / V. Zaporozhan, N. Aryaev, N. Kotova, E. Starets // XIV International AIDS conference (Barcelona, 7–12 July 2002) : Abstracts. – By Monduzzi Editor S.p.A–MEDIMOND Inc. – Barcelona, 2002. – Vol. 2. – P. 379–382. – Abstract C708S9434. (Провела пошук літератури, збирання, обробку й аналіз даних.)

31. Prevention of HIV transmission from mother-to-child in developing countries/ N. Aryaev, V. Zaporozhan, N. Kotova, E. Starets, R. Malyuta // Malaysian Public Health Association Conference (Kuala Lumpur, 22–23 October 2004) : Abstracts. – Kuala Lumpur, 2004 // Malaysian Journal of Public Health Medicine. – 2004. – Vol. 4 (suppl 2). – P. 7. – Abstract CS 4-2 (Провела пошук літератури, збирання і аналіз даних.)

32. Аряев Н. Л. Теория и практика профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку / Н. Л. Аряев, Н. В. Котова, Е. А. Старец // Актуальні проблеми педіатрії на сучасному етапі : 2-й з'їзд педіатрів України (Київ, 7–10 груд. 2004 р.) : матеріали. – К., 2004. – С. 230–231. (Провела узагальнення даних літератури.)

33. Котова Н. В. Физическое развитие на первом году жизни детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами / Н. В. Котова, Е. А. Старец // Первая конференция по вопросам ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии (Москва, 15–17 мая 2006 г.) : сб. материалов. – М., 2006. – С. 107. (Провела пошук літератури, збирання, обробку й аналіз даних у дітей з ВІЛ-інфекцією.)

34. Котова Н. В. Роль консультирования при медицинском наблюдении детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами / Н. В. Котова, Е. А. Старец // Первая конференция по вопросам ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии (Москва, 15–17 мая 2006 г.) : сб. материалов. – М., 2006. – С. 108. (Провела пошук літератури, збирання, обробку й аналіз даних у дітей з ВІЛ-інфекцією.)

35. Aryaev M. Natural course of HIV-infection in perinatally exposed children in Ukraine / M. Aryaev, O. Starets // For the Health and Well-being of Our Children : 25th International Congress of Pediatrics (Athens, 25–30 August 2007) :

Abstracts. – Athens, 2007. – P. 130. – Abstract PP0534. (Провела пошук літератури, збирання, обробку й аналіз даних.)

36. Аряев Н. Л. Практическое руководство по кормлению младенцев, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами / Н. Л. Аряев, Н. В. Котова, Е. А. Старец ; под ред. В. Н. Запорожана. – American International Health Alliance, 2002. – 44 с. (Провела пошук літератури, аналіз і узагальнення даних.)

37. Aryaev N. L. Practical Guide for Feeding Infants Born to HIV-Positive Women / N. L. Aryaev, N. V. Kotova, E. A. Starets ; ed. by V. Zaporozhan. – 2-d ed. – American International Health Alliance, 2005. – 39 p. (Провела пошук літератури, аналіз і узагальнення даних.)

38. Організація медичної допомоги та догляду за ВІЛ-інфікованими у дошкільних і загальноосвітніх навчальних закладах : метод. рекомендації / упоряд.: М. Л. Аряєв, А. М. Щербінська, Н. В. Котова, О. О. Старець, Р. О. Мойсеєнко, О. Ф. Коваленко, І. Є. Сапуга ; затв. наказом МОЗ України від 29.11.2002 р. № 448. – К. : МОЗ України, 2002. – 19 с. (Провела пошук літератури, аналіз і узагальнення даних.)

39. Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дітей / упоряд.: Н. В. Котова, О. О. Старець ; затв. наказом МОЗ України від 12.12.2003 р. № 580. – МБФ «Міжнародний Альянс з ВІЛ/СНІД в Україні», 2004. – 64 с. (Провела пошук літератури, аналіз і узагальнення даних.)

40. Система діагностики ВІЛ-інфекції у немовлят : метод. рекомендації / Упоряд. : Н. В. Котова, О. О. Старець ; затв. наказом МОЗ України від 21.06.2005 р. № 301. – К. : МОЗ України, 2005. – 32 с. (Провела пошук літератури, аналіз і узагальнення даних.)

41. Клінічний протокол з антиретровірусного лікування та здійснення медичного спостереження за дітьми, хворими на ВІЛ-інфекцію / упоряд.: С. В. Комар, Н. В. Котова, О. О. Старець ; затв. наказом МОЗ України від 13.04.2007 р. № 182. – К. : МОЗ України, 2007. – 54 с. (Провела пошук літератури, аналіз і узагальнення даних.)

42. Система профілактики перинатальної передачі ВІЧ от матери к ребенку : інформ. листок про передовий виробничий досвід № 13, 2001 / Упоряд. : В. Н. Запорожан, Н. Л. Аряев, Н. В. Котова, Н. Н. Низова, С. П. Посохова, Е. А. Старец ; затв. наказом МОЗ України від 29.05.2001 р. № 4.25-187. – О., ОЦНТЕІ, 2001. – 4 с. (Провела пошук літератури, аналіз і узагальнення даних.)

43. Попередження трансмісії ВІЛ від матері до дитини : навч. посібник для акушерів-гінекологів, неонатологів, педіатрів, інфекціоністів, сімейних лікарів, організаторів охорони здоров'я, лікарів-інтернів і студентів / В. М. Запорожан, М. Л. Аряєв, Н. В. Котова, Н. М. Нізова, С. П. Посохова, О. О. Старець. – К. : Акві-К, 2003. – 184 с. (Провела пошук літератури, аналіз і узагальнення даних загальної та педіатричної частин.)

44. Детская пульмонология: учеб. пособие / Аряев Н. Л., Котова Н. В., Старец Е. А., Волосовец А. П., Старикова А. А., Варбанец Д. А., Кононенко Н. А. – К. : Здоров'я, 2005. – 607 с. (Провела пошук літератури, написала підрозділи.)

45. Аряев Н. Л. Уход за детьми с ВИЧ-инфекцией : учеб. пособие для персонала детских учреждений и других лиц, вовлеченных в уход за детьми с ВИЧ-инфекцией / Н. Л. Аряев, Н. В. Котова, Е. А. Старец. – К. : ЮНИСЕФ, 2002. – 122 с. (Провела пошук літератури, аналіз і узагальнення даних.)

46. Уход за детьми с ВИЧ-инфекцией : учеб. пособие для персонала детских учреждений и других лиц, вовлеченных в уход за детьми с ВИЧ-инфекцией / Н. Л. Аряев, Н. В. Котова, Е. А. Старец, М. Ю. Варбан, Н. Н. Комарова, И. В. Пешая, Н. В. Леончук. – К. : ЮНИСЕФ, 2003. – 138 с. (Провела пошук літератури, аналіз і узагальнення даних медичної частини.)

47. Догляд і підтримка дітей з ВІЛ-інфекцією : навч. посібник для персоналу дитячих установ, батьків, опікунів, соціальних працівників та інших осіб, що доглядають за дітьми з ВІЛ-інфекцією / М. Л. Аряев, Н. В. Котова, О. О. Старець, О. І. Карпенко, М. В. Рядова, І. В. Пеша, О. П. Пурик, Н. В. Леончук. – К. : Кобза, 2003. – 168 с. (Провела пошук літератури, аналіз і узагальнення медичних даних.)

48. Аряев М. Л. Формування прихильності до антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дітей : навч. посібник для викладачів / М. Л. Аряев, Н. В. Котова, О. О. Старець. – К. : Март, 2006. – 232 с. (Провела пошук літератури, аналіз і узагальнення даних.)

49. Аряев М. Л. Формування прихильності до антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дітей : навч. посібник для слухачів / М. Л. Аряев, Н. В. Котова, О. О. Старець. – К. : Март, 2006. – 144 с. (Провела пошук літератури, аналіз і узагальнення даних.)

50. Пат. на корисну модель 19257 UA, МПК (2006) А61В 5/145. Спосіб виявлення ВІЛ-інфекції у дитини раннього віку / Котова Н. В., Старець О. О. ; заявник, патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. – № и 2006 05552 ; заявл. 22.05.06 ; опубл. 15.12.06, Бюл. № 12. (Автор ідеї, провела пошук літератури, обробку, аналіз та узагальнення даних, написання та оформлення патенту.)

51. Пат. на корисну модель 19258 UA, МПК (2006) А61В 10/00. Спосіб діагностики швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у дитини першого року життя / Старець О. О., Котова Н. В. ; заявник, патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. – № и 2006 05554 ; заявл. 22.05.06 ; опубл. 15.12.06, Бюл. № 12. (Провела пошук літератури, обробку, аналіз та узагальнення даних.)

АНОТАЦІЯ

Старець О. О. Перебіг, фактори прогресування та лікування ВІЛ-інфекції у дітей. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – Одеський державний медичний університет, МОЗ України, Одеса, 2008.

Дисертацію присвячено оптимізації підходів до медичного спостереження та лікування дітей, інфікованих ВІЛ шляхом трансмісії від матері до дитини, з різними темпами прогресування захворювання на підставі вивчення факторів, що впливають на природний перебіг ВІЛ-інфекції, прогнозування темпів прогресування, змін перебігу при проведенні високоактивної антиретровірусної терапії та первинної профілактики опортуністичних захворювань.

У 207 дітей, інфікованих ВІЛ перинатальним шляхом, вивчені особливості природного перебігу захворювання. Для клінічних ознак і результатів загальноклінічних лабораторних досліджень вивчалися діагностична чутливість і специфічність з метою прогнозування швидкого прогресування захворювання. Особливості стану клітинної та гуморальної ланок імунітету були визначені з урахуванням клінічного варіанта перебігу ВІЛ-інфекції. Шляхом моно- та багатофакторного аналізу вивчені фактори, що впливають на швидкість прогресування ВІЛ-інфекції, ймовірність раннього розвитку ВІЛ-енцефалопатії. Виявлені актуальні біоетичні проблеми, що виникають при медичному спостереженні та лікуванні ВІЛ-інфікованих дітей як фактори, що впливають на природний перебіг захворювання та ймовірність розвитку неефективності лікування.

Розроблено комплексний диференційований підхід до медичного спостереження і лікування дітей, інфікованих ВІЛ перинатальним шляхом, з урахуванням темпу прогресування захворювання, наявності потреби у застосуванні заходів запобігання білково-енергетичній недостатності та соціальному супроводі.

Ключові слова: ВІЛ-інфіковані діти, прогресування захворювання, імунний статус, вірусне навантаження, фактори ризику, високоактивна антиретровірусна терапія, профілактика опортуністичних інфекцій, медичне спостереження.

АННОТАЦІЯ

Старец Е. А. Течение, факторы прогрессирования и лечение ВИЧ-инфекции у детей. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 – педиатрия. – Одесский государственный медицинский университет, МЗ Украины, Одесса, 2008.

Диссертация посвящена оптимизации подходов к медицинскому наблюдению и лечению детей, инфицированных ВИЧ путем перинатальной трансмиссии, с разным темпом прогрессирования заболевания на основе изучения факторов, влияющих на естественное течение ВИЧ-инфекции, прогнозирования темпа прогрессирования и изменения естественного течения

заболевания при проведении высокоактивной антиретровирусной терапии. Были обследованы 332 ребенка, 207 больных с лабораторно подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекция были включены в исследуемую когорту; 125 детей, рожденных не инфицированными ВИЧ женщинами, составили контрольную группу. В зависимости от варианта течения заболевания, ВИЧ-инфицированные в исследуемой когорте были разделены на две группы – группу 1 (больные с быстрым прогрессированием заболевания) и группу 2 (больные с медленным и относительно медленным прогрессированием заболевания).

В ходе анализа течения ВИЧ-инфекции в исследуемой когорте нами было установлено, что у 30,43 % (95 % ДИ 23,76–36,24 %) больных ВИЧ-инфекция прогрессировала в развернутые клинические стадии (III и IV, ВОЗ, 2006) на первом году жизни (быстрое прогрессирование заболевания). Относительно медленное прогрессирование ВИЧ-инфекции в развернутые клинические стадии (от 1 до 3 лет) наблюдалось нами у 42,51 % (95 % ДИ 36,26–49,74 %) больных в исследуемой когорте. У большинства детей с медленным и относительно медленным темпом прогрессирования ВИЧ-инфекции (71,50 %; 95 % ДИ 65,88–78,12 %) в возрасте 5 лет отмечались клинические проявления III или IV стадий заболевания, которые сопровождались среднетяжелой или тяжелой иммуносупрессией. Было показано, что антенатальное инфицирование ассоциируется с быстрым прогрессированием ВИЧ-инфекции (ОШ 9,14; 95 % ДИ 2,49–33,53), развитием на первом году жизни тяжелых бактериальных инфекций (ОШ 14,69; 95 % ДИ 3,45–62,51), повышенной смертностью (ОШ 9,19; 95 % ДИ 2,86–29,52).

Показано, что прогрессирование ВИЧ-инфекции у детей, инфицированных перинатальным путем, сопровождается поражением как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. Иммуносупрессия на первом году жизни достоверно чаще наблюдалась у ВИЧ-инфицированных с быстрым прогрессированием заболевания (ОШ 4,44; 95 % ДИ 1,34–14,77). С другой стороны, доказано, что отсутствие иммуносупрессии у ВИЧ-инфицированных детей раннего возраста не влияет на вероятность выявления быстрого прогрессирования заболевания и не может в полной мере служить прогностическим критерием развития СПИД-индикаторных состояний на первом году жизни. В исследуемой когорте была изучена зависимость уровня вирусной нагрузки и скорости прогрессирования ВИЧ-инфекции. В целом, у детей раннего возраста наблюдались высокие значения вирусной нагрузки, которая в среднем составила 487 294 копий в 1 мл плазмы крови (95 % ДИ 6241–980 830). Было показано, что высокая вирусная нагрузка (более 100 000 копий в 1 мл плазмы крови) на первом году жизни достоверно чаще наблюдается у больных с быстрым темпом прогрессирования заболевания (ОШ 5,87; 95 % ДИ 1,08–32,00).

Факторы риска быстрого прогрессирования заболевания у детей, инфицированных ВИЧ перинатальным путем, были выявлены эвристическим

путем и изучены при помощи моно- и многофакторного анализа. Кластерный анализ позволил выделить сгруппированные биологический, социальный и материнский факторы. Группа биологических факторов включает ЗВУР (ОШ 8,17; 95 % ДИ 4,19–15,89) и недоношенность (ОШ 2,08; 95 % ДИ 1,03–4,64). Группа социальных факторов объединила низкий социально-экономический уровень семьи (ОШ 4,85; 95 % ДИ 2,57– 9,13), курение (ОШ 6,26; 95 % ДИ 3,21– 12,19) и употребление инъекционных наркотиков во время беременности (ОШ 4,18; 95 % ДИ 2,21–7,91). К группе материнских факторов, влияющих на скорость прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей, были отнесены развернутая клиническая стадия ВИЧ-инфекции у матери во время беременности (ОШ 5,79; 95 % ДИ 2,50–13,37) и наличие заболеваний, передающихся половым путем (ОШ 3,41; 95 % ДИ 1,73–6,75). Многофакторный анализ продемонстрировал наибольшее статистическое значение группы социальных факторов, влияющих на риск быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции как анте-, так и постнатально. Было также показано, что социальные факторы имеют наивысшие значения модуля факторной нагрузки ($>0,85$) в многофакторном анализе причин раннего развития синдрома истощения и ВИЧ-энцефалопатии у больных с быстрым прогрессированием заболевания. Были выявлены биоэтические проблемы, которые осложняют проведение медицинского наблюдения и ВААРТ у ВИЧ-инфицированных детей, которые в 43,53 % случаев в исследуемой когорте оказывали влияние на течение ВИЧ-инфекции у детей.

Была изучена эффективность и безопасность профилактического назначения TMP/SMX детям раннего возраста независимо от степени иммуносупрессии. Показано, что первичная профилактика при помощи TMP/SMX предупреждает развитие пневмоцистной пневмонии, снижает риск развития бактериальных осложнений острых респираторных заболеваний, а также острых инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Анализ эффективности схем антиретровирусной терапии выявил их достаточную эффективность на протяжении 23 мес наблюдения. Схемы с включением препаратов из группы ингибиторов протеазы продемонстрировали в нашем исследовании большую клиническую и иммунологическую эффективность, ассоциировались с меньшим риском развития неэффективности (ОШ 3,4; 95 % ДИ 1,5–24,3).

На основе полученных данных о естественном течении ВИЧ-инфекции и его изменениях при назначении антиретровирусной терапии был разработан комплексный дифференцированный подход к медицинскому наблюдению и лечению детей, инфицированных ВИЧ перинатальным путем.

Ключевые слова: ВИЧ-инфицированные дети, прогрессирование заболевания, иммунный статус, вирусная нагрузка, факторы риска, высокоактивная антиретровирусная терапия, профилактика оппортунистических инфекций, медицинское наблюдение.

ANNOTATION

Starets O.O. Course, Factors of Progression and Treatment of HIV-infection in Children. – *Manuscript.*

Dissertation for doctor of medical science degree in speciality 14.01.10 – paediatrics. – Odessa State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Odessa, 2008.

Dissertation covers optimization of approaches to medical management and treatment of HIV-infected children with different variants of natural course of the disease. Course of HIV disease in perinatally infected children on HAART was studied.

Clinical manifestations of HIV infected were observed in cohort of 207 HIV-infected children. Diagnostic effectiveness of clinical manifestations and laboratory data was evaluated. Conditional peculiarities of immune system of HIV-infected children with different variants of disease progression were discovered. Factors that influence the speed of HIV progression in perinatally infected children were studied by mono- and multifactor analysis.

Psycho-social problems that occur during medical management of HIV-infected children were found and their role as a factors of disease progression was defined. It was proved that social factors influence the risk of treatment failure.

Complex differential approach to medical management of HIV-infected children was created. This approach is based on evaluation of speed of disease progression, necessity of social support.

Key words: HIV-infected children, immune status, viral load, risk factors, HAART, prevention of opportunistic infections, medical management.