

**ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МОЗ УКРАЇНИ**

На правах рукопису

**Старець Олена Олександрівна**

**УДК 616-053.2:616.98:578.828ВІЛ**

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

14.01.10 – педіатрія

Дисертація на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

Науковий консультант  
**АРЯЄВ Микола Леонідович**  
Член-кор. АМН України  
доктор медичних наук, професор

Одеса - 2007

## ЗМІСТ

Стор.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ	I
ТЕРМІНІВ.....	4
ВСТУП.....	7
РОЗДІЛ 1. ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ, КЛІНІЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ, ІНФІКОВАНИХ ПЕРИНАТАЛЬНИМ ШЛЯХОМ (огляд літератури та вибір напрямків дослідження).....	16
1.1. Загальні відомості про епідемію ВІЛ-інфекції у світі та в Україні	16
1.2. Трансмiсія ВІЛ від матері до дитини і шляхи її запобігання	23
1.3. Діагностика ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих шляхом перинатальної трансмiсії.....	30
1.4. Клінічні прояви ВІЛ-інфекції при перинатальному інфікуванні.....	41
1.5. Медичне ведення і специфічне лікування ВІЛ-інфекції у дітей.....	54
1.6. Біоетичні аспекти епідемії ВІЛ-інфекції.....	65
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	71
2.1. Підтвердження діагнозу ВІЛ-інфекції.....	73
2.2. Загальноклінічні методи дослідження та підходи до лікування хворих	76
2.3. Дослідження стану імунної системи дітей з ВІЛ-інфекцією та визначення вірусного навантаження.....	80
2.4. Методи статистичної обробки результатів дослідження.....	85
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИРОДНОГО ПЕРЕБІГУ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ, ІНФІКОВАНИХ ПЕРИНАТАЛЬНО	92

3.1.	Загальна характеристика	ВІЛ-інфікованих дітей.....	92
3.2.	Природний перебіг	ВІЛ-інфекції у досліджуваній когорті.....	99
3.3.	Оцінка клінічних проявів ВІЛ-інфекції у дітей раннього віку для оцінки ризику швидкого прогресування захворювання.....		
			112
3.4.	Фізичний розвиток	дітей з ВІЛ-інфекцією.....	122
3.5.	Нервово-психічний розвиток	дітей з ВІЛ-інфекцією.....	126
3.6.	Перебіг ВІЛ-інфекції у дітей з доведеним антенатальним інфікуванням		
			135
3.7.	Гематологічні прояви ВІЛ-інфекції у дітей.....		
			138
3.8.	Оцінка результатів загальноклінічних і біохімічних досліджень у дітей з різними темпами прогресування ВІЛ-інфекції.....		
			144
	РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ТА ВІРУСНОГО НАВАНТАЖЕННЯ У ДІТЕЙ, ІНФІКОВАНИХ ПЕРИНАТАЛЬНО.....		
			151
4.1.	Оцінка стану клітинної ланки імунітету у дітей з ВІЛ-інфекцією з різними варіантами її перебігу.....		
			151
4.2.	Визначення ризику розвитку СНІДу у наступні 12 міс у хворих на ВІЛ-інфекцію з різними темпами прогресування захворювання.....		
			160
4.3.	Дослідження стану гуморальної ланки імунітету у дітей з ВІЛ-інфекцією з різними варіантами її перебігу.....		
			162
4.4.	Оцінка вірусного навантаження при природному перебігу у дітей з ВІЛ-інфекцією з різними темпами прогресування захворювання.....		
			167
	РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ФАКТОРІВ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА ПРОГРЕСУВАННЯ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ, ІНФІКОВАНИХ ПЕРИНАТАЛЬНО.....		
			171
5.1.	Вивчення факторів, які впливають на швидке прогресування ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатально.....		
			171
5.2.	Результати аналізу факторів, що мають вплив на ранній розвиток синдрому виснаження у дітей, інфікованих перинатальним		

шляхом.....	181
5.3. Визначення факторів, що впливають на розвиток ВІЛ-енцефалопатії у дітей, інфікованих перинатально.....	187
РОЗДІЛ 6. МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ, ЯКІ ВИНИКАЮТЬ ПРИ СПОСТЕРЕЖЕННІ І ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ, ПЕРИНАТАЛЬНО ІНФІКОВАНИХ ВІЛ.....	
196	
6.1. Виявлення основних медико-соціальних проблем, які виникають при спостереженні дітей з ВІЛ-інфекцією.....	196
6.2. Визначення основних медико-соціальних проблем, які виникають при проведенні ВААРТ дітям з ВІЛ-інфекцією.....	208
РОЗДІЛ 7. ОБҐРУНТУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ПІДХОДУ ДО МЕДИЧНОГО ВЕДЕННЯ ДІТЕЙ З ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ, ІНФІКОВАНИХ ПЕРИНАТАЛЬНИМ ШЛЯХОМ.....	
218	
7.1. Оцінка ефективності проведення первинної профілактики пневмоцистної пневмонії ВІЛ-інфікованим дітям раннього віку з різними темпами прогресування захворювання.....	218
7.2. Результати проведення ВААРТ дітям з ВІЛ-інфекцією з різними темпами прогресування захворювання.....	226
7.3. Диференційований підхід до вигодовування ВІЛ-інфікованих дітей на першому році життя.....	234
7.4. Диференційований підхід до медичного ведення дітей, інфікованих ВІЛ перинатально.....	240
РОЗДІЛ 8. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	
245	
ВИСНОВКИ.....	
285	
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	
289	
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	
291	
ДОДАТОК А.....	
340	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,  
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

- АЗР – абсолютне зниження ризику
- АРТ – антиретровірусна терапія
- АРВ-препарати – антиретровірусні препарати
- АлТ – аланін-аміотрансфераза
- АсТ – аспартат-аміотрансфераза
- ВААРТ – високоактивна антиретровірусна терапія
- ВІЛ – вірус імунодефіциту людини
- ВІЛ-інфекція – захворювання, що розвивається внаслідок інфікування ВІЛ
- ВІЛ-статус – наявність чи відсутність інфікування ВІЛ за результатами лабораторного обстеження
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
- ВР – відносний ризик
- ВШ – відношення шансів
- ГРВІ – гострі респіраторні вірусні інфекції
- ДІ – довірчий інтервал
- ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота
- ДС – діагностична специфічність
- ДЧ – діагностична чутливість
- ЗВР – зниження відносного ризику
- ІІ – інгібітори протеази
- ЗВУР – затримка внутрішньоутробного розвитку
- ЗПСШ – захворювання, що передаються статевим шляхом
- ІБ – імунний блот
- ІФА – імуноферментний аналіз

ИФР-1 – інсуліноподібний фактор росту-1

КГ – контрольна група

КХЛП – кількість хворих, які отримували лікування на один позитивний вихід

ЛДГ – лактатдегідрогеназа

ЛЖВ – люди, які живуть із ВІЛ

ЛП/ПЛГ – лімфоїдна інтерстиціальна пневмонія/пульмональна лімфоїдна гіперплазія

ЛПЗ – лікувально-профілактичні заклади

МДА – малоновий діальдегід

НДО – недержавні організації

НІЗТ – нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази

ННІЗТ – ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази

ОГ – основна група

ООН – Організація Об'єднаних Націй

ОЩ – оптична щільність

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ПОЛ/АОЗ – система перекисного окиснення ліпідів /антиоксидантного захисту

ПЦПР – прогностична цінність позитивного результату

ПЦНР – прогностична цінність негативного результату

РНК – рибонуклеїнова кислота

СІН – споживачі ін'єкційних наркотиків

СНІД – синдром набутого імунодефіциту

СППР – співвідношення правдоподібності при позитивному результаті

СПНР – співвідношення правдоподібності при негативному результаті

СТГ – соматотропний гормон

ТБ – туберкульоз

ТМС – транспортна мікробіологічна система

ХФПН – хронічна фетоплацентарна недостатність

ЦНС – центральна нервова система

ФСБ – фосфатно-сольовий буфер

ЦФБ – цитратно-фосфатний буфер

ШВЛ – штучна вентиляція легень

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ЮНІСЕФ – Дитячий фонд Організації Об'єднаних Націй

ЮНЕЙДС – Об'єднана програма ООН з ВІЛ/Сніду

АВС - абакавір

CDC – Центр із контролю і профілактики захворювань (США)

CD – рецептор клітин – кластер диференціювання ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$   $CD8^+$ )

ddI – диданозин

d4T – ставудин

EFV – іфавіренц

ELISA – імуносорбентний аналіз на виявлення антитіл до ВІЛ

gag, pol, env – гени ВІЛ

HBV – Hepatitis B virus (вірус гепатиту В)

HCV – Hepatitis C virus (вірус гепатиту С)

HLA – система антигенів гістосумісності

Ig – імуноглобуліни класів А, М, G

LPV/rtv – лопінавір з бустерною доставкою рітонавіру

NFV – нельфінавір

NVP – невірапін

p24, p55, gp41, gp120, gp160 – антигени ВІЛ

PENTA – Європейська мережа з розробки методів лікування ВІЛ-інфекції

ЗТС – ламівудин

TMP/SMX – триметоприм/сульфаметаксазол

TNF - тенофовір

TORCH – група інфекційних захворювань, що можуть передаватися від матері до дитини під час вагітності (токсоплазмоз, краснуха, герпес, хламідіоз тощо)

WITS – дослідження передачі ВІЛ від матерів до дітей (США)

ZDV, AZT – зидовудин

## РОЗДІЛ 1

### ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ, КЛІНІЧНІ І ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ, ІНФІКОВАНИХ ПЕРИНАТАЛЬНИМ ШЛЯХОМ (огляд літератури та вибір напрямків дослідження)

#### 1.1. Загальні відомості про епідемію ВІЛ-інфекції у світі та в Україні

Стан здоров'я дітей є однією з найважливіших складових загальної демографічної ситуації в Україні. За останні десять років ХХ ст. демографічна ситуація в країні значно погіршилася – чисельність населення скоротилася на 2,5 млн унаслідок перевищення смертності над народжуваністю. Протягом останнього десятиріччя середня очікувана тривалість життя у чоловіків скоротилася на 2,4 року, у жінок – на 0,9 [11]. Несприятлива демографічна ситуація супроводжується погіршенням стану репродуктивного здоров'я жінок, поширенням соціально небезпечних інфекційних захворювань – епідемії туберкульозу та ВІЛ-інфекції. Захворюваність на туберкульоз за 10 років збільшилася в 1,9 раз, розповсюдженість – на 34,3 % [11–13].

За даними ЮНЕЙДС, переважна більшість (63 %) людей, які живуть із ВІЛ, мешкають в Африці на південь від Сахари. Епідемія ВІЛ-інфекції у цьому регіоні пов'язана зі зниженням більшості соціально-економічних показників, підвищенням малярової смертності, є основною причиною смерті людей молодого віку [14]. Кількість ВІЛ-інфікованих у країнах Східної Європи і Центральної Азії продовжує зростати [4, 15]. Так, за



розрахунковими даними, у 2006 р. у пострадянських державах 270 (170 – 820) тис. людей були інфіковані ВІЛ [2, 3].

Україна є однією із найбільш уражених ВІЛ країн Європи, де розвиток епідемії відбувається за небезпечним сценарієм – переходом з вузьких груп ризикованої поведінки до загальної популяції [2, 3]. У більшості регіонів України продовжує зростати кількість ВІЛ-інфікованих, хворих на СНІД і померлих від цієї хвороби. Так, за 6 міс 2007 р. в країні зареєстровано 8715 нових випадків ВІЛ-інфекції серед громадян України. Діагноз СНІД встановлено 2372 хворим, у тому числі 60 дітям до 14 років [6]. Показник розповсюдженості ВІЛ-інфекції досяг в Україні 164,2 на 100 тис. населення, збільшившись з початку 2006 р. на 4,1 на 100 тис. [6, 16]. Найвищі рівні розповсюдженості ВІЛ-інфекції спостерігаються в Дніпропетровській, Одеській, Донецькій, Миколаївській областях, м. Севастополь і Автономній Республіці Крим [6]. Кількість ВІЛ-інфікованих серед вагітних жінок продовжує зростати: за 6 міс 2007 р. їх було виявлено 1734 особи. Трансмісія ВІЛ від матері до дитини є основним шляхом інфікування дітей в Україні, у 2007 р. цим шляхом інфіковано 18,4 % хворих [4, 6].

Розвиток епідемії ВІЛ-інфекції в Україні проходив у три етапи з 1987 р. На першому етапі (з 1987 по 1994 рр.) епідемічний процес розвивався повільно, щороку виявлялося 6–40 нових випадків. Основним шляхом інфікування на першому етапі розвитку епідемії був статевий. Другий етап (з 1995 по 1998 рр.) можна охарактеризувати як епідемічний «спалах», що призвело до збільшення кількості ВІЛ-інфікованих громадян України у 34 рази. Основними джерелами інфікування на другому етапі стали споживачі ін'єкційних наркотиків (СІН) та їх сексуальні партнери, кількість яких сягала 84 % від усіх інфікованих ВІЛ. Третій етап почався у 1999 р. і характеризувався деяким зниженням і стабілізацією інфекційного процесу, яка поєднується з його розповсюдженням серед усіх верств населення. На цьому етапі зменшується кількість людей, що інфікуються парентеральним шляхом, зі збільшенням питомої ваги гетеросексуального шляху [17].

На розвиток епідемії ВІЛ-інфекції в Україні впливають фактори, зумовлені складною соціально-економічною ситуацією, зростанням безробіття, розшаруванням суспільства за рівнем доходів і, як наслідок, збільшенням кількості СН, недостатньою ефективністю профілактичних заходів [18]. За песимістичними прогнозами ВООЗ, до 2011 р. кількість випадків смерті від СНІДу може досягнути 43 тис., більше 46 тис. дітей можуть осиротіти внаслідок смерті їх батьків від СНІДу. Існує загроза зменшення потенціалу вагової вікової групи населення від 15 до 24 років. Зросте навантаження на системи охорони здоров'я та соціального захисту населення [13]. Показник перинатальної трансмісії, за різними варіантами прогнозів ВООЗ, поступово знижуватиметься від 10 до 5 % у 2014 р. [12, 13]. Серед демографічних наслідків епідемії ВІЛ-інфекції в Україні найвідчутнішим може стати її вплив на стан здоров'я, рівень захворюваності та смертності населення. Згідно з найвірогіднішим середнім сценарієм прогнозу, чисельність ВІЛ-інфікованих осіб може досягнути максимуму у 2009 р. – 640 700 осіб. Розповсюдження епідемії пов'язане зі зростанням кількості передчасних смертей, збільшенням випадків непрацездатності, поширенням туберкульозу, скороченням середньої очікуваної тривалості життя [12, 13, 19].

Стратегія боротьби із ВІЛ/СНІДом ґрунтується на визнанні її одним із пріоритетів державної політики у сфері охорони здоров'я та соціального розвитку. Епідемія ВІЛ-інфекції – це глобальна проблема, яка стосується як суспільства загалом, так і кожної людини. Визнання цього факту відбулося на спеціальній сесії Генеральної Асамблеї ООН, яка відбулася 25–27 червня 2001 р. Пріоритетами боротьби з ВІЛ/СНІДом проголошені такі положення. По-перше, інформація про заходи щодо запобігання інфікуванню ВІЛ має набути широкого розголосу серед населення. По-друге, одним із найважливіших завдань боротьби з епідемією є припинення трансмісії ВІЛ від матері до дитини. По-третє, лікування хворих – це невід'ємна складова частина профілактики розповсюдження епідемії. Четвертим пріоритетом є

активізація наукових зусиль щодо розробки підходів до специфічної профілактики ВІЛ-інфекції (створення вакцин). П'яте завдання полягає в організації повноцінного догляду та підтримки хворих на ВІЛ-інфекцію і сиріт внаслідок епідемії [20, 21]. Після проведеної спеціальної сесії у 2001 р. значно прискорилося зростання ресурсів, які виділялися на боротьбу з епідемією ВІЛ-інфекції. Було різко розширено доступ до специфічного лікування. Так, у 2001 р. у країнах із низьким і середнім рівнями доходів АРВ-лікування проводили 240 тис. осіб, тимчасом як у 2005 р. кількість хворих, які отримували специфічне лікування, збільшилася до 1,3 млн; у 21 країні були виконані й перевиконані цільові показники, встановлені в ініціативі ВООЗ «3 до 5» [22].

Аналіз ситуації, що склалася, та заходів протидії розповсюдженню епідемії ВІЛ-інфекції, вжитих в Україні, свідчить, що розповсюдження епідемії серед СІН припинити не вдалося. Інформаційно-просвітні та профілактичні програми не забезпечили достатнього впливу на перебіг ВІЛ-інфекції серед населення і груп ризикованої поведінки [13]. В останні роки проблема розповсюдження епідемії ВІЛ-інфекції набула значної уваги з боку держави, про що свідчать Укази Президента України «Про додаткові заходи щодо посилення боротьби з ВІЛ-інфекцією/СНІДом» (2001), «Про запобігання подальшому поширенню ВІЛ-інфекції/СНІДу в Україні (2004). Було прийнято Національну програму «Забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, допомоги та лікування ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД на 2004–2008 роки». Основними завданнями Програми є посилення діяльності державних органів, підприємств, установ, організацій та об'єднань громадян у справі боротьби з ВІЛ-інфекцією/СНІДом; сприяння зниженню рівня ризикованої щодо інфікування ВІЛ поведінки серед різних груп населення, особливо молоді у віці 15–24 років; виключення ризику передачі ВІЛ-інфекції через донорську кров та її компоненти; зниження рівня передачі ВІЛ від матері до дитини; забезпечення можливості доступу до діагностики, лікування, догляду та підтримки людей, що живуть з ВІЛ-інфекцією/СНІДом;

організація проведення наукових досліджень з питань вивчення особливостей і можливих наслідків епідемії, розробка вітчизняних засобів профілактики, діагностики та лікування [23, 24].

Отже, проблема боротьби з епідемією ВІЛ-інфекції – актуальна і пріоритетна для нашої країни. Максимальне зниження трансмісії ВІЛ від матері до дитини, оптимізація ведення та лікування дітей, хворих на ВІЛ-інфекцію, сприятимуть зменшенню соціального напруження та корекції негативних демографічних змін внаслідок епідемії.

Вірус імунодефіциту людини належить до роду *Lentivirus* сімейства ретровірусів [25]. Існує гіпотеза, що циркулювати серед людей вірус почав на Африканському континенті близько 70 років тому [26], що, імовірно, пов'язане з інфікуванням від шимпанзе [27]. Серед вірусів, які циркулюють серед тварин, найближчим до ВІЛ є вірус SIVcpz. Деякі популяції шимпанзе досі є важливим резервуаром чималої кількості ретровірусів [28]. Вперше ВІЛ був виділений як збудник синдрому набутого імунодефіциту (СНІДу) F. Barre-Sinoussi і співавторами (1983) [29]. Існують два основні типи збудника – ВІЛ-1 і ВІЛ-2, які відрізняються структурними й антигенними характеристиками. Найбільш розповсюдженим у США і країнах Європи є тип ВІЛ-1, тимчасом як ВІЛ-2 циркулює лише у країнах Західної Африки [30, 31]. За допомогою філогенетичного аналізу нуклеотидних послідовностей геному ВІЛ-1 були виділені декілька підтипів вірусу – А, В, С, D, Е, F, G, H, J і К та три групи: М (main – головна), яка включає більшість субтипів, О (outlier – відокремлена) і N (ні М, ні О). Різні субтипи поширені у певних географічних регіонах. Так, субтип В є основним штамом вірусу у Північній Америці, Європі та в Австралії. Існують рекомбінантні віруси, прикладом яких служить субтип Е [25, 32].

Структура ВІЛ подібна з іншими ретровірусами [33]. Більшість ретровірусів характеризуються наявністю трьох основних генів – gag, pol і env. Ген gag кодує біосинтез нуклеарних капсид, pol – біосинтез зворотної транскриптази, env – біосинтез поверхневих протеїнів вірусу. Фермент

зворотна транскриптаза дає можливість ретровірусам синтезувати ДНК на матриці РНК [34, 35].

При вивченні ВІЛ-1 за допомогою електронного мікроскопа було виявлено ікосаедричну структуру вірусу, яка містить 72 поверхневих опуклості. Вони мають два основні глікопротеїди, що вкривають ВІЛ – gp120 і gp41. Більшість компонентів, що містяться в оболонці вірусу – це похідні клітини-хазяїна. Серцевина вірусу сформована з 4 білків, з яких p24 має значення у клінічних дослідженнях і корелює з вірусною реплікацією [36–38]. Вірус містить кілька макромолекул клітини-хазяїна, які він отримує у ході збирання і відокремлення від клітини. Деякі з цих молекул відіграють ключову роль у реплікації вірусу [39].

Життєвий цикл ВІЛ починається із зв'язування поверхневого глікопротеїду gp120 із рецептором CD4 на поверхні клітини-мішені [39, 40]. Рецептори (молекули) CD4<sup>+</sup> розташовані переважно на поверхні Т-лімфоцитів-хелперів, але вони також присутні на поверхні макрофагів, дендритних, гліальних, а також деяких інших клітин. Потім запускається корецепторний процес приєднання корецепторів CXCR4 і CCR5, після чого починається з'єднання оболонки вірусу і мембрани клітини-хазяїна [41]. Залежно від тропності до різних типів клітин штами ВІЛ-1 поділяють на макрофаготропні (М-тропні) і Т-лімфоцитотропні (Т-тропні). М-тропні штами можуть проникати у макрофаги, моноцити але мають можливість інфікувати Т-клітинні лінії [42–44]. Ключову роль корецепторів у реплікації вірусу можна проілюструвати низкою природних мутацій у генах, що кодують ці мутації. Особи з такими мутаціями рідше інфікуються ВІЛ і захворювання у них прогресує повільніше [45, 46]. Після проникнення вірусу у цитоплазму клітини-хазяїна починається процес зворотної транскрипції, у результаті якого вірусна ДНК перетворюється на провірусну ДНК [47–50]. У подальшому провірусна ДНК інтегрується у хромосомальну ДНК. Провірусна ДНК може знаходитися у геномі клітини в латентній або активній формі, якщо відбуваються транскрипція геному вірусу та його

реплікація [51–54]. Реплікація вірусу у клітині завершується під впливом вірусного ферменту протеази [55].

ВІЛ-1 спричинює тяжке ураження імунної системи, яке призводить до розвитку СНІДу. Це ураження зумовлене прямою дією вірусу на інфіковану клітину, впливом вірусу та його компонентів на ще не інфіковані клітини та хронічною активацією імунної системи у відповідь на ВІЛ. Важливим аспектом імунопатогенезу ВІЛ-інфекції є безпосереднє ураження клітин, які відіграють ключову роль в імунній відповіді на вірусну інфекцію, що унеможлиблює формування нормальної імунної відповіді. Єдиної концепції патогенезу ВІЛ-інфекції не існує, але відомий виражений зв'язок клінічних проявів захворювання й активності вірусу. При ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатальним шляхом, спостерігається ураження як клітинної, так і гуморальної ланок імунітету [56].

Порушенню функції клітин, які несуть на своїй поверхні CD4-рецептори (CD4<sup>+</sup>-лімфоцити), передують зниження їх абсолютної кількості. З наростанням імунодефіциту знижується проліферативна відповідь на специфічні антигени, потім на алоантигени і насамкінець – на неспецифічні антигени [57, 58]. ВІЛ-інфекція порушує секрецію цитокінів [59, 60]. У подальшому ця інфекція призводить до змін у фенотипі CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів зі збільшенням кількості клітин пам'яті [61, 62]. Автоімунні механізми проявляються появою поліклональної проліферації В-клітин і, як наслідок, посиленням продукції антитіл. Антитіла до деяких частин вірусу реагують із клітинами макрофагальної системи, що є перешкодою для нормальної активації CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів [63]. Важливим механізмом загибелі клітин імунної системи при ВІЛ-інфекції служить апоптоз, який визначають як запрограмовану смерть неінфікованої ВІЛ клітини [63].

У патогенезі імунодефіциту при ВІЛ-інфекції у дорослих хворих виділяють дві стадії – поступове зниження кількості CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів у клінічно латентній стадії хвороби, яке завершується катастрофічним зниженням їх кількості у клінічно розвинутій стадії хвороби.

У хворих, які інфіковані статевим або парентеральним шляхом, природний перебіг ВІЛ-інфекції має 3 стадії – гострий ретровіральний синдром, латентний період і стадія розвинутих клінічних проявів. Гострий ретровіральний синдром може бути безсимптомним. За даними літератури, у 50 % хворих розвивається моноклеозоподібний синдром, який триває 2–6 тиж [64, 65]. Симптоматичний перебіг гострого ретровіального синдрому супроводжується високою кількістю вірусів у одиниці об'єму плазми крові (вірусним навантаженням) [64]. Після закінчення першої стадії захворювання вірусне навантаження знижується і починається латентна стадія. Вона є активним вірусологічним і імунологічним феноменом, що відіграє значну роль у патогенезі захворювання. З імунологічної точки зору, ця стадія характеризується активацією імунітету [66, 67]. Хронічна активація Т-клітинної ланки імунітету створює сприятливі умови для реплікації вірусу. Головним проявом ВІЛ-індукованого імунодефіциту у стадію клінічної латенції є стійке зниження кількості  $CD4^+$ -лімфоцитів і збільшення кількості  $CD8^+$ -лімфоцитів зі зміною їх нормального співвідношення. Коли абсолютна кількість  $CD4^+$ -лімфоцитів знижується нижче ніж 500 клітин у 1 мкл крові, клінічно маніфестують мінімальні порушення стану імунної системи, що проявляються інфекційними ураженнями шкіри та іншими станами [66]. Швидкість зниження кількості  $CD4^+$ -лімфоцитів варіює. За даними літератури, тривалість латентної стадії захворювання може становити від 1 до 15 років [56]. У 5–10 % дорослих хворих на ВІЛ-інфекцію захворювання може довгий час не прогресувати без застосування ВААРТ [68].

Неконтрольована реплікація ВІЛ у різних органах, яка поєднується з інтенсивним мутаційним процесом (до 10 мутацій у кожному циклі реплікації), призводить до формування гетерогенних штамів вірусів [69].

Швидкість зниження кількості  $CD4^+$ -лімфоцитів залежить від вірусного навантаження і збільшується у розвинуті стадії захворювання. Для пізніх стадій захворювання характерні зниження кількості  $CD4^+$ -лімфоцитів

менше ніж 200 клітин у 1 мкл крові та розвиток опортуністичних інфекцій, новоутворень, виснаження й неврологічних ускладнень [56].

## 1.2. Трансмісія ВІЛ від матері до дитини і шляхи її запобігання

В останні роки рівень передачі ВІЛ від матері до дитини істотно знизився як у США, країнах Західної Європи, так і в Україні [4]. Дитина може інфікуватися від ВІЛ-інфікованої матері під час вагітності, пологів, а також після народження – при грудному вигодовуванні [70]. До механізмів внутрішньоутробного й інтранатального інфікування ВІЛ належать трансплацентарна передача вірусу, контакт плода і новонародженого з амніотичною рідиною, кров'ю матері та виділеннями зі статевих шляхів під час пологів. Останнім часом були отримані докази існування усіх наведених вище механізмів. Про можливість внутрішньоутробної передачі ВІЛ свідчать виявлення цього вірусу у крові та тканинах плодів, амніотичній рідині й тканинах плаценти, а також визначення ВІЛ у новонароджених безпосередньо після народження [71]. Можливість інтранатального інфікування доводить тісний взаємозв'язок між імовірністю передачі ВІЛ від матері до дитини та тривалістю безводного періоду [72]. Окрім того, можливість такого інфікування ВІЛ була доведена в рандомізованому клінічному дослідженні, в якому було порівняно частоту передачі ВІЛ від матері до дитини при розродженні за допомогою кесаревого розтину і через природні пологові шляхи [73]. Про можливість передачі ВІЛ від матері до дитини при грудному вигодовуванні була повідомлялося в рандомізованому клінічному дослідженні, у якому порівнювалася імовірність передачі інфекції при грудному та штучному вигодовуванні [74].

У світі проводилася значна кількість досліджень, у яких оцінювався ризик передачі ВІЛ від матері до дитини за відсутності профілактичних втручань [75]. У цілому, в більшості досліджень частота передачі ВІЛ від



матері до дитини у такому разі становила 25–30 %, у країнах Африки вона досягала 42 %.

Фактори, що сприяють передачі ВІЛ від матері до дитини, вивчені достатньо повно [76]. До них зараховані кількість вірусів, з якою контактує дитина, тривалість цього контакту, фактори, що полегшують трансмісію ВІЛ, характеристики вірусу, сприйнятливість дитини до інфекції. Однією з характеристик, яка вивчена недостатньо, є вплив фенотипу вірусу на можливість перинатальної трансмісії [77]. Доведено, що вірусне навантаження у матері під час вагітності та пологів безпосередньо пов'язане з ризиком трансмісії ВІЛ [78]. За відсутності АРВ-терапії частота передачі ВІЛ від матері до дитини становить 5 % при вірусному навантаженні менш, ніж 1000 копій в 1 мл плазми крові, 15 % - при навантаженні від 1000 до 9 999 копій в 1 мл і 37 % - при рівні навантаження більш ніж 10 000 копій у 1 мл [79]. Рівень трансмісії ВІЛ від матері до дитини у жінок, які отримують ВААРТ, є дуже низьким [80, 81]. Важливим фактором ризику передачі ВІЛ під час пологів і грудного вигодовування є локальне вірусне навантаження в цервікально-піхвових секретах і грудному молоці [82, 83]. У більшості досліджень була показана кореляційна залежність між рівнем ВІЛ у цих секретах, кількістю CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів і вірусним навантаженням у плазмі крові [84].

На передачу вірусу під час пологів впливають інфекції, що передаються статевим шляхом, та інші причини, які призводять до запалення пологових шляхів, недостатність вітаміну А, локальні імунні реакції [84, 85]. Трансмісія ВІЛ від матері до дитини більш імовірна при низькій кількості CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів, високому співвідношенні CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> [86, 87]. За даними колаборативного Європейського дослідження, ризик передачі ВІЛ від матері до дитини підвищується, якщо кількість CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів є менше, ніж 700 клітин у 1 мкл крові. У даному дослідженні частота трансмісії ВІЛ від матері до дитини збільшувалася пропорційно зниженню кількості CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів [88].

Ризик передачі ВІЛ від матері до дитини пов'язаний з негативними поведінковими факторами – зловживанням алкоголю, наркотичних речовин, тютюнопалінням [89–91]. Плацентарні фактори мають важливе значення для частоти перинатальної трансмісії ВІЛ [87]. Важливими причинами, які впливають на ризик передачі ВІЛ, є група акушерських факторів, до яких зараховані тривалість безводного періоду, метод розродження, кровотечі під час вагітності, акушерські маніпуляції та інвазивний моніторинг стану плода [92–94].

До плодових факторів, пов'язаних з ризиком трансмісії ВІЛ від матері до дитини, належать недоношеність, затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), деякі генетичні й імунологічні фактори [95]. За даними літератури, ризик передачі ВІЛ від матері до дитини пов'язаний з конкордацією лейкоцитарних антигенів матері і плода [96].

АРВ-терапію почали розглядати як спосіб профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини після успішного завершення рандомізованого клінічного дослідження за протоколом 076ACTG, яке було проведене у США і Франції, його результати оприлюднені у 1994 р. [97]. Воно проводилося як рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження трикомпонентної схеми профілактики зидовудином (ZDV), який призначався матері і новонародженому. Вагітній ZDV призначали з 14–34-го тижня вагітності. У пологах препарат вводили внутрішньовенно, новонародженим застосовували у вигляді сиропу протягом 6 тиж. Такий режим профілактики дозволив знизити частоту передачі ВІЛ від матері до дитини на дві третини [97]. Захисний ефект ZDV не можна було пояснити лише зниженням вірусного навантаження у матері. За даними літератури, ефективність профілактики за допомогою ZDV не залежала від вірусного навантаження у матері [98, 99]. У подальшому ця схема була модифікована з урахуванням необхідності менш затратного підходу до профілактики. Дослідження, проведене у Таїланді, із застосуванням скороченої двокомпонентної схеми із

призначенням ZDV з 36-го тижня вагітності, показало можливість зниження ризику передачі ВІЛ від матері до дитини на 50 % [100, 101].

Рандомізоване відкрите дослідження знизило ризик HIVNET 012, яке було проведене в Уганді, дозволило порівняти частоту інфікування дітей, більшість яких знаходилися на грудному вигодовуванні (98,8 %), при прийомі невірапіну (NVP) при простій двокомпонентній схемі (одна доза матері на початку пологів і одна доза новонародженому протягом 72 год після народження) і за призначення дуже короткого курсу ZDV (матері 600 мг на початку пологів і по 300 мг кожні 3 год до народження дитини, потім новонародженому 4 мг/кг двічі на добу протягом тижня) [102, 103]. Частота інфікування у групі дітей, які отримали профілактику за допомогою ZDV, становила 25,8 %, у групі, якій здійснювали профілактику за допомогою NVP – 15,7 %. Таким чином, було доведено, що ефективність застосування NVP для профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини становить 41 % [104]. Ці клінічні дослідження допомогли отримати важливу інформацію про можливість запобігання передачі ВІЛ від матері до дитини за допомогою АРВ-препаратів. Свою ефективність продемонстрували схеми профілактичного призначення монотерапії ZDV, NVP, комбінація ZDV і ламівудину (ЗТС), комбінація ZDV і NVP [105–107].

У низці досліджень вивчалася ефективність обробки статевих шляхів віроцидними засобами (бензалконія хлоридом, хлоргексидина біглюконатом). Отримані під час цих досліджень дані були суперечливими [108–110]. Більш глибокі дослідження показали, що застосування хлоргексидину біглюконату для санації пологових шляхів значно знижує частоту передачі ВІЛ від матері до дитини при тривалому безводному періоді [111].

В інших дослідженнях було показано, що імовірність інфікування дитини вища, якщо безводний період тривав понад 4 год і більше ніж 12 год [92]. Як продемонстрував подальший аналіз результатів 4721 пологів (розродження проводилося через природні родові шляхи або за допомогою кесаревого розтину, виконаного після відходження навколоплідних вод чи

після початку пологової діяльності) ризик передачі ВІЛ дитині підвищувався приблизно на 2 % за кожний час після відходження навколоплідних вод [72].

Кесарів розтин, виконаний до початку пологів, із біологічної точки зору, повинен впливати на ризик трансмісії ВІЛ від матері до дитини у зв'язку з відсутністю трансфузії крові матері плоду під час переймів і прямого контакту з кров'ю та виділеннями при проходженні через пологові шляхи. Ранні дослідження зв'язку між способом розродження продемонстрували суперечливі результати. Метааналіз даних про 8533 матерів і новонароджених дітей, які брали участь у 15 проспективних когортних дослідженнях у США і Західній Європі, показав, що при пологах за допомогою кесаревого розтину до відходження навколоплідних вод і початку пологів знижується на 50 % ризик трансмісії ВІЛ [72]. Кесарів розтин у даному дослідженні знижував ризик перинатальної трансмісії ВІЛ незалежно від застосування медикаментозної профілактики. За відсутності АРВ-терапії при плановому кесаревому розтині частота інфікування дітей становила 10,4 %, при інших способах розродження – 19,0 %. При проведенні АРВ-терапії під час вагітності ці показники становили 2,0 і 7,3 %. Ефективність кесаревого розтину для профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини була доведена у рандомізованому клінічному дослідженні способів розродження у ВІЛ-інфікованих жінок в Європі [73]. У цьому дослідженні порівнювалася частота перинатальної трансмісії у групах хворих, у яких виконувався плановий кесарів розтин, і у групі хворих, у яких пологи проводилися через природні шляхи. За результатами цього дослідження, кесарів розтин знижував ризик передачі ВІЛ від матері до дитини з 10,5 до 1,8 %.

Передача ВІЛ горизонтальним шляхом (при грудному вигодовуванні) залежить від його тривалості. Метааналіз результатів проспективних когортних досліджень 499 ВІЛ-інфікованих матерів, які годували своїх дітей грудним молоком, виявив, що ризик передачі ВІЛ при цьому виді вигодовування становить 16 % (95 % ДІ 9–22 %) [112]. Серед дітей, які

знаходилися на природному вигодовуванні 47 % випадків ВІЛ-інфекції були зумовлені трансмісією вірусу через грудне молоко. При середній тривалості грудного вигодовування (3 міс і більше) частота передачі вірусу горизонтальним шляхом становила 21 % (95 % ДІ 10–21 %), тимчасом як при середній тривалості природного вигодовування менш, ніж 2 міс – 13 % (95 % ДІ 4–21 %). Кумулятивний ризик трансмісії ВІЛ горизонтальним шляхом оцінювався у різних дослідженнях. Так, у Міжнародному дослідженні передачі ВІЛ при грудному вигодовуванні [113] визначалася частота передачі ВІЛ від матері до дитини у дітей, яких годували природним шляхом, у віці 4 тиж були отримані негативні результати ДНК ВІЛ ПЦР. Пізніє постнатальне інфікування (у віці після 4 тиж) можливе лише шляхом грудного вигодовування. Ризик інфікування був постійним протягом усього періоду грудного вигодовування. Кумулятивний ризик при постнатальному інфікуванні у віці 3 міс становив 1,6 %; 6 міс – 4,2 %; 9 міс – 6,0 %; 12 міс – 7 %; 18 міс – 9,3 %. Результати рандомізованого клінічного дослідження в Кенії свідчать про ефективність штучного вигодовування для профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини [74]. При неможливості повністю відмовитися від грудного вигодовування доведено, що найменший ризик трансмісії ВІЛ має ексклюзивне природне вигодовування [114].

Система профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини включає такі етапи: первинна профілактика і заходи планування сім'ї, що знижують інфікування ВІЛ у популяції і рівень небажаних вагітностей; обов'язкове добровільне тестування на ВІЛ із перед- та післятестовим консультуванням двократно під час вагітності; медикаментозна профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини, яка призначається під час вагітності ВІЛ-інфікованим жінкам; застосування методів розродження, які запобігають трансмісії ВІЛ від матері до дитини; штучне вигодовування дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками [87, 115].

В Україні вибір медикаментозної схеми профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, згідно з наказом МОЗ України № 582 від 15.12.2003 р.,

зумовлений терміном звернення вагітної до жіночої консультації. ВІЛ-інфікованим вагітним, які стали на облік до жіночої консультації до 28 тиж вагітності, з 28-го тижня призначають ZDV по 300 мг двічі на добу до початку пологів, у пологах ZDV per os по 300 мг кожні 3 год до народження дитини. Новонародженому призначають ZDV у вигляді сиропу у дозі 4 мг/кг кожні 12 год протягом 7 діб. ВІЛ-інфікованим вагітним, які стали на облік після 28 тиж вагітності призначають ZDV з часу взяття на облік по 300 мг двічі на добу, у пологах ZDV по 300 мг кожні 3 год до народження дитини та однократно NVP у дозі 200 мг на початку пологів. Новонародженому призначають ZDV per os у вигляді сиропу у дозі 4 мг/кг кожні 12 год протягом 7 діб і NVP одноразово у дозі 2 мг/кг у вигляді сиропу протягом перших 72 год після народження. Якщо під час вагітності медикаментозної профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини не проводилося, роділлі призначають однократно на початку пологів NVP у дозі 200 мг. Новонародженому призначають NVP у вигляді сиропу однократно у дозі 2 мг/кг через 72 год після пологів і ZDV у вигляді сиропу у дозі 4 мг/кг кожні 12 год протягом 4 тиж.

Плановий кесарів розтин як метод профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини призначають вагітним у терміні 38 тиж, якщо рівень їх вірусного навантаження перевищує 1000 копій у 1 мл плазми крові. З 2004 р. ВІЛ інфікованим жінкам, у яких рівень CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів менш ніж 350 клітин у 1 мкл крові, призначають ВААРТ для профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини.

Наступним кроком національної системи профілактики перинатальної трансмісії ВІЛ є консультування матерів із питань вигодовування дитини для запобігання інфікування дитини горизонтальним шляхом [116–118].

Таким чином, перебіг вагітності у ВІЛ інфікованих жінок вплив факторів ризику перинатальної трансмісії ВІЛ, застосування схем профілактики із використанням АРВ-препаратів можуть позначитися на перебігу ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих шляхом передачі ВІЛ від матері

до дитини. Вивчення і аналіз цих факторів є однією з задач дисертаційного дослідження.

### 1.3. Діагностика ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих шляхом перинатальної трансмісії

Відомо, що виявлення антитіл до ВІЛ за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) є основним методом діагностики ВІЛ-інфекції. Ця методика була розроблена незабаром після відкриття збудника захворювання. За допомогою ІФА визначають сумарні антитіла до антигенів (білкових структур) ВІЛ. Цей метод надійний, його чутливість понад 99 %. Наявні тест-системи дозволяють визначити антитіла як до ВІЛ-1, так і до ВІЛ-2. Результати розцінюють як позитивні, негативні або сумнівні. Проте специфічність ІФА невелика, при його застосуванні може бути близько 2 % хибнопозитивних результатів [119–121]. Подальші дослідження виявили необхідність підтвердження позитивних результатів ІФА за методом імуного блоту (ІБ). Цей метод дозволяє визначити антитіла до окремих антигенів ВІЛ на основі їх розділення за молекулярною масою. Про наявність антитіл до певного білка вірусу судять за появою забарвленої смуги на одній з ділянок мембрани, де локалізований даний антиген. Негативний результат ІБ (відсутність забарвлених смуг) дозволяє вважати позитивні та сумнівні результати ІФА хибнопозитивними. Позитивними вважають результати ІБ, якщо виявлені антитіла до будь-яких двох з трьох основних антигенів ВІЛ – p24, gp41 і gp120 (або gp160). Абсолютним підтвердженням позитивного результату ІФА є поява на мембрані трьох смуг, відповідних продуктам різних генів ВІЛ. Виявлення в ІБ антитіл тільки до одного з антигенів ВІЛ розцінюють як сумнівний результат. Частіше за все сумнівним результатом вважається визначення антитіл до p24 або p55. У сироватці крові здорової людини можуть міститися антигени, які перехресно реагують з антитілами до

даних протеїнів. Сумнівний результат ІБ можна отримати і при обстеженні ВІЛ-інфікованої людини наприкінці періоду серонегативного вікна або у хворого в стадії СНІДу з серйозними порушеннями білкового обміну (гіпотагамаглобулінемією). Тому сумнівний результат ІБ зіставляють із даними клінічного обстеження, за необхідності дослідження повторюють через 1 міс [122–124]. Згідно з Наказом МОЗ України № 71 від 22.02.2002 р. «Про затвердження Інструкції з організації роботи лабораторій діагностики ВІЛ-інфекції», при отриманні позитивного результату ІФА один і той же зразок сироватки крові досліджують методом ІФА двічі. При отриманні хоча б одного позитивного результату сироватку крові досліджують підтверджуючими тестами: ІБ або двома іншими тест-системами для ІФА, які відрізняються між собою за складом антигенів. Модифікацією методики ІФА є експрес-діагностика за допомогою «швидких» тестів, яку використовують для призначення профілактики жінкам, не тестованим на ВІЛ під час вагітності. Показники ефективності експрес-тестів близькі до чутливості та специфічності стандартних методів ІФА, тому ці результати мають бути підтверджені в ІБ або за іншою методикою ІФА [125, 126]. Таким чином, серологічні методи дослідження є основними для діагностики ВІЛ-інфекції у дорослих і дітей старше 2 років. Антитіла до ВІЛ відсутні в крові ВІЛ-інфікованої людини протягом перших 1–3 міс (іноді до 6 міс) після зараження.

Доведено, що трансплацентарна передача антитіл до ВІЛ під час вагітності від ВІЛ-інфікованої матері до плода унеможливає застосування цих методів для діагностики захворювання (підтвердження інфекційного статусу) у перші 2 роки життя. Відносно рідко у жінок із гіпоагамаглобулінемією чи агамаглобулінемією або при народженні дитини до 28-го тижня вагітності можлива відсутність антитіл у дитини, народженої ВІЛ-інфікованою жінкою [127]. За даними багатьох досліджень, материнські антитіла до ВІЛ у більшості дітей зникають у віці до 18 міс [128–132]. Тому для дітей віком до 18 міс основним способом діагностики ВІЛ-інфекції є



прямі методи виявлення вірусу – визначення генетичного матеріалу вірусу за допомогою ПЛР, вірусних антигенів (p24) або виділення ВІЛ у культурі клітин. Одним із перших методів, що застосовувався для ранньої діагностики ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатальним шляхом, було визначення вірусу *in vitro* в культурі лімфоцитів [133–136]. При цьому способі лімфоцити периферичної крові дитини поміщають у культуру лімфоцитів неінфікованого донора. Після культивування протягом 2–4 тиж у культуральній рідині визначають антиген ВІЛ p24. Виявлення антигену p24 у двох пробах свідчить про позитивний результат тесту. Було показано, що цей спосіб діагностики є тривалим, важким у виконанні, тому нині він не має широкого застосування [133]. Антиген p24 визначають у біологічних рідинах за методом ІФА. Виявлення антигену p24 є достатньо простим і швидким методом підтвердження інфекційного статусу дитини, однак він має низку недоліків, які ускладнюють його широке застосування. По-перше, пасивна трансплацентарна передача цього антигену без передачі ВІЛ може стати причиною хибнопозитивних результатів, які частіше трапляються у періоді новонародженості. По-друге, ця методика не дозволяє визначити антиген p24, який зв'язаний з антитілами в імунний комплекс, що може виявитися причиною хибнонегативного результату. Хибнонегативні результати частіше спостерігаються у ВІЛ-інфікованих дітей першого року життя, у яких в крові циркулює чимала кількість материнських антитіл. [137–140]. Чутливість методу може бути підвищена при застосуванні ампліфікації сигналу [141, 142].

Відомо, що метод визначення ДНК ПЛР має дуже високу чутливість і дає можливість виявляти генетичний матеріал вірусу, якщо в пробі знаходяться усього 1–10 віріонів, він використовується для визначення провірусної ДНК ВІЛ у лімфоцитах периферичної крові ПЛР з кінця 80-х років минулого сторіччя [143]. Встановлено, що висока чутливість робить метод найбільш придатним для діагностики ВІЛ-інфекції навіть у дітей перших місяців життя. Численними дослідженнями продемонстровано, що

приблизно 38 % дітей, які заразилися ВІЛ від матері, мають позитивний результат ПЛР вже у віці 48 год. На другому тижні життя чутливість методу зростає і в 14 днів досягає 93 %. У віці 28 днів чутливість методу сягає 96 %, а після 2–3 міс – 99–100%. Була підтверджена можливість досліджувати провірусну ДНК методом ПЛР у сухій плямі крові дитини на фільтрувальному папері, взятої за методом Гатри. Ця методика у майбутньому може значно спростити проведення дослідження [145–149].

Європейський центр з епідеміологічного моніторингу СНІДу у 1995 р. розробив критерії встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції у дітей [150]. Згідно з даними критеріями, дитина є інфікованою ВІЛ, якщо: у віці до 18 міс у неї виявлені антитіла до ВІЛ або вона народжена ВІЛ-позитивною матір'ю, а також отримані позитивні результати (але не в крові з пупкового канатика) двох незалежних досліджень одного і того ж або кількох вірусологічних тестів з виявлення ВІЛ або його генетичного матеріалу; у віці після 18 місяців у народженої ВІЛ-позитивною матір'ю дитини, або після переливання крові, або продуктів крові, або з іншим доведеним шляхом передачі ВІЛ-інфекції (включаючи статевий контакт тощо), якщо у неї виявляються антитіла до ВІЛ, у тому числі у підтверджуючих тестах. ВІЛ-статус дитини є невизначеним, якщо: є ризик передачі ВІЛ від матері дитині, але немає вищеперелічених критеріїв інфікованості і при цьому дитина ВІЛ-позитивна в ІФА і в підтверджуючому тесті та до моменту дослідження їй немає 18 міс; народжена від ВІЛ-позитивної матері, але немає даних про результати її обстеження на антитіла до ВІЛ. Дитина не інфікована ВІЛ, якщо вона народилася від ВІЛ-позитивної матері і при цьому у неї: документовані два або більше негативних результатів досліджень на визначення антитіл до ВІЛ в ІФА у віці від 6 до 18 міс або 1 негативний результат у віці після 18 міс; немає інших лабораторних доказів ВІЛ-інфекції (двох позитивних результатів вірусологічних тестів, якщо вони проводилися); відсутні захворювання, що свідчать про розвиток СНІДу.

Згідно існуючим рекомендаціям, раннє встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції здійснюють за допомогою дослідження ДНК ВІЛ методом ПЛР. Пуповинну кров методом ПЛР не досліджують через високу імовірність її забруднення материнською кров'ю. Перше дослідження крові дитини, народженої ВІЛ-позитивною жінкою, на наявність генетичного матеріалу ВІЛ (провірусної ДНК або РНК) за методом ПЛР доцільно здійснити під час перебування дитини в родопомічній установі через 48 год після народження. Якщо результат дослідження ДНК (РНК) ВІЛ за методом ПЛР позитивний, це дає можливість припустити діагноз ВІЛ-інфекції. Для підтвердження діагнозу проводять повторне дослідження окремо взятого зразка крові цим же методом через 1–4 тиж або іншим вірусологічним методом якнайшвидше. При негативному результаті першого дослідження повторне визначення провірусної ДНК чи РНК ВІЛ за методом ПЛР проводять у віці 3 міс. Показанням до більш раннього виконання повторної ПЛР (до 3-місячного віку) є розвиток у дитини клінічних проявів ВІЛ-інфекції/СНІДу або виявлення імуносупресії. Якщо в 3-місячному віці отримано перший позитивний результат дослідження провірусної ДНК чи РНК ВІЛ за методом ПЛР, то діагноз ВІЛ-інфекції потрібно підтвердити повторним позитивним результатом дослідження за методом ПЛР окремо взятого зразка крові з інтервалом 1 – 4 тиж або іншим вірусологічним методом якнайшвидше. Якщо отримано негативний результат за методом ПЛР, наступне тестування проводять у 6 міс. Показанням до більш раннього повторення дослідження (до 6-місячного віку) є поява у дитини клінічних проявів ВІЛ-інфекції/СНІДу або виявлення імуносупресії. Позитивні результати дослідження генетичного матеріалу ВІЛ у дітей, що знаходяться на грудному вигодовуванні, підтверджують факт інфікування ВІЛ, проте негативні результати дослідження провірусної ДНК чи РНК ВІЛ за методом ПЛР не дозволяють виключити діагноз ВІЛ-інфекції. Якщо дитина знаходилася на грудному вигодовуванні, уточнити діагноз за методом ПЛР можна через 3 міс після його припинення. Остаточне уточнення ВІЛ-статусу на підставі визначення

антитіл до ВІЛ варто проводити не раніше ніж через 6 міс після припинення годування груддю. Якщо проведення вірусологічних тестів технічно можливе, але обмежене через високу вартість, то з метою діагностики ВІЛ-інфекції їх доцільно виконувати тільки дітям у віці до 18 міс із клінічними проявами ВІЛ-інфекції, що є показанням до призначення антиретровірусної терапії. Позитивний результат дослідження провірусної ДНК чи РНК ВІЛ за методом ПЛР має бути підтверджений повторним вірусологічним дослідженням окремо взятого зразка крові до початку лікування. Доказом того, що дитина не інфікована ВІЛ, є одержання у віці до 18 міс двох негативних результатів дослідження крові на антитіла до ВІЛ, отриманих з інтервалом 3 міс, або одного негативного результату ІФА у віці після 18 міс за умови відсутності у дитини клінічних проявів СНІДу або інших лабораторних доказів ВІЛ-інфекції. Два негативних результати за методом ПЛР, отримані при дослідженні окремих зразків крові дитини у віці 3–6 міс, узятих з інтервалом не менше 1 міс, із високим ступенем вірогідності свідчать про те, що дитина не інфікована ВІЛ. Однак у зв'язку з можливістю одержання хибнонегативних результатів ПЛР остаточне виключення діагнозу ВІЛ-інфекції здійснюють на підставі негативних результатів ІФА у віці після 18 міс за умови відсутності у дитини клінічних проявів СНІДу або інших лабораторних доказів ВІЛ-інфекції [10, 150–152].

Визначення РНК ВІЛ за методом ПЛР дозволяє точно оцінювати кількість копій у плазмі крові хворого (вірусне навантаження) та дає можливість прогнозувати перебіг захворювання й ефективність лікування. Методики визначення вірусного навантаження почали використовуватися у клінічній практиці з початку 90-х років ХХ ст. Сучасні підходи до визначення вірусного навантаження базуються на різних принципах і мають нижній поріг визначення від 20 до 500 копій у 1 мл плазми крові [153–158]. Першою методикою визначення вірусного навантаження була ПЛР із зворотною транскрипцією. У даній методиці ДНК, отримана методом зворотної транскрипції, ампліфікувалася за допомогою ПЛР. Сучасні тест-

системи, які базуються на цьому принципі мають систему внутрішнього контролю і нижній поріг чутливості 20–100 копій у 1 мл плазми крові. Інша методика визначення вірусного навантаження – виявлення розгалуженої ДНК. Ця методика найпростіша з усіх способів визначення вірусного навантаження, але вона потребує для виконання значної кількості досліджуваного матеріалу, що обмежує її використання в педіатрії. Останнім часом широкого розповсюдження набула методика визначення вірусного навантаження за допомогою проведення ПЛР у режимі реального часу (real time PCR). Принцип методу полягає у виявленні та кількісному визначенні флуоресцентного сигналу під час ампліфікації за методом ПЛР. У режимі реального часу ПЛР дозволяє автоматизувати процес ампліфікації й отримання результатів. Підрахунок продуктів реакції проводиться у кожному циклі ампліфікації. У нашому дослідженні була використана ця методика для визначення вірусного навантаження у хворих в досліджуваній когорті. Поява точних кількісних методів оцінки вірусного навантаження і ВААРТ дозволили глибше вивчити кінетику репродукції ВІЛ. Було встановлено, що середня тривалість життєвого циклу ВІЛ становить 2,6 діб, а період напіврозпаду віріонів у плазмі крові дорівнює 6 год. При природному перебігу захворювання до початку лікування кожен день утворюються до 10 млрд віріонів [159, 160]. Основним бар'єром повної ерадикації вірусу при ВААРТ є клітинні резервуари ВІЛ, в яких можливо виявити вірус при рівні вірусного навантаження нижче порога визначення [161–163].

В останні роки було накопичено значну кількість даних щодо прогностичної цінності рівню вірусного навантаження у дорослих, хворих на ВІЛ-інфекцію. Було доведено, що прогностичне значення мають як вихідний рівень вірусного навантаження, так і його динаміка на фоні лікування [164, 165]. За даними Багатоцентрового когортного дослідження СНІДу (MACS), триразове зменшення вірусного навантаження знижує ризик смертності на 36 % [166]. У подальшому була підтверджена висока незалежна прогностична цінність дослідження рівня вихідного вірусного навантаження

перед початком ВААРТ. Самостійну прогностичну цінність мають інші дані, з яких найбільш важливою є кількість  $CD4^+$ -лімфоцитів (рівень імуносупресії), а також особливості фентопу вірусу, його здатність утворювати багатоклітинні синцитії та ін. [167, 168].

У кількох великих дослідженнях було показано, що за природного перебігу ВІЛ-інфекції у дітей динаміка рівня вірусного навантаження значно відрізняється від показників у дорослих [169–172]. Так, у стадії гострої ВІЛ-інфекції у дорослих рівень вірусного навантаження є досить високим. Потім протягом декількох тижнів вірусне навантаження знижується, залишаючись відносно низьким протягом усього латентного періоду захворювання. У дітей, інфікованих шляхом трансмісії ВІЛ від матері до дитини, стійко високий рівень вірусного навантаження спостерігають безпосередньо після народження. Однак характерною особливістю динаміки вірусного навантаження у дітей, інфікованих перинатально, є відсутність його зниження, воно залишається високим протягом років за умови відсутності специфічного лікування. Стійко високий рівень вірусного навантаження у дітей пояснюють фізіологічною незрілістю імунної системи, а також відносно високою кількістю клітин-мішеней ( $CD4^+$ -лімфоцитів) [173, 174]. Як було показано у кількох когортних дослідженнях у дітей, рівень вірусного навантаження може служити незалежним прогностичним фактором як для дітей, так і для дорослих [175, 176]. Важливим фактом є те, що існує лінійна залежність рівня вірусного навантаження і ризику прогресування ВІЛ-інфекції, яка не залежить від віку дитини [175]. Наприклад, у віці 8 міс і 8 років за однакового рівня вірусного навантаження ризик подальшого прогресування ВІЛ-інфекції буде однаковим. Однак було показано, що у дітей рівень вірусного навантаження є недостатньо надійним прогностичним фактором [172]. У двох ґрунтовних дослідженнях було доведено, що спільне використання визначення кількості  $CD4^+$ -лімфоцитів і вірусного навантаження з метою прогнозу прогресування захворювання може дати точніші результати, ніж кожний із цих показників окремо [172, 175]. Існувала

гіпотеза, що може з'явитися можливість визначати порогове значення вірусного навантаження, при перевищенні якого значно посилюється ризик прогресування ВІЛ-інфекції, і ці показники можна було б використовувати для визначення показань для початку ВААРТ дітям. Однак у кількох дослідженнях було показано, що не існує чіткого порога вірусного навантаження, який може точно визначити ризик подальшого прогресування захворювання [177]. Одночасно було виявлено, що чим нижчим є рівень вірусного навантаження, тим менше ризик прогресування захворювання. На індивідуальному рівні для різних хворих ступінь ризику при однаковому значенні вірусного навантаження може суттєво різнитися.

Отже, визначення вірусного навантаження дозволяє контролювати ризик прогресування захворювання (у сукупності з іншими показниками), використовується при аналізі показань до ВААРТ. Однак головне значення цей показник має при контролі ефективності ВААРТ [178–182].

Основним методом вивчення стану імунної системи і ступеня імуносупресії у дітей, хворих на ВІЛ-інфекцію, є визначення кількості CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів. Вікові зміни нормативних значень цього показника у дітей перших 6 років життя відбивають фізіологічні зміни стану імунної системи [183]. Найбільш значні вікові зміни спостерігаються в абсолютній кількості CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів. Їх відносна кількість змінюється з віком менше. У дисертаційному дослідженні ступінь імуносупресії визначали згідно з класифікаціями Центру з контролю за захворюваннями (CDC, 1994) і ВООЗ (2006), які наведені у табл. 1.1 і 1.2 [184–186].

Таблиця 1.1

Класифікація імуносупресії при ВІЛ-інфекції у дітей до 13 років (CDC, 1994)

Імунологічні критерії	Вік					
	До 12 міс		1–5 років		6–12 років	
	Абс. кількість у	%	Абс. кількість	%	Абс. кількість	%

	1 мкл		у 1 мкл		у 1 мкл	
Немає імуносупресії	>1500	>25	>1000	>25	>500	>25
Помірна імуносупресія	750–1499	15–24	500–999	15–24	200–499	15–24
Тяжка імуносупресія	<750	<15	<500	<15	<200	<15

Таблиця 1.2

Класифікація імуносупресії при ВІЛ-інфекції у дітей (ВООЗ, 2006)

Стадія імуносупресії, що асоціюється з ВІЛ-інфекцією	Значення CD4 <sup>+</sup> -Т-лімфоцитів залежно від віку			
	< 11 міс (%)	12–35 міс (%)	36–59 міс (%)	≥5 років (в 1 мкл)
Немає/незначна	> 35	> 30	> 25	> 500
Легка	30–35	25–30	20–25	350–499
Середньо тяжка	25–30	20–25	15–20	200–349
Тяжка	<25	<20	<15	<200 чи < 15%

Показано, що регулярне визначення кількості CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів має велике значення для вибору оптимальної тактики ведення дитини, хворої на ВІЛ-інфекцію. У зв'язку з природним коливанням рівня CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів для точної оцінки ступеня імуносупресії, визначення ефективності ВААРТ рекомендують проводити повторні дослідження з урахуванням можливого впливу супровідних факторів. Стійке зниження абсолютної або відносної кількості CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів більш ніж на 50 % може бути оцінене як ознака прогресування захворювання [187]. У когортному дослідженні було показано, що зниження кількості CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів у дітей, інфікованих ВІЛ перинатальним шляхом, починається вже на третьому місяці життя [188].



Така динаміка кількості CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів характерна, в першу чергу, для хворих зі швидким прогресуванням захворювання. За даними літератури, до 13–24-місячного віку кількість CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів у хворих на ВІЛ-інфекцію дітей без клінічних проявів захворювання нижча, ніж у здорових дітей [187]. Отже, показник кількості CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів є основним і використовується для прогнозування перебігу ВІЛ-інфекції у дітей. Вихідний рівень кількості CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів та його зміни на фоні лікування можуть служити прогностичним фактором незалежно від рівня вірусного навантаження [171, 189].

Таким чином, важливим завданням ефективного медичного спостереження дітей з ВІЛ-інфекцією, інфікованих перинатально, є раннє встановлення інфекційного статусу за допомогою визначення провірусної ДНК за методом ПЛР, а також моніторингу реплікації вірусу шляхом виявлення вірусного навантаження і ступеня імуносупресії.

#### 1.4. Клінічні прояви ВІЛ-інфекції при перинатальному інфікуванні

Відомо, що у дітей, інфікованих ВІЛ перинатальним шляхом, можливі два варіанти клінічного перебігу захворювання. За даними літератури, у 10–25 % хворих вже у перші місяці життя спостерігається глибокий імунодефіцит, клінічними проявами захворювання можуть бути гепато- і спленомегалія, тяжка затримка фізичного розвитку, енцефалопатія, пневмоцистна пневмонія та інші опортуністичні інфекції [190–194]. За умови відсутності специфічного лікування, більшість хворих з таким швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції помирають до 2-річного віку. У більшості ВІЛ-інфікованих дітей захворювання прогресує повільніше, що у середньому призводить до розвитку СНІДу через 6–9 років [195–198].

На швидкість прогресування ВІЛ-інфекції впливають різні фактори, до яких відноситься шлях і час інфікування, кількість вірусу та його фенотип, особливості загальних з матір'ю антигенів гістосумісності (HLA) та інші

імуногенетичні особливості. Супутні інфекційні захворювання, особливо вірусної природи, можуть прискорити прогресування захворювання [199–203]. Вже перші дослідження клінічних проявів ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатальним шляхом, продемонстрували, що діти, у яких клінічні прояви захворювання виникають на першому році життя, мають меншу тривалість життя при природному перебігу захворювання, ніж діти, у яких симптоми виникають пізніше [204]. Виникла гіпотеза, що ранній розвиток СНІДу пов'язаний з внутрішньоутробним інфікуванням ВІЛ і, як наслідок, зниженою можливістю ефективного імунної відповіді [205, 206]. Інші автори припускають, що ВІЛ-інфекція при антенатальному інфікуванні призводить до такого ж типу недостатності функції лімфоцитів, як і природжена недостатність тимусу [207].

Підтвердженням внутрішньоутробного інфікування ВІЛ є виявлення генетичного матеріалу ВІЛ за методом ПЛР в перші 48 год життя [200]. В перші 2 доби життя генетичний матеріал вірусу виявляють у 10–30 % дітей, інфікованих перинатальним шляхом. У більшості досліджень було показано, що у дітей з доведеним антенатальним інфікуванням ВІЛ, клінічні прояви ВІЛ-інфекції pojawiaються раніше, ніж у хворих, інфікованих інтранатально [208]. Окрім того, у хворих з доведеним антенатальним інфікуванням у перші місяці життя спостерігають вищий рівень вірусного навантаження, в подальшому вірогідної різниці цього показнику у дітей, інфікованих антенатально і інтранатально, виявлено не було [209]. Особливостями природного перебігу ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатально, є відсутність гострого ретровірусного синдрому і латентної стадії захворювання. Високий рівень вірусного навантаження в перші роки життя, потім починає знижуватися і при природному перебігу стабілізується у віці 4–6 років у хворих з повільним темпом прогресування захворювання [210, 211].

Найбільша кількість досліджень природного перебігу ВІЛ-інфекції у перинатально інфікованих дітей були виконані у Африці у зв'язку з існуючою у США і країнах Західної Європи практикою раннього

призначення ВААРТ безпосередньо після встановлення інфекційного статусу. Існує гіпотеза, що природний перебіг ВІЛ-інфекції у дітей має особливості в країнах Африки – захворювання прогресує швидше, що пов'язано із супутніми інфекційними захворюваннями, поглибленням імунодефіциту внаслідок поганого харчування. Іншими причинами різниці природного перебігу захворювання вважали генетичні особливості субтипів ВІЛ та населення. Однак останні дослідження свідчать, що природний перебіг ВІЛ-інфекції у розвинутих країнах і Африці не має суттєвих відмінностей [212–215]. Захворюваність і смертність дітей, хворих на ВІЛ-інфекцію у країнах Африки набагато вище, ніж у розвинутих країнах. Так, у Руанді 45 % ВІЛ-інфікованих дітей помирають у перші 2 роки життя [216]. При проведенні когортного дослідження у Західній Африці на першому році життя померли 50 % дітей, інфікованих перинатальним шляхом [217]. В досліджуваній когорті в Малаві 89 % ВІЛ-інфікованих дітей померли на першому році життя [218].

Клінічні прояви захворювання у дітей з лабораторно діагностом ВІЛ-інфекції, згідно переглянутої класифікації для дітей до 15 років (ВООЗ, 2006) підрозділяють на 4 стадії [186].

Клінічна стадія 1:

- безсимптомний перебіг;
- персистуюча генералізована лімфаденопатія;

Клінічна стадія 2:

- гепато- і спленомегаля;
- папульозна висипка, що свербить;
- контагіозний молюск з поширеною висипкою;
- оніхомікози;
- рецидуючі виразки у ротовій порожнині;
- лінійна ерітема ясен;
- ангулярний хейліт;
- збільшення привушних слинних залоз;

- опрерізууючий лишай;
- Рецидивуючі або хронічні інфекції верхнього респіраторного тракту (середній отит, оторея, синусит).

#### Клінічна стадія 3:

- помірна неояснена гіпотрофія, яка не адекватно відповідає на стандартну терапію;
- тривала (більше 14 днів) діарея не встановленого походження;
- тривала гарячка (протягом більше одного місяця), інтермітуюча або постійна;
- кандидоз ротової порожнини та глотки (окрім новонароджених);
- волосатоклітинна лейкоплакія ротової порожнини;
- гострий некротичний виразковий гінгівіт/періодонтит;
- легенеий туберкульоз;
- важка рецидивуюча, вірогідно, бактеріального походження пневмонія;
- хронічні захворювання легень асоційовані з ВІЛ-інфекцією, в тому числі бронхоектази;
- лімфоїдний інтерстиціальний пневмоніт;
- гематологічні прояви – анемія ( $<80$  г/л) та/або нейтропенія ( $<1 \cdot 10^9$ /л) та/або тромбоцитопенія ( $<50 \cdot 10^9$ /л) тривалістю більше одного місяця.

#### Клінічна стадія 4:

- важке виснаження або важка гіпотрофія, яка не відповідає на стандартні методи лікування;
- пневмоцистна пневмонія.
- важкі рецидивуючі, вірогідно, бактеріальні інфекції – емпієма, міозит (абсцес, флегмона), інфекції кісток та суглобів, менінгіт;
- хронічна герпесвірусна інфекція;
- позалегенеий туберкульоз;
- саркома Капоші;
- кандидоз стравоходу;

- токсоплазмоз ЦНС;
- ВІЛ-енцефалопатія;
- цитомегаловірусна інфекція ретиніт або ураження внутрішніх органів (у дітей, старших одного місяця);
- позалегеневий криптококкоз, в тому числі менінгіт;
- дисеміновані мікози – позалегеневий гістоплазмоз, кокцидіодомікоз пеніциліноз;
- криптоспоридіоз;
- ізоспороз;
- дисеміновані інфекції спричинені атиповими мікобактеріями;
- кандидоз трахеї, бронхів або легень;
- вісцеральні ураження, спричинені вірусом простого герпесу;
- лімфома головного мозку або неходжкінська В-клітинна лімфома;
- прогресуюча багатоголищева лейкоенцефалопатія;
- ВІЛ-асоційовані кардіоміопатія або нефропатія.

Відомо, що одним із найчастіших клінічних проявів ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатальним шляхом, є порушення харчування і фізичного розвитку. Під недостатністю харчування при ВІЛ-інфекції розуміють дефіцит основних харчових речовин, мікроелементів, вітамінів, а також недостатню енергетичну цінність їжі. Затримка фізичного розвитку та його крайній ступінь виснаження може проявлятися при ВІЛ-інфекції у дітей як втратою маси тіла, так і затримкою його збільшення. Затримку фізичного розвитку діагностують, коли крива зросту та/або маси тіла спадно перетинає дві криві основних процентилей, крива зросту і маси тіла не досягає 5-го процентилю. Виснаження при ВІЛ-інфекції у дітей поєднується з тяжкими порушеннями метаболізму. Окрім того, недостатність основних харчових інгредієнтів грає важливу роль у порушенні функції імунної системи, нервово-психічного і статевому розвитку. Хронічна білково-енергетична недостатність при ВІЛ-інфекції супроводжується зниженням кількості і порушенням функції Т-лімфоцитів, придушенням гіперчутливості

уповільненого типу, зниженням рівню компонентів комплементу і первинної гуморальної відповіді. Окрім того білково-енергетична недостатність супроводжується недостатністю і дефіцитом вітамінів, що збільшує вплив білково-енергетичної недостатності на клітинну і гуморальну ланки імунітету [219, 220]. Дефіцит харчових інгредієнтів, необхідних для синтезу нуклеїнових кислот (вітаміну А, цинку, нуклеотидів), білку і поліненасичених жирних кислот також може порушувати функцію імунної системи. Було показано, що на функцію клітинної ланки імунітету впливають аргінін, глютамін, пірідоксин [220]. При недостатньому харчуванні в перші 2 роки життя порушується мієлінізація і зріст нейронів, що має значний негативний вплив на нервово-психічний розвиток дитини. Тривала білково-енергетична недостатність, яка може спостерігатися при ВІЛ-інфекції у дітей, призводить до затримки зросту, у тому числі і головки дитини. Дефіцит вітамінів і мікроелементів при ВІЛ інфекції поглиблює порушення росту. Так, було показано, що препарати цинку прискорюють зріст дитини [221]. Окрім того, зріст порушується при дефіциті заліза, міді, йоду, вітаміну Д. У дослідженнях на тваринах було показано, що к затримці фізичного розвитку призводить дефіцит цілої низки мікроелементів (марганцу, кобальту, хрому, молібдену) [222].

Доведено, що прогноз прогресування ВІЛ-інфекції і смерті від СНІДу залежить від стану харчування і фізичного розвитку дитини. Вживаність дорослих хворих корелює із безжировою масою тіла, вмістом білку у внутрішніх органах, співвідношенням цинк/мідь. Було показана, що більш висока концентрація вітаміну Е у крові уповільнює прогресування захворювання. Дефіцит вітамінів А і В<sub>12</sub> приводить у дорослих хворих к зниженню кількості CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів. Магній має доведений прямий вплив на імунну відповідь при ВІЛ-інфекції [223–229]. Фізичний розвиток ВІЛ-інфікованих дітей є прогностичним фактором прогресування ВІЛ-інфекції незалежно від рівню вірусного навантаження [230]. У дослідженні, проведеному у Уганді було показано, що затримка фізичного розвитку

пов'язана із збільшенням у 5 разів смертності. У іншому дослідженні було описана подібна залежність між зниженням маси тіла і виживаністю [231, 232]. Існуючі дані про залежність між масою тіла ВІЛ-інфікованої дитини і швидкістю прогресування захворювання суперечливі, у більшості досліджень маса тіла вивчалася не при природному перебігу захворювання, а як показник ефективності лікування.

Дефіцит вітамінів у ВІЛ-інфікованих дітей також може впливати на кількість  $CD4^+$ -лімфоцитів, однак механізм цього впливу ясен не до кінця. Відомий доведений зв'язок низького рівню глутатіону у плазмі крові у дітей з високим вірусним навантаженням і низькою кількістю  $CD4^+$ -лімфоцитів. Відомо, що рівень  $\beta$ -каротину у дітей в стадії СНІДу є у 2 рази нижчим, ніж у дітей без клінічних проявів захворювання. Можливим поясненням впливу жиророзчинних вітамінів на швидкість прогресування ВІЛ-інфекції є посилення вільнорадикальних механізмів окислення, що сприяє розвитку імунодефіциту. У Танзанії призначення вітаміну А знижало смертність ВІЛ-інфікованих дітей, причому ефект цього призначення був вірогідно більш вираженим, ніж у неінфікованих дітей [233–236]. Зв'язок між порушенням харчування, виснаженням і ВІЛ-інфекцією є двобічним. З одного боку, білково-енергетична і вітамінна недостатність сприяють прогресуванню ВІЛ-інфекції, з іншого – ВІЛ-інфекція порушує нутритивний статус як наслідок порушеного кишкового всмоктування, підвищеної потреби у харчових інгредієнтах, порушення метаболізму.

У дослідженні WITS було показано, що зріст дітей, інфікованих ВІЛ перинатальним шляхом, є уповільненим. Дані про безжирову масу тіла ВІЛ-інфікованих дітей суперечливі. Попередні дані продемонстрували, що безжирова маса тіла у ВІЛ-інфікованих дітей знижується швидше, ніж маса жирової тканини. Дослідження, які були проведені пізніше, виявили, що відношення безжирової маси тіла до маси тіла жирової тканини вірогідно не відрізняється у ВІЛ-інфікованих і неінфікованих дітей. Останні результати

дослідження WITS, що у ВІЛ-інфікованих дітей має місце зниження м'язової маси [237–239].

Дані про зв'язок фізичного розвитку і вірусного навантаження також суперечливі. У двох дослідженнях було показано, що рівень вірусного навантаження зворотно пропорціонален швидкості фізичного розвитку. У іншому дослідженні відмічено, що у дітей з затримкою фізичного розвитку показники вірусного навантаження є дуже високими [240–242]. Однак у останньому аналізі даних клінічного дослідження за протоколом № 152 RASTG, у якому вивчалось призначення нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, не було виявлено статистично вірогідної різниці вірусного навантаження і швидкістю фізичного розвитку [243]. Подібні результати були отримані серед ВІЛ-інфікованих дітей, що хворіли на гемофілію і були інфіковані парентеральним шляхом. У цьому дослідженні показники фізичного розвитку дітей корелювала з рівнем вірусного навантаження і кількістю CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів на його початку. Однак зв'язку динаміки фізичного розвитку і цих показників виявлено не було [242].

Ранні дослідження ВІЛ-інфікованих дітей, яки прочинали отримувати ВААРТ, свідчили, що фізичний розвиток не прискорюється навіть при максимальному пригніченні реплікації вірусу [244]. Пізніші дослідження, продемонстрували ефект включення у схеми ВААРТ препаратів з групи III для прискорення фізичного розвитку [245, 246].

Однією з причин порушення фізичного розвитку може бути вплив ВІЛ на стан залоз внутрішньої секреції. Так, у дітей, хворих на ВІЛ-інфекцію, були описані ураження щитоподібної залози, недостатність надниркових залоз і дефіцит соматотропного гормону (СТГ). Зниження рівню СТГ при ВІЛ-інфекції у дітей може бути обумовлено зниженням інсуліноподібного фактору росту-1 (ИФР-1). Затримка фізичного розвитку підлітків з ВІЛ-інфекцією може бути пов'язана з затримкою статевого дозрівання [247–249]. Існує гіпотеза, що в деяких випадках виснаження у ВІЛ-інфікованих дітей обумовлено метаболічними порушеннями внаслідок підвищеною кількістю



запальних цитокінів, подібно тому як однією із основних причин розвитку синдрому виснаження у дорослих хворих є підвищена продукція фактору некрозу пухлин [248]. Порушення фізичного розвитку, обумовлені порушеннями у системі цитокінів, можуть поєднуватися з порушеннями синтезу СТГ. Так, було показано, що підвищення рівню інтерлейкіну-6 і зниження рівню ИФР-1 у дітей з ВІЛ-інфекцією пов'язано з затримкою фізичного розвитку [249, 250].

ВІЛ-інфекція у дітей, інфікованих перинатальним шляхом, часто уражує ЦНС, порушує моторну, когнітивну функції, поведінку і розвиток мовлення. Важкість симптомів ураження нервової системи варіює від незначних порушень до вираженої затримки психо-моторного розвитку. Неврологічна симптоматика у ВІЛ-інфікованих дітей, в першу чергу, пов'язана з проникненням вірусу в мозок [251, 252]. Вірус може попадати у клітини ЦНС безпосередньо після інфікування. Підтвердженням цього є його знаходження у нервовій тканині плодів і спинномозковий рідині дорослих незабаром після зараження ВІЛ [253]. Швидкість проникнення вірусу у ЦНС у дітей, інфікованих перинатальним шляхом, різниться [254–256]. ВІЛ уражує астроцити, макрофагі і клітини мікроглії, тоді як нейрони залишаються неінфікованими. Інфіковані клітини виділяють нейротоксини, які вважають основною причиною розвитку ВІЛ-енцефалопатії [251, 257].

Відомо, що вторинні ураження ЦНС, пов'язані з прогресуванням імунодефіциту (опортуністичні інфекційні захворювання, пухлини) також можуть викликати важку неврологічну симптоматику, але вони більш характерні для дітей старшого віку. За даними літератури, на початку епідемії ВІЛ-інфекції ознаки тяжкого первинного ураження ЦНС (ВІЛ-енцефалопатії) спостерігалися у 50–90 % хворих дітей. У подальшому розповсюдженість ВІЛ-енцефалопатії у ВІЛ-інфікованих дітей знизилася до 13–23 % . Частіше ВІЛ-енцефалопатія розвивається у дітей раннього віку і часто є першою ознакою прогресування захворювання у стадію СНІДу [258–263]. Значне зниження розповсюдженості ВІЛ-енцефалопатії пов'язано з

раннім призначенням ВААРТ [263–266]. ВААРТ подавляє реплікацію вірусу, однак проникнення препаратів у ЦНС обмежено гематоенцефалічним бар'єром. Більшість АРВ-препаратів, у тому числі і ІІ, погано проникають у ЦНС [267–271]. Регулярне нейропсихологічне обстеження дозволяє своєчасно виявити ранні ознаки ВІЛ-енцефалопатії, оцінювати їх динаміку, результати ВААРТ. Окрім того, динаміка ознак ВІЛ-енцефалопатії є достатньо точним прогностичним маркером прогресування захворювання [272, 273].

Показано, що найбільш тяжкі прояви ВІЛ-інцефалопатії спостерігаються тоді, коли вона розвивається на першому році життя. У дітей старшого віку і підлітків ВІЛ-енцефалопатія перебігає легше [274–276]. Доведене антенатальне інфікування ВІЛ призводить к більш тяжкому ураженню ЦНС, ніж інфікування під час пологів або після народження. Однак існуючі дані про взаємовідносини впливу ВІЛ та інших факторів на нервово-психічний розвиток дитини суперечливі. Основна увага у більшості досліджень приділялася відсутності лікування та монотерапії ZDV як факторам ризику. Доведено, що застосування препаратів для профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини не знижують ризику розвитку енцефалопатії [277–279].

За даними літератури ураження нервової системи при ВІЛ-інфекції може проявлятися у вигляді енцефалопатії і ВІЛ-залежного пригнічення ЦНС. У деяких хворих явних ознак ураження ЦНС немає. ВІЛ-енцефалопатія – це тяжке ураження ЦНС, перебіг якого може бути прогресуючим чи не прогресуючим. Підгостра прогресуюча енцефалопатія є самою тяжкою формою ураження ЦНС при ВІЛ-інфекції, при якій захворювання постійно прогресує, дитина втрачає придбані навички і вміння. Енцефалопатія з млявим перебігом уповільнює розвиток дитини і припиняє надбання нових навичок, при цьому втрати старих навичок і вмінь не відбувається. Обидві форми прогресуючої ВІЛ-енцефалопатії різко уповільнюють темпи психомоторного розвитку. Хворі з не прогресуючою формою енцефалопатії

продовжують здобувати навички, однак повільніше, ніж здорові діти [280–284]. ВІЛ-обумовлене пригнічення ЦНС характеризується погіршенням окремих показників психічного розвитку або затримкою розвитку деяких психічних функцій при у цілому нормальному розвитку дитини [285].

Відомо, що при розвинутій клінічній картині ВІЛ-енцефалопатії захворювання одночасно уражує різні структури головного мозку. Ступінь порушення психічного розвитку точно відбиває ступінь ураження ЦНС і добре корелює з результатами інших досліджень (променевої діагностики, аналізу спинномозкової рідини, вірусологічними і імунологічними показниками) [286, 287]. У хворих з менш тяжкою симптоматикою ураження ЦНС атрофія кори головного мозку, за даними комп'ютерної томографії, захоплює переважно передні відділи мозку, чим пояснюється вибічне пригнічення окремих психічних функцій при збереженні нормального психічного розвитку [30].

Показано, що однією з найчастіших ознак ураження ЦНС у дітей є порушення мовлення, причому моторний компонент страждає частіше, ніж сенсорний. Дані про порушення уваги у ВІЛ-інфікованих дітей суперечливі [288–292]. Порушення пам'яті виявляють переважно у дітей, інфікованих ВІЛ шляхом трансмісії ВІЛ від матері до дитини. У ряді досліджень було доведено, що порушення пам'яті у цієї категорії ВІЛ-інфікованих дітей безпосередньо пов'язано з впливом ВІЛ на ЦНС [293–295]. Порушення поведінки у дітей з ВІЛ-інфекцією пояснюють впливом ВІЛ на ЦНС і постійним травматичним впливом на нервову систему хронічного інфекційного процесу, особливістю оточення і спадковістю. Зміни поведінки стають менш вираженими на фоні поліпшення загального стану і імунної функції у ході ВААРТ [296–301].

Доведено, що ураження нервової системи у дітей, в більшій мірі, ніж у дорослих, має вплив на моторну функцію. У крупному багатоцентровому дослідженні моторні порушення були виявлені у 23 % хворих дітей при природному перебігу захворювання, причому частота моторних порушень

була значно вищою у дітей малюкового віку, ніж у більш старших дітей (45 і 9 %) [275]. Тяжкість моторних порушень при ВІЛ-енцефалопатії варіює від незначних до повної втрати раніше придбаних моторних навичок [302, 303].

Дані багатьох досліджень свідчать, що ВААРТ – є основним методом запобігання розвитку і ліквідації симптомів ВІЛ-енцефалопатії і психологічних порушень. З одного боку ВААРТ припиняє реплікацію вірусу, що запобігає його проникненню у ЦНС, з іншого ж боку ВААРТ обмежені гематоенцефалічним бар'єром. Однак існують препарати ВААРТ, одним з яких є AZT, які проникають крізь нього і покращують нервово-психічний розвиток дітей. Таким чином, у схеми ВААРТ дітей з ознаками ураження нервової системи повинні включатися препарати, які можуть проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр [304–309].

Часті бактеріальні інфекції у дітей з ВІЛ-інфекцією були віднесені до СНІД-індикаторних станів у зв'язку з тим, що їх перебіг у значній мірі відрізняється від дітей з нормальною функцією імунної системи [185]. Бактеріальні збудники у дітей хворих на ВІЛ-інфекцію мають більш тяжкий перебіг та часто рецидивують. Складні механізми порушення функції імунної системи обумовлюють відсутність захисту від патогенних бактеріальних збудників [310–314]. До них відносяться порушення як клітинної, так і гуморальної ланок імунітету – зменшення кількості нейтрофільних гранулоцитів, порушення функції макрофагов і моноцитів, дефект компонентів комплементу та ін. Окрім того, у ВІЛ-інфікованих дітей частіше спостерігається резистентність мікроорганізмів до антибіотиків у зв'язку з їх частим застосуванням. Ризик бактеріальних інфекцій підвищують часті госпіталізації у інфекційні відділення, застосування інвазійних процедур. Додатковим фактором ризику бактеріальних інфекційних захворювань служать виснаження, дефіцит вітамінів і мінеральних речовин [315–317]. Усі вказані вище механізми підвищують захворюваність інфекційними захворюваннями, збудниками яких були інкапсульовані бактерії. У ВІЛ-інфікованих дітей у віці старше 2-х років вірогідно підвищена частота

носійства *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* у ротовій і носовій порожнинах, що є основною причиною рецидивування бактеріальних інфекцій, підвищує схильність до захворювань, спричинених опортуністичними збудниками. Вакцинації проти бактеріальних інфекцій у ВІЛ-інфікованих дітей менш ефективні, ніж у здорових дітей. Антитіла виробляються у меншому титрі і зберігаються менший час. Так недостатньо ефективна вакцинація проти *Haemophilus influenzae* типу В. Для лікування бактеріальних інфекційних захворювань у ВІЛ-інфікованих дітей використовують стандартні схеми антибактеріальної терапії, однак тривалість курсу повинна бути більшою [318–321].

Відомо, що до частих опортуністичних інфекцій у дітей відносять пневмоцистну пневмонію, хронічний рецидивуючий кандидоз слизових оболонок і стравоходу, цитомегаловірусна інфекція, атипові микобактеріози, кріптоспорідіоз, оперізуючий лишай, герпес-вірусне ураження шкіри і слизових оболонок [322–324]. Збудником пневмоцистної пневмонії є *Pneumocystis jirovecii*. Вона залишається самим частим опортуністичним інфекційним захворюванням у дітей з ВІЛ-інфекцією. До появи ВААРТ пневмоцистна пневмонія була підставою для встановлення діагнозу СНІДу у 61 % дітей, у яких він був діагностований на першому році життя. У дітей старшого віку пневмоцистна пневмонія була підставою для встановлення діагнозу СНІДу в 19 % випадків [325]. Пік захворюваності на пневмоцистну пневмонію приходить на вік 4–5 міс, що значно раніше, ніж інші опортуністичні інфекції. Ризик пневмоцистної пневмонії на першому році життя у дітей, які не отримували профілактику становить 7–20 %. Перебіг пневмоцистної пневмонії на першому році життя дуже тяжкий, смертність від неї у цій віковій групі досягає 50 %. Злоякісний перебіг захворювання у дітей малюкового віку пояснюється відсутністю попереднього імунітету до цієї інфекції. У дорослих і дітей старшого віку пневмоцистна пневмонія, як правило, є наслідком реактивації захворювання, тоді як на першому році життя вона є первинною [326, 327].

Відомо, що в Україні з 90-х рр. минулого сторіччя спостерігається зріст епідемії туберкульозу. За даними МОЗ України, захворюваність дітей з 1990 до 2004 р зросла з 4,6 до 9,3 на 100 000 дитячого населення. Захворюваність на туберкульоз дорослого населення також стрімко зростає. У 2006 р. вона становила 83,2 на 100 000 населення. Кількість ВІЛ-інфікованих хворих на туберкульоз зменшилася з 41 775 осіб у 2004 році до 17 996 осіб у 2006 р. Це відбиває високу смертність у даній категорії пацієнтів і поширення епідемії туберкульозу у загальній популяції [328]. В світі епідемія ВІЛ-інфекції призвела к підвищенню захворюваності на туберкульоз. За даними ВООЗ захворюваність на туберкульоз у поєднанні з ВІЛ-інфекцією становить 8 % нових випадків на туберкульоз у світі зареєстровані у хворих з наявністю антитіл до ВІЛ [3]. У країнах з обмеженими ресурсами туберкульоз має суттєвий вплив на структуру захворюваності і смертності. У ВІЛ-інфікованих дітей перебіг туберкульозу більш тяжкий, лікування цього захворювання ускладнюється взаємодією протитуберкульозних і АРВ препаратів. [329–334].

Встановлено, що злоякісні новоутворення розвиваються приблизно у 40 % ВІЛ-інфікованих дорослих [335, 336]. Відомо, що у дітей, інфікованих ВІЛ перинатальним шляхом, їх ризик також підвищений, однак вони зустрічаються значно рідше, ніж у дорослих . В деяких регіонах Африки злоякісні пухлини у дітей зустрічаються частіше, ніж у інших країнах [337]. Показано, що найбільш характерними новоутвореннями у ВІЛ-інфікованих дітей є неходжкінські лімфоми, які у ВІЛ-інфікованих молодше 19 років зустрічаються у 360 разів частіше, ніж у загальній популяції [338]. За даними літератури, у країнах з обмеженими ресурсами лімфома Беркитта у ВІЛ-інфікованих дітей спостерігається набагато частіше, ніж у США і країнах Західної Європи [337]. Окрім зазначених вище, у ВІЛ-інфікованих дітей можливий розвиток і інших злоякісних новоутворень – лейоміоми, лейоміосаркоми, лімфогранулематозу, МАЛТ-лімфоми. Ці захворювання не включені до числа СНІД-індикаторних, хоча у ВІЛ-інфікованих дітей вони

виникають значно частіше, ніж у загальній популяції [339]. Виникнення злоякісних новоутворень у дітей з ВІЛ-інфекцією призводить до виникнення складних медичних і психосоціальних проблем.

### 1.5. Медичне ведення і специфічне лікування ВІЛ-інфекції у дітей

Отже, ВІЛ-інфекція у дітей, інфікованих перинатальним шляхом, – це хронічне захворювання з різноманітними клінічними проявами, які супроводжуються психосоціальними проблемами. Стандартне медичне спостереження ВІЛ-інфікованої дитини потребує мультидисциплінарного підходу із залученням медичних фахівців різних спеціальностей, психологів, соціальних працівників. Основними завданнями медичного спостереження ВІЛ-інфікованої дитини – це збереження здоров'я дитини, запобігання прогресуванню захворювання із своєчасним призначенням ВААРТ, підвищення якості життя. Компонентами стандартного ведення ВІЛ-інфікованої дитини є моніторинг симптомів захворювання, профілактика опортуністичних інфекцій, проведення ВААРТ, психологічна підтримка дитини і її родини [340–344].

За даними літератури, календар щеплень дітей з ВІЛ-інфекцією у цілому співпадає із стандартним [345], однак у ньому існують суттєві відмінності. Головні з них стосуються застереження у використанні живих вакцин. На відміну від США, де вакцинація живими вакцинами проти кіру, епідемічного паротиту і краснухи протипоказана тільки хворим з тяжкою імуносупресією, в Україні щеплення проти цих захворювань виключені з календарю ВІЛ-інфікованих дітей [345–347].

Медикаментозна профілактика пневмоцистної пневмонії є дуже ефективною і призначається ВІЛ інфікованим дітям згідно з імунологічними і віковими показаннями. Пневмоцистна пневмонія може розвинути у дитини до встановлення її інфекційного статусу. Тому її профілактика показана усім дітям, народженим ВІЛ-інфікованими жінками, починаючи з віку 4–6 тиж.

При виключенні діагнозу ВІЛ-інфекції профілактику відмінюють. У дітей в віці старше 1 року показанням для проведення профілактики пневмоцистної пневмонії є тяжкий ступінь імуносупресії [348]. Препаратом вибору для профілактики пневмоцистної пневмонії є TMP/SMX. У дітей, інфікованих *Toxoplasma gondii*, цей препарат ефективний для профілактики реактивації інфекції. Однак за даними літератури, до 15 % дітей, які отримували профілактичне лікування мали тяжкі побічні ефекти препарату, включаючи висипку, підвищення температури тіла та ін. У дітей, які одночасно отримували TMP/SMX і ZDV спостерігали тяжку анемію [349]. У дорослих хворих при нетяжких побічних ефектах, за даними літератури, у 57–75 % повторне призначення препарату не викликало повторної побічної дії препарату. Поступове відновлення прийому препарату з підвищенням дози протягом 1–2-х тижнів частіше було успішним, ніж поновлення прийому препарату у повній дозі. Була описана незначна кількість успішного поновлення прийому TMP/SMX у дітей [350].

У дітей з тяжкими побічними ефектами від прийому TMP/SMX для профілактики пневмоцистної пневмонії можливо застосовувати дапсон, атоваквон і пентамідин. Дослідження, проведені у дорослих хворих, свідчать про однакову ефективність даних препаратів при профілактичному призначенні [351, 352]. Ефективність дапсона у профілактиці пневмоцистної пневмонії у дітей також була підтверджена у дослідженнях. Побічні ефекти препарату включають гемолітичну анемію, метгемоглобінемію і висипку. Гематологічні порушення частіше виникають у дітей, які отримували 2 мг/кг препарату на добу, ніж у хворих, які отримували 4 мг/кг 1 раз на тиждень. Однак при прийомі препарату 1 раз на тиждень частіше спостерігалася пневмоцистна пневмонія [353]. Атоваквон гарно переноситься хворими і має низьку токсичність. Основним побічним ефектом є легка анемія. Окрім того, наявність рідкої форми препарату дає можливість використовувати цей препарат для профілактики пневмоцистної пневмонії у дітей першого року життя [354]. Пентамідин може використовуватися для профілактики



пнеumoцистної пневмонії у дітей, але його основним недоліком є внутрішньовенний шлях застосування. Ефективність інгаляцій пентамідину доведена у дорослих, але у дітей такий шлях введення препарату вивчений недостатньо [355].

У дорослих хворих на ВІЛ-інфекцію, у яких на фоні ВААРТ кількість  $CD4^+$ -лімфоцитів перевищила 200 клітин у 1 мкл, профілактику пнеumoцистної пневмонії припиняють. Профілактичне лікування рекомендують припинити не раніше, ніж через 3 міс після стійкого збереження кількості  $CD4^+$ -лімфоцитів більш, ніж 200 клітин у 1 мкл за умови хоча б часткового зниження вірусного навантаження. Безпечність припинення профілактики пнеumoцистної пневмонії на фоні зменшення проявів імуносупресії при ВААРТ вивчена недостатньо. Однак у більшості досліджень не виявлено захворювань на пнеumoцитстну пневмонію у ВІЛ-інфікованих дітей за умови стійкого зниження вірусного навантаження і зросту кількості  $CD4^+$ -лімфоцитів до значень, що відповідають помірній імуносупресії протягом 3–6 міс [356–359].

Невід'ємною складовою частиною ведення ВІЛ-інфікованої дитини є своєчасно призначення і проведення ВААРТ. Питання своєчасності призначення ВААРТ є предметом дискусії фахівців. Метааналіз 17 досліджень [360], у які увійшла 3941 дитина, у тому числі і діти, які не отримували ВААРТ або лікувалися монотерапією ZDV, виявив, що вірусне навантаження, кількість лімфоцитів і  $CD4^+$ -лімфоцитів є незалежними прогностичними маркерами розвитку термінальної стадії захворювання, СНІДу і смерті. Результати дослідження у даній когорті були використані для створення комп'ютерної програми розрахунку ризику розвитку СНІДу і смерті у наступні 12 міс, яка була застосована для розрахунку показників у дисертаційному дослідженні. Рекомендації PENTA (Paediatric European Network for Treatment) базуються на оцінці оптимального початку ВААРТ у різних вікових групах відповідно кількості  $CD4^+$ -лімфоцитів і вірусним

навантаженням з ціллю підтримувати ризик розвитку СНІДу у наступні 12 міс менш, ніж 10 %, ризик смерті – менш, ніж 5 % [361].

Призначення ВААРТ повинно супроводжуватися підготовкою і консультуванням з питань прихильності ВААРТ. У проспективному дослідженні PACTG 377 [362] критерієм дотримання призначень при прийомі ВААРТ була відсутність пропусків при прийомі препаратів за останні 3 дні. За даним критерієм у даному дослідженні прихильність до ВААРТ продемонстрували лише 70 % сімей, у яких діти отримували ВААРТ. Ці дані підтверджують, що постійне мотивування оточення дітей, які виконують призначення має велике значення при проведенні ВААРТ. Достатнім рівнем прихильності ВААРТ вважають прийом більш, ніж 95 % усіх ліків. Необхідно проводити навчання як самої хворої дитини, так і членів сім'ї з питань прихильності до ВААРТ. Серйозні складнощі при дотриманні прихильності виникають у підлітковому віці, що потребує залучення педагогів і психологів до консультування хворих цієї вікової групи, розробки схем з незначною кількістю препаратів [363, 364]. Для оцінки прихильності можливо використовувати фармакологічний моніторинг або визначення рівнів препаратів у крові хворих. Це допоможе оцінити ефективність лікування, індивідуальну фармакокінетику і ризик токсичності. Однак дані про фармакокінетику АРВ-препаратів у дітей обмежені [365–367].

Відомо, що ВААРТ має вірусологічну, імунологічну, клінічну і епідеміологічну цілі. Вірусологічною ціллю лікування є зниження вірусного навантаження до не визначального рівню на якомога більш тривалий термін. Імунологічна ціль полягає у відновленні (реконституції) або збереженні функції імунної системи. Досягнення клінічної цілі ВААРТ дозволяє продовжити і зберегти якість життя, зменшити частоту і важкість інфекційних захворювань, забезпечити фізичний і нервово-психічний розвиток дитини. Епідемічна ціль ВААРТ полягає у зниженні частоти передачі ВІЛ.

Показано, що ВААРТ у дітей є безперервним лікуванням, яке не може бути припинено за умови невизначеного вірусного навантаження. У такому випадку за методикою ДНК ВІЛ ПЦР генетичний матеріал вірусу можливо виділити із клітин-резервуарів [368]. Планові перерви в лікуванні дітей і підлітків не вивчалися у контрольованих дослідженнях. Однак ретроспективний аналіз непланованих перерв у ВААРТ у дітей показав значне зниження кількості CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів на 6,6 % за рік [369].

Схеми трьохкомпонентної терапії у дітей вивчалися у дослідженні RASTG 338 [370], в яке увійшли 297 дітей. У дослідженні було показано, що схеми, які включають препарати з групи ІІ більш ефективні, ніж двохкомпонентні схеми, які включають два препарати з групи НІЗТ. Було визнано, що лікування необхідно починати із схем, які містять препарати з двох груп (2 НІЗТ+ІІ або 2 НІЗТ+ННІЗТ), при призначенні препаратів необхідно комбінувати препарати так, щоби зберегти можливість подальших комбінацій у лікуванні. Можливою комбінацією препаратів є НІЗТ+ННІЗТ+ІІ.

В Україні ВААРТ дітям призначають згідно положень «Клінічного протоколу з антиретровірусного лікування та здійснення медичного спостереження за дітьми, хворими на ВІЛ-інфекцію» [370]. Початок АРТ за клінічними показаннями здійснюється на підставі визначення стадії захворювання за класифікацією ВООЗ, 2006 р. (таблиця 1.3).

Таблиця 1.3.

## Клінічні критерії початку АРТ

Стадія ВІЛ-інфекції за класифікацією ВООЗ, 2006	Рівень CD4 <sup>+</sup> -Т-лімфоцитів	Рекомендації в залежності від віку	
		<12 місяців	≥12 місяців
IV	Не залежно від кількості CD4 <sup>+</sup> -лімфоцитів	Починати АРТ	Починати АРТ

III	Не залежно від кількості CD4 <sup>+</sup> -лімфоцитів	Починати АРТ	-
	Визначено ступінь імуносупресії	Починати АРТ	Починати АРТ за рекомендаціями згідно зі ступенем імуносупресії та дітям з ТБ, ЛП, волосяною лейкоплакією слизової рота, тромбоцитопенією
II	Визначено рівень імуносупресії	Починати АРТ за рекомендаціями згідно зі ступенем імуносупресії	
I	Визначено рівень імуносупресії	Починати АРТ за рекомендаціями згідно зі ступенем імуносупресії	

Показано, що до початку ВААРТ необхідно стабілізувати перебіг опортуністичних інфекцій. У ВІЛ-інфікованих дітей з туберкульозом початок АРВ-лікування залежить від протитуберкульозного лікування. Імунологічні критерії доповнюють інформацію про стан ВІЛ-інфікованої дитини, при призначенні ВААРТ клінічні і імунологічні показники слід оцінювати в комплексі.

Імунологічні критерії початку ВААРТ у дітей наведені у табл. 1.4.

Таблиця 1.4

#### Імунологічні критерії початку АРТ

Імунологічний показник	Рекомендації з урахуванням віку			
	≤11 міс	12–35 міс	36–59 міс	≥5 років
Відносна кількість CD4 <sup>+</sup> -лімфоцитів (%)	≤25	≤20	≤15	≤15
Абсолютна кількість CD4 <sup>+</sup> -лімфоцитів/мкл крові	≤1500	≤750	≤350	≤200

Основні групи препаратів для лікування ВІЛ-інфекції представлені нуклезидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ),

ненуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (ННІЗТ), інгібіторами протеази (ІІ) і інгібітори злиття (ІЗ), препарати трьох з них – НІЗТ, ННІЗТ і ІІ – використовуються для лікування дітей в Україні.

Група НІЗТ використовується для лікування ВІЛ-інфекції більш, ніж 15 років. Комбінація з двох препаратів даної групи входить до більшості стартових схем лікування дітей. До групи НІЗТ входять препарати зідовудин (ZDV), ламівудин (ЗТС), ставудін (D4T), диданозин (DDI), абакавір (ABC), тенофовір (TNF). У цілому, препарати даної групи добре переносяться дітьми, які отримують ВААРТ [372–375]. Тяжкі побічні ефекти виникають рідко. До них відносяться лактат ацидоз, жирова дистрофія печінки, кардіоміопатія, панцитопенія, панкреатит, нейропатія. Одним з найменш токсичних препаратів, за даними літератури, з групи НІЗТ є TNF [376], але контрольованих досліджень його ефективності у дітей не проводилося.

З групи ННІЗТ у дітей використовують навірапін (NVP) і іфавіренц (EFV). Одним із основних недоліків групи ННІЗТ є низький генетичний бар'єр резистентності вірусу. Тому недостатня доза препарату або погана прихильність до лікування можуть призводити до виникнення перехресної резистентності до всієї групи препаратів вже через декілька тижнів прийому [377–379]. NVP широко застосовується як препарат 1-ї лінії ВААРТ у дітей в Україні. Дослідження останніх років демонструють можливість його однократного прийому, що полегшує прихильність. [379]. Більшість побічних ефектів NVP є алергічними реакціями. Висипку в началі прийому препарату (частіше на першому тижні) спостерігають у 16 % хворих дітей, у 8 % випадків алергічні реакції бувають тяжкими і потребують госпіталізації. Рідко при прийому NVP можливі синдроми Стивенса-Джонсона і Лайєлла. Окрім того, описана гепатотоксичність NVP, у зв'язку з чим його застосування обмежено у дітей з тяжкими ураженнями печінки. Основними побічними ефектами другого препарату з групи ННІЗТ (EFV) є порушення з боку ЦНС – порушення сну, порушення мислення, концентрації, уваги, галюцинації та ін. Описані у дорослих, вони у дітей зустрічаються рідше.

Висипка при прийомі EFV спостерігається менш, ніж у 10 % хворих. Алергічні реакції при прийомі EFV рідко буває тяжкими і самостійно проходять при продовженні прийому препарату. Важною перевагою застосування EFV при лікуванні дітей є можливість використання 1 раз на добу [380–383].

З групи III в Україні при лікуванні дітей застосовують нельфінавір (NFV) і комбінований препарат лопінавір/ритонавір (LPV/r). Механізм дії даної групи препаратів включає блокування ферменту протеази, що перешкоджає поділ специфічних білків вірусу, в результаті чого утворюються дефектні віріони, які не здатні інфікувати нові клітини. Препарати з групи III використовують у стандартних комбінаціях ВААРТ з двома НІЗТ. При прийомі препаратів групи III у дітей, як і у дорослих, можливий розвиток дисліпопротеїнемії, що проявляється підвищенням рівню загального холестерину, тригліцеридів та іншими змінами жирового обміну. Характерним є розвиток ліподистрофії, при якій знижується кількість підшкірного жиру (ліпоатрофія) та/або збільшуються відкладення підшкірного та вісцерального жиру (ліпогіпертрофія) [384–392].

ВААРТ може ускладнитися взаємодією з іншими препаратами, які використовуються для лікування супутніх станів при ВІЛ-інфекції та при лікуванні опортуністичних інфекцій і новоутворень. Особливо складним є одночасне лікування ВІЛ-інфекції і туберкульозу [393]

Вірусологічний ефект ВААРТ припускає постійне пригнічення вірусного навантаження до невизначуваного рівня. Головною причиною припинення пригнічення вірусної реплікації діючою схемою ВААРТ є розвиток резистентності вірусу. Загальноприйнятого визначення вірусологічної неефективності ВААРТ не існує. Зараз проводиться дослідження PENPACT 1, у якому дітей розділили на дві групи для зміни схеми лікування при різних значеннях вірусного навантаження (більш, ніж 1000 копій вірусу у 1 мл плазми крові, і більш, ніж 30 000 копій вірусу у 1 мл плазми крові). Ознакою імунологічної неефективності лікування є зниження

абсолютної та/або відносної кількості  $CD4^+$ -лімфоцитів не менш, ніж на 30 % за 6 міс. У дітей з відносно низькою кількістю  $CD4^+$ -лімфоцитів про імунологічну неефективність свідчить зниження їх кількості більш, ніж на 5 %. Критеріями клінічної неефективності ВААРТ є прогресування захворювання, підвищення сприйнятливості до інфекційних захворювань, прогресування енцефалопатії, затримка фізичного розвитку [394–401].

Дані про заміну ліній ВААРТ суперечливі. При заміні препаратів першої лінії на другу враховують вік дитини, доступність необхідних лікарських форм і можливість дитини їх приймати, побічні ефекти і взаємодію з іншими лікарськими засобами, які отримує дитина [377]. У дорослих рандомізовані проспективні дослідження продемонстрували, що при неефективності ВААРТ заміна препаратів доцільно проводити за результатами дослідження резистентності вірусу до АРВ-препаратів [402]. При виникненні тяжких побічних ефектів лікування рекомендують замінити тільки АРВ-препарат, який є найімовірнішею причиною розвитку цього ефекту [400].

Для оцінки чутливості ВІЛ до АРВ-препаратів існують дві основні методики – фенотипування і генотипування [403–405]. Застосування обох методів обмежено їх порогом чутливості. При вірусному навантаженні менш, ніж 500–1000 копій вірусу у 1 мл плазми крові точно оцінити резистентність вірусу неможливо [406]. За допомогою фенотипування можливо отримати безпосередню кількісну оцінку чутливості вірусу до АРВ-препаратів. При цьому визначають реплікацію вірусу в культурах клітин з наростаючими концентраціями АРВ-препаратів, після чого порівнюють з реплікацією контрольного штаму вірусу. Оцінку чутливості проводять по концентрації препарату, яка подавляє реплікацію вірусу на 50 % ( $PK_{50}$ ). Потім обчислюють відношення  $PK_{50}$  штаму вірусу, який досліджується, і показник контрольного штаму. Якщо отримана  $PK_{50}$  менше, ніж порогова, штам вважають чутливим до препарату [403]. Недоліками

фенотипування є тривалість часу проведення дослідження та його висока ціна.

Генотипування дозволяє виявити мутації вірусу, що призводять до резистентності вірусу. При проведенні цього дослідження можливо виявити лише ті мутантні штами, кількість яких складає не менш, ніж 20–30 %. Окрім того, цей метод дає лише непрямую оцінку лікарської резистентності [407, 408]. Основні мутації, які знижують чутливість вірусу, ретельно описані для більшості АРВ-препаратів, однак різноманітність профілів резистентності і наявність компенсаторних мутацій ускладнюють трактовку результатів для конкретного хворого. Аналіз генотипичної резистентності базується на кореляції генотипу і фенотипу. Дані про таку кореляцію отримують в дослідженнях *in vitro* [406, 407]. Для інтерпретації виявлених при генотипуванні мутацій широко застосовують алгоритми, які розроблені групами фахівців [409]. Більшість даних про генетичну резистентність отримана при проведенні досліджень хворих, інфікованих субтипом вірусу В. Однак патогенез і характер резистентності у різних типів вірусу можуть відрізнятися. Тому мутації резистентності активно вивчаються для різних субтипів вірусу [410].

Резистентність вірусу до препаратів з групи НІЗТ пов'язана з двома основними механізмами [411]. Перші припиняють можливість препаратів вбудовуватися у провірусну ДНК. До таких мутацій відносяться M184V, Q151M, L74V і K65R [412, 413]. Другий механізм резистентності базується на можливості виключати препарат з провірусної ДНК, яка вже будується. Такими мутаціями є M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y і K219Q [414]. Резистентність вірусу до ННІЗТ знижує афинність препарату до ферменту зворотної транскриптази, що призводить до неефективності лікування [415]. Відміною препаратів з групи ІІ є відносно повільний розвиток резистентності вірусу до них. Резистентність розвивається при накопиченні декількох мутацій, які називають генетичним бар'єром резистентності. У відношенні препаратів групи ІІІ мутації резистентності класифікують на



первинні (великі) і вторинні (малі). Первинні мутації накопичуються на ранньому етапі розвитку резистентності. Вторинні мутації компенсують зниження можливості реплікації вірусу внаслідок первинних мутацій [415, 416].

Поширеність мутацій резистентності у ВІЛ-інфікованих хворих, які не отримували АРВ-препаратів, варіює у різних країнах. У Європейському колаборативному дослідженні, яке включало більш, ніж 1600 хворих на ВІЛ-інфекцію, яка була вперше діагностовано, поширеність первинних мутацій резистентності з 1996 по 2002 рр. становила біля 10 % [417]. З 371 штаму вірусу, які були виділені у хворих на ВІЛ-інфекцію в США, які не отримували АРВ-препарати, у 14 % хворих були виявлені мутації резистентності [418, 419]. У іншому дослідженні, проведеному у США кількість хворих з мутаціями резистентності була вищою і становила 20 % [420]. Первинні мутації мають велике значення, тому що вони обмежують вибір препаратів для начала лікування. З іншого боку, за даними багатьох досліджень, [421–423] вони не завжди впливають на результати лікування. В ретроспективному дослідженні, яке включало 202 хворих, було показано, що емпіричний початок ВААРТ без вивчення мутацій резистентності призводить поганішим результатам лікування і пов'язаний з вищим ризиком неефективності стартової схеми ВААРТ [423].

### 1.6. Біоетичні аспекти епідемії ВІЛ-інфекції

Епідемія ВІЛ-інфекції/СНІДу у світі викликає значну кількість біоетичних проблем, поглиблює соціально-економічний розподіл у суспільстві [424]. Права людини у контексті епідемії є об'єктом поглибленого вивчення. Розгляд епідемії ВІЛ-інфекції з точки зору прав людини лежить в основі розробки міжнародних і національних документів і стандартів в галузі ВІЛ-інфекції [425]. Дотримання прав людини як основний біотичний принцип стосується зниження уразливості ВІЛ/СНІДом і

зменшення негативних наслідків епідемії, містяться у таких діючих документах як Загальна декларація прав дитини, Пакт про соціальні і культурні права, Пакт про громадянські і соціальні права, Конвенція про ліквідацію усіх форм дискримінації по відношенню до жінок, Конвенція про права дитини [426, 427]. Біоетичні принципи відсутності дискримінації, рівного доступу, автономії та ін. є основними для реалізації ефективних стратегій подолання епідемії ВІЛ-інфекції.

Ключовими принципами прав людини є право на найвищий досяжний рівень фізичного і психічного здоров'я, право на отримання інформації і освіти, право на недоторканість особистого життя, право на участь у науковому прогресі і користуватися його благами. Дотримання усіх прав людини для людей, яких торкнулася епідемія ВІЛ-інфекції, ускладнено. Очевидним порушенням права дитини на найвищий рівень психічного і фізичного здоров'я є сам факт передачі ВІЛ-інфекції від матері до дитини. У загальному коментарі 14 до права на здоров'я, яке було прийнято Комітетом з економічних, соціальних і культурних прав у 2000 р., було розглянуто право людини на здоров'я у контексті епідемії ВІЛ-інфекції. У коментарій були включені поняття доступу ВІЛ-інфікованих осіб до програм і служб охорони здоров'я. У резолюції Комісії ООН з прав людини 2001/33 «Про доступ до лікування у контексті таких пандемій як ВІЛ/СНІД» було визнано, що доступ до ВААРТ має фундаментальне значення для забезпечення повного дотримання права ВІЛ-інфікованої людини на найвищий досяжний рівень фізичного і психічного здоров'я [428]. Ця резолюція закликає держави проводити політику, яка повинна забезпечити хворих на ВІЛ-інфекцію АРВ-препаратами у достатній кількості з ціллю забезпечити повну доступність лікування. Окрім того, тісний взаємозв'язок між епідемією ВІЛ-інфекції і правами людини був підтверджений спеціальною сесією Генеральної асамблеї ООН з ВІЛ/Сніду у 2001 р. Отже міжнародне законодавство в сфері прав людини створює підґрунтя для створення національних документів,

спрямованих на дотримання принципу соціальної справедливості у відношенні ВІЛ-інфікованих.

Проявами недотримання прав людини по відношенню до ВІЛ-інфікованих є широко розповсюджені у всьому світі стигматизація і дискримінація [425]. Стигматизацію визначають як небажані відмінності групи людей за ознакою наявності захворювання від загальної популяції. Процес стигматизації базується на існуючих у суспільстві забобонах, посилює їх. Стигматизація у контексті епідемії ВІЛ-інфекції посилює існуючу у суспільстві соціальну, гендерну, расову нерівність [430]. Вона призводить до зниження життєвих цінностей у окремих групах населення. У контексті прав людини стигматизація – це заперечення загальногромадянських прав ВІЛ-інфікованої людини. Таке відношення може виключати право ВІЛ-інфікованої людини отримати медичну допомогу на загальних засадах, звільненню ВІЛ-інфікованої людини з роботи на підставі наявності в неї захворювання.

Дії, обумовлені стигматизацією, визначають як дискримінацію. Доведено, що стигматизація і дискримінація як порушення прав ВІЛ-інфікованих людей, посилюють негативні наслідки епідемії. Дискримінація слідує за стигматизацією і включає несправедливе і упереджене відношення до людини, обумовлене її ВІЛ-статусом. Стигматизація і дискримінація можливі на різних рівнях, включаючи політичний, економічний, соціальний, психологічний і інституціональний. Форми стигматизації і дискримінації, з якими стикаються хворі на ВІЛ-інфекцію, складні і різноманітні. Результати останніх досліджень, проведених в країнах Африки, демонструють, що ВІЛ-інфіковані жінки піддаються стигматизації і дискримінації не тільки у зв'язку з їх ВІЛ-статусом, а й за тендерною ознакою [430–433]. Окрім жінок, особливо уразливими для проявів стигматизації і дискримінації є діти. Окрім того, початок епідемії ВІЛ-інфекції в уразливих групах (гомосексуалістів, жінок працівників комерческого сексу, СІН) створює в Україні додаткові умови для стигматизації і дискримінації ВІЛ-інфікованих. У всьому світі

підвищений фізіологічний ризик інфікування ВІЛ жінок посилюється обмеженням економічних можливостей, поганим доступом до освіти, професійної підготовки, працевлаштування, а також соціально-культурними нормами. Наприклад, у деяких Африканських країнах рівень розповсюдженості ВІЛ-інфекції серед дівчат-підлітків у 5 разів вищий, ніж у хлопчиків того ж віку.

Для забезпечення права ВІЛ-інфікованих на отримання лікування в країнах з обмеженими ресурсами у 2001 р. в рамках програми ЮНЕЙДС у співпраці з ВООЗ та іншими міжнародними організаціями було розраховано потребу у препаратах для ВААРТ до кінця 2005 р. За оптимістичними прогнозами, вважалося, що до кінця 2005 р. 3 мільйони ВІЛ-інфікованих, які мешкають у країнах з обмеженими ресурсами, будуть потребувати ВААРТ. З 2003 р. ВООЗ, ЮНЕЙДС і Глобальний фонд боротьби зі Снідом, туберкульозом і малярією почали виконувати ініціативу «Лікувати 3 мільйони осіб до кінця 2005 р.». Ця програма зробила можливим доступ до ВААРТ у багатьох країнах, в тому числі і в Україні. Було показано, що можливість лікування ВІЛ-інфекції значно покращує ефективність профілактики ВІЛ-інфекції, знижує соціальну напругу у суспільстві, зменшує прояви стигматизації і дискримінації.

Епідемія ВІЛ-інфекції створює умови для порушення прав ВІЛ-інфікованих дітей. Права ВІЛ-інфікованої дитини можуть порушуватися як суспільством в цілому, так і її близьким оточенням. Порушенням прав ВІЛ-інфікованої дитини є неможливість відвідування дошкільних установ і отримувати освіту у зв'язку з можливим розголошенням її ВІЛ-статусу. Недопущення ВІЛ-інфікованої дитини в дошкільні і освітні установи на підставі її інфекційного статусу протиречить цілій низці міжнародних стандартів. Невиконання призначень лікаря по диспансерному нагляду дитини, недотримання прихильності ВААРТ є проявами жорстокого поводження з дитиною [434]. Усі ці прояви є порушенням Конвенції про права дитини ООН, згідно положень якої усі діти, у тому числі і ВІЛ-

інфіковані, повинні мати доступ до лікування, освіти, відпочинку і соціальної підтримки, а також повинні бути захищені від будь-яких форм дискримінації [427]. Комітет ООН з прав дитини підтвердив обов'язок держав забезпечувати доступність освіти для дітей, інфікованих ВІЛ, позбавлених батьківської опіки внаслідок епідемії ВІЛ-інфекції або іншим образом пов'язаних з епідемією захворювання.

Біоетичні проблеми ВІЛ-інфекції у Росії вивчалися у дослідженні «Інформаційні потреби людей, які живуть з ВІЛ і молоді у контексті прав людини і ВІЛ/СНІДу», яке проводилося за підтримки ЮНЕСКО. Респонденти дослідження були представниками двох груп – ЛЖВ і молоді. Результати цього дослідження свідчать про наявність серйозних порушень прав людей, які живуть з ВІЛ. Порушення прав ВІЛ-інфікованих дітей були зафіксовані як при наданні їм медичної допомоги, так і у сфері освіти. У цілому наявність стигматизації і дискримінації ВІЛ-інфікованих дорослих і дітей визнали в обох групах дослідження. Головними причинами цих явищ були названі низький рівень знань про ВІЛ-інфекцію, страх, заперечення проблеми, невірна інформація. Страх розкриття ВІЛ-статусу у групі ВІЛ-інфікованих є основною причиною самостигматизації, яка полягає у прагненні обмежити спілкування з неінфікованими ВІЛ особами. Окремі категорії в Росії піддаються подвійній стигматизації, до яких в першу чергу відносяться СІН.

Отже, медичне ведення ВІЛ-інфікованих дітей пов'язано із складними етико-соціальними проблемами, що у значній мірі ускладнюють його, створюють бар'єри прихильності ВААРТ.

Враховуючи вище викладене, можна зробити декілька висновків щодо актуальності обраного напрямку дослідження і необхідності його подальшої розробки. По-перше, епідемія ВІЛ-інфекції продовжує поширюватися в Україні, особливістю її розвитку є фемінізація із збільшенням кількості ВІЛ-інфікованих вагітних і народжених ними дітей. Позитивна тенденція зниження трансмісії ВІЛ від матері до дитини супроводжується щорічним

збільшенням кількості пологів у ВІЛ-інфікованих жінок. Тому удосконалення підходів до медичного спостереження ВІЛ-інфікованих є актуальною задачею.

По-друге, існуючи дані про природний перебіг ВІЛ-інфекції у дітей обмежені. Більшість досліджень природного перебігу захворювання проводилися у країнах Африки і у країнах Заходу на початку епідемії. Фактори, що впливають на природний перебіг ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатальним шляхом, вивчені недостатньо. Клінічні прояви ВІЛ-інфекції у дітей не вивчалися з позиції прогнозу швидкого прогресування захворювання. Недостатньо вивченими є взаємовідносини темпу прогресування ВІЛ-інфекції зі змінами клітинної і гуморальної ланок імунітету у дітей раннього віку. До останнього часу предметом дискусій є особливості динаміки вірусного навантаження у дітей, інфікованих ВІЛ перинатальним шляхом.

По-третє, не розроблений диференційований підхід до призначення ВААРТ дітям, інфікованим перинатальним шляхом. Існуючи рекомендації по призначенню ВААРТ дітям у країнах з обмеженими ресурсами не враховують особливості клінічного перебігу захворювання, наявність факторів ризику швидкого прогресування ВІЛ-інфекції. Оптимізація медичного ведення дітей, інфікованих ВІЛ перинатальним шляхом, потребує вивчення і вирішення біотичних проблем, які пов'язані з епідемією в Україні.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Розв'язання завдань дисертації визначило зміст розділів дослідження. Критеріями для виділення когорти ВІЛ-інфікованих дітей для проведення

основного комбінованого (ретроспективного та проспективного) дослідження були всі діти з остаточно підтвердженим ВІЛ-статусом, інфіковані шляхом трансмісії ВІЛ від матері до дитини, які знаходилися під спостереженням в Одеському та Миколаївському обласних Центрах з профілактики та боротьби зі СНІДом протягом 1996–2004 рр. Вивчення клінічних проявів ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатально проводилося за допомогою описування серії випадків із використанням методів описової статистики. У ході дослідження також використовувався метод ретроспективної оцінки даних медичної документації (випадок-контроль) (рис.2.1). Перебіг ВІЛ-інфекції у досліджуваній когорті був об'єктом спостереження у проспективному подовжньому дослідженні. У результаті ретроспективної оцінки медичної документації та проспективного дослідження перебігу захворювання у ВІЛ-інфікованих дітей була висунута гіпотеза про вплив факторів ризику на швидкість прогресування ВІЛ-інфекції. Ця гіпотеза вивчалася за допомогою монофакторного та мультифакторного аналізу. В основну групу (ОГ) – когорту дітей з ВІЛ-інфекцією – увійшли 207 хворих з підтвердженим діагнозом ВІЛ-інфекції, які були інфіковані шляхом трансмісії від матері до дитини. Із них 32 дітей почали отримувати ВААРТ під час проведення дослідження. До контрольної групи (КГ) були включені 125 дітей, народжених неінфікованими ВІЛ жінками, віком від 12 до 15 міс, які проходили лікування у педіатричному відділенні Одеської обласної дитячої клінічної лікарні з приводу гострих захворювань дихальних шляхів та неінфіковані діти, які мешкають у будинку дитини.

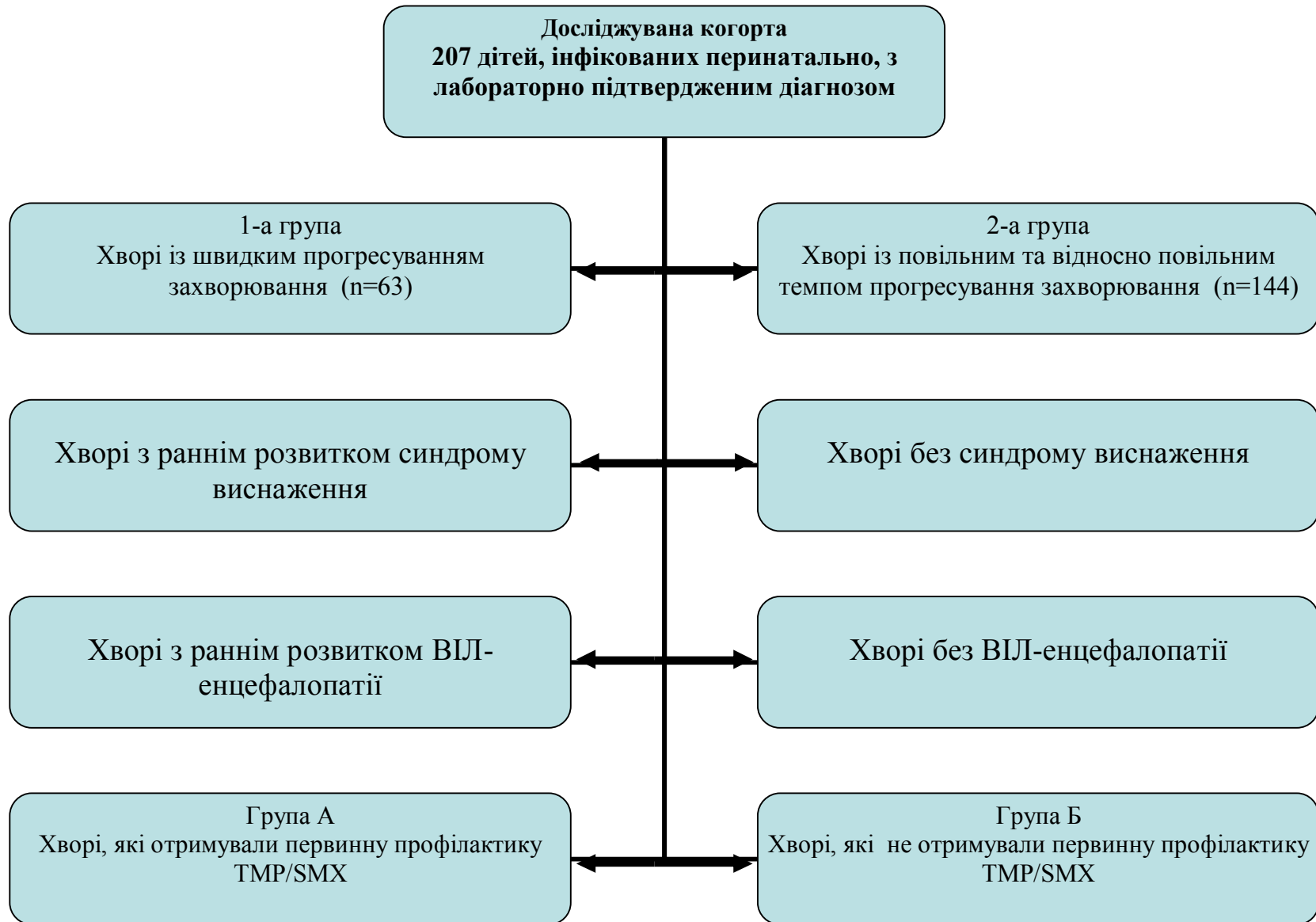


Рис.2.1. Розподіл дітей по групах у дисертаційному дослідженні



## 2.1. Підтвердження діагнозу ВІЛ-інфекції

Уточнення ВІЛ-статусу у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками проводилося прямими та непрямими методами. Використання прямих методів (визначення генетичного матеріалу вірусу методом ПЛР) дало змогу діагностувати ВІЛ-інфекцію у віці до 18 міс. При проспективному дослідженні перебігу захворювання діагноз ВІЛ-інфекції у дітей ОГ було підтверджено на підставі двох позитивних результатів визначення провірусної ДНК методом ПЛР. При підтвердженні діагнозу методом імуноферментного аналізу (ІФА) у віці після 18 міс проводили ретроспективний аналіз медичної документації.

Полімеразна ланцюгова реакція дозволяє виявити генетичний матеріал вірусу. З лімфоцитів і моноцитів крові дитини, що попередньо лізують, виділяють провірусні ДНК. За допомогою специфічних праймерів, розташованих у висококонсервативному регіоні ВІЛ, відбувається ампліфікація, тобто синтез великої кількості копій специфічного фрагменту провірусної ДНК. Виявляють копії провірусної ДНК гібридизаційним аналізом. Метод дозволяє знайти одну копію провірусної ДНК на 10 000–100 000 клітин. Така висока чутливість і специфічність роблять метод найбільш придатним для діагностики ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатальним шляхом. Виявлено, що 38 % ВІЛ-інфікованих немовлят мають позитивний результат за методом ПЛР у віці 48 год. Протягом першого тижня життя чутливість дослідження провірусної ДНК за методом ПЛР підвищується несуттєво. На другому тижні життя чутливість методу зростає і у 14 днів становить 93 %. У віці 28 днів чутливість дослідження провірусної ДНК досягає 96 %, а у 3 – 6 міс – 99-100 % [436]. Перше дослідження крові дитини, народженої ВІЛ-позитивною жінкою, на наявність провірусної ДНК за методом ПЛР проводили в період перебування новонародженого в родопомічній установі через 48 год після народження.

Для підтвердження діагнозу проводилося повторне дослідження окремо взятого зразка крові цим же методом через 1–4 тиж. Якщо перший позитивний результат дослідження провірусної ДНК отримано у віці 3 міс, то діагноз ВІЛ-інфекції було підтверджено повторним позитивним результатом дослідження за методом ПЛР окремо взятого зразка крові з інтервалом 1–4 тиж. Для виявлення провірусної ДНК ВІЛ за методом ПЛР досліджували цільну кров за допомогою системи «Амплісенс» (Росія).

Раннє уточнення ВІЛ-статусу (у віці до 18 міс) у деяких випадках неможливо було провести, тоді діагностика захворювання здійснювалася за допомогою непрямих методів – ІФА, підтвердженого відповідно до чинних інструкцій за допомогою імуного блоту. Позитивний результат ІФА, підтверджений ІБ, проведений у віці після 18 міс, служив остаточним підтвердженням діагнозу ВІЛ-інфекції. Метод ІФА базується на визначенні у сироватці або плазмі крові сумарних антитіл до ВІЛ-1 чи ВІЛ-2 за допомогою твердофазного імуоферментного аналізу. За наявності у зразку антитіл до ВІЛ реактив набуває певного кольору, інтенсивність якого залежить від їх концентрації. Мінімальна межа забарвлення встановлюється умовно для підвищення чутливості тесту. Техніка проведення тесту: антигени ВІЛ-1 і ВІЛ-2 виділяються з вірусів, які знаходяться у культурі Т-лімфоцитів. Після очищення вірусу методом ультрацентрифугування та інактивації його шляхом розколу він використовується для покриття джерела мікроелізи, що міститься у Мікроеліза-системі. Додають розведений зразок, що містить антитіла до ВІЛ. Імунний комплекс формується при взаємодії антитіл до ВІЛ у зразку та твердофазного ВІЛ-антигену. Після інкубації зразок промивають буферним розчином. Потім додають імуноглобулін, кон'югований із кінською пероксидазою, який зв'язує комплекс антиген-антитіло протягом подальшої інкубації. Після промивання та інкубації із 2,2-азино-ди-3-етилбензтіазолін-6-сульффонатом з'являється зелений колір. Реакція зупиняється при додаванні флуоридного розчину. Досліджування ІФА

виконували за допомогою діагностичних систем «Діапроф» (Україна), чутливість якої становить 99,5%.

Імунний блот є основним підтверджуючим тестом позитивного результату дослідження антитіл в ІФА. Цей метод дозволяє визначити антитіла до окремих протеїнів ВІЛ на основі їхнього розподілу за молекулярною масою. На стрічці методом електорофорезу розміщуються нітроцелюльозні смужки з специфічними вірусними антигенами залежно від молекулярної ваги. Індивідуальні нітроцелюльозні смужки інкубуються із сироваткою або плазмою зразка чи контролю. Протягом періоду інкубації, якщо в зразку наявні антитіла до ВІЛ, вони поєднуються із вірусними антигенами на смужці. Потім смужки промивають для видалення вільних або бластних протеїнів. Візуалізація людського імуноглобуліну, специфічного до ВІЛ протеїнів, досягається за допомогою серії реакцій із антиімуноглобуліном IgG, кон'югованим із біотином, авідином і пероксидазою. Про наявність антитіл до певного протеїну (антигену) вірусу судять після появи забарвленої смуги на тій ділянці мембрани, на якій локалізований даний антиген на стандартному контролі. Негативний результат ІБ (відсутність забарвлених смуг) дозволяє вважати позитивні й сумнівні результати ІФА хибнопозитивними.

Позитивними вважають результати ІБ, якщо виявлені антитіла до будь-яких двох із трьох основних антигенів ВІЛ: p24, gp41 і gp120 (або gp160). Абсолютним підтвердженням позитивного результату в ІФА є поява на мембрані трьох смуг, що відповідають продуктам різних генів ВІЛ – gag, pol і env. Виявлення в ІБ антитіл тільки до одного з антигенів ВІЛ розцінюють як сумнівний результат. Найчастіше сумнівним результатом вважається виявлення антитіл до p24 і p55. У сироватці крові здорової людини можуть знаходитися антигени, що перехресно реагують з антитілами до даних протеїнів. Сумнівний результат ІБ може бути отриманий і при обстеженні ВІЛ-інфікованих наприкінці серонегативного періоду або хворих із гіпо- і агаммаглобулінемією. Тому сумнівний результат ІБ зіставляють із

результатами клінічного обстеження хворого, за необхідності дослідження повторюють через 1 міс.

У нашій роботі ІБ виконувався на системах «BioRad» (Франція).

2.2. Загальноклінічні методи дослідження та підходи до лікування хворих

Клінічне обстеження хворих проводилося ОГ та КГ проводилося на базах Одеського та Миколаївського обласних центрів з профілактики та боротьби зі СНІДом, Одеської обласної дитячої клінічної лікарні. Дані клінічного обстеження вносили в розроблену «Карту обліку та ведення дитини з ВІЛ-інфекцією» (додаток А).

Клінічне обстеження хворих здійснювалося регулярно та включало вивчення скарг і даних анамнезу. Особливу увагу приділяли інформації про соціально-економічні умови сім'ї хворої дитини, перебіг вагітності та пологів, наявність у матері шкідливих звичок (вживання наркотиків, тютюнопаління) та захворювань, що передаються статевим шляхом, стадію ВІЛ-інфекції у матері під час вагітності, застосуванню схем запобігання трансмісії ВІЛ від матері до дитини.

Об'єктивне обстеження хворої дитини включало загальний огляд, вимірювання маси тіла, зросту, окружності голови та груді, огляд за системами органів. Параметри фізичного розвитку оцінювали за допомогою процентильних таблиць. Параклінічні методи дослідження в динаміці спостереження за ВІЛ-інфікованою дитиною включали загальноклінічні аналізи крові, сечі та калу. Загальноклінічний аналіз крові проводився за допомогою гематологічного аналізатора К 1000 "Sismex" (Японія). Біохімічне дослідження проводили на автоматичному біохімічному аналізаторі «Рефлотрон». Електроліти крові ( $K^+$ ,  $Na^+$ ) визначали методом плазмової фотометрії. Для оцінки функціонального стану печінки вивчали активність у сироватці крові аланінамінотрансферази,

аспартатамінотрансферази, глутамілтрансферази, лужної фосфатази. У сироватці крові також вивчали активність лактатдегідрогенази. Для проведення зазначених тестів використовували стандартні набори реактивів фірми “Analiticon” (Австрія) і автоматичний біохімічний аналізатор “Ch-100” фірми “Scalvo” (Італія). Тимолову пробу виконували за уніфікованим методом із застосуванням стандартних наборів реактивів Біо-Лаб-Тест «Тимолова проба» фірми «Лакхема» (Чехія). Гемостазіологічні дослідження проводили на апараті гемокоагулометр турбодиметричний CGL 2110-Е «Солар» (Україна). Рівень молочної кислоти у крові досліджували методом спектрофотометрії за Релінгофом із дегідруванням лактату за допомогою ЛДГ у присутності НАД [437]. Активність перекисного окиснення ліпідів вивчали методом визначення рівня малонового діальдегіду (МДА) – одного з кінцевих продуктів вільно-радикального окиснення, який можна використовувати як критерій інтенсивності цього процесу. В даному дослідженні рівень МДА визначали у зразку гепаринізованої крові з вени за методом Т. Зелкі у модифікації О. Воскресенського за допомогою тіобарбітурової кислоти.

За клінічними показаннями проводили мікробіологічні дослідження калу, сечі, крові, спинномозкової рідини, мокротиння та інших біологічних рідин. Використовували транспортні мікробіологічні системи (ТМС) “Coran Italia S. p. A.” (Італія). Як тест-мікроорганізми застосовували музейні штами патогенних бактерій-аеробів: *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* та анаеробів: *Bacteroides fragilis*, *Clostridium sporogenes* тощо.

Діагностику збудників опортуністичних інфекцій (токсоплазмозу, цитомегаловірусної інфекції, інфекцій, викликаних вірусом простого герпесу, та ін.) проводили методом виявлення антитіл за допомогою ІФА на імуноферментному аналізаторі «Мультискан» фірми Lab Systems (Японія) або генетичного матеріалу збудників за допомогою ПЛР-реакції

За показаннями виконували рентгенологічні, ультразвукові, електрокардіографічні та інші функціональні дослідження.

Нервово-психічний розвиток вивчали на підставі оцінки відповідності моторних і нервово-психічних навичок віковим нормам за Мюнхенськими шкалами. Для оцінки психологічного стану дитини у віці від 1 до 3 років використовували «Карту оцінки психологічного стану дитини за методом Г. Й. Кьолер і Х. Д. Егелькраут». За даною психологічною методикою оцінювали моторні навички (вік розвитку навичок грубої та тонкої моторики), вік розвитку перцепції, розуміння мови й активне мовлення, соціальний вік дитини. Також для визначення рівня нервово-психічного розвитку та ментальних функцій була застосована шкала адаптивної поведінки Вайнленда, призначена для порівняльної та індивідуальної оцінки ментальної функції дітей у віці з 0 до 18 років з урахуванням рівня особистої та соціальної адаптованості [438]. Шкала містить чотири домени адаптивної поведінки – комунікативний, повсякденних побутових і моторних навичок, а також соціалізації. У комунікативному домені шкали Вайнленда оцінюють розуміння мови, вміння слухати та зосереджувати увагу, виконання команд (рецептивний субдомен). Більш досконалою комунікативною навичкою є вміння висловлювати власні думки (експресивний субдомен). За шкалою Вайнленда оцінюють домовне спілкування, виникнення мовлення, вміння спілкуватися інтерактивно, використовувати абстрактні образи, висловлювати складні думки. До комунікативних навичок належить також субдомен писемної мови, у якому оцінюють навички читання та письма.

Повсякденні побутові навички оцінюють у трьох субдоменах – особистому, домашньому та суспільному, до яких належать оцінка навичок самостійного харчування, особисті гігієнічні навички, прості навички домашньої праці, вміння користуватися простими побутовими пристроями, телефоном, використовувати гроші, орієнтуватися у знайомому місці тощо. Навички соціалізації, які стосуються школи, відбивають здатність дитини будувати міжособистісні взаємовідносини, поведінкові, а також інші навички

комунікації у суспільстві. Домен моторних навичок відбиває послідовне формування основних стато-моторних навичок, вміння маніпулювати предметами. Оцінка за шкалою Вайнленда у динаміці дає можливість, з одного боку, оцінити тільки навички, які відповідають віку дитини, з другого – є комплексною та об'єктивною. Вона дозволяє виявити не тільки порушення психомоторного розвитку, але й зміни ментальних функцій, характерні для прогресуючої енцефалопатії

Усі діти з підтвердженим діагнозом ВІЛ-інфекції протягом першого року життя отримували первинну специфічну профілактику пневмоцистної пневмонії триметоприм/сульфаметаксазолом у добовій дозі 5/25 мг/кг. ВІЛ-інфіковані діти у віці після 1 року отримували первинну специфічну профілактику пневмоцистної пневмонії за імунологічними показаннями. За цими показаннями хворим у віці після 1 року призначали первинну профілактику атипових мікобактеріозів. За клінічними й імунологічними показаннями проводилася вторинна профілактика інфекцій, спричинених грибковими збудниками.

За клінічними й імунологічними показаннями хворим проводили ВААРТ згідно з чинними клінічними протоколами. Дітям призначалися схеми першої лінії ВААРТ. Перша схема включала зидовудин (ZDV, AZT) у добовій дозі 360 мг/м<sup>2</sup>, ламівудин (3TC) у добовій дозі 4 мг/кг і невірапін (NVP) у добовій дозі 300–400 мг/м<sup>2</sup>. Друга схема першої лінії замість невірапіну включала нельфінавір (NFV) у добовій дозі 110–120 мг/кг. Якщо у дитини були протипоказання до призначення препаратів першої лінії ВААРТ, у стартовій схемі використовували диданозин (ddI) у добовій дозі 240 мг/м<sup>2</sup> і ставудин (d4T) у добовій дозі 2 мг/кг.

Перед початком ВААРТ батьків або осіб, які піклуються про дитину, консультували з питань прихильності до антиретровірусної терапії.

Залежно від клінічних проявів ВІЛ-інфекції проводили антибактеріальне, противірусне, хіміотерапевтичне та симптоматичне

лікування опортуністичних інфекцій, пухлин, гематологічних ускладнень основного захворювання.

2.3. Дослідження стану імунної системи дітей з ВІЛ-інфекцією та визначення вірусного навантаження

З метою вивчення стану клітинної ланки імунітету ми визначали кількість  $CD3^+$ -,  $CD4^+$ -,  $CD8^+$ -лімфоцитів, співвідношення  $CD4^+/CD8^+$ -лімфоцитів методом проточної цитометрії. Основним принципом цього методу є виявлення дрібних частинок або клітин за допомогою лазерного випромінювання. Метод проточної цитометрії дає можливість отримати такі дані: визначити вміст ДНК або РНК у клітині, сумарну кількість білків і кількість специфічних білків, що розпізнаються моноклональними антитілами, а також досліджувати клітинний метаболізм, вивчати транспорт іонів кальцію та кінетику ферментативних реакцій [439].

Методика використання проточного цитометра передбачає наявність ізотонічного розчину та суспензії для аналізу. Під дією ізотонічного розчину відбувається упорядкування досліджуваних клітин, тобто їх гідродинамічне фокусування. Досліджувані клітини проходять через лазерний промінь, який відбивається від їх поверхні. Відображення лазерного проміння від поверхні клітин фіксується як «розсіювання під малими кутами». Датчик розсіювання перетворює відбитий промінь на електричний імпульс, характеристики якого залежать від розмірів клітин. Крім того, датчики виявляють розсіювання під кутом  $90^\circ$ , що дозволяє оцінити гранулярність або структуру клітини. У досліджувану суспензію можна вводити спеціальні маркери. Поглинання маркерами енергії лазерного проміння приводить до виникнення флюоресценції у заданому спектрі. Випромінювання у відповідних спектрах фільтрується та спрямовується на датчики-фотопомножувачі. Для імунофенотипування клітин використовуються моноклональні антитіла. За



допомогою проточної цитометрії визначається кількість клітин у 1 мкл крові та у відсотковому еквіваленті.

Дослідження кількості  $CD3^+$ -,  $CD4^+$ -,  $CD8^+$ -лімфоцитів і співвідношення  $CD4^+/CD8^+$ -лімфоцитів проводили на системі FACSCount виробництва Becton Dickinson (США). Система являє собою прилад і набір реагентів для підрахунку кількості  $CD3^+$ -,  $CD4^+$ -,  $CD8^+$ -лімфоцитів в крові без лізису. Прилад FACSCount є компактним та служить для підрахунку клітин, має вбудований комп'ютер. Пробірки зі зразками завантажуються в прилад за допомогою утримувача зразків. Резервуари для проточної рідини та відпрацьованого розчину укомплектовані детекторами рівня для визначення заповнення або витрачання, які розташовані на передній панелі приладу. Промінь лазера перетинає потік зразка у проточній кюветі, яка розташована за двома дверцятами на передній панелі приладу. Чотирирядковий, 40-символьний дисплей показує результати дослідження та правила керування приладом. Термопринтер друкує результати після вимірювання.

Прилад FACSCount складається зі станції пробопідготовки, електронного дозатора для точного визначення дозованого об'єму 50 мкл, дискети з протоколом FACSCount для запуску та роботи приладу та робочої станції – штатива для розміщення проб крові, реагентів, контролів і витратних матеріалів для роботи [439].

Для виконання одного визначення потрібна пара пробірок із готовими реагентами: одна для визначення абсолютної кількості клітин  $CD4^+$ -лімфоцитів, друга – для реєстрації абсолютної кількості  $CD8^+$ -лімфоцитів. Обидві пробірки використовуються для визначення абсолютної кількості Т-лімфоцитів ( $CD3^+$ -клітин). Для підготовки зразка цільної крові та вимірювання кількості клітин на приладі FACSCount потрібно виконати його забарвлення. Процедура проводиться при мінімальному контакті зі зразками. Цільна кров додається до реагентів, мічених флуохромними антитілами, які зв'язуються з поверхневими антигенами лімфоцитів. Після додавання

фіксує розчин з пробірок проби готові до вимірювання. У приладі клітини потрапляють у лазерний промінь, який викликає флуоресценцію клітин, що зв'язують флуоресцентні мітки. Ця флуоресценція надає приладу інформацію, необхідну для підрахунку клітин.

Для вивчення стану гуморальної ланки імунітету дітей з ВІЛ-інфекцією та контрольної групи визначали вміст імуноглобулінів А, М, G у сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу з використанням тест-системи «Імуноглобуліни А, М, G – ІФА» виробництва фірми «Гранул» (Україна). Метод ґрунтується на виявленні у сироватці крові вмісту імуноглобулінів за допомогою специфічного антиглобулінового кон'югату (анти-А, анти-М, анти-G). Компоненти, що не зв'язалися, відмиваються. Активність ферменту в складі імуних комплексів визначають за допомогою субстрат-хромогенної суміші. Інтенсивність забарвлення обернено пропорційна кількості антитіл у зразку. Для проведення дослідження використовують свіжу, вільну від домішок сироватку крові. До складу набору для проведення дослідження вмісту імуноглобулінів у сироватці крові входять полістироловий планшет з іммобілізованим антигеном, стандартний зразок, фосфатно-сольовий буфер (ФСБ), цитратно-фосфатний буфер (ЦФБ), розчин субстрату, кон'югати, мічені пероксидазою (анти-А, анти-М, анти-G) та зупиняючий розчин. Перед проведенням дослідження набір витримують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Готують необхідну кількість ФСБ, для чого розводять його десятикратно дистильованою водою. Приготовлений розчин використовують для розведення сироваток, кон'югату та промивання планшетів. Стандартний зразок і сироватку крові розчиняють ФСБ у 200 разів (5 мкл у 1 мл). Потім готують субстратну суміш: до 9 мл дистильованої води додають 1 мл ЦФБ і 1 мл ТМБ-розчину. До ямочок планшета вносять по 100 мкл розчину ФСБ (холосте випробування, стандартного та досліджуваного зразків у двох повторах). Потім додають по 100 мкл відповідних кон'югатів. Планшет інкубують 60 хв при кімнатній температурі, періодично струшуючи, потім 4–5 разів промивають розчином

ФСБ, додаючи в ямки по 250 мкл. Вносять в ямки по 100 мкл субстратної суміші та інкубують у захищеному від світла місці 20 хв залежно від ступеня розвитку забарвлення. Вносять 100 мкл зупиняючого розчину. Через 5 хв вимірюють оптичну щільність (ОЩ) на імуноферментному аналізаторі при довжині хвилі 450 нм.

Вміст імуноглобулінів розраховують, використовуючи формулу:

$$C_x = OЩ_k \cdot C_k / OЩ_x \quad (2.1)$$

де  $OЩ_k$  – оптична щільність стандартного зразка;  $C_k$  – концентрація імуноглобуліну у стандартному зразку;  $OЩ_x$  – оптична щільність досліджуваного зразка;  $C_x$  – концентрація імуноглобуліну в досліджуваному зразку.

Вивчення вірусного навантаження проводилося методом ПЛР у модифікації реального часу на апараті “Real time HIV-1” виробництва фірми “Abbott Laboratories Inc.” (США). В основі методу лежить здатність нуклеїнових кислот (ДНК і РНК) до саморепродукції, яка здійснюється штучно *in vitro*. При цьому синтезуються тільки специфічні фрагменти нуклеїнових кислот. Праймери (зонди) є комплементарними фрагментам нуклеїнових кислот, які вивчаються. Тест-система для ПЛР містить суміш нуклеїнових кислот досліджуваного зразка, праймери, дезоксирибонуклеотидів і термостабільної ДНК-полімерази. Зазначену вище суміш послідовно повторно нагрівають й охолоджують для денатурації нуклеїнових кислот і гібридизації праймерів з метою синтезу за допомогою ДНК-полімерази нових нуклеїнових кислот. Модифікація методу ПЛР у режимі реального часу дозволяє спостерігати за реакцією та безпосередньо вимірювати нагромадження продукту ПЛР у кожному циклі. Принциповою відмінністю ПЛР у режимі реального часу від класичної ПЛР є можливість кількісного визначення генетичного матеріалу вірусу у досліджуваному зразку, відсутність стадії електрофорезу, автоматична реєстрація та інтерпретація результатів. Прилад “Real time HIV-1” призначений для *in vitro*

зворотно-транскриптазної ПЛР-реакції (RT-PCR) для кількісної оцінки генетичного матеріалу ВІЛ-1 у плазмі крові з автоматичним підрахунком за допомогою системи “m2000 System”. Чутливість дослідження вірусного навантаження за допомогою приладу «Real time HIV-1» залежить від об’єму досліджуваного матеріалу і становить 40 копій у 1 мл для об’єму 1 мл плазми крові, 75 копій у 1 мл – для 0,5 мл плазми та 150 копій у 1 мл – для 0,2 мл плазми крові. Специфічність результатів дослідження досягає 100 % (95 % ДІ 99,28–100%). Методи дослідження, які були використані, наведені у табл. 2.1.

Таблиця 2.1

## Методи дослідження і лікування хворих обстежених груп

Методи обстеження і лікування	Кількість спостережень	Кількість досліджень
Проспективні та ретроспективні дослідження	323	323
Загальноклінічні та бактеріологічні методи дослідження	323	1565
Оцінка фізичного розвитку дітей основної та контрольної груп	323	1565
Оцінка нервово-психичного розвитку дітей основної та контрольної груп	323	1565
Оцінка ментальної функції за шкалою адаптивної поведінки Вайнленда	65	87
Імунологічні дослідження	225	1035
Дослідження вірусного	24	32

навантаження		
Призначення ВААРТ	32	356

#### 2.4. Методи статистичної обробки результатів дослідження

Структура роботи була обрана у відповідності до мети та завдань дослідження, параметрів часу, співвідношення часу збирання даних і формування вибірок і включала такі кроки:

- комбіноване ретроспективне та проспективне (когортне, подовжнє) дослідження перебігу та клінічних проявів ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих шляхом трансмісії ВІЛ від матері до дитини;
- вивчення факторів ризику швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих шляхом трансмісії ВІЛ від матері до дитини;
- проспективне дослідження перебігу ВІЛ-інфекції у дітей при застосуванні диференційованого підходу до медичного спостереження, призначення специфічної профілактики опортуністичних інфекцій, ВААРТ і лікувального харчування.

Статистична обробка результатів дослідження полягала у застосуванні методів параметричної та непараметричної статистики [440–444]. Математична та статистична оцінка одержаних кількісних і якісних показників проводилася на персональному комп'ютері PC Pentium 4 CPU 2,4 GHz, 512 MB of RAM за допомогою пакета прикладних програм STATISTICA 5.0.

Було оцінено вірогідність (internal validity) й узагальнюваність (generalizability) результатів дослідження. Вірогідність дослідження визначалася за допомогою оцінки відповідності мети та завдань дослідження його структурі яка наведена у табл. 2.2.

Підготовка до статистичної обробки результатів дослідження включала створення електронної бази даних у пакеті STATISTICA.

Таблиця 2.2

## Відповідність задач дослідження його структурі

Задачі дослідження	Структура дослідження
Дослідження клінічних проявів ВІЛ-інфекції	Когортне, випадок-контроль
Дослідження варіантів прогресування ВІЛ-інфекції	Когортне
Дослідження факторів ризику	Когортне
Дослідження причинно-наслідкових зв'язків	Когортне

Статистичні гіпотези при нормальному (гауссовому) розподілі у вибірці однотипних ознак екзамінували методом перевірки рівня  $p$  у статистичному тесті, яка вважалася прийнятною при значенні  $p \leq 0,05$ . При використанні методів описової статистики проводилося обчислення середньої величини ( $M$ ), стандартного відхилення ( $\delta$ ), 95 % довірчого інтервалу (ДІ) середньої, мінімальне та максимальне значення змінної ( $M_{\max}$ ,  $M_{\min}$ ). При порівнянні груп за кількісними ознаками використовувалися методи параметричної та непараметричної статистики. Якщо розраховані результати ДІ не включали середнє значення з групи порівняння, різницю середніх значень оцінювали як статистично значущу.

Для визначення прогностичної цінності проявів ВІЛ-інфекції та змін загальноклінічних показників для оцінки варіанта перебігу захворювання вивчали діагностичну чутливість (ДЧ), діагностичну специфічність (ДС), прогностичну цінність позитивного результату (ПЦПР) і прогностичну цінність негативного результату (ПЦНР), використовуючи формули:

$$ДЧ = \frac{a}{a+c}; \quad (2.2)$$

$$ДС = d/d + b ; \quad (2.3)$$

$$ПЦПР = a/a + b ; \quad (2.4)$$

$$ПЦНР = d/c + d ; \quad (2.5)$$

де  $a$  – кількість хворих, у яких зареєстрований збіг наявності ознаки, що вивчається, та клінічних проявів захворювання чи позитивного результату лабораторного тесту (позитивний результат);

$b$  – кількість хворих, у яких зареєстрована відсутність ознаки, що вивчається, за наявності клінічних проявів захворювання чи позитивного результату тесту (хибнопозитивний результат);

$c$  – кількість хворих, у яких відсутня ознака, що вивчається, за наявності клінічних проявів чи позитивного результату лабораторного тесту (хибнонегативний результат);

$d$  – кількість хворих, у яких зареєстрований збіг відсутності ознаки, що вивчається, з відсутністю клінічних проявів чи негативним результатом лабораторного тесту (негативний результат).

Для вивчення якісних ознак груп, що спостерігалися, розраховували абсолютну та відносну частоту ознак у групах. Порівняння груп за якісними ознаками проводилося за допомогою розрахунку критерію  $\chi^2$  та ВШ. Відношення шансів визначали за формулою:

$$ВШ = \frac{A/B}{C/D} , \quad (2.6)$$

де  $A$  – кількість хворих у першій групі, у яких наявна ознака;

$B$  – кількість хворих у першій групі, у яких відсутня ознака;

$C$  – кількість хворих у другій групі, у яких наявна ознака;

$D$  – кількість хворих у другій групі, у яких відсутня ознака.

Довірчий інтервал для ВШ обчислювався за формулами:

$$m = \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}, \quad (2.7)$$

де  $m$  – стандартна помилка натурального логарифма ВШ.

$$L = \ln(VSH) - t \times m; \quad (2.8)$$

$$U = \ln(VSH) + t \times m; \quad (2.9)$$

де  $\ln(VSH)$  – натуральний логарифм ВШ;

$U$  – верхня межа ДІ для  $\ln(VSH)$ ;

$L$  – нижня межа ДІ для  $\ln(VSH)$ ;

$t$  – значення критерію Стьюдента.

Межі довірного інтервалу для відношення шансів ВШ обчислювали шляхом піднесення до степеня 1 та  $e$  (числа  $e$  – математична константа, яка дорівнює 2,72).

При інтерпретації результатів мають на увазі, що якщо ДІ для ВШ включає одиницю, то різниця між групами відносно бінарної ознаки, що вивчається, статистично не має значення. Якщо усі значення ДІ більше одиниці, то шанс наявності ознаки, що вивчається, статистично доведено вищий у першій групі, ніж у другій. Якщо усі значення ДІ менше одиниці, то ВШ вище у другій групі. Для аналізу взаємозв'язку двох кількісних або якісних ознак використовували поняття кореляції та асоціації. Коефіцієнт кореляції Пірсона ( $r$ ) показує, у якій мірі зміна значення одного показника супроводжується зміною іншої ознаки у групі хворих. Використовувалася така класифікація сили кореляції залежно від значення коефіцієнту кореляції ( $r$ ):

$|r| \leq 0,25$  – слабка кореляція;

$0,25 < |r| < 0,75$  – помірна кореляція;

$|r| \geq 0,75$  – сильна кореляція.

Асоціацію якісних ознак у досліджуваних групах вивчали за допомогою розрахунку коефіцієнту Кендала ( $\tau$ ).



Вищезазначені коефіцієнти розраховувалися за допомогою пакета STATISTICA 5.0.

Оцінка ефективності профілактичного призначення TMP/SMX проводилася за допомогою розрахунку абсолютних і відносних показників ефекту втручання (табл. 2.3) [445].

Таблиця 2.3

## Способи розрахунку відносних показників ефекту втручання

Лікування	Несприятливий результат		Усього
	Спостерігався	Не спостерігався	
Застосовувалося	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>A+B</i>
Не застосовувалося	<i>C</i>	<i>D</i>	<i>C+D</i>
Ризик при проведенні лікування= $A/(A+B)$			
Ризик при відсутності лікування= $C/(C+D)$			
Абсолютне зниження ризику $AP=C/(C+D)-A/(A+B)$			
Відносний ризик $RP=[A/(A+B)]/[C/(C+D)]$			
Різниця ризику (зниження відносного ризику) $BP=1-RR$			
Шанси на несприятливий результат лікування= $A/B$			
Шанси на несприятливий результат при відсутності лікування= $C/D$			

Ефективність профілактики за допомогою TMP/SMX оцінювалася при порівнянні ризику несприятливих результатів у хворих, які не отримували лікування і ризику ускладнень у дітей, які отримували препарат з профілактичною метою.

Багатофакторний аналіз базувався на двох основних математичних методах – кластерному аналізі й аналізі головних компонент. У ході кластерного аналізу було проведено групування клінічних ознак у кластери з метою пошуку невідомих закономірностей та зв'язків ознак, що вивчались. Аналіз головних компонент дозволив після групування ознак у кластери

вивчити їх дисперсію. Аналіз головних компонент проводився за методиками Unrotated, Varimax normalized, Biquatrimax normalized.

Концепція дисертаційного дослідження, яка включає його програму та науково-практичний результат, наведена на рис. 2.2. Результати дисертаційного дослідження, їх аналіз та узагальнення подаються у наступних розділах роботи.



Рис. 2.1. Концепція дослідження



### РОЗДІЛ 3

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИРОДНОГО ПЕРЕБІГУ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ, ІНФІКОВАНИХ ПЕРИНАТАЛЬНО

### 3.1. Загальна характеристика ВІЛ-інфікованих дітей

До комбінованого (ретроспективного та проспективного) поперечного дослідження природного перебігу ВІЛ-інфекції були включені 207 дітей, інфікованих шляхом трансмісії від матері до дитини. Основним критерієм включення дітей до когорти було лабораторне (за допомогою ПЛР або ІФА) підтвердження діагнозу ВІЛ-інфекції у хворої дитини, інфікованої перинатально. У ході дослідження проводили аналіз первинної медичної документації у Центрі з профілактики і боротьби зі СНІДом, карт розвитку дитини за місцем проживання. Дослідження випадок-контроль здійснювали в основній (досліджувана когорта) та контрольній групах. До контрольної групи увійшли 125 дітей, народжених не інфікованими ВІЛ жінками, віком від 12 до 15 міс, які проходили лікування з приводу гострих захворювань дихальних шляхів.

Співвідношення хлопчиків і дівчаток у досліджуваній когорті становило 96 і 111, у контрольній групі – 68 і 57. Серед хворих на ВІЛ-інфекцію дітей переважали мешканці міст (62,8 %), 24 (11,6 %) дитини перебували на піклуванні держави. Вік дітей, які увійшли до досліджуваної когорти, коливався від 3 міс до 9 років.

Виявлено, що 19,3 % (95 % ДІ 13,66–24,34%) дітей з ВІЛ-інфекцією народилися передчасно з гестаційним віком від 30 до 36 тиж, що значно перевищило цей показник у контрольній групі (4,8 %; 95 % ДІ 1,18–8,82 %;

$p < 0,0005$ ). Маленькими для гестаційного віку народилися 74 (35,8 %; 95 % ДІ 29,46–42,54 %) дитини з ВІЛ-інфекцією і 10 (8,0 %; 95 % ДІ 3,24–12,76 %;  $p < 0,0005$ ) дітей у контрольній групі. Середня маса тіла при народженні у досліджуваній когорті становила 2968 г (95 % ДІ 2895–3040 г), середній зріст при народженні – 50,07 см (95 % ДІ 49,72–50,44 см). Маса тіла при народженні у дітей контрольної групи була вірогідно вищою, ніж у дітей з ВІЛ-інфекцією – 3254 г (95 % ДІ 3170–3338 г). Середній зріст при народженні не мав вірогідної різниці у дітей основної та контрольної груп і в останній склав 50,2 см (95 % ДІ 49,74–50,69 см). У більшості дітей з ВІЛ-інфекцією, які народилися передчасно, недоношеність поєднувалася із затримкою внутрішньоутробного розвитку. Кількість ВІЛ-інфікованих дітей, які народилися передчасно, та відповідність їх маси тіла та/або зросту гестаційному віку наведені у табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Центильна оцінка ВІЛ-інфікованих новонароджених залежно від гестаційного віку (n=207)

Гестаційний вік (тижні)	Усього абс./%	Від 10-го до 90-го процентиля абс.	Менш ніж 10-й процентиль абс./%
До 32	5/ 2,4	1	4/80
32 – 34	11/ 5,3	2	9/81,8
35 – 36	24/ 11,6	5	19/79,2
>37	167/ 80,7	125	42/25,2

Розродження ВІЛ-інфікованих вагітних залежало від своєчасної госпіталізації до стаціонару та можливості проведення планового елективного кесаревого розтину для зниження частоти передачі ВІЛ від матері до дитини, повноти обстеження до пологів, наявності акушерських показань до проведення оперативного розродження. У досліджуваній когорті

180 (86,9 %; 95 % ДІ 82,42– 91,58 %) дітей народилися через природні пологові шляхи. У 12 (5,8 %; 95 % ДІ 2,76–9,24 %) випадках був проведений елективний кесарів розтин, частота ургентного кесаревого розтину становила 7,2 % (95 %; ДІ 3,5 –10,48 %).

Вік ВІЛ-інфікованих матерів під час вагітності коливався від 16 до 45 років і у середньому становив 25,09 (95 % ДІ 24,32–25,87) років. Середній вік матерів дітей контрольної групи під час вагітності дорівнював 26,10 (95 % ДІ 25,44– 26,76) років і коливався від 17 до 41 року. Споживачами внутрішньовенних ін'єкційних наркотиків (СІН) були 84 (40,6 %; 95 % ДІ 34,30–47,70 %) матері дітей з ВІЛ-інфекцією, під час вагітності активними СІН виявлялися 60 (32,8 %; 95 % ДІ 26,59 -39,41 %) жінок. Палили під час вагітності 107 (51,7 %; 95 % ДІ 45,19–58,81 %) матерів дітей з ВІЛ-інфекцією. Ці показники були вірогідно нижчими у матерів контрольної групи: палили 15,2 % (95 % ДІ 8,74–21,26 %) жінок ( $p < 0,0005$ ), 1,6 % (95 % ДІ 0,62–6,24 %) жінок визнавали споживання ін'єкційних наркотиків. При вивченні шляхів інфікування ВІЛ матерів дітей основної групи найбільш імовірним був статевий шлях у 122 (59,9 %; 95 % ДІ 53,33–66,67 %) жінок. Соціальний статус 111 (53,6 %; 95 % ДІ 47,21–60,79 %) сімей дітей з ВІЛ-інфекцією було оцінено як низький. У 74 (43,5 %; 95 % ДІ 36,26–49,74 %) випадках матері визнавали, що сім'я перебуває у скрутних життєвих обставинах. Про низький соціальний статус сімей також свідчать такі дані: серед матерів дітей з ВІЛ-інфекцією постійно працювали під час спостереження або до вагітності лише 19,8 % (95 % ДІ 14,55–25,45 %) жінок, 25 (12 %; 95 % ДІ 7,57–16,43 %) жінок не мали постійного місця проживання та засобів існування; 78 жінок під час вагітності знаходилися у стані незареєстрованого шлюбу; 8 (3,9 %; 95 % ДІ 1,33– 6,67 %) матерів мали вищу освіту, 12 (5,8 %; 95 % ДІ 2,76–9,24 %) – середню спеціальну, студентками були 7 (3,4 %; 95 % ДІ 1,33–6,67 %) жінок.

При вивченні часу діагностики ВІЛ-інфекції у матерів ВІЛ-інфікованих дітей було виявлено, що більшість жінок (69,1 %; 95 % ДІ 63,76–76,24 %) дізналися про свій ВІЛ-статус під час вагітності. У 27,5 % (95 % ДІ 21,88–

34,12 %) жінок ВІЛ-інфекцію було діагностовано під час пологів, що зробило неможливим застосування усього комплексу заходів профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини.

Таким чином, під час вагітності більшість матерів дітей з ВІЛ-інфекцією перебували під впливом чималої кількості стресових факторів, пов'язаних як зі скрутними життєвими обставинами, так і з інформацією про наявність ВІЛ-інфекції, отриманою під час вагітності, страхом розкриття діагнозу та стигматизації.

Доведено, що профілактичне призначення антиретровірусних препаратів під час вагітності сприяє зниженню частоти передачі ВІЛ від матері до дитини [10]. У нашому дослідженні профілактична антиретровірусна терапія призначалася згідно з чинними нормативними актами і включала призначення ретровіру (AZT) у дозі 600 мг на добу з 32–34-го тижня вагітності. При розродженні через природні пологові шляхи ретровір призначався по 300 мг кожні 3 год до народження дитини. Перед розродженням шляхом елективного кесаревого розтину ретровір призначали по 600 мг за 4–8 год перед операцією. Профілактичне лікування вірамуном (NVP) проводили під час пологів або за 4–8 год перед операцією кесаревого розтину. Вірамуном призначали жінці у дозі 200 мг одноразово та новонародженому у вигляді сиропу дозою 2 мг/кг через 48–72 год після народження одноразово.

У більшості спостережень у досліджуваній когорті профілактичне лікування під час вагітності не проводилося. Тривалість профілактичного курсу лікування у 32 (15,46 %; 95 % ДІ 10,14– 19,86 %) жінок, яким під час вагітності було призначено ретровір, становила у середньому 19 (95 % ДІ 15–23) днів, 27 жінок отримували ретровір менш ніж 4 тиж. Таким чином, у більшості жінок досліджуваної когорти профілактичний курс ретровіру під час вагітності був неповним. Відсутність профілактичного лікування під час вагітності пояснюється тим, що схеми профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини не були втілені в Україні до 2000 р., а також неможливістю



призначення препаратів для профілактики у зв'язку з тим, що 48,31 % (95 % ДІ 41,19–54,81 %) жінок у досліджуваній когорті під час вагітності не перебували під спостереженням у жіночій консультації (рис. 3.4). У контрольній групі цей показник був вірогідно нижчим – 12,8 % (95 % ДІ 7,10– 18,90 %;  $p < 0,0005$ ). У групі ВІЛ-інфікованих вагітних спостерігалася вірогідно вища, ніж у контрольній групі частота захворювань, що передаються статевим шляхом і бактеріального вагінозу (табл. 3.2, див).

Таблиця 3.2

## Частота ЗПСШ у матерів дітей основної та контрольної груп

Показник	Основна група (n =207)		Контрольна група (n =125)		ВШ	95 % ДІ ВШ
	абс.	%	абс.	%		
Бактеріальний вагіноз	94	45,41	24	19,2*	3,5	2,88 – 5,90
Сифіліс	20	9,66	2	1,6*	6,6	1,51 – 28,64
Гонорея	28	13,53	3	2,4*	6,4	1,89 – 21,39
Хламідіоз	34	16,43	4	3,2*	5,9	2,06 – 17,10
Генітальний герпес	28	13,53	2	1,6*	9,6	2,25 – 41,13
Усього ЗПСШ	46	22,22	12	9,6*	2,7	1,36 – 5,30

Примітки: 1. n – кількість спостережень;

2. \* -  $p < 0,05$  – вірогідність відмінностей між основною та контрольною групами.

Серед матерів дітей з ВІЛ-інфекцією в більшості випадків спостерігалася поєднання декількох генітальних інфекцій, утричі частіше виявлялася захворюваність на вірусний гепатит В і в 4 рази частіше – на вірусний гепатит С (Рис. 3.1), що сприяло підвищенню ризику перинатальної трансмісії ВІЛ [87]. У 7 (3,38 %; 95 % ДІ 0,68–5,32 %) матерів дітей з ВІЛ-інфекцією під час вагітності було діагностовано туберкульоз, матері дітей контрольної групи не хворіли на це захворювання. Не виявлено вірогідної

різниці між частотою інфекційних захворювань сечової системи під час вагітності у матерів дітей основної та контрольної груп (6,76 і 5,60 %).

Відомості про наявність хронічної фетоплацентарної недостатності (ХФПН) під час вагітності вірогідно частіше реєструвалися у групі дітей з ВІЛ-інфекцією, де цей стан було діагностовано у 33,82 % (95 % ДІ 27,55–40,45 %) хворих. У контрольній групі ХФПН під час вагітності відзначалася в анамнезі у 9,60 % (95 % ДІ 4,74–15,26 %) спостережень ( $p < 0,0005$ ). Частота загрози переривання вагітності в анамнезі була вищою в контрольній, ніж в основній групі (20,00 і 7,25 %,  $p < 0,0005$ ). Анемія під час вагітності була документована у 48,79 % (95 % ДІ 42,19–55,81 %) матерів дітей основної та 32,8 % (95% ДІ 24,76–41,24 %) контрольної груп ( $p = 0,004$ ).

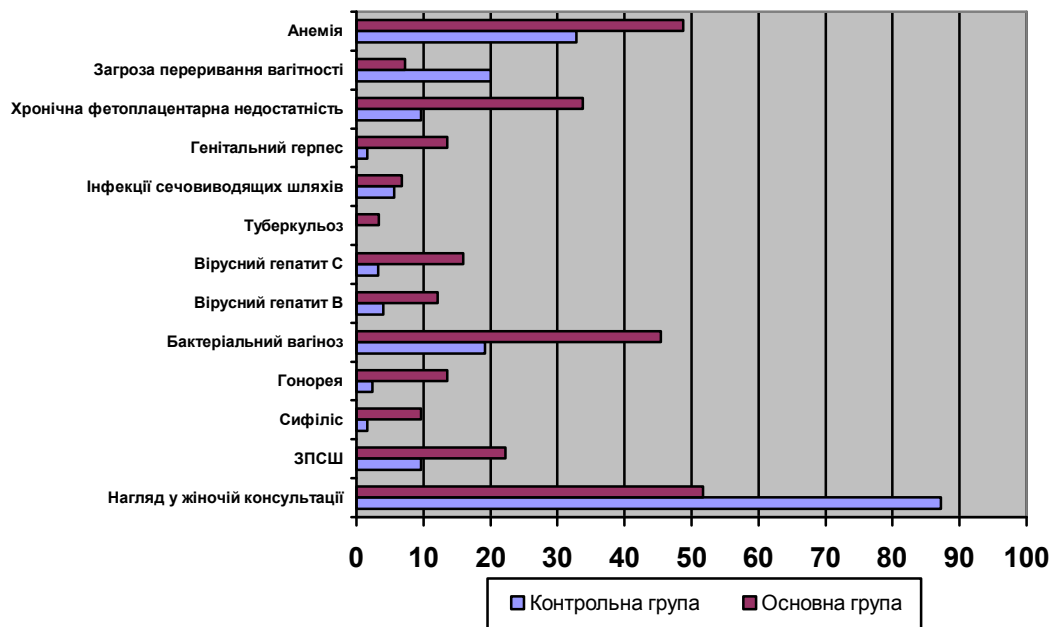


Рис. 3.1. Перебіг і ускладнення вагітності у жінок основної та контрольної груп

Вагітність у 14,01 % (95 % ДІ 9,27–18,73 %) матерів дітей основної групи спостерігалася на тлі розвинутих (III та IV) стадій ВІЛ-інфекції з тяжким ступенем імуносупресії та за наявності значної кількості проявів основного захворювання й опортуністичних інфекцій, що з високим ступенем імовірності сприяло трансмісії ВІЛ від матері до дитини й вплинуло на природний перебіг ВІЛ-інфекції у дитини.

Перебіг періоду новонародженості оцінювався у дітей основної та контрольної груп на основі аналізу даних анамнезу (табл. 3.3.).

Таблиця 3.3

Патологічні стани та захворювання у новонароджених з ВІЛ-інфекцією та у контрольній групі

Захворювання та патологічні стани	Основна група		Контрольна група		ВШ <sup>ОГ-КГ</sup> (ДІ)
	n так/ні	% (ДІ)	n так/ні	% (ДІ)	
Перинатальні ураження ЦНС	68/139	32,85 (26,59– 39,41)	18/107	14,40* (7,92– 20,08)	2,91 (1,63– 5,18)
Асфіксія	7/200	3,38 (0,68– 5,32)	5/120	4,00 (0,57– 7,44)	0,50 (0,26– 2,71)
Вроджені вади розвитку	16/191	7,73 (4,30– 11,70)	7/118	5,93 (1,83– 10,16)	0,50 (0,26– 2,71)
Синдром респіраторного розладу	2/205	0,97 (0,28– 4,46)	1/124	0,80 (0,14– 4,39)	1,21 (0,11– 13,48)
Абстинентний синдром	15/192	7,75 (4,30– 11,70)	-	-	-

Примітки: 1. n – кількість спостережень;

2. \* -  $p < 0,05$  – вірогідність відмінностей між основною та контрольною групами.

Таким чином, існує статистично вірогідна різниця між частотою перинатальних ушкоджень центральної нервової системи у новонароджених з ВІЛ-інфекцією та в контрольній групі. Перинатальні причини, ймовірно,

мають значний шкідливий вплив на нервово-психічний розвиток дітей з ВІЛ-інфекцією, який буде проаналізовано далі. Даних про розвиток абстинентного синдрому у новонароджених контрольної групи не було. Різниця між частотою інших патологічних станів і захворювань періоду новонародженості не є статистично вірогідною.

Патологічний перебіг вагітності, наявність супровідних захворювань і стан здоров'я матері під час вагітності, соціально-економічні умови та інші фактори впливають на природний перебіг ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатально. Роль факторів, які впливають на природний перебіг захворювання у дітей, статистично проаналізована за допомогою моно- та багатофакторного аналізу у розд. 5 дисертаційного дослідження.

### 3.2. Природний перебіг ВІЛ-інфекції у досліджуваній когорті

Природний перебіг ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатально (клінічні прояви та прогресування захворювання), у ході дисертаційного дослідження оцінювався ретроспективно та проспективно у досліджуваній когорті до початку ВААРТ. Клінічні прояви ВІЛ-інфекції у 207 дітей у досліджуваній когорті оцінювали згідно з класифікаціями ВООЗ 2002 і 2006 р.р., ступінь імуносупресії – за класифікаціями CDC 1994 р. і ВООЗ 2006 р. Клінічне та параклінічне обстеження хворих проводилося 1 раз на 6 міс та за наявності показань. Для оцінки перебігу захворювання обрано віковий інтервал 1, 3 та 5 років (рис. 3.2). Прогредієнтний характер захворювання зумовив збільшення з віком кількості дітей з розвинутими стадіями захворювання (III – IV, ВООЗ, 2006 р.)

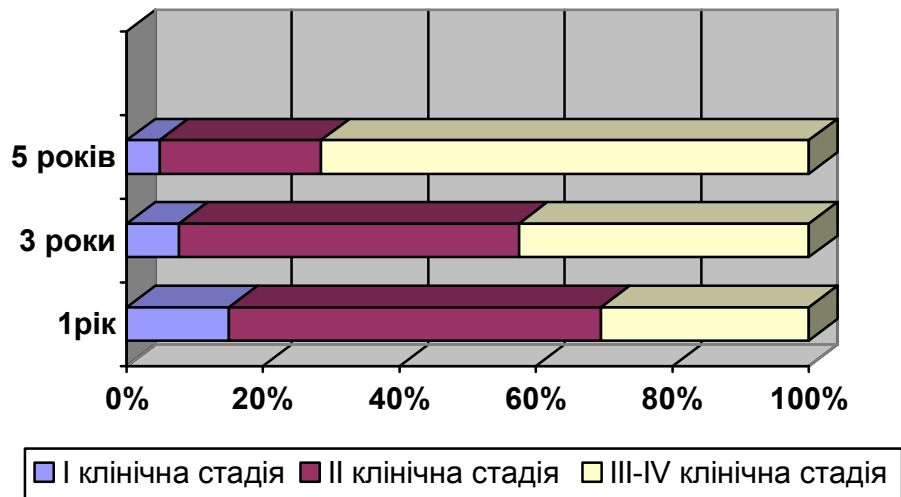


Рис. 3.2. Клінічні стадії ВІЛ інфекції в когорті дітей, інфікованих перинатально, у віці 1, 3 та 5 років

Так, у віці 12 міс лише 14,98 % (95 % ДІ 10,14–19,86 %) дітей у досліджуваній когорті не мали клінічних симптомів ВІЛ-інфекції або в них спостерігалася лише персистуюча генералізована лімфаденопатія (ПГЛ), тобто вони мали I клінічну стадію захворювання (ВООЗ, 2006 р.).

У більшості дітей (54,60 %; 95 % ДІ 48,22–61,78 %) на першому році життя спостерігалися прояви захворювання, які зараховані до II клінічної стадії ВІЛ-інфекції: гепато- та спленомегалія, себорейний дерматит, розповсюджений контагіозний моллюск, рецидивний стоматит, збільшення привушних слинних залоз, рецидивні інфекційні захворювання респіраторного тракту.

ВІЛ-інфекція прогресувала у розвинуті стадії (III та IV, ВООЗ, 2006 р.) на першому році життя у 63 (30,43 %; 95 % ДІ 23,763–6,24 %) дітей, у яких спостерігалися затримка фізичного розвитку від помірної до синдрому виснаження, персистуюча діарея та гіпертермія, локалізовані або генералізовані форми кандидозу, туберкульоз, захворювання, спричинені герпес-вірусами, тяжкі інфекційні захворювання (менінгіт, остеомієліт, сепсис), затримка нервово-психічного розвитку, ознаки ВІЛ-енцефалопатії та інші прояви захворювання.

Дітей, у яких на першому році життя виникли клінічні прояви розвинутих стадій ВІЛ-інфекції (табл. 3.4) 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).

Таблиця 3.4

Клінічні прояви ВІЛ-інфекції у дітей зі швидким темпом  
прогресування захворювання

Клінічні прояви захворювання	Кількість хворих (n=63)	% (95 % ДІ)
1	2	3
Персистуюча генералізована лімфаденопатія	63	100
Гепатомегалія	63	100
Часті гострі респіраторні захворювання (більш ніж 5 на першому році життя)	59	93,65 (88,14– 99,86)
Затримка фізичного розвитку	56	88,89 (81,27–96,73)
Спленомегалія	54	85,71 (77,43–94,57)
Анемія	47	75,81 (65,45–86,55)
Затримка психомоторного розвитку	46	73,02 (62,04–83,96)
Гострі пневмонії (за виключенням пневмоцистної)	45	71,43 (59,79–82,21)
Гастроентероколіти різної етіології	43	68,25 (56,48–79,52)

Закінчення табл. 3.4

1	2	3
Неінфекційні ураження шкіри	40	63,49 (51,08–74,92)
Рецидивний гострий середній отит	33	52,38 (39,66–64,34)
Синдром виснаження	32	51,61 (38,66–63,34)
Персистуючий кандидоз	25	39,68 (27,90–52,10)
Стоматити різної етіології	18	28,57 (18,68–41,32)
Ураження шкіри інфекційної етіології	10	15,87 (6,95–25,02)
Тромбоцитопенія	10	15,87 (6,95–25,02)
Туберкульоз	8	12,70 (4,70–21,30)
Сепсис	5	7,93 (1,30–14,70)
Пневмоцистна пневмонія	5	7,93 (1,30–14,70)
Інфекційні ураження сечових шляхів	3	4,76 (1,17–13,42)
Менінгіт	3	4,76 (1,17–13,42)
Енцефаліт	2	3,17 (0,80–10,60)

Як свідчать отримані нами дані, у дітей зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції наявність III або IV клінічних стадій захворювання була зумовлена проявами тяжкої затримки фізичного розвитку або синдрому виснаження, ВІЛ-енцефалопатією чи тяжкою затримкою нервово-психічного розвитку. Рідше спостерігалися туберкульоз, тяжкі інфекційні захворювання (сепсис), опортуністичні інфекції (пневмоцистна пневмонія, генералізовані форми кандидозу). У наших спостереженнях у дітей 1-ї групи серед клінічних проявів ВІЛ-інфекції не було пухлин. У більшості хворих 1-ї групи клінічні критерії швидкого прогресування ВІЛ-інфекції не супроводжувалися тяжкою імуносупресією. Докладніша імунологічна характеристика хворих наводиться у розд. 4 дисертаційного дослідження. Подані вище дані можна проілюструвати такими клінічними прикладами.

*Витяг з історії хвороби № 19454.* Хлопчик Д. народився 28.11.2003 р. від ВІЛ-інфікованої матері в гестаційному віці 39 тиж шляхом елективного кесаревого розтину з масою тіла 3600 г, довжиною тіла 54 см. Матері під час вагітності було 19 років, вона має закінчену середню освіту, знаходиться у зареєстрованому шлюбі, не має шкідливих звичок, є домогосподаркою. ВІЛ-інфекція була діагностована у матері під час зарахування на облік до жіночої консультації у терміні вагітності 14 тиж. Вагітність була необтяженою, клінічних проявів ВІЛ-інфекції у матері не виявлено. Для профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини з 36-го тижня жінці було призначено ретровір у добовій дозі 600 мг. Перед операцією кесаревого розтину матері було призначено вірамун у дозі 200 мг, дитина отримала профілактичну дозу 2 мг/кг сиропу вірамуну через 48 год після народження. Хлопчик з народження перебував на штучному вигодовуванні. У неонатальному періоді патологічних станів у дитини не відзначалося. У віці 4 тиж дитині немовляті проведено первинну профілактику пневмоцистної пневмонії триметоприм/сульфаметаксазолом у добовій дозі 5/25 мг/кг тричі на тиждень, яку припинено у віці 2 міс у зв'язку з появою висипки. У віці 4 міс дитина була госпіталізована до Одеської обласної дитячої клінічної лікарні зі



скаргами на підвищення температури тіла до фебрильних показників, поганий апетит, задишку, сухий кашель. Захворів гостро. Загальний стан дитини оцінено як дуже тяжкий, спостерігалися ціаноз шкірних покривів, тахіпное (80 за 1 хв), тахікардія (200 за 1 хв), при аускультатії – дифузне ослаблення дихання, глухість тонів серця. Було виявлено гепато- та спленомегалію. Фізичний і нервово-психічний розвиток дитини відповідав віку. Рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини виявило дифузні паренхімальні інфільтрати, які мали вигляд матового скла. У загальному аналізі крові: еритроцити –  $4,29 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , Нь – 100 г/л, лейкоцити –  $25,8 \cdot 10^9/\text{л}$ , сегментоядерні гранулоцити – 81,1 %, лімфоцити – 13,2 %, моноцити – 5,7 %, тромбоцити –  $268 \cdot 10^9/\text{л}$ , ШОЕ – 2 мм/год. Активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) – 886 нмоль/(с·мл),  $\text{PaO}_2$  – 70 мм рт. ст. При дослідженні імунного статусу виявлена легка імуносупресія (відносна кількість  $\text{CD4}^+$ -лімфоцитів 26 %). Попередній діагноз пневмоцистної пневмонії було підтверджено ефективністю лікування триметоприм/сульфаметаксазолом у добовій дозі 15/75 мг/кг на добу. Лікування дитини проводилося у відділенні реанімації та інтенсивної терапії з використанням штучної вентиляції легень (ШВЛ) протягом двох тижнів. Діагноз ВІЛ-інфекції у дитини підтверджено двома позитивними результатами ПЛР ДНК ВІЛ, після чого було призначено ВААРТ. Отже, у хлопчика Д. спостерігалось швидке прогресування ВІЛ-інфекції з розвитком ІV клінічної стадії захворювання, пневмоцистної пневмонії на першому році життя на фоні легкої імуносупресії.

*Витяг з історії хвороби № 15737.* Хлопчик Є. народився 27.11.2001 р. від ВІЛ-інфікованої матері у гестаційному віці 38 тиж з масою тіла 2400 г, довжиною тіла 47 см через природні пологові шляхи. Матері під час вагітності було 30 років. ВІЛ-інфекція у жінці була виявлена у 1999 р. Під час вагітності мати вживала ін'єкційні наркотики, палила, хворіла на гострий тромбофлебіт, на обліку у жіночій консультації не перебувала, медикаментозної профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини під час

вагітності не отримувала. Дитина з народження була позбавлена батьківської опіки. У неонатальному періоді у дитини задокументовані ЗВУР та прояви абстинентного синдрому. З перших місяців життя у хлопчика відзначалися хронічна діарея із стеатореєю, затримка фізичного та нервово-психічного розвитку. Криві динаміки маси та довжини тіла цієї дитини подаються на рис. 3.3 і 3.4.

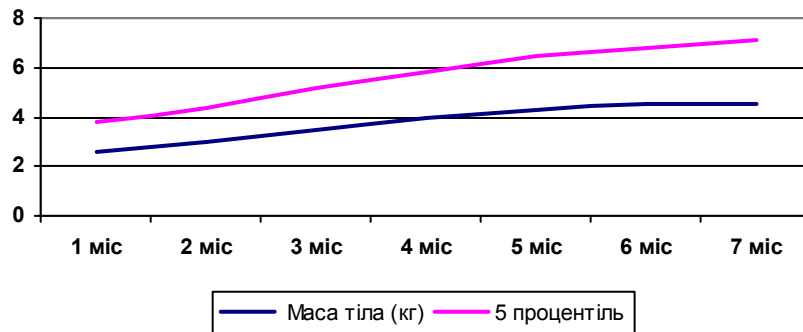


Рис. 3.3. Крива маси тіла дитини Є.

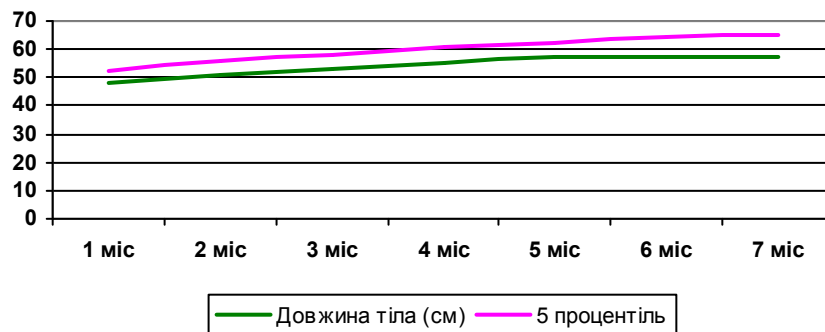


Рис. 3.4. Крива довжини тіла дитини Є.

У віці 2 та 5 міс хлопчик переніс гострі пневмонії та гострий середній отит. У віці 7 міс був госпіталізований до Одеської обласної дитячої клінічної лікарні зі скаргами на хронічну діарею, затримку фізичного та нервово-психічного розвитку з масою тіла 4500 г, довжиною 57 см. Шкіра бліда з розповсюдженими попрілостями. Підшкірний жировий шар відсутній. Дитина погано тримає голову, не перевертається, не сидить. Спостерігаються гепато- та спленомегалія. У загальному аналізі крові: еритроцити –  $3,28 \cdot 10^{12}/л$ , Hb – 90 г/л, лейкоцити –  $11,1 \cdot 10^9/л$ , сегментоядерні гранулоцити –

31,4 %, лімфоцити – 62,6 %, моноцити – 6,0 %, тромбоцити –  $464 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ – 38 мм/год. Активність ЛДГ – 629 нмоль/(с·мл), тимолова проба 8,9 ШН, загальний білок – 79 г/л. При дослідженні імунного статусу імуносупресії не виявлено (відносна кількість  $CD4^+$ -лімфоцитів 36 %). Проводилася диференціальна діагностика з муковісцидозом. Перший результат дослідження хлоридів поту – 72 ммоль/л. Двократне повторне тестування хлоридів поту не підтвердило попередній діагноз – 35 ммоль/л, 38 ммоль/л. ВІЛ-інфекція належить до станів, для яких характерна можливість хибнопозитивних результатів хлоридів поту. Діагноз ВІЛ-інфекції у дитини було підтверджено двома позитивними результатами ПЛР ДНК ВІЛ, після чого було призначено ВААРТ. У хлопчика Є. спостерігається типовий швидкий перебіг ВІЛ-інфекції з виникненням на першому році життя синдрому виснаження та ВІЛ-енцефалопатії без проявів імуносупресії.

У віці 3 років у когорті хворих із ВІЛ-інфекцією кількість дітей без клінічних проявів захворювання зменшилася до 7,73 % (95 % ДІ 4,30–11,70 %). Клінічні прояви II клінічної стадії захворювання були задокументовані у 49,76 % (95 % ДІ 43,19–56,81 %) дітей. Діагноз ВІЛ-інфекції у III або IV клінічних стадіях було встановлено або дитина померла від СНІДу у віці від 1 до 3 років у 42,51 % (95 % ДІ 36,26–49,74 %) хворих.

Наявність мінімальних клінічних проявів ВІЛ-інфекції та відсутність імуносупресії у віці 5 років у 7,97 % (95 % ДІ 4,30–11,70 %) дітей дозволила виділити їх в окрему групу хворих з тривало прогресуючим захворюванням. У 23,67 % (95 % ДІ 18,18–29,82 %) хворих у віці 5 років спостерігалася II клінічна стадія ВІЛ-інфекції, яка переважно супроводжувалася середньотяжкою імуносупресією. Більшість дітей (71,50 %; 95 % ДІ 65,88–78,12 %) у віці 5 років мала розвинуту клініку III або IV стадій ВІЛ-інфекції, які супроводжувалися середньотяжкою або тяжкою імуносупресією або померли від СНІДу.

Дітей, у яких прогресування ВІЛ-інфекції у розвинуті клінічні та імунологічні стадії захворювання спостерігалася у віці після 1 року, було

визначено як групу з відносно повільним (до 3 років) і повільним (до 5 років і старше) темпом прогресування ВІЛ-інфекції (2-га група).

До основних патологічних станів, що реєструвалися у ВІЛ-інфікованих дітей 2-ї групи, належать генералізована лімфаденопатія, гепато- й спленомегалія, інфекційні та неінфекційні ураження шкіри, інфекційні ураження слизової оболонки ротової порожнини, грибокве ураження нігтів, збільшення привушних слинних залоз, оперізуючий лишай, рецидивні та хронічні інфекційні захворювання респіраторного тракту, у тому числі середній отит, синусит, бронхіт, пневмонії різної етіології. Для дітей з II клінічною стадією захворювання характерна помірна затримка темпів фізичного розвитку, коли параметри маси тіла та зросту знаходилися вище 10-го перцентилля. Про наявність розвинутих стадій ВІЛ-інфекції свідчила затримка фізичного та нервово-психічного розвитку, в тяжких випадках – синдром виснаження та ВІЛ-енцефалопатії, тяжка анемія та тромбоцитопенія, персистуюча пропасниця та діарея, лімфоїдна інтерстиціальна пневмонія/пульмональна лімфоїдна гіперплазія (ЛІП/ПЛГ), персистуючі тяжкі бактеріальні й опортуністичні інфекційні захворювання, легеневі та позалегенові форми туберкульозу, пухлини, ВІЛ-асоційовані кардіоміопатії та нефропатії (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Клінічні прояви ВІЛ-інфекції у дітей з відносно повільним і повільним темпом прогресування захворювання

Клінічні прояви захворювання	Кількість хворих (n=144)	% (95 % ДІ)
1	2	3
Гострі пневмонії різної етіології (за виключенням пневмоцистної)	135	93,75 (90,12–97,88)
Персистуюча генералізована лімфаденопатія	131	90,97 (86,33–95,67)

1	2	3
Затримка фізичного розвитку	125	86,81 (81,51–92,49)
Гепатомегалія	119	82,64 (76,86–89,14)
Гастроентероколіти різної етіології	112	77,78 (71,23–84,77)
Спленомегалія	110	76,39 (76,86–82,98)
Ураження шкіри інфекційної етіології	106	73,61 (66,84–81,16)
Анемія	76	52,78 (44,85–61,15)
Рецидивний гострий середній отит	65	45,14 (36,87–51,09)
Атопічний дерматит	62	43,06 (34,91–51,09)
Затримка психомоторного розвитку та ВІЛ-енцефалопатія	56	38,89 (31,03–46,97)
Тромбоцитопенія	42	29,15 (22,52–37,48)
Опортуністичні інфекції	39	27,08 (19,75–34,25)
Туберкульоз	19	13,19 (7,51–18,49)
Збільшення привушних слинних залоз	17	11,81 (6,69–17,31)

Закінчення табл. 3.5

Синдром виснаження	12	8,33 (3,57–12,43)
ЛП/ПЛГ	10	6,94 (2,83–11,17)
Сепсис	8	5,56 (2,12–9,88)
Пухлини	5	3,47 (2,14–5,79)
ВІЛ-кардіоміопатія	4	2,78 (2,14–5,79)

Спектр клінічних проявів ВІЛ-інфекції у хворих із повільним і відносно повільним темпом прогресування захворювання розширюється, прояви захворювання стають більш специфічними, збільшується кількість хворих, у яких на фоні важкої імуносупресії спостерігаються опортуністичні інфекції та пухлини. Отримані дані можна проілюструвати такими клінічними прикладами.

*Витяг з історії хвороби № 3059/44.* Хлопчик З. народився 11.04.1996 р. від ВІЛ-інфікованої матері у гестаційному віці 39–40 тиж з масою тіла 3100 г, довжиною тіла 51 см через природні пологові шляхи. Матері під час вагітності було 23 роки. Вона була інфікована статевим шляхом і не мала шкідливих звичок. Шлюб з батьком дитини незареєстрований. ВІЛ-інфекцію було діагностовано під час вагітності, яка перебігала без ускладнень. Профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини не проводилася. Патологічних станів у неонатальному періоді не відзначалося. З народження дитина перебувала на штучному вигодовуванні та регулярно спостерігалася в Одеському обласному центрі з профілактики та боротьби зі СНІДом. На першому році життя дитина тричі хворіла на гострі респіраторні захворювання, перенесла гострий гастроентероколіт неуточної етіології.

Профілактичні щеплення проводилися у відповідному віці згідно з чинними інструктивними документами. Діагноз ВІЛ-інфекції був визначений на підставі позитивного результату ІФА, підтвердженого імунним блотом у віці 19 міс. У віці 5 міс загальний стан дитини задовільний, скарг немає, маса тіла 16,5 кг (25-й перцентиль), зріст 105,5 см (22-й перцентиль). Дитина активна. Моторний та мовний розвиток відповідає віку. Шкіра та слизові оболонки звичайного кольору без патологічних змін. Лімфатичні вузли пальпуються у всіх групах розміром до 10 мм. Печінка виступає з-під краю ребрової дуги на 2 см, селезінка не пальпується. У загальному аналізі крові: еритроцити –  $4,1 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , Hb – 107 г/л, лейкоцити –  $3,4 \cdot 10^9/\text{л}$ , сегментоядерні гранулоцити – 23 %, лімфоцити – 52 %, моноцити – 7 %, тромбоцити –  $201 \cdot 10^9/\text{л}$ , ШОЕ – 49 мм/год. Активність ЛДГ – 542 нмоль/(с·мл), тимолова проба 7,3 ШН, загальний білок – 76 г/л, АСТ – 60 ЕОД/л, АЛТ – 67 ОД/л. При дослідженні імунного статусу виявлено тяжку імуносупресію (відносна кількість  $\text{CD4}^+$ -лімфоцитів 3 %). У віці 5 років встановлено клінічний діагноз ВІЛ-інфекція І клінічна стадія, важка імуносупресія. За імунологічними показаннями було розпочато ВААРТ. Таким чином, у дитини З. спостерігався повільний темп прогресування ВІЛ-інфекції, у віці 5 років наявні мінімальні клінічні прояви захворювання. Однак розраховані на основі відносної кількості  $\text{CD4}^+$ -лімфоцитів показники демонструють ризик розвитку СНІД-індикаторних станів і смерті у наступні 12 міс на рівні 41 та 21 %.

*Витяг з історії хвороби № 13767/38.* Хлопчик І. народився 9.05.1999 р. від ВІЛ-інфікованої матері у гестаційному віці 39–40 тиж з масою тіла 2750г, довжиною тіла 50 см через природні пологові шляхи. Матері під час вагітності було 19 років. Вона перебувала у зареєстрованому шлюбі, не мала шкідливих звичок, була інфікована ВІЛ статевим шляхом. Сім'я мешкає у сільській місцевості. ВІЛ-інфекцію діагностовано у матері під час вагітності, яка була ускладнена пізнім гестозом, хронічною фетоплацентарною недостатністю, анемією. З 35-го тижня вагітності з метою профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини протягом 4 тиж мати отримувала ретровір

у добовій дозі 600 мг. В неонатальному періоді задокументована кон'югаційна жовтяниця. Діагноз ВІЛ-інфекції був визначений на підставі позитивного результату ІФА, підтвердженого імунним блотом, у віці 21 міс. Нагляд в Одеському центрі з профілактики та боротьби зі СНІДом був нерегулярним. На першому році життя дитина отримувала первинну профілактику пневмоцистної пневмонії, хворіла на гострий середній отит та гострий бронхіт. У віці 4 років 7 міс у тяжкому стані хлопчика госпіталізували до Одеської обласної дитячої клінічної лікарні зі скаргами на підвищення температури до фебрильних показників протягом місяця, поганий апетит, наявність болісного пухлиноподібного утворення на шиї. Загальний стан дитини тяжкий, зумовлений наявністю симптомів інтоксикації. Показники фізичного розвитку: маса тіла 15 кг (10-й центиль), зріст 103 см (30-й центиль). Моторний та мовний розвиток відповідав віку. Шкіра бліда, без патологічних змін, на слизовій оболонці ротової порожнини – прояви кандидозу. На шиї з обох боків пухлини розміром 4 x 7 і 8 x 8 см. Печінка виступає з-під краю ребрової дуги на 7 см, селезінка – на 5 см. У загальному аналізі крові: еритроцити –  $2,7 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , Hb – 89 г/л, лейкоцити –  $9,3 \cdot 10^9/\text{л}$ , сегментоядерні гранулоцити – 24,5 %, лімфоцити – 63,5 %, моноцити – 12 %, тромбоцити –  $209 \cdot 10^9/\text{л}$ , ШОЕ – 50 мм/год. Активність ЛДГ – 599 нмоль/(с·мл), тимолова проба 2,7 ШН, загальний білок – 82 г/л, АСТ – 33 ОД/л, АЛТ – 14 ОД/л. При дослідженні імунного статусу виявлено тяжку імуносупресію (відносна кількість  $\text{CD4}^+$ -лімфоцитів 1 %). Рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини показало розширення коренів обох легенів. Гістоморфологічне дослідження біоптату пухлини, отриманого відкритим способом, дозволило верифікувати пухлину як дрібноклітинну лімфосаркому (лімфому Беркітта). Дитині проводилося симптоматичне лікування, смерть настала через 3 міс після встановлення діагнозу лімфосаркоми. Таким чином, на фоні тяжкої імуносупресії прогресування захворювання призвело до розвитку пухлинного процесу та смерті дитини у віці 4 років 10 міс.



### 3.3. Оцінка клінічних проявів ВІЛ-інфекції у дітей раннього віку для оцінки ризику швидкого прогресування захворювання

Значний інтерес викликає вивчення клінічних ознак у дітей з ВІЛ-інфекцією раннього віку з метою оцінки ризику швидкого прогресування захворювання. У ході дослідження проводилася оцінка та порівняння патологічних станів і захворювань, які виникли у віці до 12 міс при повільному та відносно повільному темпі прогресування ВІЛ-інфекції, а також клінічних проявів на першому році життя у хворих зі швидким темпом прогресування захворювання, які передували виникненню СНІД-індикаторних станів у цієї групи дітей.

Клінічні прояви та результати лабораторних досліджень, отримані під час спостереження й аналізу медичної документації на першому році життя, було оцінено як позитивні, хибнопозитивні, негативні та хибнонегативні. У дисертаційному дослідженні умовно була прийнята така оцінка отриманих даних. За позитивний результат була обрана наявність клінічних проявів ВІЛ-інфекції у дітей зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції (у 1-й групі). Хибнопозитивними вважалися наявність клінічних проявів ВІЛ-інфекції на першому році життя у дітей з повільним та відносно повільним темпом прогресування захворювання (у 2-й групі). Негативним результатом була відсутність клінічних проявів ВІЛ-інфекції на першому році життя у дітей з повільним та відносно повільним темпом прогресування захворювання. Результат оцінювався як хибнонегативний, якщо клінічна ознака була відсутньою у хворих 1-ї групи.

Статистична оцінка діагностичної значущості кожного параметра проводилася шляхом розрахунку низки показників. Діагностична чутливість (ДЧ) – це співвідношення кількості позитивних результатів і суми позитивних та хибнонегативних результатів. Цей показник характеризує імовірність наявності клінічного показника у дітей раннього віку з швидким

прогресуванням ВІЛ-інфекції; якщо ДЧ клінічного показника є високою, його відсутність дозволяє ефективно прогнозувати повільне або відносно повільне прогресування ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатально. Діагностична специфічність (ДС) – це співвідношення кількості негативних результатів та суми негативних і хибнопозитивних результатів. Цей показник було використано для оцінки імовірності відсутності клінічної ознаки на першому році життя у дітей з повільним і відносно повільним темпом прогресування ВІЛ-інфекції. Якщо ДС клінічної ознаки є високою, її наявність дозволяє ефективно оцінити темп прогресування захворювання як швидкий.

Окрім того, у ході дослідження нами було розраховано прогностичну цінність позитивного результату (ПЦПР) – співвідношення кількості позитивних результатів і суми позитивних та хибнопозитивних результатів. Цей показник характеризує імовірність швидкого прогресування ВІЛ-інфекції за умови наявності клінічної ознаки. Прогностична цінність негативного результату (НЦНР) – це співвідношення кількості негативних результатів і суми негативних та хибнонегативних результатів, що дає можливість оцінити імовірність повільного чи відносно повільного прогресування ВІЛ-інфекції у дитини раннього віку за умови відсутності клінічної ознаки. Співвідношення правдоподібності при позитивному результаті (СППР) демонструє, у кілька разів імовірність позитивного результату є вищою у хворій дитини зі швидким темпом прогресування ВІЛ-інфекції, ніж у хворого з повільним чи відносно повільним темпом прогресування захворювання. Співвідношення правдоподібності при негативному результаті (СПНР) показує, у кілька разів імовірність негативного результату є вищою у хворого з повільним чи відносно повільним темпом прогресування захворювання порівняно з хворим зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції [444].

Згідно з рекомендаціями експертів робочої групи з розробки принципів доказової медицини, діагностичні ознаки мають такий вплив на післятестову

імовірність наявності стану, якій вивчається: значення СППР вище 10, а СПНР нижче 0,1 – суттєвий вплив; СППР 5–10, а СПНР 0,1–0,2 – помірний вплив; СППР 2–5, а СПНР 0,2–0,5 – незначний вплив; СППР 1–2, а СПНР 0,5–1,0 – не впливає [444].

Як свідчать отримані нами дані, у дітей зі швидким темпом прогресування ВІЛ-інфекції протягом першого року життя відзначаються затримка фізичного та нервово-психічного розвитку, що вірогідно частіше спостерігається у 1-й групі (табл. 3.6), та стани, що передують розвитку синдрому виснаження та ВІЛ-енцефалопатії. Важливою особливістю на першому році життя є те, що у цій віковій групі маса тіла є більш чутливою та специфічною ознакою швидкого прогресування захворювання ніж, довжина тіла (табл. 3.7). Різниця між частотою переважної більшості клінічних проявів або захворювань на першому році життя у дітей 1-ї та 2-ї груп є статистично вірогідною.

Високу ДЧ протягом першого року життя, яка дозволяє з високим ступенем імовірності стверджувати, що відсутність цієї клінічної ознаки або захворювання свідчить про повільний чи відносно повільний темп прогресування ВІЛ-інфекції, мають лише розповсюджені форми кандидозу у віці від 0 до 3 міс (0,94), затримка нервово-психічного розвитку (0,87) та спленомегалія (0,86). Різниця між ДЧ затримки нервово-психічного розвитку та спленомегалії не є статистично вірогідною ( $p > 0,05$ ).

Високу ДС, яка дає можливість протягом першого року життя дитини з високим ступенем статистичної вірогідності прогнозувати швидкий темп прогресування ВІЛ-інфекції, мають захворювання на синусит або етмоїдит (0,98), інфекційні захворювання сечових шляхів (0,98), захворювання, спричинені групою герпес-вірусів у перші 3 міс життя (0,98), збільшення привушних слинних залоз (0,99), інфекційні ураження шкіри (0,94). Вірогідно нижчу ДС мають інші стани та захворювання: маса тіла у віці 6 міс нижче 25-го перцентилю (0,86), гострий середній отит (0,83) та пневмонія (0,80) ( $p < 0,05$ ).

Високого ступеня правдоподібності (СППР більш ніж 10) у нашому дослідженні отримано не було. Помірно впливають на післятестову імовірність прогнозування швидкого прогресування ВІЛ-інфекції (СППР 5–10) наявність у перші 3 міс життя захворювань, спричинених групою герпес-вірусів, та інфекційні ураження шкіри. Суттєво впливає на післятестову імовірність виявлення швидкого прогресування ВІЛ-інфекції (СППР менш ніж 0,1) лише гепатомегалія. Помірний вплив (СППР 0,1–0,2) мають збільшення лімфатичних вузлів, спленомегалія та розповсюджений кандидоз слизової оболонки ротової порожнини у віці від 0 до 3 міс. Відсутність інших клінічних ознак і захворювань несуттєво впливає на післятестову імовірність виявлення швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у дітей першого року життя.

Таким чином, наявність у дітей перших 3 міс життя інфекційних захворювань, спричинених герпес-вірусами, розповсюдженого кандидозу слизової оболонки ротової порожнини, гепато- та спленомегалії, інфекційного ураження шкіри та генералізованої лімфаденопатії, гіпотрофії й затримки нервово-психічного розвитку у перші 6 міс життя є підставою для прогнозування імовірного швидкого прогресування ВІЛ-інфекції.

Раннє виявлення ознак швидкого прогресування захворювання дозволить оптимізувати медичне спостереження за цією групою дітей, своєчасно призначити ВААРТ, допоможе уникнути розвитку тяжких ускладнень та опортуністичних захворювань, забезпечити якість життя дитини.

Таблиця 3.6

Патологічні стани та симптоми у дітей з ВІЛ-інфекцією на першому році життя

Патологічні стани	Група 2 (+/-)	Група 1 (+/-)	Ді (95%ДІ)	г (p)
1	2	3	4	5
Довжина тіла у 6 міс менш ніж 25-й процентиль	20/124	21/42	3,10 (1,53–6,28)	0,22 (0,001)
Маса тіла у 6 міс менш ніж 25-й процентиль	20/124	20/43	2,88 (1,42–5,87)	0,21 (0,002)
Довжина тіла в 12 міс менш ніж 25-й процентиль	40/104	24/39	1,60 (0,86–2,99)	0,10 (0,14)
Маса тіла у 6 міс менш ніж 25-й процентиль	42/102	25/38	1,59 (0,85–2,97)	
Синусит / етмоїдит	2/142	4/59	4,81 (0,86–26,99)	0,13 (0,05)
Кон'юнктивіт	27/117	25/38	2,85 (1,48–5,49)	0,22 (0,001)
Гострий бронхіт	35/109	39/24	5,06 (2,68–9,55)	0,36 (<0,001)
Гепатит	0/144	12/51	-	0,38 (<0,001)
Отит	25/119	33/30	5,24 (2,72 – 10,09)	0,36 (<0,001)

Закінчення табл. 3.6

1	2	3	4	5
Інфекція сечових шляхів	3/60	6/138	0,83 (0,27–4,75)	0,01 (0,85)
Герпес-вірусні інфекції у віці від 0 до 1 міс	3/141	7/56	5,88 (1,47–23,53)	0,19 (0,005)
Стоматит	58/86	44/19	3,43 (1,82–6,47)	0,27 (<0,001)
Гостра пневмонія	29/115	45/18	9,91 (5,01–19,60)	0,49 (<0,001)
Збільшення привушних слинних залоз	10/134	1/62	4,63 (0,58–36,95)	0,2 (<0,001)
Затримка нервово-психічного розвитку	74/70	55/8	6,50 (2,89–14,63)	0,34 (<0,001)
Інфекційне ураження шкіри	8/136	18/45	6,80 (2,7 –16,70)	0,32 (<0,001)
Гострі гастроентероколіти	47/97	45/18	4,90 (5,07–26,59)	0,36 (<0,001)
Кандидоз у віці від 0 до 3 міс	95/49	59/4	7,61 (2,61–22,75)	0,29 (<0,001)
Гепатомегалія	72/72	63/0	-	0,48 (<0,001)
Атопічний дерматит	58/86	40/23	2,58 (1,40–4,75)	0,21 (0,002)
Збільшення лімфатичних вузлів	123/21	62/1	10,59 (1,39–80,53)	0,19 (0,005)

Таблиця 3.7

Діагностична цінність клінічних симптомів, ознак та захворювань для оцінки темпів прогресування у дітей першого року життя

Симптоми, стани та захворювання	ДЧ (95%ДІ)	ДС (95% ДІ)	СППР	СПНР	ПЦПР	ПЦНР
1	2	3	4	5	6	7
Синусит / етмоїдит	0,06 (0–0,13)	0,98 (0,97–1,00)	4,57 (0,86– 24,31)	0,95 (0,88– 1,02)	0,67 (0,29– 1,04)	0,71 (0,34– 1,07)
Кон'юнктивіт	0,40 (0,28–0,52)	0,81 (0,75–0,88)	2,12 (1,34– 3,34)	0,74 (0,60– 0,92)	0,48 (0,35– 0,62)	0,76 (0,64– 0,87)
Бронхіт	0,62 (0,50–0,74)	0,76 (0,69–0,83)	2,55 (1,8–3,60)	0,50 (0,36– 0,70)	0,53 (0,41– 0,64)	0,82 (0,73– 0,91)
Гепатит	0,19 (0,09–0,28)	1	-	0,81 (0,72– 0,91)	1	0,74 (0,49– 0,99)
Отит	0,52 (0,4–0,65)	0,83 (0,77–0,89)	3,02 (1,97– 4,63)	0,58 (0,4 – 0,76)	0,57 (0,44– 0,70)	0,80 (0,70– 0,90)

Продовження таблиці 3.7

1	2	3	4	5	6	7
Довжина тіла в 12 міс менш ніж 25 –й процентиль	0,38 (0,26–0,50)	0,72 (0,65–0,80)	1,37 (0,91– 2,10)	0,86 (0,89– 1,10)	0,38 (0,26– 0,49)	0,73 (0,62– 0,84)
Інфекція сечових шляхів	0,05 (0–0,1)	0,96 (0,93–0,99)	1,14 (0,30– 4,43)	0,99 (0,93– 1,06)	0,33 (0,02– 0,64)	0,70 (0,40– 0,99)
Інфекція, спричинена групою герпес-вірусів, у неонатальному періоді	0,11 (0,03–0,19)	0,98 (0,96–1,00)	5,33 (1,43– 19,96)	0,90 (0,83– 0,99)	0,70 (0,42– 0,98)	0,72 (0,44– 0,99)
Інфекція, спричинена групою герпес-вірусів, у віці після 1 місяця	0,03 (0–0,08)	1	-	0,97 (0,93– 1,01)	1	0,70 (0,07– 1,34)
Стоматит	0,70 (0,59–0,81)	0,60 (0,52–0,68)	1,73 (1,34– 2,24)	0,50 (0,33– 0,75)	0,43 (0,33– 0,53)	0,82 (0,74– 0,89)
Пневмонія	0,71 (0,60–0,83)	0,80 (0,73–0,86)	3,55 (2,47– 5,09)	0,36 (0,24– 0,53)	0,61 (0,50– 0,72)	0,87 (0,79– 0,94)



Продовження таблиці 3.7

1	2	3	4	5	6	7
Збільшення привушних слинних залоз	0,02 (0–0,04)	0,99 (0,99–1,0)	1,82 (0,23– 13,97)	0,99 (0,96– 1,02)	0,09 (0– 0,20)	0,95 (0,82– 1,10)
Затримка нервово-психічного розвитку	0,87 (0,79–0,96)	0,49 (0,40–0,57)	1,70 (1,41– 2,04)	0,26 (0,13– 0,51)	0,43 (0,34– 0,51)	0,90 (0,85– 0,95)
Маса тіла у віці 6 міс менш ніж 25-й процентиль	0,32 (0,20–0,43)	0,86 (0,80–0,92)	2,29 (1,33– 3,94)	0,79 (0,66– 0,95)	0,5 (0,34– 0,66)	0,74 (0,61– 0,88)
Інфекційні ураження шкіри	0,29 (0,17–0,40)	0,94 (0,90–0,98)	5,14 (2,36– 11,20)	0,76 (0,64– 0,90)	0,69 (0,59– 0,92)	0,75 (0,59– 0,92)
Кишкові інфекції	0,71 (0,60–0,83)	0,67 (0,60–0,75)	2,19 (1,65– 2,90)	0,42 (0,28– 0,64)	0,49 (0,39– 0,59)	0,84 (0,77– 0,92)
Кандидоз у віці від 0 до 3 міс	0,94 (0,88–0,99)	0,34 (0,26–0,42)	1,42 (1,24– 1,62)	0,19 (0,07– 0,50)	0,38 (0,31– 0,47)	0,93 (0,88– 0,97)

Закінчення табл. 3.7

1	2	3	4	5	6	7
Гепатомегалія	1	0,5 (0,4 –0,58)	2 (1,70– 2,36)	0	0,47 (0,38– 0,55)	1
Атопічний дерматит	0,63 (0,52–0,75)	0,60 (0,52–0,68)	1,58 (1,2– 2,07)	0,61 (0,43– 0,87)	0,41 (0,31– 0,51)	0,79 (0,71– 0,87)
Спленомегалія	0,86 (0,77–0,94)	0,72 (0,65–0,80)	3,10 (2,33– 4,09)	0,20 (0,11– 0,37)	0,57 (0,48– 0,67)	0,92 (0,8 – 0,98)
Збільшення лімфатичних вузлів	0,98 (0,95–1,02)	0,15 (0,10–0,20)	1,15 (1,07– 1,24)	0,11 (0,02– 0,79)	0,34 (0,27– 0,40)	0,96 (0,93– 0,99)

РОЗДІЛ 4  
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ ІМУННОЇ СИСТЕМИ  
ТА ВІРУСНОГО НАВАНТАЖЕННЯ У ДІТЕЙ, ІНФІКОВАНИХ ВІЛ  
ПЕРИНАТАЛЬНО

4.1. Оцінка стану клітинної ланки імунітету у дітей з ВІЛ-інфекцією з різними варіантами її перебігу

Визначення кількості  $CD4^+$ -Т-лімфоцитів є рутинним тестом і «золотим стандартом» для виявлення ступеня імуносупресії, оцінки прогнозу прогресування ВІЛ-інфекції, моніторингу ефективності антиретровірусної терапії. На підставі даного показника розраховують ризик прогресування ВІЛ-інфекції у стадію СНІДу та смерті хворих від причин, зумовлених ВІЛ-інфекцією протягом 12 міс. Фізіологічною особливістю організму дитини раннього віку є відносно висока, порівняно з іншими віковими групами, абсолютна кількість  $CD3^+$  і  $CD4^+$ -Т-лімфоцитів. За даними літератури, для більш точної кількісної оцінки необхідно визначати процентний вміст  $CD4^+$ -лімфоцитів [448]. Проте діагностична ефективність визначення кількості  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ -,  $CD8^+$ -лімфоцитів і співвідношення  $CD4^+/CD8^+$  у дітей з природним перебігом ВІЛ-інфекції і досі мало вивчена.

З метою оцінки стану клітинної ланки імунітету у дітей, інфікованих ВІЛ перинатально, вивчалися абсолютна кількість лімфоцитів, вміст  $CD4^+$ -,  $CD8^+$ -лімфоцитів і співвідношення  $CD4^+/CD8^+$  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. Абсолютна кількість лімфоцитів оцінювалася на основі даних загального аналізу крові. Вміст  $CD4^+$ - і  $CD8^+$ -лімфоцитів визначали методом проточної цитометрії в лабораторії Одеського обласного центру

профілактики і боротьби зі СНІДом у 2002–2005 рр. Отримані дані використано для розрахунку ризику розвитку СНІДу та смерті у найближчі 12 міс. Для виключення впливу гострих захворювань на рівень показників стану імунітету, що вивчались, оцінювались результати досліджень, проведених за умови їх відсутності. До статистичних розрахунків не включені показники дітей, які отримували лікування з приводу туберкульозу у зв'язку з самостійним впливом цього захворювання на стан імунної системи. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, у дітей віком до 5 років ступінь імуносупресії визначали на основі відносного вмісту CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів.

На підставі отриманих показників, що характеризують стан клітинної ланки імунітету, розраховували ризик розвитку станів, що виникають при розвинутих стадіях ВІЛ-інфекції, та смерті у найближчі 12 міс. Статистичну оцінку діагностичної значущості отриманих показників для виявлення швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у дітей проводили за допомогою розрахунку ДЧ, ДС, СППР і СПНР.

У досліджуваній когорті у віці 12 міс 58,00 % (95 % ДІ 44,32–71,68 %) дітей мали імуносупресію. У віці 3 років у хворих із повільним і відносно повільним темпом прогресування ВІЛ-інфекції імуносупресію відмічено у 78,57 % (95 % ДІ 66,68–91,32%) випадків. Питома вага хворих з імуносупресією серед дітей з повільним темпом прогресування захворювання у віці 5 років становила 57,41 % (95 % ДІ 43,79–70,20 %).

При вивченні стану клітинної ланки імунітету у віці 12 міс виявлено, що в групі дітей зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції імуносупресія спостерігалася вірогідно частіше, ніж у хворих 2-ї групи (ВІШ 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<sup>+</sup>-лімфоцитів була нижче 25 %, що дало можливість діагностувати у дітей цієї вікової групи тяжкий ступінь імуносупресії. У дітей 2-ї групи у віці 12 міс імуносупресія відзначалася у 39,13 % (95 % ДІ 19,07–58,93 %) випадків, однак відносна кількість CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів у хворих цієї групи відповідала легкому та середньотяжкому ступеням імуносупресії.

Легку та середньо тяжку імуносупресію спостерігали у 33,33 % (95 % ДІ 15,26–50,73 %) хворих 1-ї групи. При аналізі розподілу відносної кількості CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів у дітей 1-ї та 2-ї груп у віці 12 міс (рис. 4.1) виявлено, що в обох групах він мав Гауссовський характер. Крива розподілу відносної кількості CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів хворих 1-ї групи зсунута вліво, що відбиває більш низькі значення показника, який вивчався, у цій групі.

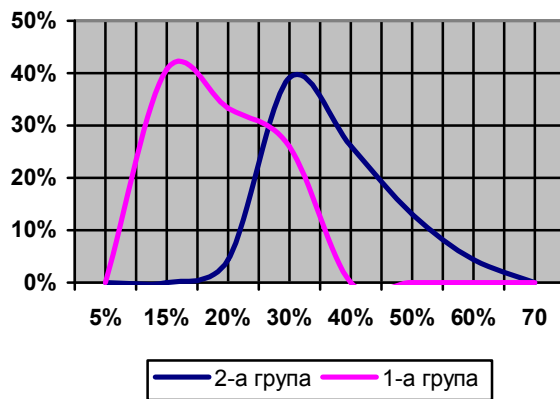


Рис. 4.1. Розподіл відносної кількості CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів у віці 12 міс у хворих 1-ї та 2-ї груп

Середня абсолютна кількість лімфоцитів у дітей зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції вірогідно не відрізнялася від цього показника у дітей 2-ї групи (табл. 4.1). Однак серед хворих цієї групи не було дітей із абсолютною кількістю лімфоцитів менше  $2 \cdot 10^9/\text{л}$ .

Таблиця 4.1

Середні значення абсолютної кількості лімфоцитів у хворих на ВІЛ-інфекцію з різними темпами прогресування захворювання у віці 12 міс

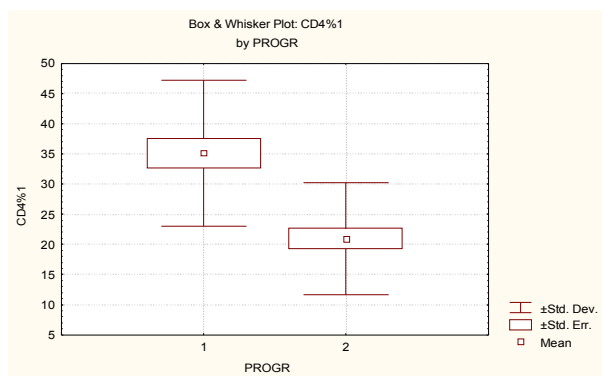
Група	М ( $\cdot 10^9/\text{л}$ )	ДІ ( $\cdot 10^9/\text{л}$ )	$M_{\min}$ ( $\cdot 10^9/\text{л}$ )	$M_{\max}$ ( $\cdot 10^9/\text{л}$ )	$\delta$	p
Перша (n=24)	4,17	3,36–4,98	1,47	7,20	1,92	0,06
Друга	5,01	4,39– 5,63	2,56	8,70	1,72	

(n=31)						
--------	--	--	--	--	--	--

Примітка. n – кількість хворих.

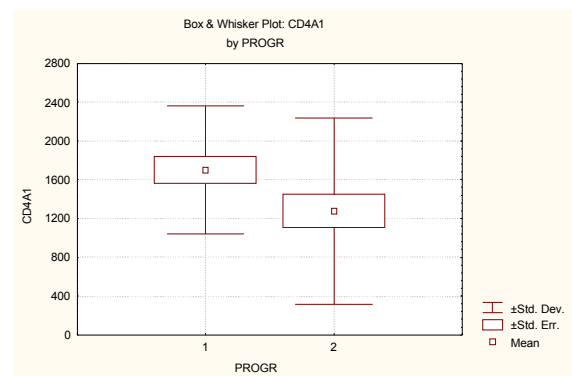
У 16,67 % (95 % ДІ 1,97–32,03%) хворих 1-ї групи у віці 12 міс абсолютна кількість лімфоцитів була менше  $2 \cdot 10^9/\text{л}$ , що свідчило про наявність у них лімфопенії, яка в усіх випадках поєднувалася з низькою абсолютною кількістю  $\text{CD4}^+$ -лімфоцитів і високим відносним значенням цього показника, що унеможлиблювало адекватну оцінку ступеня імуносупресії на основі визначення відносної кількості  $\text{CD4}^+$ -лімфоцитів.

Середня відносна кількість  $\text{CD4}^+$ -лімфоцитів у віці 12 міс у хворих зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції була вірогідно нижчою, ніж у хворих 2-ї групи, і становила 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  $\text{CD4}^+$ -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  $1414,65 \cdot 10^3$ – $1984,83 \cdot 10^3$ ) і не мала вірогідної різниці (рис. 4.2, 4.3).



1 – хворі з повільним та відносно повільним темпом прогресування ВІЛ-інфекції; 2 – хворі зі швидким темпом прогресування ВІЛ-інфекції

Рис. 4.2. Середнє значення відносної кількості  $\text{CD4}^+$ -лімфоцитів у віці 12 міс



1 – хворі з повільним та відносно повільним темпом прогресування ВІЛ-інфекції; 2 – хворі з швидким темпом прогресування ВІЛ-інфекції

Рис. 4.3. Середнє значення абсолютної кількості  $\text{CD4}^+$ -лімфоцитів у віці 12 міс

Середнє значення CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів у віці 12 міс було вірогідно вищим у групі дітей з швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції (табл. 4.2), що пояснюється зворотним співвідношенням між кількістю CD4<sup>+</sup>- і CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів при прогресуванні імуносупресії.

Таблиця 4.2

Середні значення абсолютної кількості CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів у хворих на ВІЛ-інфекцію з різними темпами прогресування захворювання у віці 12 міс

Група	М (·10 <sup>3</sup> /л)	ДІ (·10 <sup>3</sup> /л)	M <sub>min</sub> (·10 <sup>3</sup> /л)	M <sub>max</sub> (·10 <sup>3</sup> /л)	δ	р
Перша (n=29)	2497,83	1909,00– 3086,65	409	6929	1547,99	0,05
Друга (n=23)	1904,04	1520,97– 2287,12	144	4059	184,71	

Примітка. n – кількість хворих.

Однак різниця між співвідношенням абсолютної кількості CD4<sup>+</sup> і CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів у хворих 1-ї і 2-ї груп у віці 12 міс не є вірогідною (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Середні значення співвідношення абсолютної кількості CD4<sup>+</sup> і CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів у хворих на ВІЛ-інфекцію з різними темпами прогресування захворювання у віці 12 міс

Група	М	ДІ	M <sub>min</sub>	M <sub>max</sub>	δ	р
Перша (n=29)	0,68	0,46–0,90	0,12	2,86	0,11	0,07
Друга (n=23)	0,52	0,37–1,41	0,32	1,89	0,45	

Примітка. n – кількість хворих.

Розрахований за допомогою номограм на основі відносної кількості CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів середній ризик смерті у наступні 12 міс у групі дітей зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції становив 10,37 % (95% ДІ 6,43–14,31 %). Значення цього показника у хворих 1-ї групи коливалися від 2,6 до 40 %. У групі дітей з повільним і відносно повільним темпом прогресування ВІЛ-інфекції середній ризик смерті у наступні 12 міс був вірогідно нижчим і становив 3,52 % (95 % ДІ 2,84–4,19 %). Його максимальне значення у хворих 2-ї групи дорівнювало 8,3 %.

З метою статистичної оцінки значення виявлення легкої або середньотяжкої імуносупресії на першому році життя для прогнозування швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатально, було розраховано ДЧ, ДС, СППР та СПНР. Виявлення на першому році життя зазначеного рівня імуносупресії має низьку ДЧ (0,33; 95 % ДІ 0,16–0,51) та ДС (0,61; 95 % ДІ 0,41–0,81). Показники СПНР 1,0 (95 % ДІ 0,72–1,67) і СППР 0,85 (95 % ДІ 0,41–1,67) демонструють, що виявлення на першому році життя легкої або середньотяжкої імуносупресії не впливає на післятестову імовірність прогнозування швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у дітей.

У дітей з ВІЛ-інфекцією у віці після 1 року швидкість прогресування захворювання в основному пов'язана зі зниженням кількості CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів, формуванням імуносупресії, на фоні якої розвиваються опортуністичні інфекції, новоутворення та інші специфічні прояви. Як свідчать отримані нами дані, у групі дітей із повільним і відносно повільним прогресуванням захворювання загальна кількість хворих з імуносупресією коливалася від 56,52 % (95 % ДІ 36,76– 77,23 %) у віці 1 року до максимальної кількості – 78,57 % (95% ДІ 66,68–91,32 %) у віці 3 років. Розподіл відносної кількості CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів у хворих 2-ї групи (рис. 4.4) демонструє зрушення вліво у віці від 1 до 3 років і збіг положення кривих розподілу у віці 3 та 5 років. Це може пояснюватися тим, що у віці від 1 до 5 років закінчується фізіологічне дозрівання імунної системи дитини зі зміною



співвідношення кількості лімфоцитів. Окрім того, у дітей з повільним темпом прогресування захворювання у віці після 1 року знижуються темпи зменшення кількості  $CD4^+$ -лімфоцитів. Тому у віці 5 років за умови природного перебігу ВІЛ-інфекції загальна кількість дітей з імуносупресією є меншою, ніж у 3 роки (61,61 %; 95 % ДІ 49,05–74,96 %). Виявлена різниця між кількістю хворих з імуносупресією серед дітей 2-ї групи у віці 3 і 5 років є вірогідною.

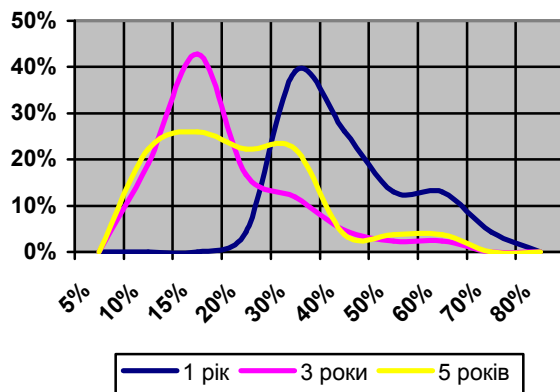


Рис. 4.4. Розподіл відносної кількості  $CD4^+$ -лімфоцитів у віці 1, 3 і 5 років у дітей 2-ї групи

Кількість хворих із тяжкою імуносупресією серед дітей 2-ї групи також є найбільшою у віці 3 років (рис. 4.5).

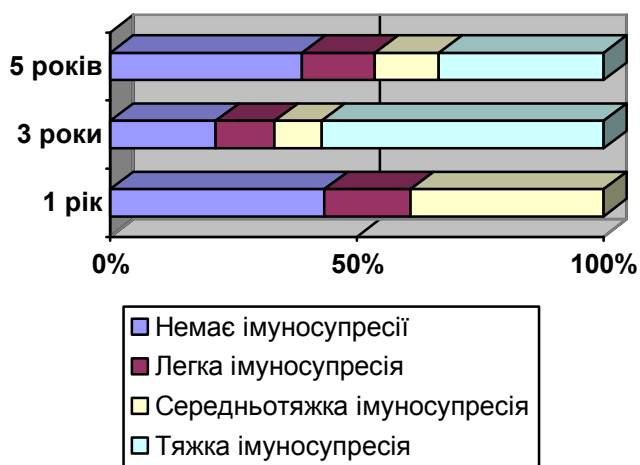


Рис. 4.5. Характеристика стану імунної системи у хворих 2-ї групи у віці 1, 3 і 5 років

Тяжка імуносупресія у віці 1 року є одним із критеріїв визначення швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатально, тому серед хворих 2-ї групи у цьому віці спостерігалася лише легка та середньотяжка імуносупресія. Кількість дітей з легкою імуносупресією у віці 1, 3 та 5 років у групі хворих із повільним і відносно повільним прогресуванням захворювання залишалася відносно стабільною та не мала статистично вірогідної різниці – 17,39, 11,90 і 14,81 %.

Різниця між середніми значеннями показників клітинної ланки імунітету у хворих 2-ї групи у віці 1, 3 та 5 років свідчить не тільки про втрату CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів внаслідок прогресування ВІЛ-інфекції, й про фізіологічні вікові зміни стану імунної системи (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Середні значення показників клітинної ланки імунітету у хворих з повільним і відносно повільним прогресуванням захворювання у віці 1, 3 та 5 років

Показник	1 рік (n=23)	3 роки (n=44)	5 років (n=54)
Абсолютна кількість лімфоцитів (10 <sup>9</sup> /л) М (95 % ДІ)	5,01 (4,39–5,63)	3,70* (3,35–4,04)	3,10** (2,74–3,46)
Абсолютна кількість CD4 <sup>+</sup> -лімфоцитів (10 <sup>3</sup> /л) М (95 % ДІ)	1699,74 (1414,65– 984,82)	883,59* (693,84– 1073,35)	630,85** (526,20– 735,50)
Відносна кількість CD4 <sup>+</sup> -лімфоцитів (%) М (95 % ДІ)	35,08 (29,85–40,30)	22,13* (17,49–26,76)	22,35 (18,79–25,91)
Абсолютна кількість CD8 <sup>+</sup> -лімфоцитів (10 <sup>3</sup> /л) М (95 % ДІ)	1904,04 (1520,97– 2287,12)	2067,69 (1713,61– 2421,78)	1456,36** (1224,07– 1688,65)
Співвідношення кількості CD4 <sup>+</sup> / CD8 <sup>+</sup> -лімфоцитів М (95 % ДІ)	0,52 (0,37–1,41)	0,52 (0,39–0,63)	0,49 (0,41–0,57)

Примітки: 1. n – кількість хворих.

2. \* – різниця між показниками у віці 1 і 3 роки вірогідна,  $p \leq 0,05$ .

3. \*\* – різниця між показниками у віці 3 і 5 роки вірогідна,  $p \leq 0,05$ .

У віці від 1 до 5 років найбільш адекватно відбиває зміни імунної системи, зумовлені прогресуванням ВІЛ-інфекції, відносна кількість  $CD4^+$ -лімфоцитів. У досліджуваній когорті спостерігалася вірогідна різниця цього показника у віці 1 і 3 років; в подальшому в деяких хворих, після 3 років спостерігався природний перебіг захворювання (не було призначено ВААРТ), середня відносна кількість  $CD4^+$ -лімфоцитів вірогідно не відрізнялася від середнього значення показника у віці 5 років (рис. 4.6).

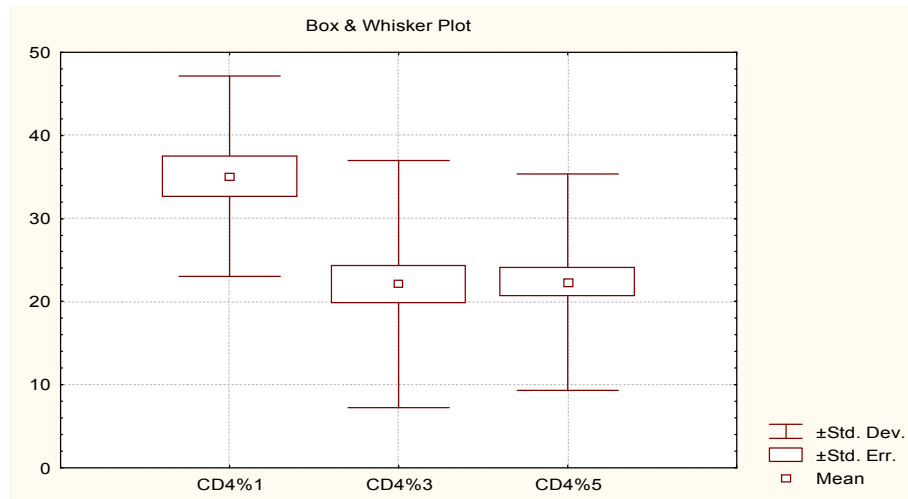


Рис. 4.6. Середні значення відносної кількості  $CD4^+$ -лімфоцитів у хворих 2-ї групи у віці 1, 3 і 5 років

Зниження середньої абсолютної кількості лімфоцитів і  $CD4^+$ -лімфоцитів у віці від 1 до 3 років у хворих із повільним і відносно повільним темпами прогресування ВІЛ-інфекції, імовірно, більше пов'язане з віковими змінами показників імунної системи, ніж із прогресуванням захворювання. Середні значення співвідношення кількості  $CD4^+/CD8^+$ -лімфоцитів у хворих 2-ї групи не мало вірогідної різниці у віці 1, 3 і 5 років і протягом усього часу спостереження було нижче 1.

#### 4.2. Визначення ризику розвитку СНІДу у наступні 12 міс у хворих на ВІЛ-інфекцію з різними темпами прогресування захворювання

Ризик розвитку СНІДу в наступні 12 міс було розраховано на основі відносної кількості  $CD4^+$ -лімфоцитів у віці до 1 року у хворих 1-ї та 2-ї груп, а також у хворих із відносно повільним темпом прогресування захворювання у віці 3 та 5 років за допомогою номограм [449]. Розподіл ризику розвитку СНІДу в наступні 12 міс був близьким до нормального (рис. 4.7, 4.8).

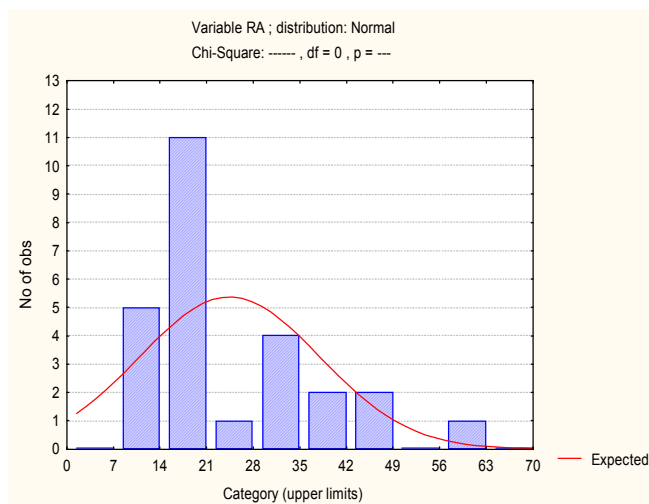


Рис. 4.7. Розподіл ризику розвитку СНІДу в наступні 12 міс у віці до 1 року серед хворих 1-ї групи

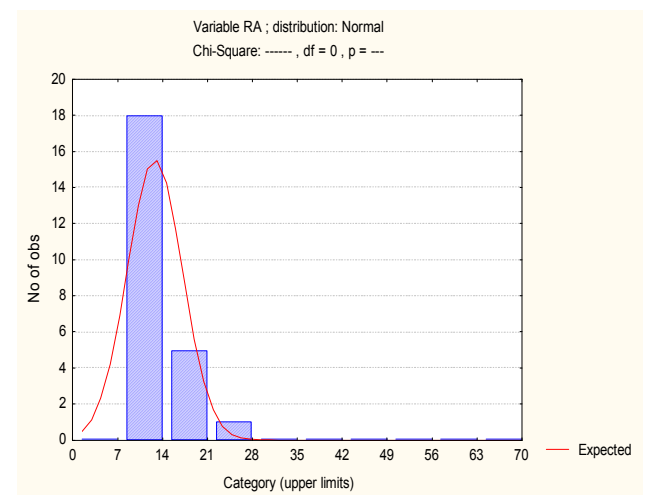


Рис. 4.8. Розподіл ризику розвитку СНІДу в наступні 12 міс у віці до 1 року серед хворих 2-ї групи

У більшості хворих 1-ї (53,75 %; 95 % ДІ 34,06–73,94 %) групи ризик розвитку СНІДу у наступні 12 міс був вище 20 %. Максимальне значення цього показника у хворих зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції становило 60 %. Серед хворих із повільним та відносно повільним темпами прогресування ВІЛ-інфекції на першому році життя лише у 4,20 % (95 % ДІ 0,68–11,84 %) дітей ризик розвитку СНІДу у наступні 12 міс перевищував 20 %, максимальне значення цього показника у хворих 2-ї групи було 24 %.

Середнє значення ризику розвитку СНІДу в наступні 12 міс у віці до 1 року вірогідно вище у хворих зі швидким прогресуванням захворювання, ніж у дітей 2-ї групи (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Середні значення ризику розвитку СНІДу у наступні 12 міс у хворих на ВІЛ-інфекцію з різними темпами прогресування захворювання у віці до 12 міс

Група	М (%)	ДІ	М <sub>min</sub> (%)	М <sub>max</sub> (%)
Перша (n=24)	24,46	19,00–29,92	10,00	60,00
Друга (n=24)	12,79	10,97–14,61	8,40	24,0

Примітка. n – кількість хворих.

Розподіл ризику розвитку СНІДу в наступні 12 міс у хворих 2-ї групи у віці 3 і 5 років мав експоненціальний характер (рис. 4.9, 4.10).

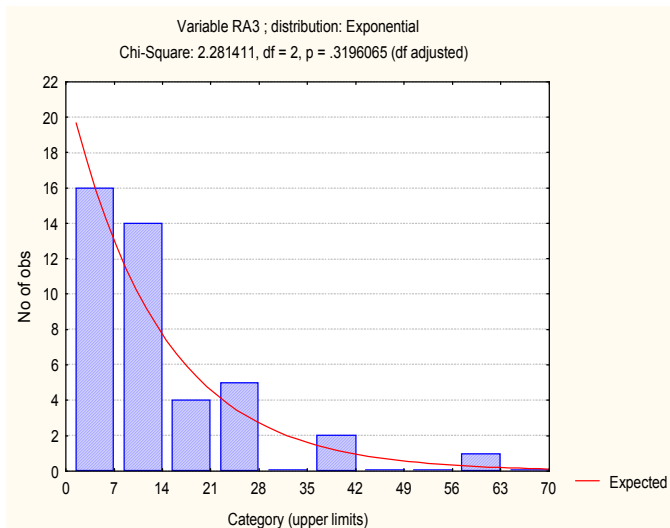


Рис. 4.9. Розподіл ризику розвитку СНІДу в наступні 12 міс у віці 3 роки серед хворих 2-ї групи

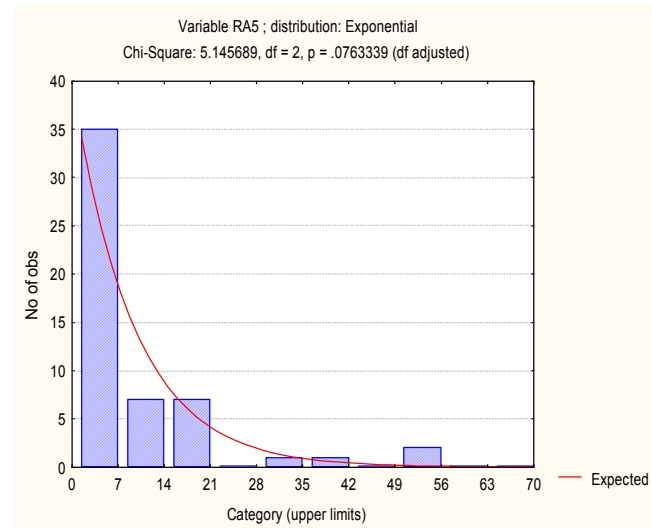


Рис. 4.10. Розподіл ризику розвитку СНІДу в наступні 12 міс у віці 5 років серед хворих 2-ї групи

Такий розподіл значення показника ризику розвитку СНІДу в наступні 12 міс відбиває закономірність, яка спостерігалася у досліджуваній когорті:

Найвищий ризик розвитку СНІДу та смерті у наступні 12 міс виявлено у ВІЛ-інфікованих дітей у віці до 1 року. У більшості хворих 2-ї групи у віці 3 років (80,94 %; 95 % ДІ 69,14–92,86 %) ризик розвитку СНІДу в наступні 12 міс був нижче 20 %; у віці 5 років нижче 20 % цей показник був у 92,45 % (95 % ДІ 83,79–97,09 %) дітей. Середнє значення ризику розвитку СНІДу в наступні 12 міс виявлялося вірогідно нижчим у хворих із повільним прогресуванням захворювання у віці 5 років, ніж у хворих 2-ї групи у віці 3 років, і становило 9,28 % (95 % ДІ 6,23–12,33 %) і 13,40 % (95 % ДІ 9,80–16,99 %) відповідно і коливалося в обох вікових групах від 3 до 60 %.

Ризик розвитку СНІДу в наступні 12 міс вище ніж 20 % був визначений нами як високий. Діти з високим ризиком розвитку СНІДу в наступні 12 міс у зв'язку з імовірністю атипового перебігу опортуністичних інфекцій та виникнення синдрому імунної реконституції при запровадженні ВААРТ, також мають високий ризик смертності та інвалідизації.

Ризик смерті від станів, пов'язаних із ВІЛ-інфекцією, у хворих із повільним і відносно повільним темпом прогресування захворювання у віці від 1 до 5 років підвищувався, але його середні значення залишалися відносно стабільними. Так, у віці 1 рік він коливався від 2,1 до 8,3 % і у середньому становив 3,25 % (95 % ДІ 2,84–4,19 %). У віці 3 роки, коли у хворих із відносно повільним темпом прогресування розвивалася тяжка імуносупресія, ризик смерті від СНІДу підвищувався і коливався від 0,8 до 38 % і у середньому становив 4,89 % (95 % ДІ 2,71–7,07 %). У віці 5 років у хворих 2-ї групи ризик смерті від СНІДу коливався від 0,4 до 31 %. Його середнє значення становило 3,15 % (95 % ДІ 1,60–4,71 %).

4.3. Дослідження стану гуморальної ланки імунітету у дітей з ВІЛ-інфекцією з різними варіантами її перебігу

Раннє порушення гуморальної ланки імунітету є важливою ознакою природного перебігу ВІЛ-інфекції у дітей. Тяжкі та/або рецидивні бактеріальні інфекції – це клінічна ознака, яка найчастіше спостерігається у дітей раннього віку, інфікованих ВІЛ перинатально. За літературними даними, це, імовірно, пояснюється тим, що порушення гуморальної ланки імунітету виникає у дітей, хворих на ВІЛ-інфекцію, ще до зустрічі з найбільш важливими бактеріальними збудниками, тимчасом як у дорослих може зберігатися клітинна пам'ять проти багатьох інфекційних агентів, зустріч з якими сталася до інфікування ВІЛ.

Зміни клітинної ланки імунітету, виявлені у хворих 1-ї і 2-ї груп, не можуть повною мірою пояснити вплив порушення стану імунної системи на швидкість прогресування ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатально. На цій підставі ґрунтується гіпотеза, висунута нами, що у дітей зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції на першому році життя наявні більш виражені зміни гуморальної ланки імунітету, ніж у хворих із повільним і відносно повільним прогресуванням захворювання на першому році життя. Ця гіпотеза була перевірена шляхом визначення вмісту імуноглобулінів А, М, G та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу у хворих 1-ї, 2-ї та контрольної груп у віці 7–12 міс. Подальший вплив ВІЛ-інфекції на стан гуморальної ланки імунітету вивчався під час визначення вмісту імуноглобулінів А, М, G та ЦІК у сироватці крові хворих 2-ї та контрольної груп у віці 30–38 міс. Дослідження проводилися в лабораторії Одеського обласного центру профілактики і боротьби зі СНІДом. Для виключення впливу гострих захворювань на рівень показників стану гуморальної ланки імунітету, що вивчались, оцінювали результати досліджень, проведених за умови їх відсутності.

Отримані нами дані свідчать, що у переважної більшості хворих обох груп у віці від 7 до 12 міс спостерігалася підвищення рівнів імуноглобулінів усіх класів у сироватці крові. У 5,56 % (95 % ДІ 1,13–16,97 %) хворих зі швидким прогресуванням захворювання спостерігалася гіпогамаглобулінемія

(рівень IgG у сироватці крові був нижче 200 мг%). Зниження рівня IgG супроводжувалося підвищенням вмісту IgM і IgA у сироватці крові. Серед хворих 2-ї групи і дітей КГ гіпогамаглобулінемії не спостерігалось. У хворих обох груп виявлено помірної сили прямий корелятивний зв'язок між рівнем IgG та вмістом загального білка у сироватці крові. У групі хворих зі швидким прогресуванням захворювання коефіцієнт кореляції Пірсона ( $r$ ) становив 0,56, ( $p \leq 0,005$ ), у 2-й групі – 0,48 ( $p \leq 0,005$ ). Підвищення вмісту IgM спостерігалось у 88,89 % (95 % ДІ 67,33–96,95 %) хворих 1-ї групи, що було вірогідно частіше, ніж у хворих 2-ї групи (60,00 %, 95 % ДІ 38,53–81,47 %). У 83,33 % (95 % ДІ 65,65–93,98 %) хворих зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції відзначено підвищення вмісту IgA у сироватці крові, що було вірогідно частіше, ніж у хворих із повільним і відносно повільним темпом прогресування захворювання (20 %, 95 % ДІ 2,47–37,53 %). У 2-й групі хворих цей показник не відрізнявся від показника у КГ. Ця ж закономірність відмічалася при аналізі середніх значень вмісту імуноглобулінів у сироватці крові у віці 7–12 міс у хворих на ВІЛ-інфекцію та дітей КГ (табл. 4.6).

Як свідчать отримані нами дані, середнє значення вмісту імуноглобулінів усіх класів вірогідно вище у хворих з швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції, ніж у хворих 2-ї групи та дітей КГ. Вірогідну різницю між хворими з повільним і відносно повільним темпом прогресування захворювання та дітьми КГ на першому році життя виявлено лише у середньому значенні вмісту IgM. Аналогічну закономірність ми спостерігали при аналізі середніх значень ЦІК на першому році життя у хворих 1-ї, 2-ї і контрольної груп. У хворих з швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції середнє значення рівня ЦІК у сироватці крові у віці 7–12 міс становило 130,75 МО (95 % ДІ 107,06–154,44 МО) і було вірогідно вищим, ніж у хворих 2-ї групи (95,63 МО; 95 % ДІ 78,19–113,07 МО) та дітей КГ (58,23; 95 % ДІ 43,69–72,77 МО). Різниця між середнім значенням рівня ЦІК є вірогідною і між хворими 2-ї групи та дітьми КГ.



Таблиця 4.6

Середні значення вмісту імуноглобулінів у віці 7 – 12 міс у хворих на ВІЛ-інфекцію з різними темпами прогресування захворювання та дітей контрольної групи

Група	IgG мг% (95 % ДІ)	IgM мг% (95 % ДІ)	IgA мг% (95 % ДІ)
Перша (n=18)	1856,22 (1294,88–2417,56)	167,82 (152,50–183,14)	138,56 (92,95–184,17)
Друга (n=20)	626,64 (430,16–8232)	106,17 (79,89–132,85)	28,12 (16,98–39,26)
Контрольна (n=24)	540,86 (374,74–706,98)	76,98 (53,21–100,75)	27,85 (9,56–46,14)
p	$p^{1-2}$ , $p^{1-КГ}$	$p^{1-2}$ , $p^{1-КГ}$ , $p^{2-КГ}$	$p^{1-2}$ , $p^{1-КГ}$

Примітки: 1. n – кількість хворих.

2.  $p^{1-2}$  – різниця між показниками у хворих 1-ї і 2-ї груп вірогідна,  $p \leq 0,05$ .

3.  $p^{1-КГ}$  – різниця між показниками у хворих 1-ї групи та у дітей КГ вірогідна,  $p \leq 0,05$

4.  $p^{2-КГ}$  – різниця між показниками у хворих 2-ї групи та у дітей КГ вірогідна,  $p \leq 0,05$

Серед хворих із повільним і відносно повільним темпом прогресування захворювання у віці 30–38 міс не було виявлено гіпогамаглобулінемії. У переважної більшості хворих дітей, як і на першому році життя, спостерігалось підвищення рівня імуноглобулінів усіх класів у сироватці крові. Середні значення рівнів IgG, IgM і IgA наведені на рис. 4.11, 4.12, 4.13.

Отримані нами дані свідчать, що 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 темпами

прогресування ВІЛ-інфекції та неінфікованих дітей, причому найбільша різниця виявлена для показника рівня IgA.



Рис. 4.11. Середні значення рівня імуноглобуліну G у віці 30–38 міс у хворих 2-ї групи та дітей КГ

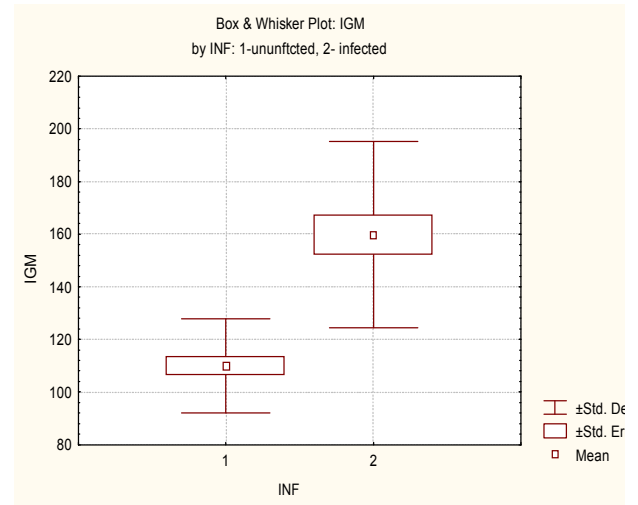


Рис. 4.12. Середні значення рівня імуноглобуліну M у віці 30–38 міс у хворих 2-ї групи та дітей КГ

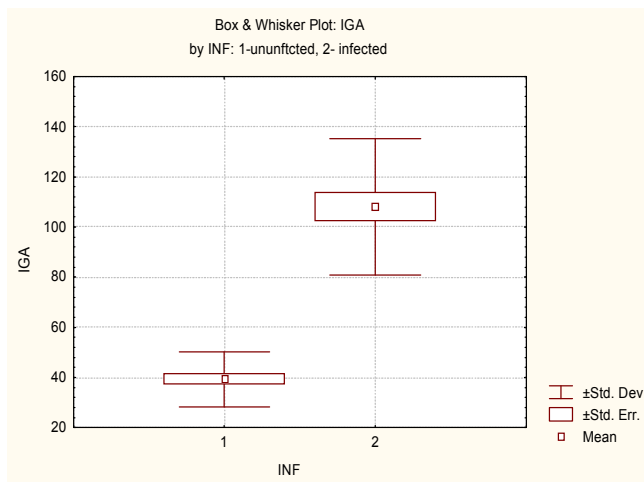


Рис. 4.13. Середні значення рівня імуноглобуліну A у віці 30–38 міс у хворих 2-ї групи та дітей КГ

На відміну від групи з повільним і відносно повільним темпом прогресування ВІЛ-інфекції у віці до 1 року, коли в усіх дітей даної групи не відмічалось проявів розвинутих стадій захворювання, у віці 30–38 міс ця

група є неоднорідною – у досліджуваній когорті у більшості хворих цієї вікової групи ВІЛ-інфекція прогресувала у розвинуті стадії.

Отже, отримані нами дані свідчать, що у більшості дітей, інфікованих ВІЛ перинатально, прогресування захворювання у розвинуті стадії супроводжується змінами не тільки клітинної, але й гуморальної ланки імунітету. У більшості хворих із розвинутими стадіями захворювання спостерігається підвищення рівнів імуноглобулінів G, M, A, що переважно пов'язано з прогресуванням захворювання. Гіпо- й агамаглобулінемія у досліджуваній когорті діагностувалася лише у хворих з швидким темпом прогресування захворювання.

#### 4.4. Оцінка вірусного навантаження при природному перебігу у дітей з ВІЛ-інфекцією з різними темпами прогресування захворювання

Кількість копій вірусу у 1 мл плазми крові (вірусне навантаження) у дітей, інфікованих ВІЛ перинатально, є стійко високою протягом перших років життя [210]. Це, імовірно, пояснюється незридністю імунної системи та відносно високою кількістю клітин-мішеней ( $CD4^+$ -лімфоцитів). Можливість використовувати рівень вірусного навантаження як незалежного прогностичного фактора у дітей, інфікованих ВІЛ перинатально, є предметом дискусії. Встановлено, що між ризиком прогресування та вірусним навантаженням існує пряма залежність – чим нижче рівень вірусного навантаження, тим нижче ризик прогресування ВІЛ-інфекції. Однак граничні значення рівня вірусного навантаження у дітей, при перевищенні яких посилюється ризик прогресування захворювання, досі не визначені.

Вірусне навантаження на першому році життя у віці від 7 до 12 міс було визначено у 27 хворих у досліджуваній когорті за допомогою приладу “Real time HIV-1” з чутливістю від 40 до 150 копій у 1 мл плазми крові

залежно від об'єму плазми. Співвідношення хлопчиків і дівчаток, яким було проведено дослідження вірусного навантаження, становило 21:6. У 16 хворих під час дослідження не виявлено ознак швидкого прогресування ВІЛ-інфекції, у 11 хворих прогресування захворювання оцінене як швидке.

Середній рівень вірусного навантаження серед досліджуваних хворих сягав 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. У 13 хворих (48,15 %; 95 % ДІ 29,16–66,85 %) вірусне навантаження перевищувало 100 000 копій у 1 мл плазми крові, а у 3 дітей (11,11 %; 95 % ДІ 3,79–27,92 %) – понад 1000 000 копій у 1 мл плазми крові. Вірусне навантаження більше ніж 100 000 копій у 1 мл плазми крові було визначене як високе. Середнє значення вірусного навантаження у хлопчиків вірогідно не відрізнялося від показника у дівчаток і становило 587 262 (95 % ДІ 49 740–1224265) і 137 405 (95 % ДІ 14349–418306) копій у 1 мл плазми крові (рис. 4.14).

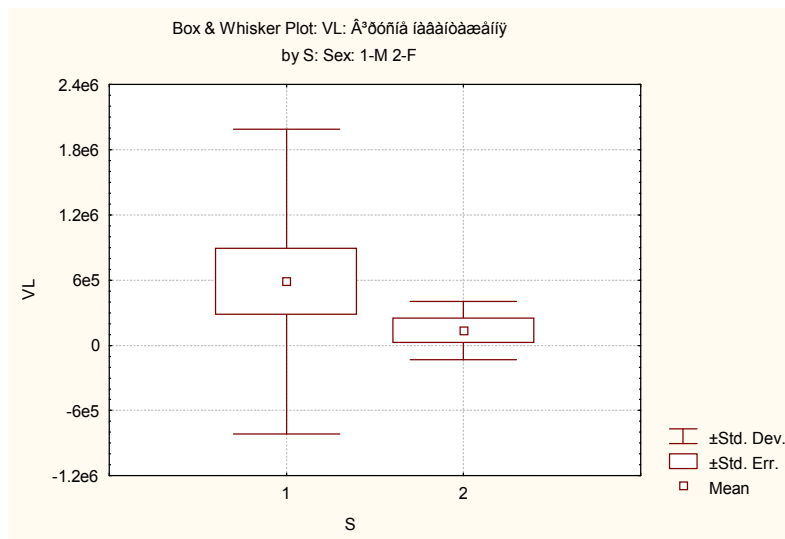


Рис. 4.14. Середні значення логарифму вірусного навантаження дітей з ВІЛ-інфекцією раннього віку в залежності від статі: 1 – хлопчики; 2 – дівчатка.

Однак усі хворі з вірусним навантаженням більше 1000 000 копій у 1 мл плазми крові – хлопчики. Взагалі 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 прогресування ВІЛ-інфекції становило 990 393 (95 % ДІ 269436–2250224) копій у 1 мл плазми крові, що вірогідно вище, ніж у хворих із повільним та відносно повільним темпами прогресування захворювання (141 413; 95 % ДІ 34 453–248 373 копій у 1 мл плазми крові). Максимальне вірусне навантаження у хворих 1-ї групи досягало 6 413 660 копій у 1 мл плазми крові (рис. 4.15).

Високе вірусне навантаження у дітей зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції спостерігалось вірогідно частіше, ніж у хворих 2-ї групи (ВШ 5,87; 95 % ДІ 1,08–32,00).

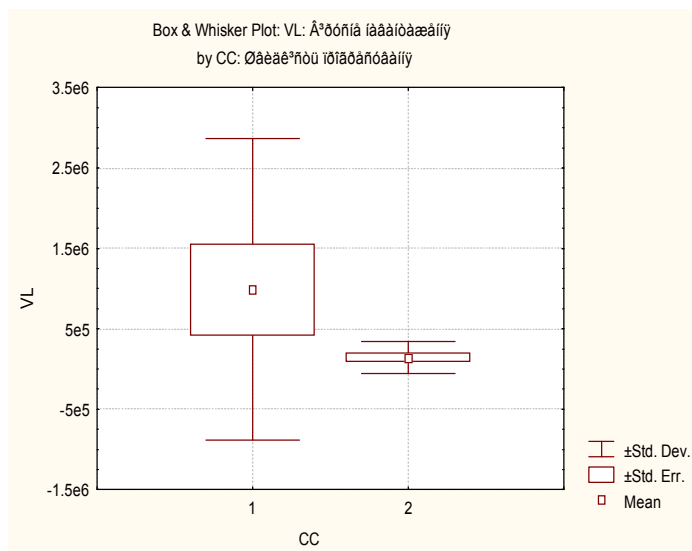


Рис. 4.15. Середні значення вірусного навантаження у дітей раннього віку з ВІЛ-інфекцією залежності від темпу прогресування захворювання: 1 – хворі з швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції; 2 – хворі з повільним та відносно повільним темпом прогресування ВІЛ-інфекції.

Вірусне навантаження вище 1000 000 копій у 1 мл плазми крові відзначалося у хворих зі швидким прогресуванням захворювання, у двох випадках поєднувалося з тяжкою імуносупресією, у одному – з середньо тяжкою. Основним клінічним проявом ВІЛ-інфекції у цих хворих був синдром виснаження, який поєднувався з ВІЛ-енцефалопатією.

Отже, кількість досліджень вірусного навантаження у досліджуваних когорті є недостатньою для того, щоб зробити остаточні висновки щодо впливу цього показника на швидкість прогресування захворювання у дітей раннього віку, інфікованих ВІЛ перинатальним шляхом. Одночасне визначення кількості  $CD4^+$ -лімфоцитів і вірусного навантаження у дітей сприяє найбільш точній оцінці ризику прогресування ВІЛ-інфекції та смерті у дітей, інфікованих ВІЛ перинатально.

Активна реплікація ВІЛ на першому році життя, яка перебігає на фоні фізіологічної незрілості імунної системи дитини, призводить до значних змін як у клітинній, так і гуморальній ланках імунітету. Відсутність імуносупресії на першому році життя не впливає на вірогідність виявлення швидкого прогресування ВІЛ-інфекції і не може повною мірою служити прогностичним критерієм розвитку СНІД-індикаторних станів.

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

## РОЗДІЛ 5

### АНАЛІЗ ФАКТОРІВ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА ПРОГРЕСУВАННЯ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ, ІНФІКОВАНИХ ПЕРИНАТАЛЬНО

#### 5.1. Вивчення факторів, які впливають на швидке прогресування ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатально

Першим етапом факторного аналізу було евристичне визначення ознак, які впливають на швидкість прогресування ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатально. Цей етап проводився у межах обсерваційного дослідження перебігу захворювання, який включав вивчення медичної документації з аналізом клініко-анамнестичних даних. Серед ознак, які вивчалися, були 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 ін'єкційного вживання наркотиків та 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.

Другий етап факторного дослідження включав монофакторний аналіз ознак, відібраних у ході обсерваційного дослідження з метою виявлення статистично вірогідної різниці бінарних ознак у 1-й та 2-й групах. Монофакторний аналіз проводився методом побудови таблиць спряженості з розрахунком ВШ та його 95 % ДІ. Для оцінки асоціації швидкості прогресування ВІЛ-інфекції та якісних ознак, що вивчалися у монофакторному аналізі, розраховувався коефіцієнт Кендала ( $\tau$ ).

Монофакторний аналіз виявив, що швидкий темп прогресування захворювання асоціюється зі стадією ВІЛ-інфекції у матері під час вагітності – знайдено статистично вірогідний помірної сили прямий зв'язок  $\tau$  0,35 ( $p < 0,0001$ ) між симптоматичною стадією ВІЛ-інфекції у матері під час вагітності та швидким прогресуванням захворювання у дитини. У дітей, матері яких хворіли під час вагітності на туберкульоз або тяжкі бактеріальні інфекції, вірогідно частіше спостерігався швидкий темп прогресування ВІЛ-інфекції (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Залежність ризику швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатально, від стадії ВІЛ-захворювання матері та наявності у неї інших інфекційних захворювань

Ознака	Група 1, n=63 (%)	Група 2, n=144 (%)	ВШ	ДІ
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
Гепатит С	16 (25,81)	17 (11,81)	2,54	1,19–5,44
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

Це імовірно пояснюється високим вірусним навантаженням у жінок із вираженими клінічними симптомами ВІЛ-інфекції під час вагітності, яке може сприяти ранньому антенатальному інфікуванню дитини та швидкому прогресуванню захворювання. У цілому ЗПСШ у матері під час вагітності



демонструють помірної сили пряму асоціацію зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції ( $\tau$  0,33;  $p < 0,0001$ ), однак зв'язок сифілісу з темпом прогресування захворювання є слабким ( $\tau$  0,17;  $p < 0,0001$ ), а інших захворювань, що реєструвалися у матерів під час вагітності (гонорея, трихомоніаз та ін.), – не є статистично вірогідним. Наявність у матері вірусних гепатитів В і С пов'язана з ризиком швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у дитини, інфікування матері HCV (Hepatitis C virus – вірус гепатиту С) демонструє більшу асоціацію з швидким прогресуванням захворювання ( $\tau$  0,21;  $p < 0,0001$ ), ніж інфікування HBV (Hepatitis B virus – вірус гепатиту В) ( $\tau$  0,14;  $p < 0,0001$ ). Найбільш потужний зв'язок зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції у дітей виявлено при одночасному інфікуванні матері обома типами гепатотропних вірусів. Асоціація між інфікуванням матері вірусом простого герпесу I та II типів, виявлена у ході дослідження, є слабкою ( $\tau$  0,19;  $p < 0,0001$ ).

При оцінці впливу перебігу вагітності та пологів на темп прогресування ВІЛ-інфекції у дітей аналізували зв'язок хронічної фетоплацентарної недостатності, анемії під час вагітності, загрози переривання вагітності, а також методів профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини з перебігом захворювання (табл. 5.2). Наявність у вагітних хронічної фетоплацентарної недостатності й анемії було розглянуто в контексті змін у бар'єрній функції плаценти з підвищеним ризиком антенатального інфікування та впливу хронічної внутрішньоутробної гіпоксії як наслідку дії цих факторів на перебіг ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатально.

Було виявлено помірної сили асоціацію ( $\tau$  0,44;  $p < 0,0001$ ) між швидким перебігом ВІЛ-інфекції та хронічною фетоплацентарною недостатністю. Зв'язок анемії у матері під час вагітності зі швидким перебігом захворювання є слабким ( $\tau$  0,15;  $p = 0,002$ ), а загроза переривання вагітності не асоціюється з перебігом ВІЛ-інфекції у дітей ( $\tau$  0,02;  $p = 0,66$ ).

Залежність ризику прогресування ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатально, від перебігу вагітності та використання профілактики трансмісії ВІЛ від матері до дитини

Ознака	Група 1, n=63 (%)	Група 2, n=144 (%)	ВШ	ДІ
Хронічна фето-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

Як свідчать отримані нами дані, використані методи медикаментозної профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, а також шлях розродження не мали суттєвого впливу на перебіг ВІЛ-інфекції у дітей. Слід зазначити, що більшість жінок, діти яких були включені до досліджуваної когорти, не отримали повного курсу профілактики перинатальної трансмісії ВІЛ. Серед ВІЛ-інфікованих дітей у нашому дослідженні не було хворих, які отримували з метою профілактики сироп ZDV, що могло знизити вірусне навантаження та вплинути на природний перебіг ВІЛ-інфекції. Відсутність впливу профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини може пояснюватися тим, що неефективність профілактичних засобів і швидке прогресування

захворювання може бути зумовлене загальними причинами – раннім антенатальним інфікуванням, поганою прихильністю матері до профілактичного лікування тощо. Вивчення впливу соціальних факторів і шкідливих звичок на перебіг ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатально, продемонструвало, що низький соціально-економічний рівень сімей ( $\tau$  0,37;  $p < 0,0001$ ), паління ( $\tau$  0,43;  $p < 0,0001$ ) і вживання наркотиків ( $\tau$  0,32;  $p < 0,0001$ ) під час вагітності мають доведену позитивну асоціацію з швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції у дітей (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Залежність ризику швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатально, від соціально-економічного рівня сім'ї та наявності у матері шкідливих звичок

Ознака	Група 1, n=63 (%)	Група 2, n=144 (%)	ВШ	ДІ
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

Суттєвий вплив соціальних факторів та шкідливих звичок на природний перебіг ВІЛ-інфекції у дітей імовірно пояснюються тим, що їх дія триває після народження дитини, наслідками чого є тяжкі дефекти вигодовування та догляду за дитиною.

У ході дисертаційного дослідження була проведена оцінка зв'язку прогресування ВІЛ-інфекції з статтю дитини, гестаційним віком, відповідністю маси тіла гестаційному віку та патологічними станами періоду новонародженості (табл. 5.4).

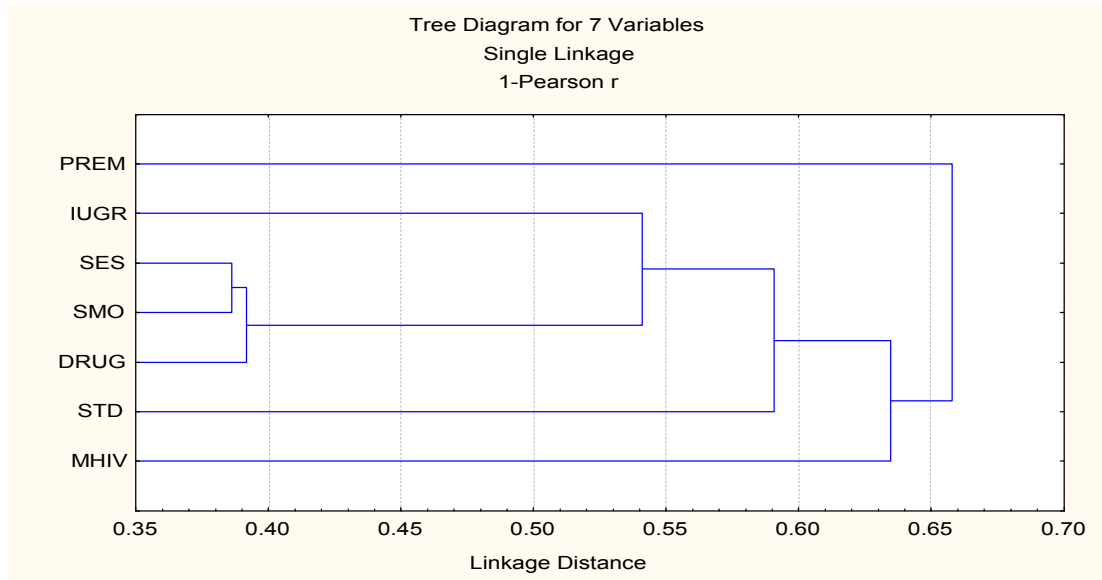
Залежність ризику швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатально, від статі, гестаційного віку, ЗВУР і патологічних станів періоду новонародженості

Ознака	Група 1, n=63 (%)	Група 2, n=144 (%)	ВШ	ДІ
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

Як свідчать отримані нами дані, діти зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції вірогідно частіше мали при народженні ЗВУР. Аналіз асоціації за методом Кендалла виявив вірогідний помірної сили прямий зв'язок  $\tau$  0,48 ( $p < 0,0001$ ) між ЗВУР і швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції та слабкий зв'язок між природним перебігом захворювання та недоношеністю  $\tau$  0,18 ( $p < 0,0001$ ) Зв'язок статі та захворювань періоду новонародженості не є статистично вірогідним.

Таким чином, монофакторний аналіз виявив, що швидке прогресування ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатально, вірогідно асоціюється зі ЗВУР, недоношеністю, симптоматичною стадією ВІЛ інфекції, наявністю ЗПСШ та коінфікуванням гепатотропними вірусами під час вагітності, вживанням вагітною ін'єкційних наркотиків і палінням, хронічною плацентарною недостатністю та низьким соціально-економічним статусом родини. Фактори, які були оцінені як статистично вірогідні, у подальшому проаналізовані за допомогою кластерного, регресійного та багатофакторного аналізу.

На третьому етапі факторного дослідження було проведено кластерний аналіз, в якому як відстань між ознаками використано коефіцієнт кореляції Пірсона ( $r$ ) (рис. 5.1).



PREM – недоношеність;  
 IUGR – ЗВУР;  
 SES – низький соціально-економічний статус;  
 SMO – паління;  
 DRUG – вживання ін'єкційних наркотиків;  
 STD – захворювання, що передаються статевим шляхом;  
 MHIV – просунута стадія ВІЛ-інфекції у матері.

Рис. 5.1. Результати кластерного аналізу факторів, пов'язаних зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції у дітей

У результаті статистичного групування ознак у кластери було визначено груповані фактори. До біологічного фактора було зараховано ЗВУР і недоношеність. Соціальний фактор об'єднує низький соціально-економічний рівень родини, паління та вживання ін'єкційних наркотиків під час вагітності. Наявність розвинутої стадії ВІЛ-інфекції, ЗПСШ та інших інфекційних захворювань, що передаються з кров'ю матері під час вагітності, було об'єднано у материнський фактор.

Статистична вірогідність виявлених зв'язків була перевірена за допомогою нелінійного регресійного аналізу (логістична регресія).

Логістичний регресійний аналіз дозволяє отримати натуральні логарифми ВШ для ознак, що вивчалися. Графічне відображення результатів регресійного аналізу (рис. 5.2) свідчить про нормальний розподіл результатів та дієвість обраної статистичної моделі.

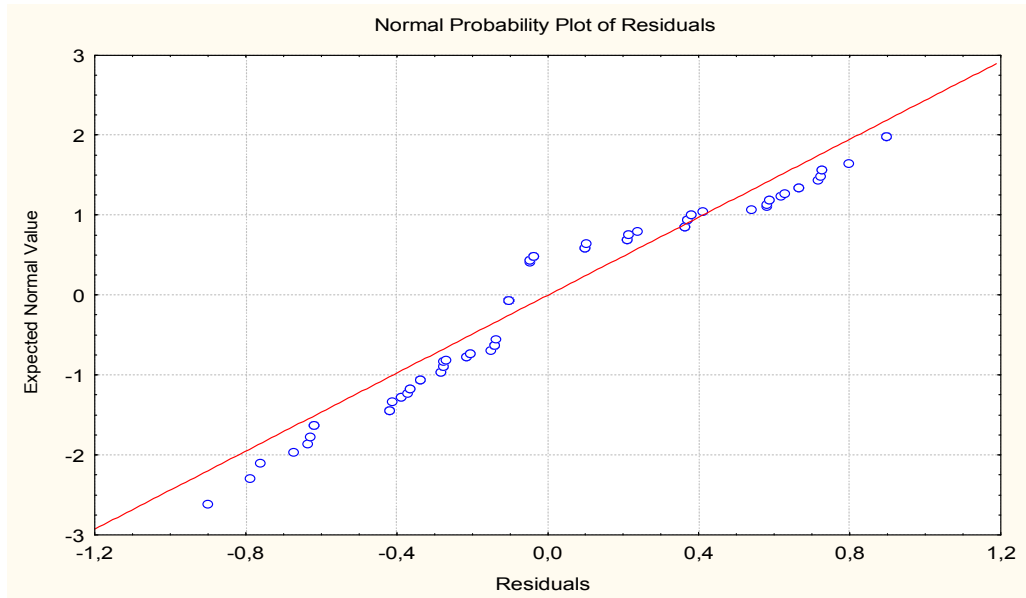
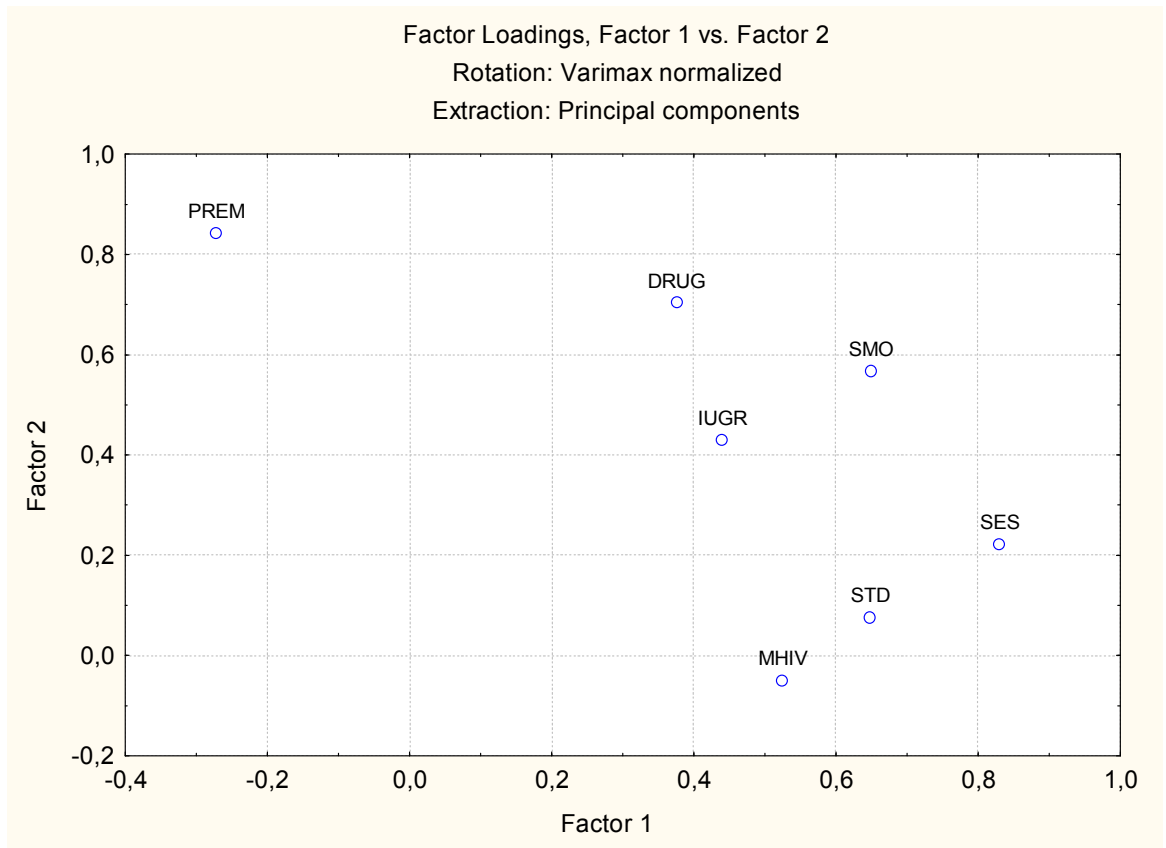


Рис. 5.2. Результати регресійного аналізу статистичної моделі вивчення факторів, що впливають на швидкість прогресування ВІЛ-інфекції у дітей

Наступний етап факторного дослідження включав багатofакторний аналіз за методом головних компонент без ротації (Unrotated) і з наступною ротацією (Varimax normalized, Biquatrimax normalized). Результати аналізу за використаними методиками були порівнянними, однак найбільш демонстративними та зручними для інтерпретації виявився результат аналізу за методом Varimax normalized (рис. 5.3).

Факторні навантаження були оцінені як значущі, якщо показник їх модуля перевищував 0,5. Найбільш адекватною, з точки зору інформативності та змістовної інтерпретації, є двохфакторна модель (табл. 5.5). Перший фактор об'єднав тісно пов'язані між собою соціальні та материнські причини. До другого фактора були зараховані ознаки, об'єднані у біологічний фактор.



PREM – недоношеність;

IUGR – ЗВУР;

SES – низький соціально-економічний статус;

SMO – паління;

DRUG – вживання ін'єкційних наркотиків;

STD – захворювання, що передаються статевим шляхом;

MHIV – просунута стадія ВІЛ-інфекції у матері.

Рис. 5.3. Факторні навантаження ознак, що впливають на швидкість прогресування ВІЛ-інфекції у дітей

Як свідчать отримані нами дані, у першому факторі найбільшу вагу має узагальнена ознака «низький соціально-економічний статус родини» (0,81) та об'єднані з ним у соціальний фактор вживання ін'єкційних наркотиків (0,77) і паління під час вагітності (0,69). Крім того, статистичне значення має факторне навантаження ознак, які були зараховані до материнського фактора, – наявність під час вагітності у матері розвинутої стадії ВІЛ-інфекції (0,52), ЗПСШ та інфекційні захворювання, що передаються з кров'ю (0,62). Велику значущість як соціального фактора у цілому, так і низького соціально-

економічного рівня родини можна пояснити комплексним негативним впливом цього фактора на перебіг вагітності, та післянатальний період, що пов'язано з дефектами догляду за дитиною та поганим харчуванням.

Таблиця 5.5

Результати факторного 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 та інфекційних захворювань, що передаються з кров'ю	0,63	-0,35

Другий фактор об'єднує ознаки, що належать до біологічного плодового фактора – недоношеність (0,60) і ЗВУР (0,77). Високе навантаження фактора, що було визначене для ЗВУР, свідчить про значущість цієї ознаки для оцінки ризику швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатально.

Таким чином, факторний аналіз, проведений за методом головних компонент, дозволив згрупувати ознаки, які впливають на швидкість



прогресування ВІЛ-інфекції у дітей, а також визначити статистичну значущість як групи у цілому, так і ознак, що увійшли до її складу.

5.2. Результати аналізу факторів, що мають вплив на ранній розвиток синдрому виснаження у дітей, інфікованих перинатальним шляхом

Білково-енергетична та вітамінна недостатність, які супроводжують затримку фізичного розвитку у дітей з ВІЛ-інфекцією, мають негативний вплив на стан імунної системи, прискорюють прогресування захворювання та замикають патологічне коло впливу захворювання на фізичний розвиток та навпаки. Затримка фізичного розвитку є важливим клінічним проявом ВІЛ-інфекції у дітей усіх вікових груп, але найбільш суттєве значення та наслідки вона має на першому році життя. Розвиток синдрому виснаження у ВІЛ-інфікованих дітей в досліджуваній когорті на першому році життя було оцінено як ранній. У досліджуваній когорті було виявлено групу дітей ( $n=32$ ), в яких на першому році життя діагностований синдром виснаження.

Аналіз факторів, які мають вплив на ранній розвиток синдрому виснаження у ВІЛ-інфікованих дітей, проводився за статистичними методами, що були використані для аналізу факторів, від яких залежить швидкість прогресування ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих шляхом перинатальної трансмісії. У ході обсерваційного дослідження перебігу ВІЛ-інфекції у дітей та евристичного аналізу анамнестичних даних були визначені ознаки, які, ймовірно, впливають на фізичний розвиток дітей з ВІЛ-інфекцією. До них зараховано недоношеність, ЗВУР, низький соціально-економічний статус родини, наявність розвинутої стадії ВІЛ-інфекції у матері, вживання ін'єкційних наркотиків і паління під час вагітності, часті інфекційні захворювання, гастроентероколіти та тяжка імуносупресія на першому році життя.

На другому етапі проводилася побудова таблиць спряженості з розрахунком ВШ та його 95 % ДІ (монофакторний аналіз) і коефіцієнта асоціації Кендала ( $\tau$ ). Обрані фактори евристично розділили на групи: соціально-економічні, плодові та пов'язані з перебігом ВІЛ-інфекції у дитини. Гіпотеза евристичного групування факторів була перевірена з допомогою кластерного та багатофакторного аналізу. Під час монофакторного аналізу асоціації раннього розвитку синдрому виснаження з соціальними факторами та шкідливими звичками матері (табл. 5.6) виявлено, що зв'язок низького соціально-економічного статусу родини з тяжкою затримкою фізичного розвитку має помірну силу ( $\tau$  0,29;  $p < 0,0001$ ). Статистично вірогідним є також зв'язок паління під час вагітності з раннім розвитком синдрому виснаження ( $\tau$  0,29;  $p < 0,0001$ ).

Таблиця 5.6

Залежність раннього розвитку синдрому виснаження у дітей з ВІЛ-інфекцією від соціальних факторів, стадії ВІЛ-інфекції та шкідливих звичок у матері під час вагітності

Ознака	Синдром виснаження так/ні (n=32)	Діти без синдрому виснаження так/ні (n=32)	ВШ (95% ДІ)
Розвинута стадія ВІЛ у матері під час вагітності	13/19	20/155	5,30 (2,28–12,35)
Низький соціально-економічний статус родини	24/8	61/114	2,46 (2,38–13,23)
Вживання матер'ю ін'єкційних наркотиків	16/16	43/132	3,07 (1,42–6,65)
Паління матері під час вагітності	24/8	70/105	4,5 (1,91–10,59)

Асоціація вживання наркотиків матір'ю ( $\tau$  0,17;  $p=0,001$ ) та наявність розвинутої стадії ВІЛ-інфекції у матері під час вагітності ( $\tau$  0,20;  $p=0,005$ ) з раннім розвитком синдрому виснаження є слабкою, але статистично вірогідною. У цілому, усі фактори, зараховані до групи соціальних, впливають на ранній розвиток синдрому виснаження у дітей з ВІЛ-інфекцією.

Вплив соціально-економічного статусу родини та вживання матір'ю ін'єкційних наркотиків на фізичний розвиток дітей з ВІЛ-інфекцією, ймовірно, пов'язаний не тільки зі швидким прогресуванням захворювання, але й з дефектами догляду і харчування дитини. Наявність розвинутої стадії ВІЛ-інфекції у матері також має суттєвий негативний вплив на догляд та харчування дітей раннього віку, що прискорює прогресування ВІЛ-інфекції, сприяє ранньому розвитку синдрому виснаження. Аналіз зв'язку порушення гестаційної зрілості та фізичного розвитку при народженні з раннім розвитком синдрому виснаження виявив слабку асоціацію з недоношеністю ( $\tau$  0,11;  $p=0,003$ ) та помірної сили асоціацію зі ЗВУР ( $\tau$  0,30;  $p=0,005$ ). Протягом обсерваційного дослідження вивчався зв'язок перебігу ВІЛ-інфекції (наявність частих інфекційних захворювань та імуносупресії на першому році життя) і станів, що порушують кишкове всмоктування (гострі гастроентероколіти, хронічні діареї), з раннім розвитком синдрому виснаження (табл. 5.7).

Серед характеристик перебігу ВІЛ-інфекції найбільш суттєвий вплив на ранній розвиток синдрому виснаження мають часті інфекційні захворювання на першому році життя. Зв'язок тяжкого порушення фізичного розвитку у таких дітей з наявністю тяжкої імуносупресії не є статистично вірогідним, тому ця ознака була виключена з багатофакторного аналізу.

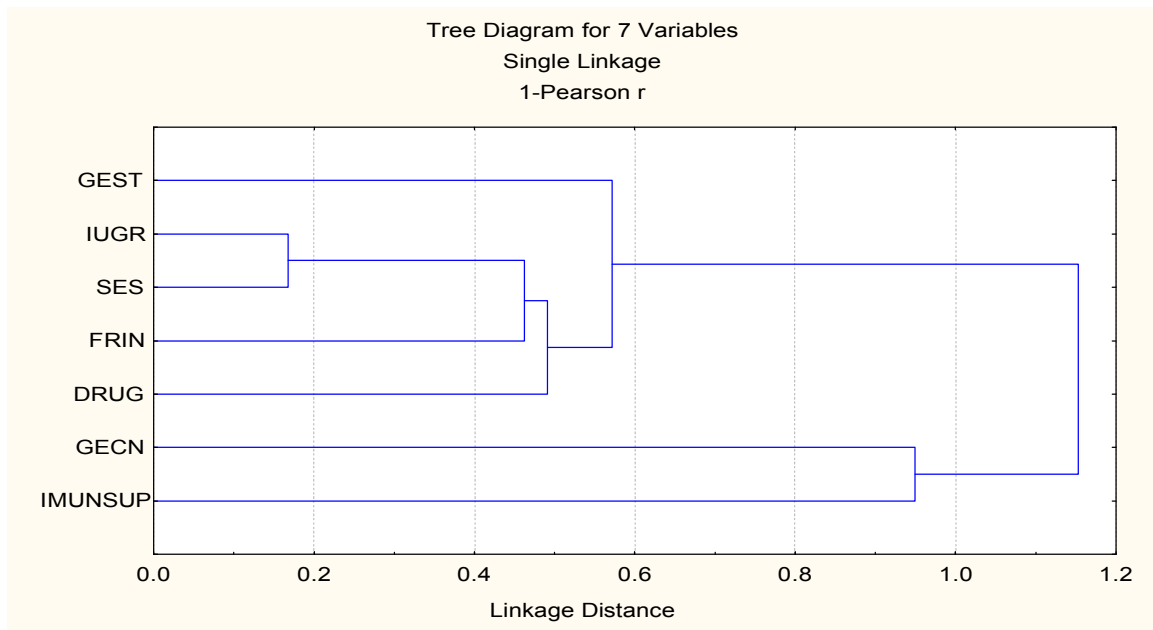
Кластерний аналіз ознак, що впливають на ранній розвиток синдрому виснаження, проводився з використанням коефіцієнта кореляції Пірсона ( $r$ ) як відстані між ознаками (рис. 5.4).

Таблиця 5.7

Залежність раннього розвитку синдрому виснаження у дітей з ВІЛ-інфекцією від порушення гестаційної зрілості та фізичного розвитку при народженні, клінічного перебігу захворювання і наявності імуносупресії

Ознака	Синдром виснаження так/ні (n=32)	Діти без синдрому виснаження так/ні (n=175)	ВШ (95 % ДІ)
Недоношеність	7/25	18/157	2,72 (1,03–7,17)
ЗВУР	22/10	53/122	5,06 (2,24–11,43)
Часті інфекційні захворювання	30/2	74/101	20,47 (4,74–88,37)
Гастроентероколіти на першому році життя	23/9	73/102	3,57 (1,56–8,17)
Наявність тяжкої імуносупресії	7/25	6/24	1,12 (0,33–3,82)

Проведений кластерний аналіз підтвердив вірність евристичного групування ознак, що впливають на ранній розвиток синдрому виснаження. Було виділено дві групи ознак. До першої включено материнські та соціальні фактори. До другої увійшли плодові фактори (ЗВУР та недоношеність) і прояви перебігу ВІЛ-інфекції у дитини (часті інфекційні захворювання, гострі гастроентероколіти та хронічні діареї). Наявність імуносупресії у ВІЛ-інфікованої дитини на першому році життя у кластерному аналізі не продемонструвала зв'язку з іншими ознаками, тому була виключена з нелінійного регресійного аналізу. Нормальний розподіл результатів регресійного аналізу (рис. 5.5) свідчить про статистичну вірогідність та дієвість моделі, згідно з якою проводився факторний аналіз.



PREM – недоношеність;  
 IUGR – ЗВУР;  
 SES – низький соціально-економічний статус;  
 DRUG – вживання ін'єкційних наркотиків;  
 STD – захворювання, що передаються статевим шляхом;  
 MHIV – просунута стадія ВІЛ-інфекції у матері;  
 FRIN – часті інфекційні захворювання на першому році життя;  
 GECN – гострі гастроентероколіти та хронічна діарея на першому році життя;  
 IMUNSUP – наявність тяжкої імуносупресії.

Рис. 5.4. Результати кластерного аналізу факторів, що пов'язані з раннім розвитком синдрому виснаження

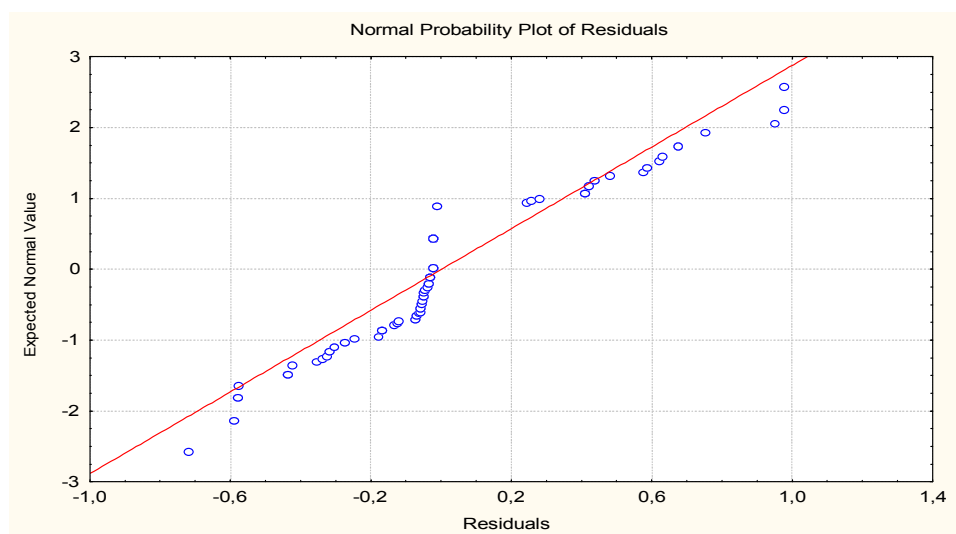
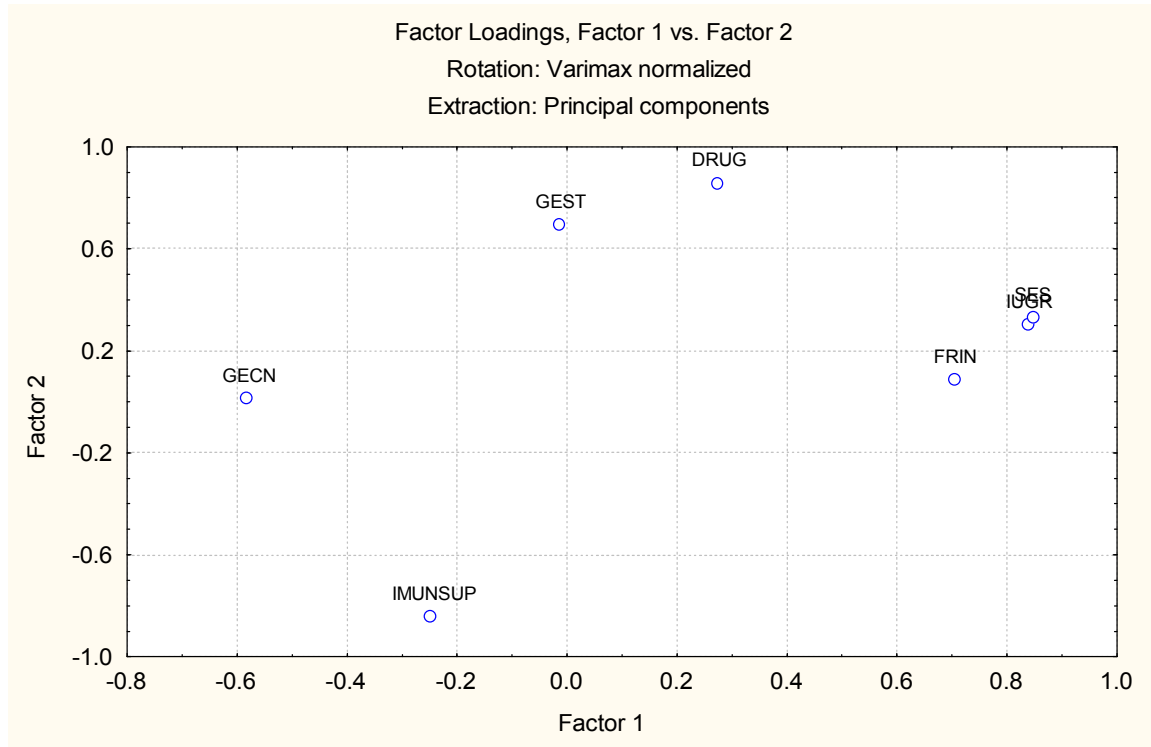


Рис. 5.5. Результати регресійного аналізу факторів, що впливають на ранній розвиток синдрому виснаження у дітей з ВІЛ-інфекцією

Результати багатofакторного аналізу за методом головних компонент з ротацією Varimax normalized подано на рис. 5.6.



GEST – недоношеність;  
 IUGR – ЗВУР;  
 SES – низький соціально-економічний статус;  
 DRUG – вживання ін'єкційних наркотиків;  
 FRIN – часті інфекційні захворювання на першому році життя;  
 GECN – гострі гастроентероколіти та хронічна діарея на першому році життя;  
 IMUNSUP – наявність тяжкої імуносупресії.

Рис. 5.6. Факторні навантаження ознак, що пов'язані з раннім розвитком синдрому виснаження

Для інтерпретації результатів багатofакторного аналізу було використано двофакторну модель (табл. 5.8), в якій були вибрані дві групи факторів згідно з найбільшими значеннями факторного навантаження. Факторний аналіз дозволив згрупувати фактори, які впливають на ранній розвиток синдрому виснаження, виділивши соціальні фактори, що мають високе значення модуля факторного навантаження у першій групі факторів. До неї зараховано низький соціально-економічний статус родини (0,85) та

вживання матер'ю ін'єкційних наркотиків (0,86). У другій групі факторів, яка була сформована у результаті факторного аналізу, високе факторне навантаження мають недоношеність (0,69), ЗВУР (0,84). Часті інфекційні захворювання на першому році життя та гострі розлади травлення мають нижчі модулі факторного навантаження, але вони теж є статистично значущими.

Таблиця 5.8

Результати факторного аналізу раннього розвитку синдрому виснаження за методом Varimax normalized

Ознака	Факторні навантаження	
	Фактор 1	Фактор 2
Недоношеність	-0,01	0,69
ЗВУР	0,31	0,84
Низький соціально-економічний статус родини	0,85	0,33
Вживання ін'єкційних наркотиків матер'ю	0,86	0,27
Часті інфекційні захворювання на першому році життя	0,09	0,70
Гострі гастроентероколіти та хронічні діареї	0,01	-0,58

### 5.3. Визначення факторів, що впливають на розвиток ВІЛ-енцефалопатії у дітей, інфікованих перинатально

ВІЛ-енцефалопатія спостерігається у дітей частіше, ніж у дорослих, та іноді є основною ознакою прогресування захворювання у розвинутих стадіях.

За даними літератури, швидкість розвитку ВІЛ-енцефалопатії у дітей, інфікованих перинатально, різна. Тяжкість симптомів ВІЛ-енцефалопатії у дітей також варіює.

Ураження нервової системи на першому році життя, яке було оцінено як ВІЛ-енцефалопатія, виявлено у 46 (22,22 %; 95 % ДІ 16,36–27,64 %) хворих у досліджуваній когорті. Розвиток ВІЛ-енцефалопатії на першому році життя визначено як ранній. Зниження поширеності ВІЛ-енцефалопатії у дітей пов'язано з призначенням ВААРТ. Однак більшість антиретровірусних препаратів, особливо інгібітори протеази, погано проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр. Тому ВААРТ не завжди є ефективною у лікуванні уражень ЦНС, зумовлених впливом ВІЛ, та запобіганні їм. Ранній розвиток ВІЛ-енцефалопатії ускладнює своєчасне призначення специфічного лікування, може мати наслідки у вигляді органічних уражень нервової системи, які не мають зворотного розвитку на фоні ВААРТ. Труднощі діагностування ВІЛ-енцефалопатії у дітей раннього віку, визначення ролі перинатальних ушкоджень і вторинних змін нервової системи внаслідок інфекційних уражень та пухлин зробили актуальним вивчення факторів, які пов'язані з раннім розвитком ВІЛ-енцефалопатії у дітей, інфікованих перинатально.

Співвідношення хлопчиків і дівчаток серед хворих із раннім розвитком ВІЛ-енцефалопатії 25:21 (96:111 у досліджуваній когорті). Під час евристичного визначення факторів, які ймовірно впливають на ранній розвиток ВІЛ-енцефалопатії, було виділено ознаки, що в подальшому аналізувалися з допомогою монофакторного, кластерного, регресійного та багатофакторного аналізу. Серед ознак, що аналізувалися, були стать дитини, недоношеність і ЗВУР, перинатальні ушкодження ЦНС й асфіксія, вживання матір'ю ін'єкційних наркотиків та абстинентний синдром у новонародженого, наявність затримки фізичного розвитку й імуносупресії на першому році життя.



У ході монофакторного аналізу статистична значущість ознак, відібраних евристично, перевірялася на основі побудови таблиць спряженості та розрахунку коефіцієнта асоціації Кендала ( $\tau$ ). Виявлено, що зв'язок статі дитини та ЗВУР із раннім розвитком ВІЛ-енцефалопатії не є вірогідним (табл. 5.9). Більший вплив на розвиток цього стану має недоношеність, яка демонструє асоціацію з раннім розвитком ВІЛ-енцефалопатії помірної сили ( $\tau$  0,35;  $p < 0,005$ ).

Таблиця 5.9

Залежність раннього розвитку ВІЛ-енцефалопатії від статі дитини і порушення гестаційної зрілості та фізичного розвитку при народженні

Ознака	ВІЛ-енцефалопатія так/ні (n=46)	Діти без ВІЛ-енцефалопатії так/ні (n=161)	ВІШ (95 % ДІ)
Чоловіча стать	25/21	73/78	1,44 (0,74–2,77)
ЗВУР	16/30	44/117	1,42 (0,71–2,85)
Недоношеність	9/37	17/144	2,06 (0,85–4,99)

Помірної сили асоціативний зв'язок виявлено між раннім розвитком ВІЛ-енцефалопатії та перинатальним ушкодженням ЦНС ( $\tau$  0,27;  $p < 0,005$ ), асфіксією у пологах ( $\tau$  0,25;  $p < 0,005$ ) і вживанням матір'ю ін'єкційних наркотиків під час вагітності ( $\tau$  0,25;  $p < 0,005$ ). Асоціація абстинентного синдрому у новонародженого з раннім розвитком ВІЛ-енцефалопатії є слабкою ( $\tau$  0,22;  $p < 0,005$ ) (табл. 5.10).

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.

Таблиця 5.10

Залежність раннього розвитку ВІЛ-енцефалопатії від перинатального ушкодження ЦНС і вживання матір'ю ін'єкційних наркотиків

Ознака	ВІЛ-енцефалопатія так/ні (n=46)	Діти без ВІЛ-енцефалопатії так/ні (n=161)	ВШ (95 % ДІ)
Перинатальне ушкодження ЦНС	31/15	53/108	4,21 (2,09–8,47)
Асфіксія у пологах	11/35	20/141	2,22 (0,97–5,05)
Вживання матір'ю ін'єкційних наркотиків	27/19	47/114	3,45 (1,75–6,79)
Абстинентний синдром у новонародженого	18/28	22/139	4,06 (1,93–8,54)

Як свідчать отримані нами дані, ранній розвиток ВІЛ-енцефалопатії асоціюється з затримкою фізичного розвитку ( $\tau$  0,47;  $p < 0,005$ ), яка спостерігалася у більшості хворих з ВІЛ-енцефалопатією на першому році життя (86,96 %; 95 % ДІ 77,28–96,72 %). Цей зв'язок пояснюється не тільки тим, що затримка фізичного розвитку та ВІЛ-енцефалопатія на першому році життя мають загальні причини, але й безпосереднім впливом поганого нутритивного статусу на нервово-психічний розвиток. Наявність імуносупресії не продемонструвала статистично вірогідного зв'язку з раннім розвитком ВІЛ-енцефалопатії (табл. 5.11), тому ця ознака, як і стать та наявність ЗВУР при народженні, була виключена із подальшого факторного аналізу.

У подальшому на фоні тяжкої імуносупресії у хворих на ВІЛ-інфекцію розвиваються опортуністичні інфекції й новоутворення, які суттєво

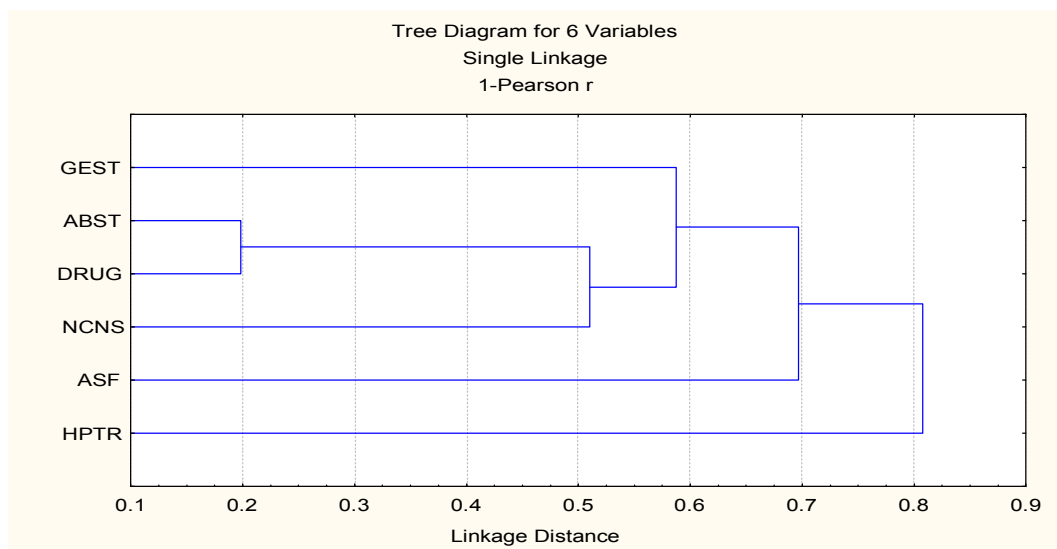
впливають на стан ЦНС, спричиняють її органічні ураження та прискорюють розвиток та прогресування ВІЛ-енцефалопатії.

Таблиця 5.11

Залежність раннього розвитку ВІЛ-енцефалопатії від затримки фізичного розвитку та наявності імуносупресії на першому році життя

Ознака	ВІЛ-енцефалопатія так/ні (n=46)	Діти без ВІЛ-енцефалопатії так/ні (n=161)	ВШ (95 % ДІ)
Затримка фізичного розвитку	40/6	62/99	4,97 (4,26–26,58)
Наявність імуносупресії	5/13	6/27	1,73 (0,44–6,74)

Кластерний аналіз ознак, що впливають на ранній розвиток ВІЛ-енцефалопатії, проводився з використанням коефіцієнта кореляції Пірсона ( $r$ ) як відстані між ознаками (рис. 5.7).



GEST – недоношеність;

ABST – абстинентний синдром у новонародженого;

DRUG – вживання ін'єкційних наркотиків;

NCNS – перинатальне ушкодження ЦНС;

ASF – асфіксія у пологах;

HPTR – затримка фізичного розвитку;

IMUNSUP – наявність тяжкої імуносупресії.

Рис. 5.7. Результати кластерного аналізу факторів, пов'язаних з раннім розвитком ВІЛ-енцефалопатії

Він підтвердив статистичну значущість факторів, вибраних за допомогою евристичного вивчення та монофакторного аналізу. Було підтверджено зв'язок між факторами, пов'язаними зі вживанням ін'єкційних наркотиків, а також у групі факторів неінфекційного ураження ЦНС (недоношеність, перинатальне ушкодження ЦНС, асфіксія у пологах).

Нормальний розподіл результатів регресійного аналізу (рис. 5.8) свідчить про статистичну вірогідність і дієвість моделі, згідно з якою проводився факторний аналіз.

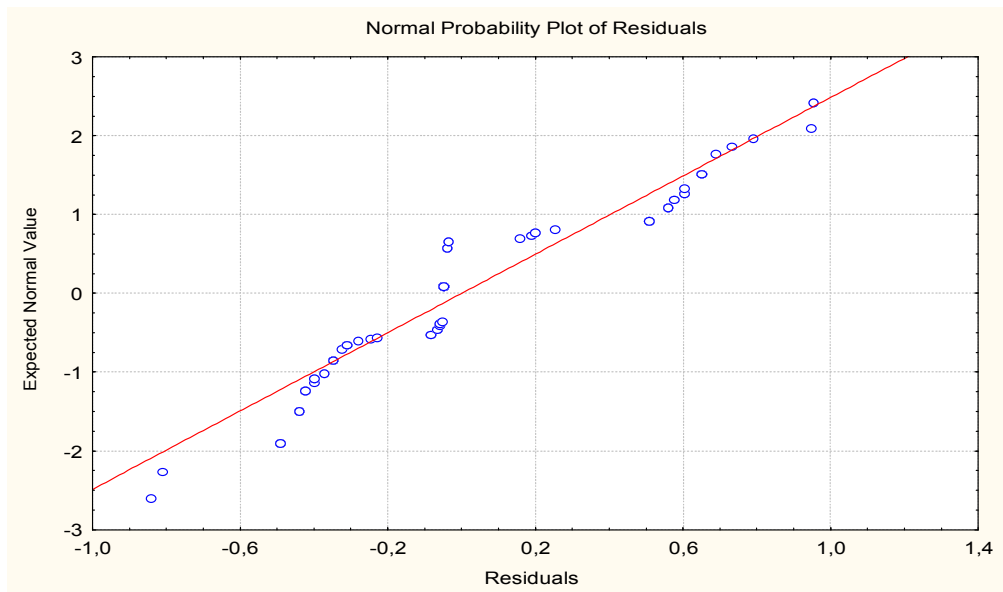
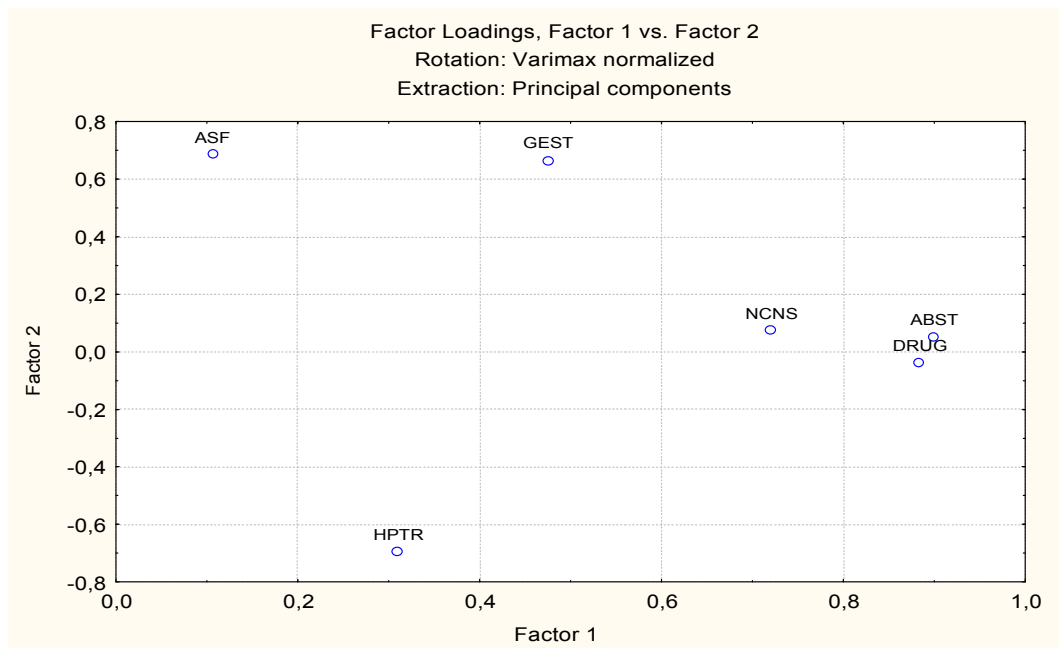


Рис. 5.8. Результати регресійного аналізу факторів, що впливають на ранній розвиток ВІЛ-енцефалопатії

Багатофакторний аналіз проводився за методом головних компонент без ротації та з ротацією. Найбільш змістовною й адекватною для відображення результатів роботи була модель з ротацією Varimax normalized (рис. 5.9). Усі фактори, які аналізувалися, були статистично значущими в одній із груп двофакторної моделі, згідно з якою вони вивчалися. Факторні навантаження наведені у табл. 5.12. За результатами багатофакторного аналізу у першій групі факторів найбільш значущими є вживання ін'єкційних наркотиків (0,85) і абстинентний синдром (0,89). Перинатальне ушкодження ЦНС і асфіксія у пологах також продемонстрували високу статистичну значущість (0,72 і 0,65). У другій групі факторів найбільше факторне

навантаження має затримка фізичного розвитку на першому році життя (0,74). Цікавим фактом є те, що недоношеність має високе значення модуля факторного навантаження як у першій, так і в другій групі факторів (0,61 і 0,54), що може бути пов'язане з комплексною негативною дією цього фактора.



GEST – недоношеність;  
 ABST – абстинентний синдром у новонародженого;  
 DRUG – вживання ін'єкційних наркотиків;  
 NCNS – перинатальне ушкодження ЦНС;  
 ASF – асфіксія у пологах;  
 HPTR – затримка фізичного розвитку;  
 IMUNSUP – наявність тяжкої імуносупресії.

Рис. 5.9. Факторні навантаження ознак, пов'язаних із раннім розвитком ВІЛ-енцефалопатії

У цілому, вибрана в багатофакторному аналізі двофакторна модель дозволила згрупувати фактори та визначити групу, не пов'язану з впливом ВІЛ на ЦНС (ін'єкційне вживання наркотиків матір'ю, перинатальне ушкодження ЦНС). Друга група факторів, до якої можна зарахувати віднесені затримку фізичного розвитку та імуносупресію, пояснює вплив на

стан нервової системи прогресування ВІЛ-інфекції. Недоношеність самостійно негативно впливає на стан нервової системи (неінфекційний фактор), а також може бути ознакою раннього антенатального інфікування і мати зв'язок із негативним антенатальним впливом ВІЛ на розвиток нервової системи, підвищувати її чутливість до негативного впливу вірусу.

Таблиця 5.12

Результати факторного аналізу раннього розвитку синдрому ВІЛ-енцефалопатії за методом Varimax normalized

Ознака	Факторні навантаження	
	Фактор 1	Фактор 2
Вживання матір'ю ін'єкційних наркотиків	- 0,85	-0,54
Недоношеність	-0,61	-0,25
Перинатальне ушкодження ЦНС	-0,72	0,08
Асфіксія у пологах	-0,65	0,14
Абстинентний синдром у новонародженого	-0,89	0,22
Затримка фізичного розвитку на першому році життя	0,15	0,74

На швидкість прогресування ВІЛ-інфекції у дітей впливають біологічні, соціальні та материнські фактори. Найбільш статистично значущим є соціальний фактор, який впливає на ризик швидкого прогресування ВІЛ-інфекції як анте-, так і постнатально. Діти, народжені ВІЛ-інфікованими жінками, із порушенням гестаційного та фізичного розвитку при народженні мають бути обстежені за методом ПЛР для раннього уточнення їх інфекційного статусу на першому тижні життя у зв'язку з доведеним впливом цих ознак на швидкість прогресування ВІЛ-інфекції. Діти з перинатальним ушкодженням ЦНС також потребують

раннього уточнення інфекційного статусу (у періоді новонародженості) для диференціації впливу інфекційних і неінфекційних причин на стан нервової системи.

## РОЗДІЛ 6

МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ, ЯКІ ВИНИКАЮТЬ ПРИ  
СПОСТЕРЕЖЕННІ І ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ, ПЕРИНАТАЛЬНО  
ІНФІКОВАНИХ ВІЛ6.1. Виявлення основних медико-соціальних проблем, які виникають при  
спостереженні дітей з ВІЛ-інфекцією

Медичне ведення дітей з ВІЛ-інфекцією, інфікованих шляхом трансмісії ВІЛ від матері до дитини, здійснення ВААРТ пов'язані з низкою соціальних та юридичних проблем. Основні медико-соціальні, випадки порушення прав дітей або їх батьків чи жорстокого поводження з дитиною, виявлені під час спостереження за дітьми в досліджуваній когорті у проспективному дослідженні, реєструвалися та вивчалися. Інша група етико-соціальних проблем, які вивчалися – це питання підготовки хворих до проведення ВААРТ, формування та дотримання прихильності до неї. Окрім того, було розроблено анкету, яка включала 14 тверджень, що стосувалися основних біоетичних принципів взагалі й у контексті ВІЛ-інфікованої дитини. Були розглянуті проблеми, які збігаються з основними положеннями Проекту Загальної декларації щодо біоетики та прав людини [425]: дотримання прав людини; дотримання принципів поваги автономії; дотримання принципу добродії та незавдання шкоди; дотримання принципу соціальної справедливості. Перший блок тверджень стосувався добровільності тестування на ВІЛ під час вагітності, ймовірності народження інфікованої ВІЛ дитини, згоди матері на використання антиретровірусних препаратів і штучне вигодовування для запобігання передачі ВІЛ від матері до дитини. Другий блок включав твердження, які мали відношення до дотримання прав дитини на якісне медичне спостереження, медикаментозне лікування та можливої відмови матері проводити ВААРТ дитині. У третьому



блоці були твердження, які стосувалися до можливості отримувати ВІЛ-інфікованою дитиною спеціалізованої медичної допомоги на загальних підставах і відвідувати дитячі установи.

Було проведено анкетування 67 осіб: 15 лікарів-педіатрів, 18 середніх медичних працівників, 16 матерів дітей з ВІЛ-інфекцією та 18 не інфікованих ВІЛ людей без медичної освіти (загальна популяція). Респонденти висловлювали згоду чи незгоду з кожним твердженням, наведеним в анкеті.

Близько 30 % матерів дітей з ВІЛ-інфекцією під час вагітності не перебували на диспансерному обліку, що унеможливило своєчасну діагностику захворювання та призначення профілактичного лікування для запобігання трансмісії ВІЛ від матері до дитини. Відсутність доступу до антенатального тестування на ВІЛ й отримання профілактичного лікування пояснювалася соціальними причинами (немає постійного місця мешкання, вживання ін'єкційних наркотиків), браком доступної інформації щодо можливості та необхідності тестування, наявності та ефективності профілактичного лікування. Причиною, в зв'язку з якою жінки не проходили тестування на ВІЛ під час вагітності, у більшості випадків був страх позитивного результату і зміни ставлення до них людей з близького оточення, медичних працівників і суспільства.

У 7 випадках у досліджуваній когорті (3,38 %; 95 % ДІ 0,68–5,32 %) матері дітей, які були інформовані про їх ВІЛ-статус та можливість інфікування дитини, обрали природне вигодовування дитини. Добровільність тестування на ВІЛ під час вагітності та вибору способу вигодовування дитини ВІЛ-інфікованою жінкою створюють дилему, коли права ВІЛ-інфікованої жінки вступають у суперечку з правом дитини народитися здоровою. Ця біоетична проблема з одного боку стосується дотримання принципу автономії особи, з іншого – дотримання принципу добродії та незавдання шкоди. Однак слід зазначити, що добровільність тестування на ВІЛ є одним із базових принципів надання медичної допомоги ВІЛ-інфікованим і відповідає принципам дотримання прав людини та забезпечує

стійкі переваги для суспільної охорони здоров'я. Щоб уникнути конфлікту між соціальною доцільністю, необхідністю протидії епідемії ВІЛ-інфекції та повагою до автономії особи, в основі стратегії боротьби з епідемією ВІЛ-інфекції лежить концепція забезпечення добровільного тестування на ВІЛ з обов'язковим (для медичних працівників) дотестовим і післятестовим консультуванням.

Низький соціально-економічний рівень сімей дітей з ВІЛ-інфекцією, який спостерігався у 43,53 % випадків, як було показано у нашому дослідженні, має доведений вплив на швидке прогресування захворювання, ранній розвиток синдрому виснаження та ВІЛ-енцефалопатії. Особливо тяжкі порушення прав дитини спостережувалися у сім'ях активних СІН, 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 %). Профілактичні щеплення згідно з календарем отримали 26,09 % (95 % ДІ 20,02–31,98 %) дітей, у половині випадків недотримання графіка профілактичних щеплень у досліджуваній когорті було пов'язане не з медичними протипоказаннями, а з порушенням медичного спостереження за дитиною. Отже, у родинях із низьким соціально-економічним статусом й активних СІН існують умови для нехтування батьківськими обов'язками як форми жорстокого поводження з дітьми.

За даними опитування, 68,42 % (95 % ДІ 58,72–77,28 %) родин дітей з ВІЛ-інфекцією мали потребу у соціальному супроводі. Під соціальним супроводом розуміють цілеспрямовану діяльність соціального працівника (чи групи соціальних працівників) зі створення необхідних умов для оптимального функціонування сім'ї й розвитку дитини з ВІЛ-інфекцією.

Конфіденційність інформації про ВІЛ-статус є основою іншої групи біоетичних проблем при медичному спостереженні дітей. Більшість респондентів-батьків хворих дітей були зацікавлені в збереженні лікарської таємниці щодо інформування медичних працівників про ВІЛ-статус дитини. При цьому існувало невірне трактування поняття конфіденційності, у зв'язку

з чим інформування педіатрів за місцем проживання чи під час надходження дитини на стаціонарне лікування оцінювалося як порушення лікарської таємниці. З погляду більшості респондентів-батьків, тільки ВІЛ-інфікована особа може повідомляти про власний ВІЛ-статус чи статус своєї дитини. Конфіденційність і недоторканість приватного життя – це невід’ємне право людини. Але використання інформації про діагноз дитини для допомоги та незавдання шкоди – це обов’язок медичних працівників.

Батьки дітей з ВІЛ-інфекцією вказували занепокоєність випадками відмови в наданні спеціалізованої медичної допомоги. Вони вважали, що мають право обирати лікувальну установу, де спостерігатиметься або лікуватиметься дитина. Тим же часом, було відмічено, що рекомендації лікарів загальної педіатричної мережі не збігалися та вступали в протиріччя з рекомендаціями спеціалістів Центру з профілактики та боротьби зі СНІДом. Це пояснюється недостатньою обізнаністю лікарів загальної педіатричної мережі та вузьких спеціалістів з специфічних питань медичного спостереження та лікування дітей з ВІЛ-інфекцією. Таким чином, створення спеціалізованих лікувально-профілактичних установ, таких як центри профілактики та боротьби зі СНІДом, спеціалізованих дитячих відділень для стаціонарного лікування дітей з ВІЛ-інфекцією, з одного боку, забезпечує умови для покращання якості медичного спостереження, лабораторного обстеження та лікування хворих, з другого – є ознакою дискримінації, тобто обмеження в правах ВІЛ-інфікованих дітей та їх батьків. Враховуючи швидке розповсюдження епідемії, виникає негайна необхідність децентралізації допомоги ВІЛ-інфікованим жінкам та їх дітям, максимальне наближення медичної допомоги до мешканців сільських районів. Тому вихід із ситуації, що створилася, полягає в підвищенні рівня знань із даної проблеми всіх медичних працівників та їх умінь.

Більшість батьків й опікунів дітей досліджуваної когорти зазначала, що не розглядала можливості відвідування дитиною організованого дитячого колективу не в зв’язку з медичними протипоказаннями, а побоюючись

можливої дискримінації. Відповідаючи на запитання «Якби у Вас був вибір, то Ви б віддали свою дитину до дитячої виховної/освітньої установи разом з іншими дітьми чи до окремого закладу, де перебувають лише ВІЛ-інфіковані діти? Чим викликане Ваше рішення?», респонденти розподілилися на дві приблизно однакові за кількістю голосів групи. Прихильники відокремлення ВІЛ-інфікованих дітей від здорових аргументували свою позицію фактами наявності дискримінації інфікованих дітей у звичайних виховних/освітніх установах і відсутністю необхідного для таких дітей медико-соціального догляду. Разом із тим, супротивники відокремлення дітей наголошували на тому, що таке відокремлення негативно впливатиме на психічний розвиток дітей з ВІЛ-інфекцією.

Розкриття ВІЛ-статусу дитині – це важлива медико-психологічна проблема, яка вивчалася у нашому дослідженні. Відповідаючи на запитання «У якому віці, на Вашу думку, дитині краще розповісти про те, що вона ВІЛ-інфікована, і хто це повинен зробити – батьки (або особи, які їх замінюють), медичний персонал, психолог? Якщо хтось із Вас уже повідомив про діагноз дитині, то якою була її реакція?», 76,45 % (95 % ДІ 67,50–84,50 %) респондентів зазначили, що повідомити дитині про її ВІЛ-статус мають рідні люди. Решта респондентів схилилася до думки щодо необхідності залучення до цього процесу фахівця-психолога. Щодо віку, у якому дитині варто розповідати про її ВІЛ-статус, 86,23 % (95 % ДІ 79,09–92,91 %) респондентів вважали, що з цим поспішати не варто. Розповісти дитині треба тоді, коли вона буде готова адекватно сприйняти відповідну інформацію. Вік, коли дитина буде готовою до сприйняття інформації про ВІЛ-статус, залежить не тільки від психологічної зрілості дитини, а й від її стану. Форма подання інформації має відповідати віку дитини й особливостям її сприйняття.

Отже, у ході дослідження були зареєстровані дві групи біоетичних проблем, які стосуються медичного спостереження та соціального супроводу. Перша зумовлена порушенням прав дітей у вигляді нехтування батьківськими обов'язками у сім'ях із низьким соціально-економічним

статусом і СІН. Друга група біоетичних проблем пов'язана із загальним порушення прав ВІЛ-інфікованих (порушення конфіденційності, доступності медичної допомоги, стигматизація та дискримінація).

Другий етап дослідження біоетичних проблем, які виникають при медичному спостереженні та соціальному супроводі дітей з ВІЛ-інфекцією, включав аналіз результатів анкетування лікарів, середніх медичних працівників, батьків ВІЛ-інфікованих дітей та представників загальної популяції. Кількість позитивних і негативних відповідей було підраховано та статистично оброблено.

Твердження № 1–3 анкети мали відношення до добровільності тестування дитини на ВІЛ для встановлення її інфекційного статусу та медичного спостереження. Аналіз відповідей респондентів щодо добровільності тестування дитини на ВІЛ для встановлення інфекційного статусу свідчить про відсутність відмінностей у розумінні цього питання між лікарями та батьками дітей з ВІЛ-інфекцією (табл. 6.1). При цьому представники загальної популяції та середні медичні працівники переважно вважали, що тестування на ВІЛ має бути примусовим. Така точка зору представників 2-ї та 4-ї груп пояснюється бажанням респондентів захистити інтереси дитини, ставлячи їх вище прав батьків на добровільність тестування на ВІЛ їхньої дитини.

Аналіз відповідей на твердження № 4 анкети, яке стосується знань про імовірну тривалість життя ВІЛ-інфікованої дитини, не виявив статистичної відмінності у відповідях респондентів, що може бути пов'язане як з недостатнім рівнем знань про перебіг ВІЛ-інфекції у дітей, так і з занепокоєністю батьків дітей, що життя їх дітей не тривалим.

Твердження № 5–8 стосуються складних взаємовідношень між правом дитини народитися здоровою та правом жінки відмовитися від профілактичних ліків під час вагітності й обирати вид вигодовування дитини.

Таблиця 6.1

## Розподіл відповідей респондентів на твердження анкети

Твердження	Групи респондентів							
	1		2		3		4	
	Так (%)	Ні (%)	Так (%)	Ні (%)	Так (%)	Ні (%)	Так (%)	Ні (%)
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1.Тестування на ВІЛ проводиться тільки добровільно	12 (80)	3 (20)	2 (11,1)	16 (88,9)	10 (62,5)	6 (37,5)	3 (16,7)	15 (83,3)
	$p^{1-2}, p^{1-4}, p^{2-3}, p^{3-4}$							
2.Відмова матері від тестування на ВІЛ створює загрозу здоров'ю дитини	6 (40)	9 (60)	16 (88,9)	2 (11,1)	9 (56,3)	7 (43,8)	15 (83,3)	3 (16,7)
	$p^{1-2}, p^{1-4}, p^{2-3}, p^{3-4}$							
3.Не можна примушувати батьків проводити медичне спостереження дитини	2 (13,3)	13 (86,7)	0 (0)	18 (100)	12 (75)	4 (25)	10 (55,6)	8 (44,4)
	$p^{1-2}, p^{1-3}, p^{1-4}$							

Продовження табл 6.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
4.ВІЛ-інфікована дитина не буде жити довго, тому в неї немає майбутнього	3 (20)	12 (80)	8 (44,4)	10 (55,6)	6 (37,5)	10 (62,5)	9 (50)	9 (50)
5.Мати має право вибрати спосіб вигодовування своєї дитини (грудне або штучне)	15 (100)	0 (0)	10 (55,6)	8 (44,4)	10 (62,5)	6 (37,5)	12 (66,7)	6 (33,3)
	$p^{1-2}, p^{1-3}, p^{1-4}$							
6.Відмова ВІЛ-інфікованої вагітної жінки від профілактичного прийому АРВ-препаратів наражає її майбутню дитину на ризик зараження ВІЛ, тому вагітну потрібно примушувати приймати препарати	3 (20)	12 (80)	16 (88,9)	2 (11,1)	9 (56,3)	7 (43,7)	15 (83,3)	3 (16,7)
	$p^{1-2}, p^{1-3}, p^{1-4}, p^{2-3}, p^{3-4}$							
7.Людина має право вирішувати самостійно, даватиме вона дитині ліки	12 (80)	3 (20)	14 (77,8)	4 (22,2)	14 (87,5)	2 (12,5)	12 (66,7)	6 (33,3)

Продовження табл 6.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
8.Якщо ВІЛ-інфікована жінка годує дитину груддю, вона піддає дитину ризику зараження ВІЛ, тому їй потрібно примушувати не годувати дитини груддю	6 (40)	9 (60)	12 (66,7)	6 (33,3)	9 (56,3)	7 (43,7)	12 (66,7)	6 (33,3)
9.Якщо мати не хоче лікувати свою дитину, то це ставить під загрозу життя дитини, тому матір слід позбавити батьківських прав, а дитину віддати під опіку держави і почати лікування	9 (60)	6 (40)	14 (77,8)	4 (22,2)	12 (75)	4 (25)	12 (66,7)	6 (33,3)
10.Мати має право вибрати лікувальну установу, де спостерігатиметься або лікуватиметься її дитина	15 (100)	0 (0)	18 (100)	0 (0)	16 (100)	0 (0)	18 (100)	0 (0)
11.Діти з ВІЛ повинні спостерігатися і лікуватися тільки у спеціально призначених для цього ЛПЗ	3 (20)	12 (80)	16 (88,8)	2 (11,1)	4 (25)	12 (75)	18 (100)	0 (0)



Закінчення табл. 6.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
12.ВІЛ-інфікована дитина має право розвиватися, здобувати освіту, відвідувати дитячий колектив	14 (93,3)	1 (6,7)	13 (72,2)	5 (27,8)	16 (100)	0 (0)	14 (77,8)	4 (22,2)
	$p^{2-3}$							
13.Перебування ВІЛ-інфікованої дитини в дитячому колективі загрожує здоров'ю неінфікованих дітей, тому їй не можна знаходитися в звичайному дитячому колективі	4 (26,7)	11 (73,3)	9 (50)	9 (50)	0 (0)	16 (100)	10 (55,6)	8 (44,4)
	$p^{1-2}, p^{1-3}, p^{1-4}, p^{2-3}, p^{3-4}$							
14.Створення окремих колективів для ВІЛ-інфікованих дітей – це порушення прав дітей, їх стигматизація	14 (93,3)	1 (6,7)	16 (88,9)	2 (11,1)	16 (100)	0 (0)	16 (88,9)	2 (11,1)

Примітка. Відмінності між відповідними групами респондентів вірогідні,  $p < 0,05$ .

У відповіді на твердження № 5 середній медичний персонал і неінфіковані ВІЛ люди без медичної освіти висловлювали свою згоду з правом людини (взагалі) приймати будь-яке рішення, але вони продемонстрували свою незгоду з правом ВІЛ-інфікованої жінки на автономію особи, що виявилось в оцінці твердження № 6. Лікарі були краще інформовані щодо прав жінок взагалі та більш послідовні в своїх поглядах на права ВІЛ-інфікованих жінок. Думка батьків дітей з ВІЛ-інфекцією не в повній мірі відбиває погляди ЛЖВ у зв'язку з тим, що народження ВІЛ-інфікованих дітей у 4-й групі респондентів стало наслідком відсутності або неефективності застосованих схем профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини.

Твердження № 9 також базується на протиріччі права батьків на автономію особистості та біотичного принципу добродіяння та незавдання шкоди. Більшість респондентів, відповідаючи на це твердження, схилилися до думки, що захист прав хворої дитини є пріоритетним. Для забезпечення прав дитини у сім'ях, де батьки нехтують своїми батьківськими обов'язками, необхідно розробити практичні механізми захисту прав дитини. Такі сім'ї у першу чергу мають потребу у соціальному супроводі, який може допомогти запобігти вилученню дитини із родини.

Твердження № 10 і 11 оцінювали відношення респондентів до права батьків обирати лікувально-профілактичний заклад де буде спостерігатися і лікуватися дитина. Порушення прав людини обирати лікувально-профілактичний заклад належить до групи біоетичних проблем, пов'язаних з принципами соціальної справедливості. У відповідях на твердження № 10 не виявлено статистично вірогідної різниці, що відбиває ставлення респондентів до цього принципу взагалі. Проте, на думку переважної більшості середнього медичного персоналу і неінфікованих людей без медичної освіти, на дітей з ВІЛ-інфекцією цей принцип не розповсюджується. З цим положенням також згодні 20 % лікарів.

Останні три твердження анкети оцінювали ставлення респондентів до прав ВІЛ-інфікованих дітей отримувати освіту, перебувати в організованому дитячому колективі, що прямо стосується біотичного принципу соціальної справедливості. Більшість респондентів усіх груп висловили свою згоду з твердженнями № 12 і 14, тобто визнали право ВІЛ-інфікованої дитини отримувати освіту та створення окремих дитячих колективів для ВІЛ-інфікованих дітей як порушення їх прав і стигматизацію. Однак половина респондентів середніх медичних працівників і представників загальної популяції вважали, що перебування ВІЛ-інфікованої дитини в організованому дитячому колективі може загрожувати здоров'ю неінфікованих дітей. Таку ж думку мали 26,7 % (95 % ДІ 3,8–48,2 %) лікарів. Отримані результати відбивають точку зору, що існує в суспільстві щодо перебування ВІЛ-інфікованої дитини в організованому дитячому колективі, яка є підставою для стигматизації та дискримінації.

Проведене дослідження продемонструвало, що рівень інформованості з питань правових і біоетичних аспектів ВІЛ-інфекції лікарів і ЛЖВ є достатньо високим. Тим же часом інформованість середнього медичного персоналу і не інфікованих ВІЛ людей без медичної освіти з цих питань недостатня, що створює передумови для виникнення стигматизації та дискримінації ВІЛ-інфікованих дітей. Медичне спостереження дітей з ВІЛ-інфекцією, проведення ВААРТ потребують найвищого рівня спеціалізації фахівців і створення спеціалізованих відділень. Це не може протистояти можливості отримувати висококваліфіковану спеціалізовану медичну допомогу іншого профілю дітям з ВІЛ-інфекцією. Особливо гострою є проблема відвідування дітьми з ВІЛ-інфекцією організованих дитячих колективів. Відсутність клінічних протипоказань створює підґрунтя щодо можливості ВІЛ-інфікованих дітей отримувати розвиток і освіту в організованих дитячих колективах. Але забезпечення цієї можливості потребує підвищення інформованості загальної популяції, вихователів,

вчителів і медичних працівників із загальних і біоетичних аспектів ВІЛ-інфекції.

6.2. Визначення основних медико-соціальних проблем, які виникають при проведенні ВААРТ дітям з ВІЛ-інфекцією

Призначення та проведення ВААРТ дитині з ВІЛ-інфекцією супроводжується появою чималої кількості медичних, соціальних і біоетичних проблем. Досягнення клінічної, імунологічної та вірусологічної цілей ВААРТ можливе тільки за умови формування прихильності до неї. Під прихильністю до лікування розуміють суворе дотримання призначеного лікарем режиму прийому ліків із забезпеченням відповідної поведінки, способу життя і харчування хворого та його оточення, а також режиму лікування. Формування прихильності до ВААРТ – це комплексний поведінковий процес, стадіями якого є підготовка родини чи осіб, які піклуються про дитину, до проведення лікування та підтримка прихильності протягом прийому ліків. Метою цього процесу є цілковите дотримання прийому доз препаратів протягом усього часу лікування. При проведенні ВААРТ існує дилема, яка пояснює труднощі у формуванні та дотриманні прихильності до ВААРТ. Антитретовірусна терапія призначається дитині на все життя, не виліковує ВІЛ-інфекцію, потребує прийому значної кількості ліків, часто з неприємним смаком, може супроводжуватися появою побічних ефектів. Водночас тільки високий рівень прихильності до ВААРТ може забезпечити достатню вірусологічну відповідь на лікування.

Необхідними умовами початку ВААРТ у дітей є не тільки наявність клінічних та/або імунологічних показань, але й готовність дитини та її оточення до лікування. Підготовка дитини, її родини чи осіб, які піклуються про неї, до ВААРТ включає отримання інформованої згоди на проведення

лікування, виявлення бар'єрів прихильності та їх можливе виключення, мотивацію та формування навичок, необхідних для дотримання прихильності. Бар'єри прихильності до ВААРТ у дітей можуть бути класифіковані як такі, що мають відношення до особливостей перебігу ВІЛ-інфекції, віку і стану дитини; залежать від соціально-економічного стану родини та наявності у батьків шкідливих звичок; зумовлені особливостями надання спеціалізованої медичної допомоги у регіоні; пов'язані зі складнощами прийому ліків у конкретній обраній схемі.

Важливим завданням проведення ВААРТ є тривала підтримка прихильності, яку ускладнюють медичні, соціальні, психологічні та інші фактори. Невиліковність ВІЛ-інфекції стає приводом для пошуків батьками інших нетрадиційних методів лікування. Труднощі прийому ліків, їхня побічна дія призводять до втоми батьків і бажання припинити лікування та медичне спостереження. З другого боку, поліпшення стану дитини під впливом ВААРТ створює у батьків/опікунів помилкове враження, що вонавилікувалася повністю. Це також призводить до виникнення бажання припинити ВААРТ.

Контроль прихильності до лікування є складним процесом і потребує залучення соціальних працівників. Підрахунок кількості медикаментів, які були призначені й видані, та тих, які залишилися, а також дані про прийом ліків, отримані у батьків/опікунів чи соціальних працівників, дозволяють оцінити прихильність до ВААРТ прямими методами. Клінічна динаміка стану дитини, поліпшення імунологічних (кількості CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів) і вірусологічних (вірусне навантаження) показників – важлива скісна ознака прихильності до ВААРТ.

Випадки порушення прав, жорстокого поводження з дітьми та біоетичні проблеми у контексті ВААРТ реєструвалися й вивчалися у досліджуваній когорті. У 5 (2,4 %; 95 % ДІ 0,3–4,5 %) випадках у досліджуваній когорті ВААРТ не розпочато своєчасно у зв'язку з тим, що не було отримано інформованої згоди батьків або опікунів. Біоетичну проблему

відмови від лікування дитини можна розглядати з двох позицій. По-перше, відмова від лікування є проявом жорстокого поводження з дитиною. По-друге, це ознака низького рівня навичок консультування у фахівців, які призначають і проводять ВААРТ ВІЛ-інфікованим дітям. Випадки нехтування батьківськими обов'язками, виявлені під час медичного спостереження дітей з ВІЛ-інфекцією у сім'ях із низьким соціально-економічним рівнем і СІН, створювали умови для виникнення бар'єрів прихильності до лікування.

Для оцінки інформованості медичних працівників (лікарів і медичних сестер) і залученого у догляд і виховання дітей ВІЛ-інфікованих матерів немедичного персоналу, соціальних працівників НДО з питань проведення ВААРТ у дітей, а також принципів і навичок консультування з цієї проблеми розроблено анкету з 12 питань, об'єднаних у 3 блоки: 1) загальні принципи проведення ВААРТ; 2) принципи і навички та вузькі аспекти консультування з питань прихильності до ВААРТ; 3) забезпечення прав дітей у контексті ВААРТ. У медичних закладах Одеської області проведено анкетування 50 медичних працівників (32 лікарі та 18 медичних сестер – група респондентів 1), 30 осіб без медичної освіти, залучених у догляд і виховання дітей з ВІЛ-інфекцією – працівники будинків дитини (група респондентів 2) і 30 соціальних працівників НДО (група респондентів 3).

З першого блоку респондентам було запропоновано 3 твердження, з яких 2 були вірними (2-ге і 3-тє), одно – невірним. Другий блок, який був присвячений не тільки загальним навичкам консультування, але й їх прикладному застосуванню при формуванні та дотриманні прихильності до ВААРТ, включав 7 тверджень. Вірними у другому блоці були 2 твердження (5-те і 8-ме), решта – були помилкові. З двох тверджень третього блоку, присвяченого правам дитини у контексті проведення ВААРТ, вірним було лише 11-те (табл. 6.2). Оскільки цільову групу дослідження становили респонденти, залучені до медичного ведення, догляду та виховання ВІЛ-інфікованих дітей, а також до соціальної допомоги їм, можна припустити, що

рівень обізнаності з цих питань у даних категорій людей має бути значно вищим, ніж серед населення України взагалі.

Аналіз відповідей свідчить, що більшість респондентів усіх груп вірно оцінили твердження першого блоку, однак в оцінці твердження №3 стосовно визначення поняття резистентності до ВААРТ кількість вірних оцінок була вірогідно вищою серед лікарів, ніж у двох інших групах респондентів. Як свідчать наші дані, рівень і глибина поінформованості з питань механізму дії антиретровірусних препаратів та механізмів формування резистентності серед осіб, які здійснюють догляд за ВІЛ-інфікованими дітьми, є недостатніми. Тим же часом можна припустити, що ці питання складні для сприйняття особами без медичної освіти. Проте глибокі знання і розуміння цих питань є обов'язковою умовою формування необхідного рівня прихильності до ВААРТ.

Консультування батьків або осіб з найближчого оточення ВІЛ-інфікованих дітей з питань прихильності – одна з найефективніших стратегій успішного проведення ВААРТ, продовження та підвищення якості життя цієї категорії дітей. Тому медичні працівники, особи, що доглядають за дітьми та виховують їх, соціальні працівники НДО повинні володіти навичками консультування з питань прихильності до ВААРТ.

Перші 4 твердження 2-го блоку стосувалися загальних принципів проведення консультування з будь-яких питань і навичок консультування «Слухати та пізнавати» і «Формування впевненості та надання підтримки». З невірно визначеним у твердженні №4 основним завданням консультування погодилися 70,0 % (95 % ДІ 53,6–86,4 %) респондентів 2-ї групи та 36,0 % (95 % ДІ 22,7–49,3 %) респондентів-лікарів. Оцінка цього твердження респондентами 1-ї та 2-ї груп вірогідно відрізнялася одна від одної та від оцінки соціальних працівників.

Таблиця 6.2

Розподіл відповідей респондентів щодо проведення ВААРТ у дітей

Чи є твердження вірним?	Групи респондентів						P < 0,05
	1		2		3		
	Так (%)	Ні (%)	Так (%)	Ні (%)	Так (%)	Ні (%)	
1	2	3	4	5	6	7	8
1-й блок							
1.ВААРТ знищує ВІЛ і виводить його з організму повністю	4 (8,0)	46 (92,0)	6 (20,0)	24 (80,0)	2 (6,7)	28 (93,3)	-
2.Одним із найважливіших показань для початку ВААРТ і об'єктивним критерієм її ефективності є динаміка фізичного розвитку дитини	44 (88,0)	6 (12,0)	25 (83,3)	5 (16,7)	23 (76,7)	7 (23,3)	-
3.Резистентність до АРВ-препарату – це можливість ВІЛ проходити свій життєвий цикл за наявності даного препарату, що проявляється у відсутності ефекту лікування	43 (86,0)	7 (14,0)	20 (66,7)	10 (33,3)	26 (86,7)	4 (13,3)	p <sup>1-2</sup> , p <sup>2-3</sup>



Продовження табл. 6.2

1	2	3	4	5	6	7	8
2-й блок							
4.Завдання консультування – змусити консультованого дотримуватися рекомендацій консультанта, примушувати його до виконання правильних дій	18 (36,0)	32 (64,0)	21 (70,0)	9 (30,0)	5 (16,7)	25 (83,3)	$p^{1-2}$ , $p^{2-3}$ , $p^{1-3}$
5.Для того щоб отримати необхідну інформацію, консультант повинен уміти ставити питання, заохочувати продовжити спілкування, проявляти емпатію	48 (96,0)	2 (4,0)	27 (90,0)	3 (10,0)	30 (100,0)	0 (0)	-
6.Якщо консультований висловлює неправильну точку зору, то консультант повинен негайно сказати йому про це, виправити консультованого	23 (46,0)	27 (54,0)	22 (73,3)	8 (26,7)	9 (30,0)	21 (70,0)	$p^{1-2}$ , $p^{2-3}$ , $p^{1-3}$
7.При проведенні консультування консультант повинен висловлюватися категорично і надавати рекомендації у вигляді команд	25 (50,0)	25 (50,0)	22 (73,3)	8 (26,7)	6 (20,0)	24 (80,0)	$p^{1-2}$ , $p^{2-3}$ , $p^{1-3}$
8.Підготовку до ВААРТ дитини починають із вибору дорослого члена сім'ї, що візьме на себе відповідальність за лікування дитини	45 (90,0)	5 (10,0)	25 (83,3)	5 (16,7)	30 (100,0)	0 (0)	-

Закінчення табл.6.2

1	2	3	4	5	6	7	8
9.Не слід давати пацієнтам листок рекомендацій, в якому зазначені назви препаратів, ,особливості прийому та зберігання ліків	3 (6,0)	47 (94,0)	10 (33,3)	20 (66,7)	0 (0)	30 (100,0)	$p^{1-2}$ , $p^{2-3}$
10.Поточне консультування з питань проведення ВААРТ починається з нагадування про те, що необхідно вчасно здавати аналізи	42 (84,0)	8 (16,0)	27 (90,0)	3 (10)	10 (33,3)	20 (66,7)	$p^{2-3}$ , $p^{1-3}$
3-й блок							
11.Проявами жорстокого поводження з дітьми у контексті ВІЛ-інфекції можна вважати відсутність прихильності до прийому ВААРТ дитиною	47 (94,0)	3 (6,0)	29 (96,7)	1 (3,3)	25 (83,3)	5 (16,7)	-
12.Якщо батьки не створюють умови для проведення ВААРТ, дитину необхідно вилучити з сім'ї та передати на піклування держави чи опекунів	45 (90,0)	5 (10,0)	30 (100,0)	0 (0)	18 (60,0)	12 (40,0)	$p^{2-3}$ , $p^{1-3}$

Примітка.  $p$  – відмінності між відповідними групами респондентів вірогідні

Більшість респондентів усіх груп вірно оцінили твердження №5 даного блоку, яке стосувалося використання навичок «Слухати та пізнавати» під час проведення консультування. Проте твердження №6, яке було помилковим і також стосувалося навичок «Слухати та пізнавати», невірно оцінили 73,3 % (95 % ДІ 32,2–59,8 %) респондентів 2-ї, 46 % (95 % ДІ 57,1–88,9 %) 1-ї і 30,0 % (95 % ДІ 13,6–45,4 %) 3-ї груп. Рівень обізнаності з питань навичок консультування «Формування впевненості та надання підтримки» було визначено з допомогою аналізу твердження №7, яке також було помилковим. Його невірно оцінили половина лікарів, більшість 2-ї та 20 % респондентів 3-ї груп.

Більшість респондентів усіх груп вірно оцінили твердження №8 і 9, які стосувалися вузьких питань консультування з питань прихильності до ВААРТ. Слід зазначити, що, як і при аналізі інших тверджень, найнижчий рівень обізнаності демонстрували респонденти 2-ї групи. Найбільші труднощі викликала оцінка твердження №10, яке невірно оцінили 84,0 % (95 % ДІ 73,8–94,2 %) лікарів; 90,0 % (95 % ДІ 79,3–96,5 %) осіб, залучених до догляду за ВІЛ-інфікованими дітьми, та 33,3 % (95 % ДІ 16,2–49,8 %) соціальних працівників.

При визначенні пріоритетності прав дитини на отримання лікування і прав її батьків або опікунів на автономію особистості та відмову від лікування своєї дитини більшість респондентів усіх груп погодилася, що відмова від лікування дитини є проявом жорстокого поводження з нею (твердження №11). Більшість респондентів 1-ї групи та 100 % осіб працівників будинків дитини погодилися з твердженням, що якщо батьки не створюють умов для проведення ВААРТ, дитину необхідно вилучити із сім'ї та передати на піклування держави чи опікунів. Серед респондентів 3-ї групи кількість осіб, які погодилися з цим твердженням, була вірогідно нижчою і становила 60,0 % (95 % ДІ 42,5–77,5 %).

Консультування з питань проведення ВААРТ і прихильності до неї є невід'ємною складовою медичного ведення дитини з ВІЛ-інфекцією. Однак

отримані нами дані свідчать, що рівень обізнаності з цих питань як лікарів, так і осіб, які залучені до догляду за дитиною та консультування сімей є недостатнім. Це потребує створення протоколів консультування з питань проведення ВАРРТ, формування та підтримки прихильності до неї, підвищення кваліфікації лікарів та інших фахівців, залучених до проведення консультування як з питань ВААРТ, так і з удосконалення навичок консультування.

Стратегія підвищення прихильності до ВААРТ у дітей повинна включати такі кроки: мотивування батьків чи опікунів із роз'ясненням принципу та механізму дії ліків; інформування про можливу побічну дію та шляхи її подолання; консультування з питань уникнення бар'єрів прихильності, що існують; створення умов для зручного прийому ліків і формування стійких поведінкових навичок своєчасного постійного прийому медикаментів. Консультування з питань ВААРТ необхідно починати з моменту встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції дитині, коли батькам/опікунам повідомляють, що єдиною можливістю продовжити життя хворої людини та поліпшити його якість є лікування антиретровірусними препаратами. Якщо у дитини виявляють показання до ВААРТ, необхідно провести цілеспрямоване консультування батьків/опікунів з питань ВААРТ і прихильності до неї, підготувати дитину до прийому препаратів. Консультування має здійснюватися за горизонтальною моделлю (рис. 6.1).

У зв'язку з наявністю соціальних бар'єрів прихильності до ВААРТ (вживання батьками ін'єкційних наркотиків, алкоголю, незадовільний стан здоров'я батьків, погані матеріальні умови і тощо) сім'ї, у яких ВІЛ-інфікованим дітям проводиться ВААРТ мають потребу у соціальному супроводі, залученні психологів для професійного консультування. Проявами жорстокого поводження з дітьми у контексті ВААРТ можна вважати відмову батьків/опікунів від медичного спостереження та лікування їх дітей, відсутність прихильності до прийому ВААРТ дитиною. Випадки жорстокого поводження з дитиною є приводом для звернення медичних і соціальних

працівників до правоохоронних органів.

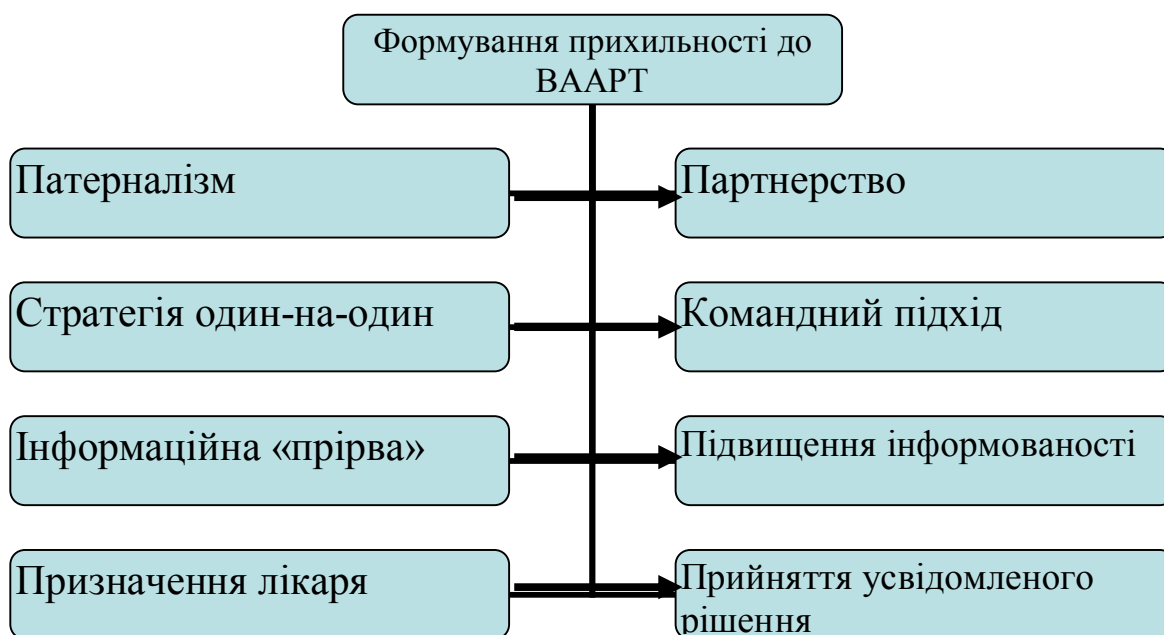


Рис. 6.1. Модель взаємовідносин між консультантами і батьками/опікунами при призначенні ВААРТ

## РОЗДІЛ 7

### ОБҐРУНТУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ПІДХОДУ ДО МЕДИЧНОГО ВЕДЕННЯ ДІТЕЙ З ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ, ІНФІКОВАНИХ ПЕРИНАТАЛЬНИМ ШЛЯХОМ

7.1. Оцінка ефективності проведення первинної профілактики пневмоцистної пневмонії ВІЛ-інфікованим дітям раннього віку з різними темпами прогресування захворювання

Первинну профілактику пневмоцистної пневмонії хворим у досліджуваній когорті призначали з 2001 р. Тому оцінку її ефективності здійснювали під час ретроспективного порівняння клінічних проявів захворювання на першому році життя у групах дітей, яким проводилася та не проводилася профілактика за допомогою TMP/SMX. До групи А були включені 75 хворих, яким у віці 4–6 тижн було призначено TMP/SMX у добовій дозі 5/25 мг/кг тричі на тиждень і які приймали препарат до віку 12 міс. У 9 (10,71 %; 95 % ДІ 4,31–7,09 %) хворих, яким почали первинну профілактику пневмоцистної пневмонії у віці 4–6 тиж, прийом препарату було припинено у зв'язку з виявленням побічної дії TMP/SMX. Їх не включено до групи А. Групу Б утворили 132 хворі на ВІЛ-інфекцію, яким профілактичне лікування не призначалося, прийом препарату було припинено у зв'язку з розвитком його побічної дії або не виконувалися рекомендації лікаря.

Приблизно у половини хворих, які отримували профілактичне лікування (50,67 %; 95 % ДІ 39,92–61,99 %) перебіг захворювання було оцінено як швидкий. У групі Б швидкий перебіг захворювання спостерігався у 19,08 % (95 % ДІ 12,28–25,72 %) випадків. Співвідношення хлопчиків і дівчаток у групі А становила 40:35, у групі Б – 57:75.

Оцінка ефективності профілактичного призначення TMP/SMX включала порівняння ризику розвитку патологічних станів, у тому числі пневмоцистної пневмонії, у хворих груп А і Б. Зниження ризику патологічних станів відбиває різницю між імовірністю розвитку

патологічних станів у обох групах і називається абсолютним зниженням ризику (АЗР). Відносний ризик (ВР), зниження відносного ризику (ЗВР) та ВШ – це вторинні відносні показники, які більш незалежно характеризують ефективність клінічного втручання. Для оцінки доцільності застосування первинної профілактики пневмоцистної пневмонії за допомогою TMP/SMX розраховували кількість хворих, які отримували лікування на один позитивний результат (КХЛП).

Серед патологічних станів, ризик розвитку яких оцінювався в групах А і Б, окрім пневмоцистної пневмонії, порівнювалися часті інфекційні захворювання, гострі пневмонії, гострі гастроентероколіти й рецидивні отити на першому році життя.

Побічна дія препарату TMP/SMX може бути пов'язана з ураженням органів травлення – зниження апетиту, блювання, глосит, стоматит, діарея. Ознаками токсичного ураження печінки можуть бути холестаза, підвищення активності ферментів АлТ, АсТ. З боку органів кровотворення можливі лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, мегалобластна анемія. Можливими ознаками ураження сечової системи внаслідок побічної дії TMP/SMX є гематурія, поліурія, порушення функції нирок. Але найбільш часті ускладнення прийому препарату – це алергічні реакції у вигляді висипки, ексудативної еритеми. Тяжкі алергічні реакції (токсичний епідермальний некроліз, ексфолювативний дерматит, алергічний міокардит, ангіоневротичний набряк та ін.), за даними літератури, спостерігаються рідко [450]. Моніторинг безпеки лікарського засобу у групі хворих, які отримували профілактичне лікування, включав реєстрацію побічних реакцій та оцінку вмісту еритроцитів, лейкоцитів і лімфоцитів, рівня гемоглобіну у загальноклінічному аналізі крові, активності ферментів АлТ, АСТ, креатиніну при проведенні біохімічного дослідження крові. Зазначені показники порівнювалися у хворих груп А і Б у віці 12 міс. Для оцінки впливу профілактичного прийому TMP/SMX на стан клітинної ланки

імунітету було порівняно абсолютну і відносну кількість  $CD4^+$ -лімфоцитів у віці 12 міс у хворих обох груп.

У групі А на першому році життя випадків пневмоцистної пневмонії не зареєстровано. У 5 дітей з групи Б у віці від 3 до 6 міс спостерігалися випадки пневмоцистної пневмонії. Часті ГРВІ (більш ніж 5 епізодів протягом першого року життя) у групі А відзначалися у 88 % (95 % ДІ 80,65–95,35 %) хворих, що вірогідно не відрізнялося від кількості захворілих у групі Б (98,48 %; 95,61–99,36 %). Кількість дітей, які хворіли на гострі пневмонії (окрім пневмоцистної) протягом першого року життя, у групі А була вірогідно нижчою, ніж у групі Б – 73,33 % (95 % ДІ 62,95–83,05 %) і 94,70 % (95 % ДІ 91,28–98,72). Гострі гастроентероколіти на першому році життя спостерігалися у 56 % (95 % ДІ 44,47–67,23%) хворих групи А і 85,61 % (95 % ДІ 78,91–91,09 %) дітей групи Б, що було вірогідно частіше, ніж у групі А. Кількість дітей, які хворіли на гострі отити, що рецидивували протягом першого року життя, у групах А і Б також вірогідно відрізнялася і становила 30,67 % (95 % ДІ 20,53–41,47 %) і 56,82 % (95 % ДІ 48,55–65,44 %). Оцінка ефективності профілактичного призначення TMP/SMX для запобігання захворюванню на пневмоцистну пневмонію, а також зниження захворюваності на ГРВІ, гострі гастроентероколіти та рецидивні отити протягом першого року життя наведена у табл. 7.1.

Серед хворих зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції більшість (60,32 %) отримували на першому році життя профілактичне лікування за допомогою TMP/SMX. Вони утворили підгрупу 1А.

Таблиця 7.1

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 ГРВІ	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)

Хворі зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції, яким не проводили профілактичного лікування, увійшли до підгрупи 1Б. Часті ГРВІ на першому році життя у підгрупах 1А і 1Б спостерігалися з однаковою частотою – 92,11 % (95 % ДІ 83,37–97,22 %) і 96 % (95 % ДІ 88,32–99,29 %). У підгрупі 1А відмічалось значне зниження кількості дітей, які хворіли на гострі пневмонії, порівняно з підгрупою 1Б – 68,42 % (95 % ДІ 53,17–82,83 %) і 96 % (95 % ДІ 88,32–99,29 %) відповідно. Кількість дітей, які хворіли на гострі гастроентероколіти на першому році життя, у підгрупі 1А становила 52,63 % (95 % ДІ 37,13–68,87 %), що було вірогідно нижче, ніж у підгрупі 1Б (92 %; 95 % ДІ 75,03–97,78 %). Вірогідно нижчою у підгрупі 1А, ніж у підгрупі 1Б, була кількість дітей, які хворіли на рецидивні отити, і становила 44,74 % (95 % ДІ 29,18–60,82 %) і 64 % (95 % ДІ 45,18–82,82 %) відповідно. Отже, профілактичне призначення TMP/SMX хворим зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції не тільки запобігало виникненню пневмоцистної пневмонії, й сприяло зниженню частоти гострих пневмоній іншої етіології та гострих гастроентероколітів (табл. 7.2)

Таблиця 7.2

Ефективність профілактичного прийому TMP/SMX у ВІЛ-інфікованих дітей зі швидким прогресуванням захворювання

Захворювання	АЗР (95 % ДІ)	ЗВР (%) (95 % ДІ)	ВШ (95 % ДІ)	КХЛП (95 % ДІ)
Часті ГРВІ	0,04 (-0,08–0,16)	4 (-9–16)	0,50 (0,05–4,21)	25 (6–∞)
Гострий гастроентероколіт	0,39 (0,17–0,66)	42 (16–61)	0,09 (0,02–0,40)	3 (2–6)
Пневмонія (за виключенням пневмоцистної)	0,27 (0,08–0,47)	29 (7–46)	0,09 (0,01–0,55)	4 (2–12)
Гострий рецидивний отит	0,19 (-0,06–0,44)	30 (-15–57)	0,46 (0,16–1,29)	5 (2–∞)

Серед хворих із повільним і відносно повільним прогресуванням ВІЛ-інфекції профілактичне лікування отримували 37 (25,69 %) дітей, які увійшли до підгрупи 2А. Підгрупу 2Б утворили діти з повільним і відносно повільним темпом прогресування захворювання, які на першому році життя не отримували TMP/SMX із профілактичною метою. У підгрупі 2Б спостерігалася вірогідно менша кількість хворих на ГРВІ, ніж у підгрупі 2Б – 83,78 % (95 % ДІ 70,89–95,10 %) і 99,07 % (95 % ДІ 94,78–99,81 %) відповідно. Більш виражена профілактична дія TMP/SMX відмічалася щодо гострої пневмонії та гастроентероколіту, які у підгрупі 2А спостерігалися з однаковою частотою – 59,46 % (95 % ДІ 43,15–74,85 %). У підгрупі 2Б гострі пневмонії на першому році життя діагностовано у 99,07 % (95 % ДІ 94,78–99,81 %) хворих, гострі гастроентероколіти – у 84,11 % (95 % ДІ 77,05–90,95 %) дітей. Рецидивні отити спостерігалися у підгрупі 2Б у 55,14 % (95 % ДІ 45,57–64,43 %), що було вірогідно частіше, ніж у підгрупі 2А, де ця патологія зареєстрована у 16,22 % (95 % ДІ 4,19–27,81 %) дітей. Отже, як і у групі хворих зі швидким прогресуванням захворювання, у дітей з повільним і відносно повільним темпом прогресування захворювання профілактичне

призначення TMP/SMX сприяло зниженню захворюваності на ГРВІ, гострі пневмонії, гастро ентероколіти, отити (табл. 7.3).

Таблиця 7.3

Ефективність профілактичного прийому TMP/SMX у ВІЛ-інфікованих дітей з повільним і відносно повільним темпом прогресування захворювання

Захворювання	АЗР (95 % ДІ)	ЗВР (%) (95 % ДІ)	ВШ (95 % ДІ)	КХЛП (95 % ДІ)
Часті ГРВІ	0,15 (0,07–0,22)	15 (7–22)	0,05 (0,001–1,41)	7 (4–14)
Гострий гастроентероколіт	0,25 (0,09–0,40)	30 (13–43)	0,27 (0,10–0,72)	4 (2–10)
Пневмонія (за виключенням пневмоцистної)	0,4 (0,30–0,49)	40 (30–49)	0,01 (0,005–0,38)	3 (2–3)
Гострий рецидивний отит	0,39 (0,22–0,56)	71 (51–83)	0,15 (0,07–0,36)	3 (2–5)

Для оцінки впливу профілактичного прийому TMP/SMX на стан кровотворної системи й активність печінкових ферментів було порівняно середні значення показників, які досліджувалися у загальноклінічному та біохімічному аналізах крові хворих груп А і Б у віці 12 міс (табл. 7.4).

Таблиця 7.4

Середні значення показників загальноклінічного і біохімічного аналізів крові хворих груп А і Б у віці 12 міс

Показник	Група А М (95 % ДІ)	Група Б М (95 % ДІ)
----------	------------------------	------------------------

	(n=46)	(n=27)
Кількість еритроцитів ( $\cdot 10^{12}/\text{л}$ )	4,55 (4,30–4,78)	3,96* (3,72–4,20)
Рівень гемоглобіну (г/л)	102,76 (98,46–107,06)	104,41 (98,82–109,99)
Кількість лейкоцитів ( $10^9/\text{л}$ )	8,85 (7,87–9,84)	7,83 (6,73–8,99)
Кількість лімфоцитів ( $10^9/\text{л}$ )	5,32 (4,36–6,08)	4,39 (3,46–5,33)
Кількість тромбоцитів ( $10^9/\text{л}$ )	252,95 (224,20–281,70)	250,04 (213,37–286,71)
АсТ (мкмоль/(год·мл))	1,09 (0,43–1,74)	0,61 (0,38–0,84)
АлТ(мкмоль/(год·мл))	0,68 (0,38–0,98)	0,47 (0,24–0,70)
Лужна фосфатаза (нмоль/(с·л))	328,50 (194,42–462,58)	378,44 (180,88–575,99)

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2. \* -  $p < 0,05$  – вірогідність відмінностей між групами А і Б.

Як свідчать отримані нами дані, серед показників кількості еритроцитів, лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів і рівня гемоглобіну вірогідна різниця виявлена у середньому значенні кількості еритроцитів між хворими груп А і Б, яка була вищою у хворих, що приймали профілактичне лікування. Серед хворих групи А у 7 (16,28 %; 95 % ДІ 7,70–25,92 %) дітей діагностовано тромбоцитопенію. У всіх хворих із тромбоцитопенією з групи А перебіг захворювання було оцінено як швидкий, тому більш імовірною причиною розвитку тромбоцитопенії у них вважався вплив прогресування захворювання, а не профілактичний прийом TMP/SMX.

Вірогідної різниці середніх значень активності печінкових ферментів між хворими груп А і Б не виявлено.

У 8 (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, що стали підставою для припинення прийому препарату. У 2 хворих, які припинили профілактичний прийом TMP/SMX у віці 4 міс розвинулася пневмоцистна пневмонія. В одному випадку прийом препарату було припинено у зв'язку з розвитком токсичного гепатиту. Побічної дії TMP/SMX у вигляді нудоти, блювання, стоматиту та інших ознак ураження системи травлення не виявлено. У досліджуваній когорті у хворих обох груп не було випадків розвитку ураження сечової системи та ниркової недостатності, які б потребували диференційної діагностики з побічною дією TMP/SMX.

Отже, профілактичне призначення TMP/SMX продемонструвало високу ефективність у запобіганні пневмоцистній пневмонії, знижуючи відносний ризик її виникнення на 100 %. Окрім того, як у хворих зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції, так і у дітей з повільним і відносно повільним прогресуванням захворювання профілактичне призначення препарату знижує захворюваність на гострі пневмонії, гастроентероколіти, отити. Профілактична дія щодо ГРВІ виражена меншою мірою. Переважна більшість побічних ефектів профілактичного призначення TMP/SMX – це легкі алергічні прояви, що свідчило про безпечність його профілактичного застосування.

При аналізі стану клітинної ланки імунітету вірогідної різниці середніх значень абсолютної та відносної кількості  $CD4^+$ -лімфоцитів у хворих обох груп також не відмічалось (рис. 7.1, 7.2).

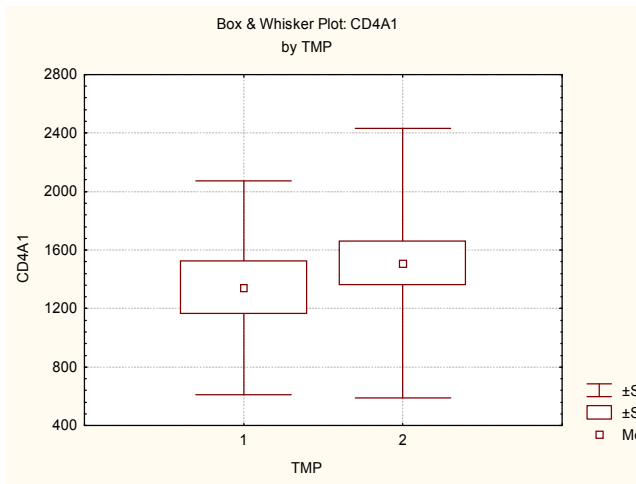


Рис. 7.1. Середні значення абсолютної кількості  $CD4^+$ -лімфоцитів: 1 – хворі, які не отримували профілактики (група Б); 2 – хворі, які отримували профілактику (група А)

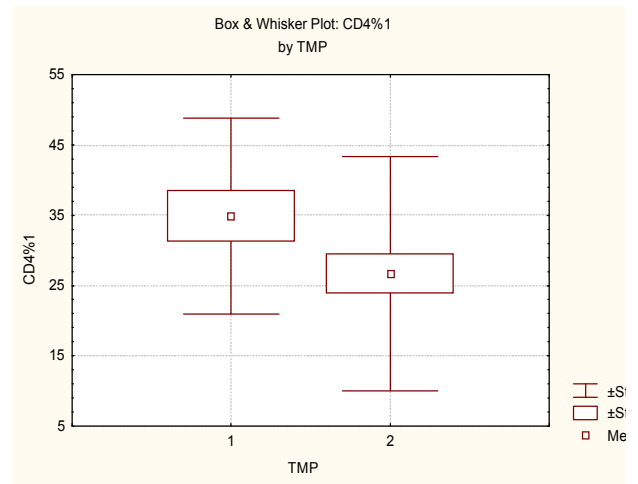


Рис. 7.2. Середні значення відносної кількості  $CD4^+$ -лімфоцитів: 1 – хворі, які не отримували профілактики (група Б); 2 – хворі, які отримували профілактику (група А)

## 7.2. Результати проведення ВААРТ дітям з ВІЛ-інфекцією з різними темпами прогресування захворювання

Під час виконання дисертаційного дослідження ВААРТ було призначено 32 дітям, інфікованим ВІЛ перинатально. До групи дітей, які отримували ВААРТ, увійшли 20 хлопчиків і 12 дівчаток. Тривалість спостереження за дітьми під час ВААРТ у середньому становила 27,3 міс (від 10 до 48 міс). Призначення ВААРТ здійснювалося згідно з чинними клінічними рекомендаціями відповідно до класифікації ВІЛ-інфекції у дітей (ВООЗ, 2002). Показаннями до початку лікування були наявність у дитини клінічних проявів 3-ї клінічної стадії захворювання (ВООЗ, 2002) та/або тяжкий ступінь імуносупресії, який визначався за класифікацією CDC (1994)

і передбачав відносну кількість  $CD4^+$ -лімфоцитів у крові, визначену за допомогою проточної цитофлюориметрії, нижче 20%.

Перед початком ВААРТ проводилися повне клінічне обстеження дитини з вимірюванням й оцінкою за процентильними шкалами антропометричних параметрів, визначення нервово-психічного розвитку. Лабораторне обстеження включало загальне та біохімічне дослідження крові, загальне дослідження сечі. Ступінь імуносупресії оцінювали комплексно з визначенням загальної кількості лімфоцитів, абсолютної та відносної кількості  $CD4^+$ -лімфоцитів, співвідношення  $CD4^+/CD8^+$ .

Підготовка до початку ВААРТ включала також консультування осіб, які піклуються про дитину з питань прихильності до ВААРТ та оцінку потреби родини у соціальному супроводі для формування і дотримання прихильності.

Під час вибору стартового режиму ВААРТ враховували використовувану схему профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини. До групи I включили 12 хворих, у яких стартова схема містила два препарати з групи НІЗТ – зидовудин (ZDV) і ламівудин (ЗТС), а також один препарат з групи ННІЗТ – невірапін (NVP). Таку економічно низькозатратну комбінацію призначили ВІЛ-інфікованим дітям, яким не здійснювалася профілактика перинатальної трансмісії ВІЛ за допомогою NVP і у яких не було протипоказань до призначення препаратів з групи ННІЗТ. Проведення профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини за допомогою ZDV не було протипоказанням до призначення схем ВААРТ, до яких було включено цей препарат.

До групи II (n=20) увійшли хворі на ВІЛ-інфекцію, яким проводилася профілактика перинатальної трансмісії ВІЛ за допомогою NVP. У цьому разі стартова схема включала два препарати групи НІЗТ (ZDV + ЗТС) і один препарат з групи ІІІ – нельфінавір (NFV).

При виборі стартової схеми не враховували швидкість прогресування захворювання, наявність тяжких клінічних проявів ВІЛ-інфекції, у тому числі

синдрому виснаження і ВІЛ-енцефалопатії. Призначення ВААРТ проводилося за умови відсутності проявів гострих опортуністичних інфекцій та некомпенсованих станів, що потребували невідкладної допомоги. Усі препарати призначали у вікових дозах, рекомендованих міжнародними та національними клінічними протоколами [371]. У зв'язку зі швидким ростом хворих, які починали отримувати ВААРТ, дози препаратів перераховувалися 1 раз на 3 міс. При виборі лікарської форми враховували вік дитини: хворі після 4 років могли ковтати таблетки і капсули, у дітей до 4 років перевагу віддавали рідким лікарським формам.

Під час ВААРТ проводився моніторинг ефективності та безпечності лікування. Динаміку показників фізичного розвитку оцінювали за допомогою процентильних шкал. Важливими показниками ефективності лікування вважалися позитивна динаміка нервово-психічного розвитку, клінічного стану дитини, зниження захворюваності. Лабораторний моніторинг включав загальноклінічні та біохімічні дослідження, оцінку динаміки стану клітинної ланки імунітету (рівень  $CD4^+$ -лімфоцитів), за можливості – динаміку вірусного навантаження. Клінічне і лабораторне обстеження хворих, які отримували ВААРТ, виконували через 2 і 4 тиж після початку лікування, потім – 1 раз на 3 місяці.

Вік дітей, в якому було розпочато ВААРТ, коливався від 3 міс до 9 років. Більшості хворих (78,13 %; 95 % ДІ 63,65–92,35 %) лікування було розпочато у віці до 3 років (рис. 7.3).

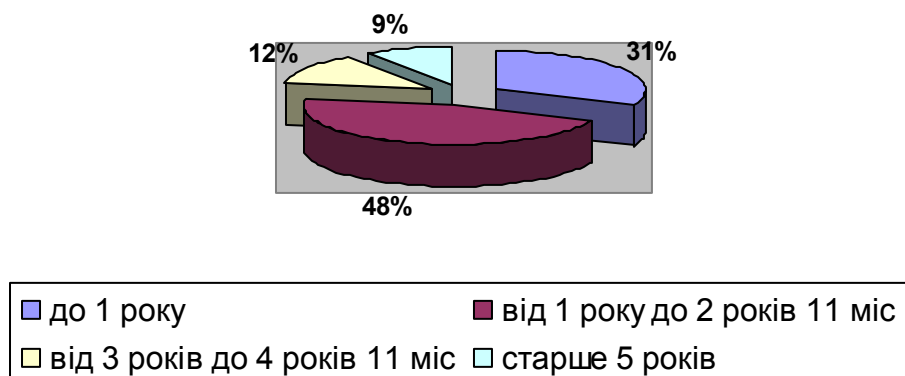


Рис. 7.3. Розподіл віку хворих, у якому їм було розпочато ВААРТ



Середній вік хворих, включених у дослідження, становив 30,4 міс (95 % ДІ 18,8–42,1 міс), причому діти групи I на початок ВААРТ були вірогідно старшими, ніж діти у групі II. Середній вік при початку ВААРТ у групі I становив 50,8 міс (95 % ДІ 23,0–78,5 міс), у групі II – 18,3 міс (95 % ДІ 11,9–24,7 міс). Переважну більшість у групі I становили діти з повільним і відносно повільним темпом прогресування захворювання, тимчасом як більшості хворих групи II лікування було призначено на першому році життя у зв'язку з наявністю клінічних та/або імунологічних показань, тобто ознак швидкого прогресування захворювання. Втім, критерієм вибору режиму лікування була не швидкість прогресування захворювання, а анамнестичні дані про застосування режимів профілактики ВІЛ від матері до дитини. Розподіл хворих за групами відповідно до швидкості прогресування пояснюється, в першу чергу, тим, що з 2000 р. схема профілактики перинатальної трансмісії ВІЛ за допомогою NVP активно втілювалася в Україні для вагітних, які не отримали іншого режиму профілактики. У групі II переважна більшість хворих дітей (70,00 %; 95 % ДІ 49,92–90,08 %) були із сімей з низьким соціально-економічним рівнем і знаходилися на піклуванні держави. Призначення схеми з NVP матері та дитині або лише дитині унеможливило застосування цього препарату у стартовій схемі ВААРТ.

Співвідношення хлопчиків і дівчаток у групах становило 1:0,07 і 1:0,5 відповідно. Тривалість спостереження дітей на ВААРТ вірогідно не відрізнялася в обох групах і дорівнювала у хворих групи I 29,3 міс (95 % ДІ 21,8–36,9 міс), у групі II – 26 міс (95 % ДІ 21,3–30,09 міс).

У перші 4 тиж ВААРТ приблизно у половини хворих обох груп спостерігалися нетяжкі побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту у вигляді нудоти, рідко – блювання. У двох дітей з групи II через розвиток важкого побічного ефекту з боку кровотворної системи (анемії важкого ступеню) ZDV було замінено на ставудин (d4T). У перші 2 тиж прийому NVP у 41,67 % (95 % ДІ 14,07–69,93 %) хворих спостерігалися нетяжкі алергічні

реакції у вигляді папульозно-плямистої висипки, яка зникла без застосування додаткових лікарських засобів.

Оцінка клінічного стану дітей в обох групах виявила однаково суттєве поліпшення їх стану вже у перші 3–9 міс від початку ВААРТ: зменшилася захворюваність на гострі вірусні, бактеріальні та інші інфекційні захворювання, у тому числі й опортуністичними.

На початку лікування хворі з групи II мали більш тяжкий ступінь затримки фізичного розвитку. Середня маса тіла на початку ВААРТ у групі I становила 10,6 кг (95 % ДІ 7,4–13,8 кг), що за оцінкою було нижче 5-го перцентилля. У хворих групи II середня маса тіла на початку лікування дорівнювала 6,8 кг (95 % ДІ 5,9–7,6 кг), що було значно нижче 3-го перцентилля. Середній зріст хворих групи I на початку лікування відповідав 3-му перцентиллю і становив 83,8 см (95 % ДІ 70,8–96,9 см). У хворих групи II середній зріст був значно нижче 3-го перцентилля і становив 67,9 см (95 % ДІ 64,6–71,2 см). Наприкінці періоду спостереження антропометричні показники покращилися у хворих обох груп (рис. 7.4, 7.5).

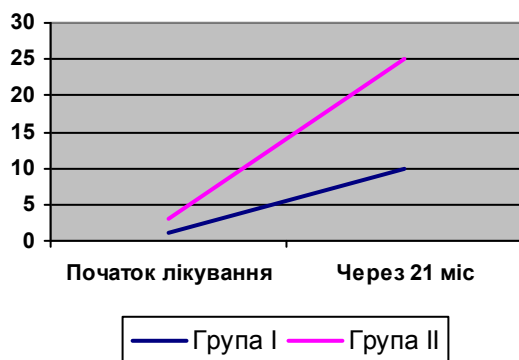


Рис. 7.4. Динаміка показників маси тіла у хворих на ВААРТ за 21 місяць лікування

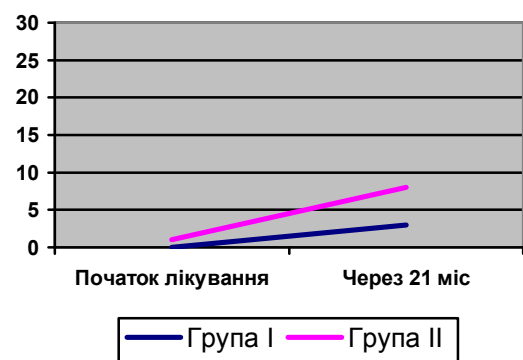


Рис. 7.5. Динаміка показників зросту у хворих на ВААРТ за 21 місяць лікування

Однак, як свідчать отримані нами дані, динаміка маси тіла у хворих обох груп більш виражена, ніж динаміка зросту. Збільшення маси тіла було

вірогідно вищим у хворих групи II. Так, через 21 міс після початку лікування середня маса тіла хворих групи II становила 17 кг (95 % ДІ 13,4–20,6 кг), що відповідало 25-го перцентилію. Середня маса тіла хворих групи I дорівнювала 12,9 кг (95 % ДІ 11,5–14,3 кг) і відповідала 10-му перцентилію. Збільшення зросту спостерігалось у хворих обох груп, але у дітей групи II темп зміни показників фізичного розвитку був вищим. Наприкінці періоду спостереження середній зріст дітей групи I сягав 88,5 см (95 % ДІ 82,8–94,2 см) і у середньому відповідав 3-му перцентилію, у групі II – 102 см (95% ДІ 91,6–112,4 см) і відповідав 5-му перцентилію.

До початку лікування в обох групах з однаковою частотою спостерігалися затримка нервово-психічного розвитку, зниження когнітивної функції та погіршення емоційного стану. Через 3–9 місяців після початку ВААРТ у переважної більшості дітей в обох групах було зареєстровано поліпшення нервово-психічного розвитку, позитивну динаміку когнітивних функцій, покращання емоційного стану. Однак в однієї дівчинки з групи I не зафіксовано нервово-психічного розвитку та когнітивних функцій у зв'язку з наявністю у неї органічного ураження нервової системи. В одного хлопчика з групи II спостерігалось покращання емоційного стану та мовного розвитку, проте зберігалися тяжкі моторні порушення, зумовлені наявністю дитячого церебрального паралічу, які можна пояснити як перинатальним ураженням ЦНС, так і недостатньою ефективністю ВААРТ.

Для оцінки впливу ВААРТ на стан імунної системи хворих вивчалася відносна кількість  $CD4^+$ -лімфоцитів у крові, що визначалася кожні 6 міс лікування. Якщо протягом шестимісячного інтервалу цей показник визначався декілька разів, розраховували середнє значення відносної кількості  $CD4^+$ -лімфоцитів, яке використовували при аналізі даних. Динаміку відносної кількості  $CD4^+$ -лімфоцитів вивчали за допомогою визначення середнього значення цього показника у групах I і II та його довірчого інтервалу (табл. 7.5)

Динаміка показників відносної кількості CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів у процесі ВААРТ  
у дітей з ВІЛ-інфекцією

Група	Середнє значення	95 % ДІ	Me	M <sub>min</sub>	M <sub>max</sub>	δ
До початку ВААРТ						
I група (n=2)	12,00	-102–126,4	12,00	3,000	21,00	12,73
II група (n=11)	18,27	10,73–25,82	15,00	3,000	41,00	11,23
Через 3–9 міс ВААРТ						
I група (n=6)	27,67	17,65–37,68	26,50	16,00	41,00	9,543
II група (n=14)	30,71	25,71–35,72	31,50	16,00	47,00	8,668
Через 10–15 міс ВААРТ						
I група (n=7)	29,17	20,23–38,11	28,50	21,00	42,00	8,519
II група (n=17)	29,82	25,39–34,25	30,00	15,00	47,00	8,619
Через 16–21 міс ВААРТ						
I група n=9	36,86	25,21–48,50	34,00	22,00	57,00	12,59
II група n=14	30,21	25,85–34,58	30,00	16,00	43,00	7,557
Після 21 міс ВААРТ						
I група n=7	35,00	23,81–46,19	35,00	18,00	50,00	10,66
II група n=7	31,86	28,50–35,21	33,00	26,00	36,00	3,625

Примітка. n – кількість спостережень.

Як свідчать отримані нами дані, через 3–9 міс після початку лікування у хворих обох груп відмічалось вірогідне збільшення відносної кількості CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів. Протягом усього терміну спостереження між показниками відносної кількості CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів у хворих груп I і II немає вірогідної різниці.

Дослідження вірусного навантаження стало можливим лише наприкінці періоду спостереження. У 14 (82,35 %) із 17 досліджуваних дітей воно було нижчим, ніж поріг дослідження. У однієї дитини з групи II було виявлено імунологічну та клінічну неефективність лікування, яка супроводжувалася вірусологічною невдачею (вірусне навантаження – 85 620 копій у 1 мл плазми крові). Це стало підставою для зміни схеми лікування. У двох дітей, які отримували ВААРТ (по одній дитині з кожної групи) при клінічній та імунологічній ефективності лікування невизначеного вірусного навантаження не було досягнуто. У хворого з групи I після 37 міс ВААРТ вірусне навантаження сягало 16 030 копій у 1 мл плазми крові, у дитини з групи II після 38 міс лікування воно становило 4600 копій у 1 мл плазми крові. Однократне виявлення такого вірусного навантаження при клінічній та імунологічній ефективності лікування не стало підставою для зміни схеми лікування. Цим дітям необхідно проводити повторне дослідження вірусного навантаження.

Отже, під час медичного спостереження із 12 дітей I групи у 2 (16,7 %; 95 % ДІ 4,48–44,09%) після 20 і 48 тиж проведення ВААРТ було виявлено її неефективність, у зв'язку з чим препарати 1-ї лінії відмінили і призначили другу лінію ВААРТ. Слід зазначити, що діти, у яких було виявлено неефективність ВААРТ, починали лікування з моно- і бітерапії, що, можливо, сприяло відносно швидкому розвитку резистентності ВІЛ до першої лінії препаратів. У однієї дитини з групи I (8,3 %; 95 % ДІ 1,39– 34,98 %) після 29 тиж терапії було діагностовано токсичний гепатит, який зарахували до побічної дії NVP. Токсична дія препарату поєднувалася з ознаками імунологічної неефективності – зниженням відносної кількості CD4<sup>+</sup>-

лімфоцитів, у зв'язку з чим схему із застосуванням NVP було замінено цілком на схему другої лінії. Одна дитина з групи I померла через 8 міс після початку лікування внаслідок розвитку лімфосаркоми мозку.

У 20 дітей групи II у 2 хворих (10 %; 95 % ДІ 2,79–30,10 %) після 16 і 22 тиж проведення ВААРТ було виявлено клінічну та імунологічну неефективність лікування, що стало підставою для заміни препаратів першої на схему другої лінії.

Для оцінки імовірності розвитку неефективності ВААРТ протягом терміну спостереження було розраховано ВШ – відношення імовірності розвитку неефективності лікування до імовірності збереження ефективності при різних схемах ВААРТ протягом 27,3 міс (95 % ДІ 23,4–31,2 міс). Як свідчать отримані нами дані, імовірність розвитку неефективності лікування дітей при ВААРТ із включенням NVP у 3,4 (95 % ДІ 1,5–24,3) рази вища, ніж при ВААРТ із застосуванням інгібіторів протеази (NFV).

Проведене дослідження продемонструвало високу клінічну ефективність схеми із включенням NFV протягом 27 міс. Цю схему необхідно призначати хворим, у яких клінічні та/або імунологічні показання до призначення лікування виникли протягом першого року життя і перебіг захворювання можна оцінити як швидкий. Схеми із включенням NVP також виявили достатньо високу клінічну та імунологічну ефективність протягом 27 міс. Однак ця схема є більш доцільною для використання у якості першої лінії лікування у хворих із повільним і відносно повільним темпом прогресування захворювання.

### 7.3. Диференційований підхід до вигодовування ВІЛ-інфікованих дітей на першому році життя

ВІЛ-інфекція у дітей, інфікованих перинатально, призводить до зміни активності глюконеогенезу, порушень обміну вуглеводів, жирів, білків,

вітамінів, мінералів, підвищує потреби організму у поживних речовинах. Зв'язок ВІЛ-інфекції та порушення харчування взаємний: захворювання спричиняє порушення харчування, дефіцит поживних речовин сприяє прогресуванню ВІЛ-інфекції [232].

У ході дисертаційного дослідження вивчалася динаміка антропометричних показників і деяких даних загальноклінічних досліджень у ВІЛ-інфікованих дітей першого року життя, які мешкали у будинку дитини, залежно від виду суміші, що використовувалася для штучного вигодовування дитини.

Було обстежено 18 дітей у віці 5–6 міс, діагноз яких підтверджено визначенням провірусної ДНК за методом ПЛР. Основними клінічними проявами захворювання у дітей були затримка фізичного розвитку, яка варіювала від нетяжкої до тяжкої, порушення нервово-психічного розвитку, генералізована лімфаденопатія, у більшості хворих виявлялася гепатомегалія. За визначенням стану клітинної ланки імунітету, у більшості хворих були відсутні ознаки імуносупресії, у 2 хворих відносна кількість  $CD4^+$ -лімфоцитів свідчила про наявність легкої та середньотяжкої імуносупресії. Серед хворих, включених у дослідження, не було дітей, які почали під час його проведення отримувати ВААРТ. Дітей поділили на дві групи. Хворих першої групи годували заміником грудного молока «Детолакт» (стандартна молочна суміш), а дітей другої групи – молочною сумішшю «Детолакт-пре» (суміш із підвищеним вмістом білку).

Високоадаптована молочна суміш «Детолакт» містить 1,6 г/100 мл білка (співвідношення альбуміну сироватки до казеїну 60:40), 4,25 мг/100 мл таурину зі збалансованим амінокислотним спектром. Вміст жиру у суміші становить 3,7 г/10 мл з оптимальним співвідношенням поліненасичених жирних кислот  $\omega 6/\omega 3$  8,2:1. Суміш містить вуглеводів 7,5 г/100 мл, 90,0 % яких представлені лактозою, 6,7 % – мальтодекстрином. Вміст лактулози становить 0,2 г/100 мл, заліза – 0,7 мг/100 мл. Енергетична цінність 100 мл

суміші «Детолакту» становить 65 ккал, суміш призначена для вигодовування дітей першого року з перших днів життя.

Молочна суміш «Детолакт-пре» також є високо адаптованою, призначена для вигодовування недоношених і дітей, що народилися з малою та екстремально малою масою тіла. Її склад відрізняється від складу суміші «Детолакт» більшим вмістом білка (2,1 г/100 мл) і таурину (4,6 мг/100 мл) з аналогічним співвідношенням альбуміну сироватки і казеїну. Додатково до складу суміші входить L-карнітин (1,3 мг/100 мл), необхідний для засвоєння жирних кислот. Вміст жиру у суміші також вищий, ніж у «Детолакті» (4,0 г/100 мл), співвідношення поліненасичених жирних кислот  $\omega 6/\omega 3$  становить 9:1. Вміст вуглеводів у суміші «Детолакт-пре» суттєво не відрізняється від «Детолакту» (7,8 г/100 мл), але лише на 50 % вуглеводи суміші представлені лактозою. Вміст заліза у сумішах однаковий. Суміш «Детолакт-пре» є висококалорійною, містить 76 ккал у 100 мл.

На початку дослідження, через 3 міс та наприкінці вивчали антропометричні показники (маса тіла, довжина тіла, окружність грудей, плеча, стегна), які було оцінено як в абсолютних значеннях, так і за процентильними таблицями. Визначали кількість еритроцитів, рівень гемоглобіну та кольоровий показник у загальноклінічному аналізі крові. Для контролю концентраційної функції нирок у відповідь на введення підвищеної кількості білка визначалися питому вагу сечі.

Обидві групи дітей були однорідними за віком і фізичним розвитком. Середня маса тіла на початку дослідження у групі дітей, яких вигодовували сумішшю «Детолакт», становила 6045,56 г (95 % ДІ 5974,96–6116,16 г) середній зріст – 61,88 см (95 % ДІ 61,55–62,21 см), середня окружність грудей – 41,83 см (95 % ДІ 41,61–42,05 см), середня окружність плеча – 11,89 см (95 % ДІ 11,56– 12,22 см), середня окружність стегна – 18,11 см (95 % ДІ 17,75 – 18,47 см). Середні показники маси тіла, зросту, окружності грудей та плеча у групі хворих, яких почали вигодовувати сумішшю «Детолакт-пре», вірогідно не відрізнялися від середніх показників у дітей попередньої групи і



становили відповідно 6116,67 г (95 % ДІ 6014,74–6218,60 г); 62,11 см (95 % ДІ 61,74–62,48 см); 42 см (95 % ДІ 41,71–42,29 см) і 12,22 см (95 % ДІ 19,76–20,68 см). Середня окружність стегна у дітей, яких вигодовували сумішшю «Детолакт-пре», на початку дослідження була вірогідно вищою, ніж у групі хворих яких вигодовували сумішшю «Детолакт» (20,22 см; 95 % ДІ 19,76–20,68 см).

Оцінка за процентильними таблицями виявила, що антропометричні показники дітей обох груп коливалися між 3-м і 10-м процентилями. Середня кількість еритроцитів, гемоглобіну, кольорового показника крові та питомої ваги сечі не мали вірогідної різниці на початку дослідження в обох групах (табл. 7.6)

Таблиця 7.6

Середні значення лабораторних показників у дітей, яких вигодовували молочними стандартними молочними сумішами і сумішшю з підвищеним вмістом білку, на початку дослідження

Група	Середня кількість еритроцитів, $\cdot 10^{12}/л$ (95 % ДІ)	Середній рівень гемоглобіну, г/л (95 % ДІ)	Середнє значення кольорового показника (95 % ДІ)	Середня питома вага сечі (95 % ДІ)
Стандартна суміш (n=9)	3,92 (3,86–3,98)	119,11 (118,24–119,98)	0,84 (0,83–0,85)	1013,78 (1013,15–1014,41)
Суміш з підвищеним вмістом білку (n=9)	3,97 (3,90–4,04)	119,33 (118,23–120,33)	0,86 (0,85–0,87)	1014,44 (1013,52–1015,36)

Примітка. n – кількість спостережень.

Новий вид вигодовування вводили поступово протягом двох днів. Усі діти добре перенесли період адаптації до нового продукту харчування, що

свідчило про гарні органолептичні властивості обох молочних сумішей. Вони мали приємні смак і запах, не викликали функціональних порушень у системі травлення. Протягом усього періоду спостереження хворі обох груп добре переносили стандартні молочні суміші і суміш з підвищеним вмістом білку, у жодній групі не зафіксовано випадків алергічних реакцій, посилення проявів atopічного дерматиту, порушення моторики кишок і консистенції випорожнень.

Аналіз змін антропометричних показників через 3 міс годування стандартними молочними сумішами і сумішшю з підвищеним вмістом білку показав, що у дітей другої групи відбувалася їх краща динаміка (табл. 7.7).

Таблиця 7.7

Антропометричні показники у ВІЛ-інфікованих дітей після трьох місяців вигодовування стандартними молочними сумішами і сумішшю з підвищеним вмістом білку

Показник	Стандартна суміш (n=9)	Суміш з підвищеним вмістом білку (n=9)	p
Маса тіла, г М (95 % ДІ)	6660,00 (6528,67–6791,63)	7387,78 (7263,91–7511,65)	<0,01
Зріст, см М (95 % ДІ)	62,78 (62,47–63,09)	65,50 (64,45–66,55)	<0,05
Окружність грудей, см М (95 % ДІ)	42,56 (42,37–42,75)	44,61 (43,66–45,56)	<0,01
Окружність плеча, см М (95 % ДІ)	13,22 (12,88–13,56)	15,11 (14,74–15,48)	<0,01
Окружність стегна, см М (95 % ДІ)	19,89 (19,07–20,71)	23,00 (22,41–23,59)	<0,01

Примітка. n – кількість спостережень.

Усі середні значення антропометричних показників у дітей, яких вигодовували протягом трьох місяців спеціалізованою молочною сумішшю з підвищеним вмістом білку, були вірогідно вищими, ніж у групі, яку годували стандартною молочною сумішшю. При оцінці за процентильними шкалами у групі дітей, яких вигодовували сумішшю з підвищеним вмістом білку, показники фізичного розвитку коливалися між 10-м і 25-м процентилями, тимчасом як у групі хворих, яких вигодовували стандартною молочною сумішшю, через 3 міс годування антропометричні показники, як і на початку дослідження, коливалися між 3-м і 10-м процентилями.

При зіставленні показників загального аналізу крові (табл. 7.8) вірогідних відмінностей показників, що вивчалися між дітьми, яких вигодовували стандартними молочними сумішами і сумішшю з підвищеним вмістом білку виявлено не було. Збалансований склад вітамінів і мікроелементів у обох молочних сумішах запобігає розвитку анемії у ВІЛ-інфікованих дітей.

Таблиця 7.8

Лабораторні показники у ВІЛ-інфікованих дітей після трьох місяців вигодовування стандартними молочними сумішами і сумішшю з підвищеним вмістом білку

Показник	Стандартна молочна суміш (n=9)	Суміш з підвищеним вмістом білку (n=9)	p
Кількість еритроцитів, $\cdot 10^{12}/л$ М (95 % ДІ)	4,06 (4,02–4,10)	4,16 (4,08–4,23)	>0,05
Рівень гемоглобіну, г/л М (95 % ДІ)	120,67 (120,32–121,02)	122,00 (120,21–123,79)	>0,05
Кольоровий показник М (95 % ДІ)	0,85 (0,83–0,87)	0,90 (0,85–0,95)	>0,05
Питома вага сечі М (95 % ДІ)	1015,44 (1014,65–1016,23)	1016,22 (1015,47–1016,97)	>0,05

Примітка. n – кількість спостережень.

Не спостерігалось вірогідної відмінності між показником питомої ваги сечі, що свідчить про нормальну концентраційну функцію нирок у хворих, які отримували молочну суміш із підвищеним вмістом білка.

Отже, молочні суміші, які мають підвищений вміст білка і високу калорійність, у дітей з ВІЛ-інфекцією на першому році життя сприяють позитивній динаміці антропометричних показників, запобігають ранньому розвитку синдрому виснаження, що є підставою для оптимізації медичного ведення цієї категорії хворих.

#### 7.4. Диференційований підхід до медичного ведення дітей, інфікованих ВІЛ перинатально

Раціональне й ефективне медичне спостереження дітей з ВІЛ-інфекцією повинне створювати умови для продовження і збереження якості життя, оптимального фізичного і нервово-психічного розвитку хворих. Важливою умовою застосування сучасних підходів до медичного спостереження ВІЛ-інфікованої дитини є можливість ранньої (за допомогою ПЛР) діагностики захворювання. Такий підхід до діагностики захворювання дозволяє виявити ранні ознаки й оцінити ризик швидкого прогресування захворювання, раннього розвитку ВІЛ-енцефалопатії, синдрому виснаження та інших СНІД-індикаторних станів і смерті у наступні 12 міс.

Призначення TMP/SMX як первинної профілактики пневмоцистної пневмонії не має доведеного впливу на швидкість прогресування ВІЛ-інфекції у дітей, але у нашому дослідженні продемонстрована висока ефективність такого підходу для запобігання захворюванню на пневмоцистну пневмонію і зниження захворюваності на гострі бактеріальні інфекційні захворювання протягом першого року життя як у хворих з швидким прогресуванням захворювання, так і у дітей з повільним і відносно повільним

темпом прогресування ВІЛ-інфекції. Призначення TMP/SMX продемонструвало у нашому дослідженні достатню безпечність, що у поєднанні з високою ефективністю є підставою для застосування профілактичного лікування на першому році життя у всіх хворих на ВІЛ-інфекцію незалежно від рівня імуносупресії та швидкості прогресування захворювання.

Виділення групи дітей зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції і/або високим ризиком (більш ніж 20 %) розвитку СНІД-індикаторних станів у наступні 12 міс дозволяє диференційовано призначати ВААРТ дітям, інфікованим ВІЛ перинатально (рис. 7.6, 7.7).

Під час призначення ВААРТ дітям, інфікованим ВІЛ перинатально, враховують профілактичну схему, яка була використана для профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, вік дитини, дані клінічних і лабораторних досліджень. Як свідчать отримані нами дані, схеми ВААРТ, які включають препарати з групи ІІ, демонструють більш виражену клінічну й імунологічну ефективність, ніж схеми з включенням препаратів з групи ННІОТ. За даними літератури, найвищу ефективність мають схеми ВААРТ із застосуванням комбінованих препаратів з групи ІІ (посилені ІІ). Таким препаратом є комбінація лопінавіру з бустерною добавкою ритонавіру (LPV/rtv).

Схема ВААРТ із застосуванням посилених ІІ є оптимальною для призначення хворим першого року життя зі швидким прогресуванням захворювання. Вона також найбільш доцільна для призначення хворим із повільним і відносно повільним темпом прогресування ВІЛ-інфекції, у яких на основі визначення кількості CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів виявлено високий ризик розвитку СНІД-індикаторних станів у наступні 12 міс. У лікуванні хворих із повільним і відносно повільним темпами прогресування ВІЛ-інфекції з ризиком розвитку СНІД-індикаторних станів у наступні 12 міс менше 20 % можна застосовувати схеми ВААРТ із препаратами з групи ННІОТ.



Рис. 7.6. Диференційований підхід до призначення ВААРТ дітям, інфікованим ВІЛ перинатально

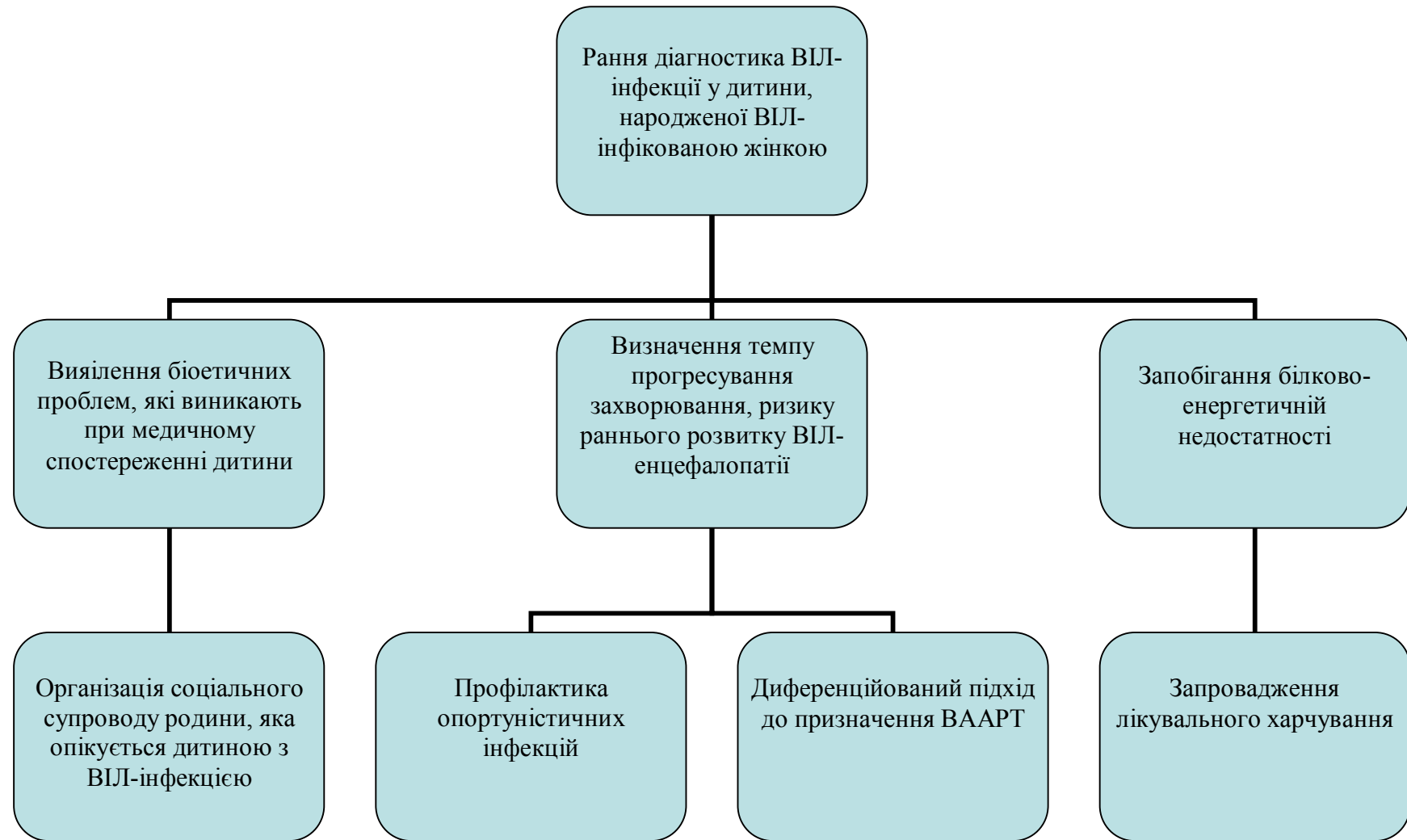


Рис. 7.7. Диференційований підхід до ведення дітей, інфікованих ВІЛ перинатально

ВІЛ-інфікованим дітям з перинатальним ураженням ЦНС, у яких, за даними наших досліджень, ризик розвитку ВІЛ-енцефалопатії є підвищеним, доцільно у схемах ВААРТ застосовувати препарат ZDV, єдиний з антиретровірусних лікарських засобів, що долає гематоенцефалічний бар'єр [451].

Лікувальне харчування із підвищеною калорійністю добового раціону на 25–30 % і високим вмістом білка, за нашими даними, є невід'ємною складовою частиною раціонального медичного спостереження дітей, інфікованих ВІЛ перинатальним шляхом.

Такий підхід дозволяє запобігти розвитку білково-енергетичної недостатності на першому році життя і у наступному, уникнути розвитку синдрому виснаження, сприяє позитивній динаміці фізичного розвитку хворих, які отримують ВААРТ.

Як свідчать отримані нами дані, важливими чинниками швидкого прогресування захворювання, раннього розвитку синдрому виснаження, ВІЛ-енцефалопатії, неефективності профілактики пневмоцистної пневмонії та резистентності до ВААРТ є низький соціально-економічний статус родини, вживання батьками або опікунами хворих алкоголю чи наркотичних речовин, погіршення стану здоров'я батьків внаслідок прогресування ВІЛ-інфекції, що унеможлиблює повноцінний догляд за дитиною та її харчування. Визначення біоетичних проблем, які виникають при медичному спостереженні дітей з ВІЛ-інфекцією та проведенні ВААРТ, і потреби у соціальному супроводі дозволяє оптимізувати ведення хворих, запобігти випадкам жорстокого поводження з дітьми та забезпечити умови для їх фізичного і нервово-психічного розвитку.



## РОЗДІЛ 8

### АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Епідемія ВІЛ-інфекції в Україні продовжує розвиватися та має значний негативний вплив на показники як стану здоров'я населення у цілому, так і репродуктивного здоров'я жінок, можливості здорового способу життя і розвитку дітей. Вона негативно позначається на демографічних перспективах країни, створює чималі проблеми для системи охорони здоров'я, породжує низку біоетичних питань, є джерелом соціального напруження. Продовжує зростати показник захворюваності на СНІД – з 2,8 у 2008 р. до 10,1 на 100 000 населення у 2006 р., що свідчить про неефективність підходів до медичного ведення хворих на ВІЛ-інфекцію. Південь України є одним із найбільш уражених епідемією ВІЛ-інфекції регіонів країни. Так, захворюваність на СНІД у Миколаївській області сягає 17,6, у Одеській – 10,5 на 100 000 населення [4]. Одеська і Миколаївська області послідовно пройшли усі етапи розвитку епідемії у країні з епідемічним спалахом на початку – у середині 90-х рр. минулого сторіччя з послідуєчим переходом епідемії у загальну популяцію, її фемінізацію зі збільшенням кількості дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками. Трансмісія ВІЛ від матері до дитини є основним шляхом інфікування дітей і в країні загалом, і у Південному регіоні. Щорічне збільшення кількості

ВІЛ-інфікованих дітей в Україні можна пояснити, в першу чергу, темпами поширення епідемії зі збільшенням із року в рік кількості ВІЛ-інфікованих вагітних.

Природна частота передачі ВІЛ від матері до дитини становить 15–25 % у США і країнах Європи [10]. На неї впливають такі фактори, як стан здоров'я вагітної, стадія ВІЛ-інфекції, наявність супровідних ЗПСШ, перебіг вагітності, призначення профілактичного АРВ-лікування, спосіб розродження і грудне вигодовування [10, 23, 69, 71, 73, 87]. Стратегія профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини в Україні включає первинну профілактику ВІЛ-інфекції; двократне добровільне тестування на ВІЛ під час вагітності з обов'язковим проведенням перед- і післятестового консультування; призначення АРВ-препаратів ВІЛ-інфікованим вагітним; ведення вагітних, спрямоване на зниження ризику передачі ВІЛ під час пологів; продовження профілактичних заходів за допомогою АРВ-препаратів новонародженій дитині; штучне вигодовування [22]. Із 2001 р. препарати для профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини отримали більш ніж 5000 вагітних і 6000 новонароджених. Завдяки втіленню у країні стратегії профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини з 2001 р. перинатальна трансмісія вірусу знизилася з 27 до 8–10 % [6]. Незважаючи на триразове зниження трансмісії ВІЛ від матері до дитини, щороку в Україні збільшується кількість дітей із підтвердженим діагнозом ВІЛ-інфекції [6]. Це пояснюється несприятливою тенденцією розповсюдження епідемії, її переходом у загальну популяцію, збільшенням кількості жінок репродуктивного віку серед ВІЛ-інфікованих, недостатнім охопленням профілактичним лікуванням ВІЛ-інфікованих вагітних, недоліками антенатального ведення та перинатальної допомоги, низькою ефективністю деяких профілактичних схем, рекомендованих для застосування в Україні, збільшенням кількості ВІЛ-інфікованих вагітних із розвинутими проявами ВІЛ-інфекції під час вагітності.

Важливою складовою частиною медичного спостереження дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, є встановлення їх інфекційного

статусу. Визначення діагнозу при перинатальному контакті з ВІЛ у віці до 18 міс визнається як раннє. Воно здійснюється методом дослідження ДНК ВІЛ за допомогою ПЛР. Підтвердженням діагнозу ВІЛ-інфекції у дитини, народженої ВІЛ-інфікованою жінкою, служить отримання двох позитивних результатів дослідження провірусної ДНК за методом ПЛР. Перший позитивний результат у першу добу життя свідчить про антенатальне інфікування дитини [186].

Отже, встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, можливе лише за умови лабораторного підтвердження. У 2006 р. ВООЗ піддала ревізії рекомендації 2004 р. [452], які припускали можливість встановлення діагнозу на основі клінічних проявів захворювання та наявності імуносупресії. Раннє встановлення діагнозу у дітей, інфікованих перинатальним шляхом, дозволяє оптимізувати медичне ведення дітей, здійснення специфічної профілактики опортуністичних інфекцій та призначати специфічне лікування.

Природний клінічний перебіг ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатальним шляхом, вивчений недостатньо. Більшість досліджень, проведених у Росії, присвячені природному перебігу і підходам до лікування дітей, інфікованих нозокоміальним парентеральним шляхом [56, 197]. Дослідження природного перебігу ВІЛ-інфекції у дітей, виконані у США і Західній Європі до появи можливості лікування захворювання за допомогою ВААРТ, також здебільшого присвячені хворим на гемофілію, інфікованим ВІЛ парентеральним шляхом [453–455]. Природний перебіг ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих шляхом трансмісії ВІЛ від матері до дитини, має суттєві відмінності, ніж при інших шляхах інфікування. Окрім того, клінічні прояви гемофілії суттєво впливають на перебіг ВІЛ-інфекції у дітей. Тому особливості природного перебігу захворювання ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих парентеральним шляхом, які були вивчені під час досліджень, проведених у даної категорії хворих, не можуть повною мірою охарактеризувати клінічні варіанти перебігу захворювання у дітей, інфікованих шляхом трансмісії ВІЛ від матері до дитини. Більшість дітей, інфікованих ВІЛ перинатальним шляхом,

мешкають на Африканському континенті, де дослідження природного перебігу захворювання й досі обмежені. Соціально-економічні особливості країн Африки, мікробіологічний спектр збудників інфекційних захворювань, підходи до вигодовування дітей малюкового віку, а також стан ресурсів системи охорони здоров'я ускладнюють порівняння природного перебігу ВІЛ-інфекції у даних країнах і в Україні. Фактори, пов'язані з природним перебігом захворювання у дітей, інфікованих перинатальним шляхом, вивчені недостатньо. Дуже актуальними для оптимізації ведення ВІЛ-інфікованих дітей є визначення й аналіз факторів, які впливають на ризик тяжкої затримки фізичного та нервово-психічного розвитку.

Запровадження ВААРТ при ВІЛ-інфекції у дітей переводить хворобу в хронічний стан, зупиняє її прогресування, дає можливість подовжити життя хворих, покращити його якість. У 2007 р. в Україні ВААРТ отримують понад 6000 ВІЛ-інфікованих осіб, із яких більш ніж 700 – діти [4]. Це привело до значних позитивних змін показника смертності від СНІДу, темпи приросту якої значно знизилися у 2006 р. [6].

Призначають ВААРТ дітям згідно з чинними клінічними протоколами [9], які базуються на рекомендаціях ВООЗ для країн з обмеженими ресурсами. Як основні критерії вибору стартових схем лікування для дітей використовуються лише медикаментозні схеми профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини під час вагітності, а також беруть до уваги наявність лікарських форм АРВ-препаратів, прийнятних для вікової категорії хворого. Вони не враховують особливості клінічного перебігу захворювання, що може стати причиною раннього розвитку вірусологічної, імунологічної та клінічної неефективності лікування, тяжких побічних ефектів терапії.

Медичне спостереження ВІЛ-інфікованих дітей, проведення їм ВААРТ ускладнюються етико-соціальними проблемами, які супроводжують розвиток епідемії ВІЛ-інфекції в Україні.

Отже, вивчення клінічного перебігу ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатальним шляхом, аналіз факторів, що на нього впливають, є актуальним

завданням. Особливо практично значущою є розробка обґрунтованого диференційованого підходу до медичного спостереження і призначення ВААРТ дітям, інфікованим ВІЛ перинатальним шляхом.

У відповідності до цілі та завдань дослідження було розроблено такий дизайн дисертаційної роботи. У цілому проведене дослідження було обсерваційним. У комбінованому ретроспективному та проспективному дослідженні вивчався перебіг ВІЛ-інфекції у когорті дітей, інфікованих ВІЛ шляхом трансмісії ВІЛ від матері до дитини. На основі отриманих даних проводився аналіз факторів ризику швидкого прогресування ВІЛ-інфекції, а також раннього розвитку синдрому виснаження і тяжкого порушення нервово-психічного розвитку. У досліджуваній когорті вивчалися й аналізувалися специфічні імунологічні та вірусологічні ознаки прогресування ВІЛ-інфекції. Біоетичні проблеми, які пов'язані з педіатричними аспектами ВІЛ-інфекції, виявлялися та реєструвалися при анкетуванні фокус-груп. Ефективність і безпечність специфічної профілактики опортуністичних інфекцій за допомогою TMP/SMX вивчали і аналізували ретроспективно. У проспективному дослідженні перебігу ВІЛ-інфекції при застосуванні різних схем ВААРТ і призначенні лікувального харчування оцінювалися клінічна й імунологічна ефективність використаних підходів до медичного ведення ВІЛ-інфікованих дітей. Проведені дослідження стали підставою для розробки диференційованого підходу до призначення ВААРТ, лікувального харчування та медичного спостереження дітей, інфікованих ВІЛ перинатальним шляхом.

Результати проведених досліджень були викладені у відповідних розділах дисертації.

У досліджувану когорту увійшли 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. Діти з ВІЛ-інфекцією у досліджуваній когорті залежно від перебігу захворювання увійшли в 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 дітей контрольної групи за методом випадок-контроль. До контрольної групи увійшли 125 дітей, народжених не інфікованими ВІЛ жінками, віком від 12 до 15 міс, які проходили лікування у педіатричному відділенні Одеської обласної дитячої клінічної лікарні з приводу гострих захворювань дихальних шляхів, і неінфіковані діти, які мешкають у будинку дитини. Специфічні імунологічні та вірусологічні дослідження проводилися у групах порівняння – у хворих на ВІЛ-інфекцію зі швидким і повільним темпом прогресування захворювання.

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. Решта хворих досліджуваної когорти (132 дитини), яким профілактичне лікування не призначалося, призначення лікаря не виконувалися або прийом препарату було припинено у зв'язку з розвитком побічних ефектів, увійшли до групи Б. Залежно від темпів прогресування ВІЛ-інфекції при визначенні ефективності та безпечності профілактичного прийому TMP/SMX ВІЛ-інфіковані діти належали до підгруп 1А, 1Б, 2А, 2Б.

Порівняння імунологічної та клінічної ефективності схем ВААРТ, які під час виконання дисертаційного дослідження були призначені 32 хворим у досліджуваній когорті, проводилося у групах I і II. Група I включала 12 хворих, які отримували стартову схему ВААРТ 2НІЗТ+ННЗТ. У групі II (20 хворих) як стартова була призначена схема ВААРТ 2НІЗТ+ІП. Препарати призначалися згідно з клінічними і імунологічними показаннями відповідно до чинного клінічного протоколу [371] у вікових дозах, розрахованих на 1 кг маси тіла або 1 м<sup>2</sup> площі поверхні тіла.

Для статистичної обробки результатів дисертаційного дослідження була створена електронна база даних у пакеті STATISTICA 5.0. Статистична обробка результатів проводилася методами параметричної та непараметричної статистики [440–444] на персональному комп'ютері PC Pentium 4 CPU 2,4 GHz, 512 MB of RAM. 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 [444, 445].

Характеризуючи досліджувану когорту, слід відмітити, що більшість хворих на ВІЛ-інфекцію – це дівчатка – 53,62 % (95 % ДІ 47,21–60,79 %), що збігається з даними літератури про більшу сприйнятливості дівчаток до ВІЛ при трансмісії вірусу від матері до дитини [87]. Перевага мешканців міст серед батьків ВІЛ-інфікованих дітей (62,8 %; 95 % ДІ 56,42–69,58 %) відбиває статистичні закономірності розвитку епідемії ВІЛ-інфекції в Україні [6]. 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. Вік хворих на ВІЛ-інфекцію дітей на початку дослідження коливався від 3 міс до 9 років.

Частота порушень гестаційного та фізичного розвитку дітей у 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 %). Середня маса тіла при народженні у досліджуваній когорті була вірогідно нижчою, ніж у дітей КГ, тимчасом як середні показники зросту при народженні статистично не відрізнялися у дітей основної та контрольної груп. Отримані нами результати збігаються з даними літератури, які свідчать, що у ВІЛ-інфікованих жінок спостерігається вища частота передчасного народження

дітей і новонароджених зі ЗВУР [87, 456, 457]. У досліджуваній когорті у більшості хворих, які народилися передчасно, недоношеність поєднувалася, за даними, отриманими під час дисертаційного дослідження, зі ЗВУР.

Середній вік під час народження дитини в досліджуваній когорті не відрізнявся від матерів дітей КГ. Незважаючи на те, що більшість матерів дітей із ВІЛ-інфекцією визнали вживання ін'єкційних наркотиків (40,6 %; 95 % ДІ 34,30–47,70 %), під час вагітності активними 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 %;  $p < 0,0005$ ). Споживання ін'єкційних наркотиків було не єдиним фактором, який визначав соціальний статус батьків ВІЛ-інфікованих дітей. Про низький соціальний статус 53,6 % сімей дітей з ВІЛ-інфекцією, окрім споживання ін'єкційних наркотиків, свідчили низький рівень доходів, відсутність постійного місця роботи та постійного місця проживання батьків, низький рівень освіти матерів. Соціально-економічні характеристики сімей ВІЛ-інфікованих дітей пов'язані як з особливостями епідемії ВІЛ-інфекції в Україні, так і з загальною складною демографічною ситуацією [6, 11–13, 17].

Соціальні особливості ВІЛ-інфікованих жінок, виявлені протягом дисертаційного дослідження, а також за даними інших авторів, що вивчали перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду у ВІЛ-інфікованих жінок в Україні [10, 18, 23, 24, 87], значно вплинули на якість антенатального спостереження, час виявлення ВІЛ-інфекції. У нашому дослідженні 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. Отже, соціальні особливості ВІЛ-інфікованих жінок, пізня діагностика ВІЛ-інфекції, погане антенатальне спостереження вагітної жінки унеможливили застосування усього комплексу заходів профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини. Серед матерів ВІЛ-інфікованих дітей у досліджуваній



когорті більшість (59,90 %; 95 % ДІ 53,20–66,43 %) не отримала медикаментозної профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини під час вагітності. Профілактичне лікування методом однократного призначення 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 ретровір, 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 неможливості використання даного методу профілактики перинатальної трансмісії ВІЛ було те, що приблизно половина 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. Окрім того, чинні нормативні документи чітко не визначають показань до проведення елективного кесаревого розтину ВІЛ-інфікованим жінкам [87].

У більшості дітей (93,75 %; 95 % ДІ 90,76–97,24 %) для профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини використовувалося штучне вигодовування. Причиною природного вигодовування у досліджуваній когорті була пізня діагностика ВІЛ-інфекції або інформоване рішення матерів після консультування з питань вигодовування дітей, народжених ВІЛ-інфікованими

жінками. Вплив грудного вигодовування на ризик трансмісії ВІЛ від матері до дитини у даному дисертаційному дослідженні не вивчався.

Перебіг вагітності у матерів дітей досліджуваної когорти ускладнювався супровідними ЗПСШ і бактеріальним вагінозом, ХФПН, туберкульозом, анемією, частота яких була значно вищою, ніж у матерів дітей КГ. Так, ЗПСШ і бактеріальний вагіноз у матерів дітей досліджуваної когорти під час вагітності спостерігалися більш ніж удвічі частіше, ніж у матерів дітей КГ (ВШ 2,7; 95 % ДІ 1,36–5,30). Серед матерів дітей з ВІЛ-інфекцією в більшості випадків діагностувалося поєднання кількох генітальних інфекцій, утричі частіше виявлялися захворювання на вірусний гепатит В і в 4 рази частіше – на вірусний гепатит С. За даними літератури, наявність у матері ЗПСШ та інфекційних захворювань, що передаються з кров'ю, підвищує ризик передачі ВІЛ від матері до дитини [87]. Вагітність перебігала з ХФПН у 33,82 % (95 % ДІ 27,55–40,45 %) матерів дітей досліджуваної когорти, що було у 3,5 рази частіше, ніж у матерів КГ. Вірогідно вищою у матерів ВІЛ-інфікованих дітей, ніж у КГ, була частота документованої загрози переривання вагітності й анемії. 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, що відбиває тенденції розвитку епідемії ВІЛ-інфекції в Україні [5, 6, 11]. Зазначені обтяжливі фактори перебігу вагітності у матерів ВІЛ-інфікованих дітей із високим ступенем імовірності сприяли трансмісії ВІЛ від матері до дитини [69, 71, 75, 79, 87], 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 контрольній групі 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. Абстинентний синдром у періоді новонародженості спостерігався лише у ВІЛ-інфікованих новонароджених.

Вплив факторів ризику (наявність ЗПСШ, інфекційних захворювань, викликаних збудниками, що передаються з кров'ю, стан здоров'я і стадія ВІЛ-інфекції у матері під час вагітності, шкідливі звички та інші соціально-економічні фактори), антенатальних порушень фізичного й гестаційного розвитку на природний перебіг ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатальним шляхом, був об'єктом факторного аналізу, який проводився у ході дисертаційного дослідження.

Під час дисертаційного дослідження 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). III та IV стадії ВІЛ-інфекції за класифікацією ВООЗ (2006 р.) були визначені як розвинуті. Прогресування ВІЛ-інфекції на першому році життя у розвинуті стадії та/або розвиток у малюковому віці тяжкого ступеня імуносупресії свідчили про швидке прогресування захворювання. В 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 [190]. Отримані нами дані свідчать, що у досліджуваній когорті швидке прогресування ВІЛ-інфекції спостерігалось частіше.

ВІЛ-інфекція прогресувала у розвинуті стадії (III та IV, ВООЗ, 2006 р.) на першому році життя у 63 (30,43 %; 95 % ДІ 23,763–6,24 %) дітей, у яких

спостерігалися затримка фізичного розвитку від помірної до синдрому виснаження, персистуюча діарея та гіпертермія, локалізовані або генералізовані форми кандидозу, туберкульоз, захворювання, спричинені герпес-вірусами, тяжкі інфекційні захворювання (менінгіт, остеомієліт, сепсис), затримка нервово-психічного розвитку, ознаки ВІЛ-енцефалопатії та інші прояви захворювання.

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). Решта хворих, 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 і 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. Дані літератури свідчать, що у 5–10 % дорослих хворих ВІЛ-інфекція не прогресує тривалий час [68]. Однак повідомлення про прогресування ВІЛ-інфекції у дітей без призначення ВААРТ у віці після 5 років практично відсутні.

Природний перебіг ВІЛ-інфекції на першому році життя порівнювався у хворих 1-ї та 2-ї груп. Серед 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 уСНІД-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 свідчать про високу частоту порушень фізичного і нервово-психічного розвитку у дітей, інфікованих ВІЛ перинатальним шляхом, при швидкому природному перебігу захворювання [219, 258]. Імовірні причини порушень фізичного та нервово-психічного розвитку наведені у огляді літератури, аналіз факторів розвитку даних станів у хворих зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції у досліджуваній когорті був проведений у дисертаційному дослідженні. Спектр СНІД-індикаторних станів, які спостерігалися у нашій роботі, також відповідає даним літератури. Як відомо, за умови відсутності специфічної профілактики пневмоцистної пневмонії, у хворих зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції ризик її розвитку становить 7–20 % [326, 327]. Отримані нами дані щодо частоти пневмоцистної пневмонії у хворих 1-ї групи 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.

Клінічні прояви, характерні для розвинутих стадій ВІЛ-інфекції, у хворих 2-ї групи спостерігалися у віці після 1 року. 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, прогресування захворювання у більшості хворих із повільним і відносно повільним темпом прогресування ВІЛ-інфекції (86,81 %; 95 % ДІ 81,51– 92,49 %) супроводжується 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 злоякісні новоутворення.

У ході дисертаційного дослідження було проведено статистичну 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. Для ознак, що вивчалися, розраховувалися ДЧ, ДС, ПЦПР, ПЦНР, СППР, СПНР. Високу ДЧ протягом першого року життя серед усіх клінічних проявів захворювання, що спостерігалися у дітей досліджуваної когорти, мали лише розповсюджені форми кандидозу у віці від 0 до 3 міс (0,94), затримка нервово-психічного розвитку (0,87) і спленомегалія (0,86). 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 перцентилля) – ДС 0,86, гострий середній отит (ДС 0,83) і пневмонія (ДС 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

Протягом дисертаційного дослідження вивчалися гематологічні прояви ВІЛ-інфекції та інші лабораторні ознаки у дітей, інфікованих перинатальним шляхом. Була оцінена статистична значущість результатів параклінічного

обстеження для прогнозування перебігу захворювання на першому році життя. Анемія у віці 12 міс була виявлена у 77,03 % (95 % ДІ 71,27–82,23 %) хворих у досліджуваній когорті. У хворих досліджуваної когорти анемія спостерігається частіше, ніж в інших європейських когортах [446]. Це може пояснюватися більшою кількістю хворих зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції у досліджуваній когорті, відсутністю практики раннього призначення ВААРТ під час проведення дослідження. Роль дефіциту заліза у патогенезі анемії на першому році життя у ВІЛ-інфікованих дітей була вивчена у дисертаційному дослідженні. У віці 12 міс у 83,33 % (95 % ДІ 73,72–92,28 %) хворих зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції спостерігалася анемія. У хворих 2-ї групи частота анемії у віці 12 міс була вірогідно нижчою, ніж у хворих зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції (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 середніх значень рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів у хворих 1-ї, 2-ї груп і дітей КГ, виявлено, що середній рівень гемоглобіну у ВІЛ-інфікованих дітей був вірогідно нижчим, ніж у дітей КГ, тимчасом як середня кількість еритроцитів не мала вірогідної різниці як у групах порівняння, так і між хворими на ВІЛ-інфекцію і дітьми КГ. 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 пов'язаний з медичними (хронічна діарея, синдром мальабсорбції) та соціально-економічними причинами. Отримані нами дані збігаються з даними літератури [222] про те, що низка клінічних симптомів і проявів ВІЛ-інфекції у хворих пов'язана з дефіцитом макро- і мікроелементів, вітамінів, у тому числі й заліза. У цілому, при природному перебігу ВІЛ-інфекції найбільша частота анемії спостерігалася на першому році життя у хворих обох груп. У осіб із повільним і відносно повільним темпом прогресування захворювання частота анемії у віці до 3 і 5 років залишалася відносно стабільною – 63,64 % (95 % ДІ 57,21–72,31 %) та 63,49 % (95 % ДІ

55,11–72,31 %). За даними літератури, наявність анемії у ВІЛ-інфікованих дітей у перші 3 роки життя корелює з високим ризиком смерті [446]. При проведенні дисертаційного дослідження кореляції рівня гемоглобіну з темпом прогресування захворювання виявлено не було. Помірної сили кореляція спостерігалася між рівнем гемоглобіну й абсолютною кількістю CD4<sup>+</sup>-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. За даними літератури, тромбоцитопенія – частий клінічний прояв ВІЛ-інфекції у дорослих. 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 (6,94 %; 95 % ДІ 2,83–11,17 %). 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 помірної сили кореляційний зв'язок зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції ( $r=0,48$  і  $r=0,25$ ). Показники загальноклінічного і біохімічного досліджень не були чутливими для прогнозування швидкого прогресування ВІЛ-інфекції на першому році життя. Високоспецифічним (ДС 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 (СППР 5,68). Інші лабораторні дослідження при позитивному результаті демонструють незначний вплив або не впливають на післятестову імовірність



визначення швидкого прогресування ВІЛ-інфекції (СППР  $\leq 2,75$ ). 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 відбиває 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);  $p \leq 0,005$ ) свідчать 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 ЛДГ і 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 [219, 220]. Найнижча середня маса тіла у віці 12 міс спостерігалася 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 у хворих 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 центильними 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 %) показники зросту були нижче 5-го центиля. Хоча серед ВІЛ-інфікованих 2-ї групи не було хворих з антропометричними показниками нижче 5-го центиля, криві розподілу за центильними 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 супроводжувався різкою затримкою нервово-психічного розвитку. За часом виникнення синдрому 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 [458]. Синдром виснаження у дітей також є прогностично несприятливим фактором й асоціюється з високим ризиком смерті та тяжкою імуносупресією [459, 460]. Як свідчать отримані нами дані, ранній розвиток синдрому виснаження значно

ускладнює початок ВААРТ, часто супроводжується тяжкою імуносупресією, асоціюється з високим ризиком смерті хворих.

Затримка росту голови дитини у дисертаційному дослідженні оцінювалася як одна з ознак ВІЛ-енцефалопатії. Середні значення окружності 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 окружності 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, у яких у віці 12 міс у 76,19 % (95 % ДІ 65,45–86,55 %) випадків окружність голови була нижче 10-го перцентилля, а у 55,56 % (95 % ДІ 43,74–68,26 %) хворих – нижче 5-го перцентилля.

Як свідчать отримані нами дані, більшість психомоторних навичок у дітей зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції розвивалася вірогідно пізніше, ніж у хворих із повільним і відносно повільним темпом прогресування ВІЛ-інфекції і дітьми 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 73,02 % (95 % ДІ 62,04–83,96 %) хворих у досліджуваній когорті. 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 важкими моторними змінами. До 5-річного віку у 38,89 % (95 % ДІ 31,03–46,97 %) дітей 2-ї групи розвинулися ознаки важкої 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 з 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 психологічного 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 3,52–10,82 %). 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 отримали 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 [79], що ризик антенатального інфікування прямо пропорційно залежить від рівня вірусного навантаження. Частіше, ніж у досліджуваній

когорті, під час вігінності у матерів хворих із доведеним антенатальним інфікуванням спостерігалися ХФПН (ВШ 5,38; 95 % ДІ 1,65–12,52), ЗПСШ (ВШ 4,00; 95 % ДІ 1,38–11,61). Це підтверджує результати досліджень, які вивчали роль плацентарних факторів у антенатальній передачі вірусу [78].

Швидке прогресування ВІЛ-інфекції серед хворих з 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 в дітей, інфікованих ВІЛ шляхом перинатальної трансмісії, оцінювався методом визначення абсолютної кількості лімфоцитів, вмісту  $CD4^+$ -,  $CD8^+$ -лімфоцитів і співвідношення  $CD4^+/CD8^+$  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.

Протягом проведення дослідження ступінь імуносупресії оцінювався за двома класифікаціями – CDC (1994) і ВООЗ (2006) [184–186]. 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<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-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<sup>9</sup>/л і 5,01 (95 % ДІ 4,39–5,63) · 10<sup>9</sup>/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<sup>+</sup>-лімфоцитів. Значення середньої відносної кількості CD4<sup>+</sup>-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 цей показник дорівнював 35,08 % (95 % ДІ 29,86–40,30 %). Середня абсолютна кількість CD4<sup>+</sup>-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  $1414,65 \cdot 10^3$ – $1984,83 \cdot 10^3$ ) і не мала вірогідної різниці. Згідно з рекомендаціями ВООЗ [186], визначення 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. Вірогідно вище середнє значення абсолютної кількості  $CD8^+$ -лімфоцитів у віці 12 міс у хворих зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції, яке спостерігалось у нашому дослідженні, відбиває обернене співвідношення між кількістю  $CD4^+$ - і  $CD8^+$ -лімфоцитів при прогресуванні імуносупресії.

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 (СПНР 1,0; 95 % ДІ 0,72–1,67; СППР 0,85; 95 % ДІ 0,41–1,67).

У хворих із повільним і відносно повільним темпом прогресування ВІЛ-інфекції середні значення відносної кількості  $CD4^+$ -лімфоцитів, отримані у нашому дослідженні, вірогідно відрізнялися у віці 1 і 3 роки і не мали вірогідної різниці у віці 3 і 5 років.

Ризик розвитку СНІДу в наступні 12 міс, розрахований за рекомендаціями PENTA [449], 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 %. Аналогічна тенденція зберігалася у хворих 2-ї групи і у віці 3 і 5 років – у переважної 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 у наступні 12 міс був нижчим, ніж 20 %. Середнє значення ризику розвитку СНІДу у 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, та 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 %. Отже, у хворих із повільним і відносно повільним темпом прогресування ВІЛ-інфекції вікові фізіологічні зміни стану імунної системи призводять до нівелювання проявів імуносупресії, пов'язаних з прогресуванням ВІЛ-інфекції і 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.

Середній ризик смерті в наступні 12 міс у групі дітей зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції становив 10,37 % (95 % ДІ 6,43–14,31 %) і коливався від 2,6 до 40 %. Ризик смерті від станів, пов'язаних із ВІЛ-інфекцією, у хворих із повільним і відносно повільним темпом прогресування захворювання у віці від 1 до 5 років підвищувався, але його середні значення залишалися відносно стабільними. Так, у віці 1 рік він коливався від 2,1 до 8,3 % та у середньому становив 3,25 % (95 % ДІ 2,84–4,19 %). У віці 3 роки, коли у хворих із відносно повільним темпом прогресування розвивалася тяжка імуносупресія, ризик смерті від СНІДу підвищувався і коливався від 0,8 до 38 % і у середньому становив 4,89 % (95 % ДІ 2,71–7,07 %). У віці 5 років у хворих 2-ї групи ризик смерті від СНІДу коливався від 0,4 до 31 %. Його середнє значення становило 3,15 % (95 % ДІ 1,60–4,71 %).



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 з 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 рівня 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 ЦК 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 хворих 2-ї групи і дітьми КГ. У віці 30–38 міс середні значення рівня 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 у хворих досліджуваної когорти оцінювалося при природному 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 [175]. 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 є хлопчиками, 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 [175].

Вивчення факторів, які впливають на швидке прогресування ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатально, проводилося за допомогою моно- і багатофакторного аналізу. Для групування ознак було використано кластерний аналіз. 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 з швидким і повільним темпом прогресування ВІЛ-інфекції шляхом побудови таблиць спряженості з розрахунком ВШ, його 95 % ДІ та оцінки асоціації ознаки з темпом прогресування захворювання. За допомогою монофакторного аналізу була виявлена статистична значущість для оцінки ризику швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у дитини наявності у матері під час вагітності туберкульозу (ВШ 6,12; 95 % ДІ 1,15–32,45), тяжких бактеріальних інфекцій (ВШ 5,88; 95 % ДІ 1,95–17,74), інших симптомів ВІЛ-інфекції (5,79; 95 % ДІ 2,50–13,37). Отже, клінічні прояви ВІЛ-інфекції, особливо тяжкі, характерні для розвинутих стадій захворювання у матері і мають статистично вірогідний зв'язок зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатальним шляхом. Розгорнута клінічна картина захворювання є непрямим свідченням високого вірусного навантаження та наявності імуносупресії у матері, що може сприяти ранньому антенатальному інфікуванню дитини, пов'язаному зі швидким прогресуванням захворювання. Інші захворювання матері під час вагітності мають менший, але статистично вірогідний зв'язок зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції у дитини: ЗПСШ – ВШ 3,41 (95 % ДІ 1,73– 6,75), хронічний вірусний гепатит С – ВШ 2,54 (95 % ДІ 1,19–5,44), хронічний вірусний гепатит В – ВШ 2,18 (95 % ДІ 0,93–5,10).

Патологічний перебіг при аналізі факторів, що впливають на ризик швидкого прогресування ВІЛ-інфекції, було розглянуто нами в контексті змін у бар'єрній функції плаценти з підвищеним ризиком антенатального інфікуванню та впливу хронічної внутрішньоутробної гіпоксії на перебіг захворювання. Асоціація між ХФПН і швидким перебігом захворювання мала у нашому дослідженні помірну силу ( $\tau=0,44$ ;  $p<0,0001$ ; ВШ 3,75; 95 % ДІ 2,01–7,00). Зв'язок анемії у матері під час вагітності та швидким перебігом ВІЛ-інфекції у дитини був статистично вірогідним, але слабким ( $\tau=0,15$ ;  $p=0,002$ ; ВШ 3,19; 95

% ДІ 1,70–5,96). Інші стани патології вагітності не мали у нашому дослідженні статистично вірогідного зв'язку з перебігом ВІЛ-інфекції у дитини. Монофакторний аналіз також не виявив статистичного зв'язку між застосуванням медикаментозних методів профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини та шляхом розродження і перебігом ВІЛ-інфекції у дитини. Призначення профілактичного лікування вагітній спрямоване на зниження вірусного навантаження у перинатальному періоді. Відсутність зв'язку профілактичного призначення АРВ-препаратів із перебігом захворювання у дитини може пояснюватися раннім антенатальним інфікуванням та неефективністю лікування, що призвело до інфікування дитини. Більшість жінок, діти яких були включені до досліджуваної когорти, не отримали повного курсу профілактики перинатальної трансмісії ВІЛ. Серед ВІЛ-інфікованих дітей у нашому дослідженні не було хворих, які отримували з метою профілактики сироп ZDV, що могло знизити вірусне навантаження та вплинути на природний перебіг ВІЛ-інфекції.

У ході дослідження визначено, що низький соціально-економічний рівень сімей ( $\tau=0,37$ ;  $p<0,0005$ ; ВШ 4,85; 95 % ДІ 2,57–9,13), паління ( $\tau=0,43$ ;  $p<0,0001$ ; ВШ 6,26; 95 % ДІ 3,21–12,19) і вживання наркотиків ( $\tau=0,32$ ;  $p<0,0001$ ; ВШ 4,18; 95 % ДІ 2,21–7,91) під час вагітності мають доведену позитивну асоціацію зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції у дітей. Паління під вагітної як фактор, що має надзвичайно суттєвий вплив на стан плаценти під час вагітності, може сприяти ранньому антенатальному інфікуванню. Окрім того, він є складовою частиною групи соціальних факторів і шкідливих звичок, які впливають на стан здоров'я дитини. Вони діють в антенатальному періоді та продовжують діяти після народження дитини, наслідками чого є тяжкі дефекти вигодовування та догляду за дитиною.

Оцінка зв'язку порушень фізичного та гестаційного розвитку новонароджених, статі дитини та патологічних станів періоду новонародженості і темпу прогресування ВІЛ-інфекції дає підставу стверджувати про вірогідний помірної сили прямий зв'язок ( $\tau=0,48$ ;  $p<0,0001$ ;

ВШ 8,17 95 % ДІ 4,19–15,89) між ЗВУР і швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції. Недоношеність у нашому дослідженні продемонструвала слабку асоціацію з темпом прогресування захворювання ( $\tau=0,18$ ;  $p<0,0001$ ; ВШ 2,08; 95 % ДІ 0,93–4,64). Вірогідного зв'язку між природним перебігом захворювання і статтю та патологічними станами періоду новонародженості виявлено не було.

Статистичне групування ознак, які вивчалися за допомогою монофакторного аналізу, проводилося методом кластерного аналізу, у результаті чого були визначені груповані фактори – біологічний, соціальний і материнський. 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 за методом Varimax normalized були визначені факторні навантаження, як статистично значущі були оцінені факторні навантаження усіх ознак, зарахованих до соціального і біологічного факторів.

Аналіз факторів, які впливають на ранній розвиток синдрому виснаження і ВІЛ-енцефалопатії у ВІЛ-інфікованих дітей, проводився за статистичними методами, використаними для аналізу факторів, від яких залежить швидкість прогресування ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих шляхом перинатальної трансмісії.

Ранній розвиток синдрому виснаження у хворих з 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 матір'ю ін'єкційних наркотиків і абстинентний синдром у новонародженого, наявність затримки фізичного розвитку та імуносупресії на першому році життя. У нашому дослідженні вірогідний зв'язок із раннім розвитком ВІЛ-енцефалопатії мала недоношеність ( $\tau=0,35$ ;  $p<0,005$ ; ВШ 2,06; 95 % ДІ 0,85–4,99), тимчасом як ЗВУР і стать дитини не продемонстрували своєї статистичної значущості. Результати наших досліджень підтвердили дані літератури [461] про негативний вплив вживання ін'єкційних наркотиків матір'ю під час вагітності ( $\tau=0,25$ ;  $p<0,005$ ; ВШ 3,45; 95 % ДІ 1,75–6,79) і абстинентного синдрому у періоді новонародженості ( $\tau=0,22$ ;  $p<0,005$ ; ВШ 4,06; 95 % ДІ 1,93–8,54). 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 мають загальні 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 багатфакторному аналізі.

Отже, моно- і багатфакторний 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 застосуванню 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 з низьким соціально-економічним статусом й активних СІН існують умови для нехтування батьківськими обов'язками як форми жорстокого 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.

Найбільш вагомими біоетичними проблемами, які виникали при медичному спостереженні ВІЛ-інфікованих дітей у досліджуваній когорті, були конфіденційність інформації про ВІЛ-статус дитини і збереження лікарської таємниці; відмова у наданні спеціалізованої медичної допомоги; розкриття дитині її інфекційного статусу. При вивченні ставлення до основних біоетичних проблем, пов'язаних з педіатричними аспектами епідемії ВІЛ-інфекції, різних груп населення, у тому числі медичних працівників і ЛЖВ, нами було виявлено, що рівень інформованості лікарів і ЛЖВ з цих питань був достатньо високим. Тим же часом інформованість середнього медичного персоналу і неінфікованих ВІЛ людей без медичної освіти з цих питань є недостатньою, що створює передумови для виникнення стигматизації та дискримінації ВІЛ-інфікованих дітей.



Призначення ВІЛ-інфікованій дитині ВААРТ може викликати значну кількість специфічних біоетичних проблем, а також поглибити існуючі проблеми, зумовлені соціально-економічними причинами та жорстоким поведінням 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 жорстокого поведіння з дитиною. Іншими проявами жорстокого поведіння 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 з специфічних питань, які стосуються механізму дії та принципів призначення ліків, так і з навичок консультування.

Оцінка ефективності первинної профілактики пневмоцистної пневмонії у дисертаційному дослідженні проведена 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, та залежно від швидкості прогресування захворювання. Випадки захворювання на пневмоцистну пневмонію на першому році життя були зафіксовані лише у хворих групи Б. Це означає, що профілактичне призначення TMP/SMX на 100 % знижувало ризик розвитку цього захворювання у досліджуваній когорті. 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 (ЗВР 46 %; 95 % ДІ 25–61 %), гострий гастроентероколіт (ЗВР 35 %; 95 % ДІ 22–45

%). Захворюваність на ГРВІ між групами А і Б у нашому дослідженні не мала вірогідної різниці, низька ефективність профілактичного призначення TMP/SMX для зниження захворюваності на ГРВІ у ВІЛ-інфікованих дітей була підтверджена низьким показником ЗВР (10 %; 95 % ДІ 4–16 %) та іншими даними. Захворюваність на гострі пневмонії в групі А була вірогідно нижчою, ніж у хворих, які не отримували профілактичного лікування, однак ефективність TMP/SMX для зниження захворюваності на гострі пневмонії у ВІЛ-інфікованих дітей у досліджуваній когорті була вірогідно нижчою, ніж ефективність зниження захворюваності на гострі отити та гастроентероколіти (23 %; 95 % ДІ 14–32 %). 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 захворюваності на першому році життя на ГРВІ. 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<sup>1А-1Б</sup> 42 %; 95 % ДІ 16–61 %), гострих рецидивних отитів (ЗВР<sup>1А-1Б</sup> 30 %; 95 % ДІ -15–57 %), гострих пневмоній (ЗВР<sup>1А-1Б</sup> 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 % хворих (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 ГРВІ 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<sup>2А-2Б</sup> 71 %; 95 % ДІ 51–83 %), гострих пневмоній (ЗВР<sup>2А-2Б</sup> 40 %; 95 % ДІ 30–49 %), гострих гастроентероколітів (ЗВР<sup>2А-2Б</sup> 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 починали 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, які 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 ефективності 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 (NFV). 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<sup>+</sup>-лімфоцитів. Оцінка безпечності лікування проводилася на

підставі визначення та реєстрації побічних ефектів лікування. 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 перцентилля, 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<sup>+</sup>-лімфоцитів. Протягом усього терміну спостереження між середніми значеннями показників відносної кількості CD4<sup>+</sup>-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 і 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 з групи I, ніж у дітей групи II (ВШ<sup>I-II</sup> 3,4; 95 % ДІ 1,5–24,4).

Проведені дослідження дозволили обґрунтувати диференційований підхід до призначення ВААРТ дітям, інфікованим шляхом трансмісії ВІЛ від матері до дитини. Під час призначення та вибору схеми ВААРТ необхідно враховувати не тільки профілактичну схему, яка була використана під час вагітності, а й перебіг і швидкість прогресування ВІЛ-інфекції у дитини, ризик розвитку СНІДу у наступні 12 міс. Як свідчать отримані нами дані, схеми ВААРТ, які включають препарати з групи ІІ, демонструють більш виражену клінічну й імунологічну ефективність, ніж схеми з включенням препаратів з групи ІІІІОТ. Одним з основних клінічних проявів швидкого прогресування ВІЛ-інфекції на першому році життя є тяжка затримка фізичного розвитку. Схеми ВААРТ із застосуванням ІІ, за нашими даними, демонструють кращі результати у поліпшенні та прискоренні темпів фізичного розвитку. Тому хворим з ознаками швидкого прогресування на першому році необхідно призначати стартові схеми комбінації АРВ-препаратів, що включають лікарські засоби з групи ІІ. Отримані нами результати підтверджуються даними літератури [462] про високий рівень резистентності ВІЛ до препаратів з групи ІІІІТ у дітей раннього віку, інфікованих перинатальним шляхом. Найвищу ефективність демонструють схеми ВААРТ із застосуванням посиленних ІІ [463, 464], які, на нашу думку, є оптимальними для призначення дітям першого року життя з ознаками швидкого прогресування ВІЛ-інфекції. При виборі стартової схеми ВААРТ слід враховувати ризик розвитку СНІДу і смерті у наступні 12 міс. Хворим із високими значеннями цього показника також доцільно застосовувати схеми з використанням ІІ. ВІЛ-інфікованим дітям із перинатальним ураженням ЦНС, у яких, за даними наших досліджень, ризик розвитку ВІЛ-енцефалопатії є підвищеним, доцільно у схемах ВААРТ застосовувати ZDV, який є єдиним з антиретровірусних препаратів, що долає гематоенцефалічний бар'єр

Для обґрунтування диференційованого підходу до використання лікувального харчування ВІЛ-інфікованим дітям раннього віку у межах дисертаційного дослідження було проведено вивчення впливу 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 калорійністю. Групу порівняння утворили ВІЛ-інфіковані діти, позбавлені батьківської опіки, цього ж віку, яких протягом періоду спостереження годували сумішшю для штучного вигодовування дітей 1-го року життя. 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 калорійністю, були вірогідно вищими, ніж у групі хворих, які отримували звичайну суміш. При оцінці за процентилями шкалами у групі дітей, яких годували висококалорійною сумішшю з підвищеним вмістом білка, показники фізичного розвитку коливалися між 10-м і 25-м центилем, 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 центилями.

Середні показники кількості еритроцитів, гемоглобіну, кольорового показника крові та питомої ваги сечі не мали вірогідної різниці на початку дослідження в обох групах. Наприкінці 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 білку 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 центиля 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 хворим раннього віку, яке сприятиме запобіганню білково-енергетичної недостатності та ранньому розвитку синдрому виснаження, 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 багатфакторному 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 ІІ. У хворих із ВІЛ-енцефалопатією або високим ризиком її розвитку у складі стартових схем рекомендовано застосовувати ZDV.

### СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Здоровье 21. Основы политики достижения здоровья для всех в Европейском регионе // Европейская серия достижения здоровья для всех. ВОЗ. Европейское бюро. – 1999. – №6. – 324 с.
2. EuroHIV (2006). HIV/AIDS surveillance in Europe: mid-year report// Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice. – №72. – 2006. – 324р.
3. Развитие эпидемии СПИДа. Пер. с англ. // ЮНЭЙДС. – 2006. – 94 с.
4. EuroHIV (2006а). HIV/AIDS surveillance in Europe: end-year report 2005 // Saint-Maurice, Institut de Veille Sanitaire. – 2006. – №73. – 345 p.
5. DeBell D., Carter R. Impact of transition on public health in Ukraine: case study of the HIV/AIDS epidemic// BMJ. – 2005. – N 7510. – P.216 – 219.
6. Ministry of Health of Ukraine et al. (2007b). Report on the national consensus estimates on HIV and AIDS in Ukraine as of end of 2006// Kyiv, Ministry of Health of Ukraine, Ukrainian AIDS Centre, WHO, International HIV/AIDS Alliance in Ukraine, UNAIDS. – 2007. – 89 p.
- 7. Bartlett J.G., Gallant J.E. Medical Management of HIV Infection. – Baltimore. – 2003. – 350 p.**
8. Consultation for the development of protocols for HIV care for Ukraine and other Commonwealth Independent States countries, – WHO HQ, March, 2004. – <http://who.int>
9. Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дітей – МБФ”Міжнародний Альянс з ВІЛ/СНІД в Україні”. – 2004. – 64 с.

10. Запорожан В.Н., Аряев Н.Л. ВИЧ-инфекция и СПИД. – К.: «Здоров'я». – 2003. – 624 с.
11. Демографічна криза в Україні: Проблеми, витоки, складові напрямки протидії/ НАН України. Інститут економіки; за ред. В.А.Стешенко. – Київ. – 2001. – С.17–21.
12. Жилка Н.Я., Іркіна Т.К., Тешенко В.А. Стан репродуктивного здоров'я в Україні/ Медико-демографічний аналіз. – Київ. – 2001. – 70 с.
13. Стешенко В.А. Эпидемия ВИЧ/СПИДа в Украине: социально-демографический аспект. Программа развития ООН. – К.: Министерство здравоохранения Украины. – 2000. – 52 с.
14. Доклад о глобальной эпидемии СПИДа/ Женева, ЮНЭЙДС. – 2006. – 246 с.
15. Namers F., Downs A. HIV in Central and Eastern Europe// Lancet. – 2003. – N 361. – P.1035–1044.
16. WHO/UNAIDS (2006). Progress in scaling up access to HIV treatment in low- and middle-income countries. - Geneva, WHO/UNAIDS. – 2006. – 75 p.
17. Щербинская А.М., Круглов Ю.В., Андрущак Л.И. Эпиднадзор за ВИЧ/СПИДом в Украине (1987 – 2000 гг.). – К.: Министерство здравоохранения Украины. Украинский центр по профилактике и борьбе со СПИДом, ЮНЭЙДС. – 2000. – 68 с.
18. ВІЛ-інфекція та СНІД в Україні/ Збірник матеріалів з актуальних проблем протидії епідемії. Випуск перший. – К.: Медінфоцентр «Вектор». – 2001. – 200 с.
19. Porter R., Zaba B. the empirical evidence for the impact of HIV on adult mortality in the developing world: data from serological studies// AIDS. – 2004. – P.1054– 1059.
20. Zupzn J. Perinatal mortality in developing countries// N Engl J Med. – 2005. – V. 352. – N 20. – P. 2047–2048.
21. Резюме Декларации о приверженности делу борьбы с ВИЧ/СПИДом. Специальная сессия генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу 25–27 июня 2001 г. / Нью-Йорк. Пер. с англ. – 36 с.

22. Базовая стратегия профилактики ВИЧ-инфекции у детей грудного возраста в Европе. – UNAIDS, UNFPA, UNICEF, WHO. – 2004. – 51 с.
23. Жилка Н.Я. Організація системи профілактики передачі ВІЛ-інфекції від матері до дитини (огляд)/ МОЗ України, ЮНІСЕФ. – Київ. – 2003. – 32 с.
24. Москаленко В.Д., Гойда Н.Г., Моїсеєнко Р.О., Жилка Н.Я. Профілактика передачі ВІЛ-інфекції від матері до дитини// Охорона здоров'я України. – 2003. – №4. – С.13–16.
25. Freed E., Martin M. HIVs and their replication. – Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins – 2001 – P. 1971–2041.
26. Korber B., Muldoon, M., Theiler J. et al. Timing the ancestor of the HIV 1 pandemic strains // Science – 2000. – Vol.288. – N 5472.– P. 1789–1796.
27. Gao, F., Bailes, E., Robertson D. L. et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee Pan troglodytes troglodytes// Nature. – 1999. – Vol. 397. – N 6718.– P. 436–441.
28. Santiago M. L., Rodenburg C. M., Kamenya S. et al. SIVcpz in wild chimpanzees// Science. – 2002. – Vol. 295. – N 5554.– P. 465.
29. Barre-Sinoussi F., Cherman J.C., Rey F. et al. Isolation of T-lymphotropic retrovirus from patient at risk of AIDS// Science. – 1983. – Vol.220. – P.868 – 871.
30. Bartlett J.G., Gallant J.E. Medical Management of HIV infection 2004 edition. – 2004. – MMHIV, Johns Hopkins Medicine. – 450 p.
31. Kanki P. HIV-2 provides natural protection against HIV-1 infection/ DC International conference on AIDS and STD in Africa, Kampala. – 1995. – Abstract MoA026.
32. Robertson D. L., Anderson J. P., Bradac J. A. et al. HIV-1 nomenclature proposal// Science. – 2000. – Vol. 288. – N 5463.– P. 55–56.
33. Turner B. G., Summers M. F. Structural biology of HIV// J.Mol. Biol. – 1999. – Vol. 285. – N 1.– P. 31–32.
34. Myers G., Korber B., Wain-Hobson S., Jeang K.T. et al. Human retroviruses and AIDS. – Los Alamos National Laboratory. – Los Alamos. – 1994. – 40 p.
35. Hu D.J., Dondero T.J., reyfield M.A. et al. The emerging genetic diversity of HIV// JAMA. – 1996. – N 1. – P. 210–216.

36. Greene W.C. The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection// *New England J. Med.* – 1991. – Vol. 324. – P. 308–317.
37. Gelderblom H.R., Hausmann E.H.S., Winkel T. et al. Fine structure of human immunodeficiency virus (HIV), immunolocalization of structural proteins and virus cell relation// *Micron. Microsc.* – 1988. – Vol. 14. – N 1. – P. 41 – 60.
38. Ozel M., Pauli G. Morphogenesis and morphology of HIV-1 structure-function relations// *Arch. Viral.* – 1989. – Vol. 106. – P. 1 – 13.
39. Bour S., Geleziunas R., Wainberg M. A. The human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) CD4 receptor and its central role in promotion of HIV-1 infection// *Microbiol. Rev.* – 1995. – Vol.59. – N 1.– P. 63–93.
40. Eckert D.M., Kim P. S. Mechanisms of viral membrane fusion and its inhibition// *Annu. Rev. Biochem.* – N 70. – 2001. – P. 777–810.
41. Golding H., Zaitseva M., de Rosny E. et al. Dissection of human immunodeficiency virus type 1 entry with neutralizing antibodies to gp41 fusion intermediates// *J.Virol.* – 2002. – Vol. 76 . – N 13.– P 6780–6790.
42. Novina C. D., Murray M. F., Dykxhoorn D. M. et al. siRNA directed inhibition of HIV-1 infection// *Nat. Med.* – 2002. – Vol. 8. – N 7.– P.681–686.
43. Mori T., Boyd M. R. Cyanovirin-N, a potent human immunodeficiency virus-inactivating protein, blocks both CD4- dependent and CD4-independent binding of soluble gp120 (sgp120) to target cells, inhibits sCD4-induced binding of sgp120 to cell-associated CXCR4, and dissociates bound sgp120 from target cells// *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2001. – Vol.45. N 3.– P. 664–672.
44. Berger E. A., Murphy, P.M., Farber J.M. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: roles in viral entry, tropism, and disease// *Annu. Rev. Immunol.* – 1999. – N 17– 657–700.
45. Strizki J. M., Xu S., Wagner N. E. et al. SCH-C (SCH 351125), an orally bioavailable, small molecule antagonist of the chemokine receptor CCR5, is a potent inhibitor of HIV-1 infection in vitro and in vivo// *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2001. – Vol 98. – N 22.– P.12718–12723.



46. Kostrikis L. G., Huang Y., Moore J. P. et al. A chemokine receptor CCR2 allele delays HIV-1 disease progression and is associated with a CCR5 promoter mutation// *Nat. Med.* – 1998. – Vol 4. – N 3.– P. 350–353.
47. Gotte M., Wainberg M. A. HIV-1 reverse transcription: a brief overview focused on structure-function relationships among molecules involved in initiation of the reaction// *Arch. Biochem. Biophys.* – 1999. – Vol. 365. – N 2.– P. 199–210.
48. McDonald D., Vodicka M. A., Lucero, G. et al. Visualization of the intracellular behavior of HIV in living cells// *J. Cell Biol.* – 2002.– Vol. 159. – N 3. – P. 441–452.
49. Le Rouzic E., Mousnier A., Rustum C. et al. Docking of HIV-1 Vpr to the nuclear envelope is mediated by the interaction with the nucleoporin hCG1// *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – N 47. – 45091–45098.
50. Schroder A. R., Shinn P., Chen H., Berry C., Ecker, J. R. et al. HIV-1 integration in the human genome favors active genes and local hotspots// *Cell.* – 2002. – Vol. 110. – N 4.– 521–529.
51. Gao K., Gorelick R. J., Johnson D. G., Bushman F. Cofactors for human immunodeficiency virus type 1 cDNA integration in vitro// *J. Virol.* – 2003. – Vol. 77. – N 2.– P. 1598–15603.
52. Condra J. H., Miller M.D., Hazuda D. J., Emini E. A. Potential new therapies for the treatment of HIV-1 infection// *Annu. Rev. Med.* – 2002. – N 53.– P. 541–555.
53. Craigie R. HIV integrase, a brief overview from chemistry to therapeutics// *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – N 26.– 23213–23216.
54. Grobler J. A., Stillmock K., Hu, B. et al. Diketo acid inhibitor mechanism and HIV-1 integrase : implications for metal binding in the active site of phosphotransferase enzymes// *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2002. – Vol. 99. – N 10. – P. 6661–6666.
55. Dornburg R., Pomerantz R. J. HIV-1 gene therapy : promise for the future// *Adv. Pharmacol.* – 2000. – N 49. – P. 229–261.
56. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение/ Под ред. В.В.Покровского. – М.:ГОЭТАР Медицина. – 2000. – 496 с.

57. Borkowsky W., Rigaud M., Krasinski K., Moore, T. et al. Cell-mediated and humoral immune responses in children infected with human immunodeficiency virus during the first four years of life// *J. Pediatr.* – 1992. – N 120. – 371–375.
58. Roilides E., Clerici M., De Palma L., Rubin, M. et al. Helper T-cell responses in children infected with human immunodeficiency virus type 1// *J. Pediatr.* – 1991. – N 118. – P.724–730.
59. Breen E. C. Pro- and antiinflammatory cytokines in human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome// *Pharmacol. Therapeut.* – 2002. – Vol. 95. – N 3 – P. 295–304.
60. Than S., Hu R., Oyaizu N. et al. Cytokine pattern in relation to disease progression in human immunodeficiency virus-infected children// *J. Infect. Dis.* – 1997. – N 175. – P.47–56
61. Ibegbu C., Spira T. J., Nesheim S. et al. Subpopulations of T and B cells in perinatally HIV-infected and noninfected age-matched children with those in adults// *Clin. Immunol. Immunopath.* – 1994. – Vol. 71. – N 1. – P. 27–32.
62. Douglas S. D., Rudy B., Muenz L. et al. T-lymphocyte subsets in HIV-infected and high-risk HIV-uninfected adolescents: retention of naive T lymphocytes in HIV-infected adolescents// *The Adolescent Medicine HIV/AIDS Research Network. Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2000. – Vol 154. – N 4. – P.375–380.
63. Koup R.A. Immunopathogenesis of HIV-infection. – *Madscape HIV/ AIDS Annual Update.* – 2000.
64. Clark S.J., Saag M.S., decker W.D. et al. High titer of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection// *N Engl J Med.* – 1990. – Vol. 332. – P.166–172.
65. Cooper D.A., Gold L., Maclean P. et al. Acute AIDS retrovirus infection definition of a clinical association with seroconversion// *Lancet.* – 1985. – N 3. – P. 537–540.
66. Fahey J. L., Taylor J.M.G., Detels R. et al. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1// *N Engl J Med.* – 1990. – Vol. 322. – P. 166–172.

67. Ascher M.S., Sheppard H.W. AIDS as immune system activation – a model of pathogenesis. – 1988. – Vol. 73. – P.165–167.
68. Shepard H.W., Lang W., Ascher M.S. et al. The characterization of non-progressors: long-term HIV-1 infection with stable CD4+-count levels// AIDS. – 1993. – N 7. – P. 1159–1166.
69. ВИЧ-инфекция в перинатологии/ Под ред. В.Н.Запорожана, Н.Л.Арьева. К.:Здоров'я, 2000. – 187 с.
70. Kourtis A. P., Bulterys M., Nesheim S. R. et al. Understanding the timing of HIV transmission from mother to infant// J. Am. Med. Assoc. – 2001. – N 285. – P. 709—712.
71. Mofenson L. M. Mother–child HIV-1 transmission: timing and determinants// Obstet. Gynecol. Clin. North Am. – 1997. – N 24. – P. 759–784.
72. The International Perinatal HIV Group. Duration of ruptured membranes and vertical transmission of HIV-1: a metaanalysis from fifteen prospective cohort studies// AIDS. – 2001. – N15. – P. 15 357 – 368.
73. The European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean section versus vaginal delivery in preventing vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial// Lancet. – 1999. – N 353. – P.1035–1037.
74. Nduati R., John G., Mbori-Ngacha D. et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial// J. Am. Med. Assoc. – 2000. – N 283. – 1167–1174.
75. Working Group on Mother-to-Child Transmission of HIV. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: results from 13 perinatal studies// J. AIDS Hum. Retrovirol. – 1995. – N 8. – P. 506–510.
76. Fowler M. G., Simonds R. J. , Roongpisuthipong A. Update on perinatal HIV transmission// Pediatr. Clin. N. Am. – 2000. – N 47. – P. 21 – 38.
77. LaRussa P., Magder L. S., Pitt J. et al. Association of HIV-1 viral phenotype in the MT-2 assay with perinatal HIV transmission// J. AIDS. – 2002. – N 30. – P. 88–94.

78. Contopoulos-Ioannidis D. G., Ioannidis J. P. A. Maternal cell-free viremia in the natural history of perinatal HIV-1 transmission// *J. AIDS.* – 1998. - N 18. – P.126–135.
79. Mofenson L. M., Lambert J. S., Stiehm E. R. et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team// *New Engl. J. Med.* – 1999. – N 341. – P. 385–393.
80. Cooper E. R., Charurat M., Mofenson L. et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1- infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission// *J. AIDS.* – 2002. – N 29. – P. 484 – 494.
81. Shapiro D., Tuomala R., Pollack H. et al. Mother-to-child HIV transmission risk according to antiretroviral therapy, mode of delivery, and viral load in 2895 U.S. women (PACTG 367)// Eleventh Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (February 2004; San Francisco, CA.), Program and Abstracts. (Abstract S-80).
82. John G.C., Kreiss J. Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1// *Epidemiol. Rev.* – 1996. – Vol. 18. – N 2. – P. 149–157.
83. Loussert-Ajaka I. HIV-1 detection in cervicovaginal secretions during pregnancy// *AIDS.* – 1997. – Vol. 11. – N. 13. – P.1575 – 1581.
84. John G.C. Genital shedding of human immunodeficiency virus type 1 DNA during pregnancy: association with immunosuppression, abnormal cervical and vaginal discharge and severe vitamin A deficiency// *J. Infect. Dis.* – 1997. – Vol. 175. – N 1. – P. 57 – 62.
85. Landers D.V. Nutrition and immune function: maternal factors influencing transmission// *J. Nutr.* – 1996. – N 126. – P. 2637 – 2640.
86. Minkoff H. *Pregnancy and HIV-infection.* – New York Press. – 1995. – P. 173 – 188.
87. Посохова С.П. Прогнозування, профілактика та шляхи зниження перинатального інфікування при ВІЛ-інфекції. Автореф. ... д-ра мед. наук. – Одеса – 2006. – 38 с.

88. European Collaborative Study. Vertical transmission of HIV-1: maternal immune status and obstetrics factors// *AIDS*. – 1996. – N 10, - P. 1675 – 1681.
89. Burns D.N. Cigarette smoking, premature rupture of membranes and vertical transmission of HIV-1 among women with low CD4 levels// *AIDS*. – 1997. – N7. – P. 718–726.
90. Matherson P.B. Association of maternal drug use during pregnancy with mother-to-child transmission// *AIDS*. – 1997. – Vol. 11. – N 7. – P. 941–942.
91. Turner B.J. Cigarette smoking and maternal-child HIV transmission// *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* – 1997. – N 14. – P. 327–337.
92. Minkoff H., Burns D. N., Landesman S. et al. The relationship of the duration of ruptured membranes to vertical transmission of human immunodeficiency virus// *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1995. – N 173. – P. 585–599.
93. The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1: a meta-analysis of 15 prospective cohort studies// *New Engl. J. Med.* – 1999. – N 340. – P.977–987.
94. Wabwire-Mangen F., Gray R. H., Mmiro F. A. et al. Placental membrane inflammation and risks of maternal-to-child transmission of HIV-1 in Uganda// *J. AIDS*. – 1999. – N 22. – P. 379–385.
95. Misrahi M. CCR5 chemokine receptor variant in HIV-1 mother-to-child transmission and disease progression in children. French Pediatric HIV Infection Study Group// *JAMA*. – 1998. – Vol.279. – N 4. – P. 277–280.
96. Luscher M.A. Anti HLA alloantibody is found in children but does not correlate with lack of HIV 1 transmission from infected mothers// *AIDS*. – 1998. – 1998. – Vol. 4. – N 2. – P.99–107.
97. Connor E. M., Sperling R. S., Gelber R. et al. Reduction of maternal–infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment// *New Engl. J. Med.* – 1994. – N 331. – P. 1173–1180.
98. Sperling R. S., Shapiro D. E., Coombs R.W. et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant// *New. Engl. J. Med.* – 1996. – N 335. – P. 1621–1629.

99. Ioannidis J. P. A. Abrams E. J., Ammann, A. et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnancy women with RNA virus loads < 1000 copies/ml// *J. Infect. Dis.* – 2001. – N 183. – P.539–545.
100. Shaffer N., Chuachoowong R., Mock, P. A. et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial// *Lancet.* – 1999. – N 353. – P. 773–780.
101. Leroy V., Karon, J. M., Alioum A. et al. Twenty-four month efficacy of a maternal short-course zidovudine regimen to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in West Africa// *AIDS.* – 2002. – N 16. – P.631–641.
102. Lallemand M., Jourdain G., Le Coeur S. et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1// *New Engl. J. Med.* – 2000. – N 353. – P. 982–991.
103. Guay L. A., Musoke P., Fleming T. et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial// *Lancet.* – 1999. - N 354. – P. 795 – 802.
104. Jackson J. B., Musoke P., Fleming T. et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: 18-month follow-up of the HIVNET 012 randomised trial// *Lancet* – 2003. – N 362. – P. 859–868.
105. The Petra study team. Efficacy of three short-course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa, and Uganda (Petra study): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial// *Lancet.* – 2002. – N 359. – P.1178–1186.
106. Moodley D., Moodley J., Coovadia H. et al. A multicenter randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1// *J. Infect. Dis.* – 2003. – N 187. – P. 725–735.
107. Dorenbaum A., Cunningham C. K., Gelber R. D. et al. Twodose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce

- perinatal HIV transmission: a randomized trial// *J. Am. Med. Assoc.* – 2002. – N 288. – P. 189–198.
108. Mandelbrot L., Msellati P., Meda N. et al. 15 month follow up of African children following vaginal cleansing with benzalkonium chloride of their HIV infected mothers during late pregnancy and delivery// *Sex. Transm. Infect.* – 2002. – N 78. – P. 267–270.
109. Gaillard P., Mwanyumba F., Verhofstede C. et al. Vaginal lavage with chlorhexidine during labor to reduce mother to child HIV transmission: clinical trial in Mombasa, Kenya// *AIDS.* – 2001. – N 15. – P. 389–396.
110. Wilson C., Gray G., Read J. S. et al. Tolerance and safety of different concentrations of chlorhexidine for peripartum vaginal and infant washes: HIVNET 025// *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2004. – N 35. – P. 138–143.
111. Lallemand M., Jourdain G., LeCoeur S. et al. Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand// *N. Engl. J. Med.* – 2004. – N 351. – P. 217–228.
112. John G. C., Richardson B. A., Nduati R. W. et al. Timing of breast milk HIV-1 transmission: a meta-analysis// *East Afr. Med. J.* – 2001. – N 78. – P. 75–79.
113. The Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group. Late postnatal transmission of HIV-1 in breast-fed children: an individual patient data meta-analysis// *J. Infect. Dis.* – 2004. – N 189. – P. 2154–2166.
114. Piwoz E. G., Kasonde P., Vwalika C. et al. The feasibility of early rapid breastfeeding cessation to reduce postnatal transmission of HIV in Lusaka, Zambia// 14<sup>th</sup> International Conference on AIDS (Barcelona, Spain, 2002), Program and Abstracts, abstract TuPeF5393.
115. Centers for Disease Control and Prevention. Advancing HIV prevention: new strategies for a changing epidemic United States// *MMWR.* – 2003. – Vol. 52. – N 15. – P. 329–332.
116. Запорожан В. М., Посохова С. П. Ефективність комбінованої антиретровірусної терапії для запобігання передачі ВІЛ від матері до дитини// *Педіатрія акушерство та гінекологія.* – 2004. – № 6. – С. 62–65.

117. Запорожан В. М., Посохова С. П. Комплексний підхід до зниження рівня материнсько-плодової трансмісії ВІЛ// Журнал АМН України. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 151–156.
118. 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 та ін. – К.: Акві-К – 240 с.
119. Levy J. A., Hoffman J. D., Kramer S. M. et al. Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS// Science. – 1984. – N 224. – P. 840–842.
120. Kalyanaraman V. S., Cabradilla C. D., Getchell J. P. et al. Antibodies to the core protein of lymphadenopathy-associated virus (LAV) in patients with AIDS// Science. – 1984. – N 225. – P.321–323.
121. Sarngadharan M. G., Popovic M., Bruch L., Schupbach J. et al. Antibodies reactive with human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS// Science. – 1984. – N 224. – P.506–508.
122. Centers for Disease Control. Interpretation and use of the western blot assay for serodiagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infections// Morb. Mortal. Wkly. Rep. – 1989. – N 38. – N. 1–7.
123. Centers for Disease Control. Interpretive criteria used to report western blot results for HIV-1-antibody testing–United States// MMWR. – 1991. – N 40 (1991). – P. 692–695.
124. Constantine N. T. Serologic tests for the retroviruses: approaching a decade of evolution// AIDS. – 1993. – N 7. – P. 1–13.
125. Centers for Disease Control. HIV counseling and testing using rapid tests// MMWR. – 1998. – N 47. – P. 211–215.
126. Stetler H. C., Granade T. C., Nunez C. A. et al. Field evaluation of rapid HIV serologic tests for screening and confirming HIV-1 infection in Honduras// AIDS. – 1997. – N. 11. – P. 369–375.



127. Connor E., Wang Z., Stephens R. et al. Enzyme immunoassay for detection of human immunodeficiency virus-specific immunoglobulin A antibodies// *J. Clin. Microbiol.* – 1993. – N 31. – P. 681–684.
128. Kliks S. C., Wara D. W., Landers D. V. et al. Features of HIV-1 that could influence maternal-child transmission// *J. Am. Med. Assoc.* – 1994. – N 272. – P. 467–474.
129. Martin N. L., Levy J. A., Legg H. et al. Detection of infection with human immunodeficiency virus (HIV) type 1 in infants by an anti-HIV immunoglobulin A assay using recombinant proteins// *J. Pediatr.* – 1991. – N 118. – P.354–358.
130. McIntosh K., Comeau A. M., Wara D. et al. The utility of IgA antibody to human immunodeficiency virus type 1 in early diagnosis of vertically transmitted infection. National Institute of Allergy and Infectious Diseases and National Institute of Child
131. Health and Human Development Women and Infants Transmission Study Group// *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 1996. – N 150. – P. 598–602.
132. Quinn T. C., Kline R. L., Halsey N. et al. Early diagnosis of perinatal HIV infection by detection of viral-specific IgA antibodies// *J. Am. Med. Assoc.* – 1991. – N 266. – P.3439–3442.
133. Weiblen B. J., Lee F. K., Cooper E. R. et al. Early diagnosis of HIV infection in infants by detection of IgA HIV antibodies// *Lancet.* – 1990. – N 335. – P 988–990.
134. Alimenti A., O' Neill M., Sullivan J. L. et al. Diagnosis of vertical human immunodeficiency virus type 1 infection by whole blood culture// *J. Infect. Dis.* – 1992. – N 166. – P. 1146–1148.
135. Borkowsky W., Krasinski K., Pollack H. et al. Early diagnosis of human immunodeficiency virus infection in children less than 6 months of age: comparison of polymerase chain reaction, culture, and plasma antigen capture techniques// *J. Infect. Dis.* – 1992. – N 166. – P. 616–619.
136. Hollinger F. B., Bremer J. W., Myers L. E. et al. Standardization of sensitive human immunodeficiency virus coculture procedures and establishment of a multicenter quality assurance program for the AIDS Clinical Trials Group. The

NIH/NIAID/DAIDS/ACTG Virology Laboratories// *J. Clin. Microbiol.* – 1992 – N 30. – P. 1787–1794.

137. Nishanian P., Huskins K. R., Stehn S. et al. A simple method for improved assay demonstrates that HIV p24 antigen is present as immune complexes in most sera from HIV-infected individuals// *J. Infect. Dis.* – 1990. – N 162. – P. 21–28.

138. Quinn T. C., Kline R., Moss, M. W. et al. Acid dissociation of immune complexes improves diagnostic utility of p24 antigen detection in perinatally acquired human immunodeficiency virus infection// *J. Infect. Dis.* – 1993. – N 167. – P.1193–1196.

139. Schupbach J., Boni J. Quantitative and sensitive detection of immune-complexed and free HIV antigen after boiling of serum// *J. Virol. Methods.* – N 43. P. 247–256.

140. Schupbach J., Boni J., Tomasik Z. et al. Sensitive detection and early prognostic significance of p24 antigen in heat-denatured plasma of human immunodeficiency virus type 1-infected infants. Swiss Neonatal HIV Study Group// *J. Infect. Dis.* – 1994. – N. – P. 318–324.

141. Schupbach J., Flepp M., Pontelli D. et al. Heat-mediated immune complex dissociation and enzyme-linked immunosorbent assay signal amplification render p24 antigen detection in plasma as sensitive as HIV-1 RNA detection by polymerase chain reaction// *AIDS.* – 1996. – N 10. – P.1085–1090.

142. Boni J., Opravil M., Tomasik Z. et al. Simple monitoring of antiretroviral therapy with a signal-amplification-boosted HIV-1 p24 antigen assay with heat-denatured plasma// *AIDS.* – N 11. – P. F47–52.

143. Mullis K., Faloona F., Scharf S. et al. Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. *Cold Spring Harb. Symp. Quant// Biol.* – 1986. – Vol. 51. – N 1. – P. 263–273.

144. Jackson J. B., Drew J., Lin, H. J. et al. Establishment of a quality assurance program for human immunodeficiency virus type 1 DNA polymerase chain reaction assays by the AIDS Clinical Trials Group. ACTG PCR Working Group, and the

- ACTG PCR Virology Laboratories// *J. Clin. Microbiol.* – 1993. – N 31. – P.3123–3128.
145. Cassol S. A., Lapoint N., Salas T. et al. Diagnosis of vertical HIV-1 transmission using the PCR and dried blood spot specimens// *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 1992. – N 5. – P.113–119.
146. Cassol S., Salas T., Gill M. J. et al. Stability of dried blood spot specimens for detection of HIV DNA by PCR// *J. Clin. Microbiol.* – 1992. – N 30. – P. 3039–3042.
147. Comeau A. M., Hsu H. W., Schwerzler M. et al. Detection of HIV in specimens from newborn screening programs// *New Engl. J. Med.* – 1992. – N 326 . – P. 1703.
148. Comeau A. M., Hsu H. W., Schwerzler M. et al. Identifying human immunodeficiency virus infection at birth: application of polymerase chain reaction to Guthrie cards// *J. Pediatr.* – 1993. – N 123. – P. 252–258.
149. Comeau A. M., Su X., Muchinsky G. et al. Quality-controlled pooling strategies for nucleic acid based HIV screening: using PCR as a primary screen on dried blood spot specimens in population studies. In 5<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, IL, 1998.
150. WHO-EC Collaborating Centre for the epidemiological monitoring of AIDS. HIV/AIDS Surveillance in Europe. – Paris. – 1995. – 54 p.
151. Система діагностики ВІЛ-інфекції у немовлят. – Методичні рекомендації
152. Клинико-лабораторная диагностика инфекционных болезней. Руководство для врачей/ Под ред. Лобзина Ю.В. – СПб:Фолиант. – 2001. – 348 с.
153. Stanley S., Ostrowski M. A., Justement J. S. et al. Effect of immunization with a common recall antigen on viral expression in patients infected with human immunodeficiency virus type 1//*New Engl. J. Med.* – 1996. – N 334. – P. 1222–1230.
154. Staprans S. I., Hamilton B. L., Follansbee S. E. et al. Activation of virus replication after vaccination of HIV-1- infected individuals// *J. Exp. Med.* – 1995. – N 182. – P. 1727–1737.

155. Ramilo O., Hicks P. J., Borvak J. et al. T cell activation and human immunodeficiency virus replication after influenza immunization of infected children// *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1996. – N 15. – P. 197–203.
156. O' Brien W., Grovit-Ferbas K., Namazi A. et al. Human immunodeficiency virus-type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination// *Blood.* – 1995. – N 86. – P. 1082–1089.
157. Kroon F. P., van Dissel J. T., de Jong, J. C. et al. Antibody response to influenza, tetanus and pneumococcal vaccines in HIV-seropositive individuals in relation to the number of CD4+ lymphocytes// *AIDS.* – 1994. – N 8. – P. 469–476.
158. Brichacek B., Swindells S., Janoff E. N. et al. Increased plasma human immunodeficiency virus type 1 burden following antigenic challenge with pneumococcal vaccine// *J. Infect. Dis.* – 1996. – N 174. – P.1191–1199.
159. Ho D. D., Neumann A. U., Perelson A. S. et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection// *Nature.* – 1995. – N 373. – P.123–126.
160. Wei X., Ghosh S. K., Taylor M. E. et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection// *Nature.* – 1995. – N 373. – P.117–122.
161. Wong J. K., Hezareh M., Gunthard H. F. et al. Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia// *Science.* – 1997. – N 278. – P.1291–1295.
162. Finzi D., Hermankova M., Pierson T. et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy// *Science.* – 1997. – N 278. – P. 1295–1300.
163. Chun T., Stuyver L., Mizell S. B. et al. Presence of an inducible HIV-1 latent reservoir during highly active antiretroviral therapy// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1997. – N 94. – P.13193–13197.
164. Chun T. W., Carruth L., Finzi D. et al. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection// *Nature.* – 1997. – N 387. – P.183–188.

165. Persaud D., Pierson T., Ruff C. et al. A stable latent reservoir for HIV-1 in resting CD4(+) T lymphocytes in infected children// *J. Clin. Invest.* – 2000. – N 105. – P. 995–1003.
166. Mellors J. W., Rinaldo C. R., Jr., Gupta P. et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma// *Science.* – 1996. – N 272. – P. 1167–1170.
167. Coombs R. W., Welles S. L., Hooper C. et al. Association of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA level with risk of clinical progression in patients with advanced infection. AIDS Clinical Trials Group (ACTG) 116B/117 Study Team. ACTG Virology Committee Resistance and HIV-1 RNA Working Groups// *J. Infect. Dis.* – 1996. – N 174. – P. 704–712.
168. Welles S. L., Jackson J. B., Yen-Lieberman B. et al. Prognostic value of plasma human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA levels in patients with advanced HIV-1 disease and with little or no prior zidovudine therapy. AIDS Clinical Trials Group Protocol 116A/116B/117 Team// *J. Infect. Dis.* – 1996. – N 174. – P. 696–703.
169. Palumbo P. E., Kwok S., Waters S. et al. Viral measurement by polymerase chain reaction-based assays in human immunodeficiency virus-infected infants// *J. Pediatr.* – 1995. – N 126. – P. 592–595.
170. Shearer W. T., Quinn T. C., LaRussa P. et al. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiencyvirus type 1. Women and Infants Transmission Study Group// *N. Engl. J. Med.* – 1997. – N 336. – P. 1337–13342.
171. Mofenson L. M., Korelitz J., Meyer W. A., et al. The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long term mortality risk in HIV-1-infected children. National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group// *J. Infect. Dis.* – 1997. – N 175. – P. 1029–1038.
172. Abrams E. J., Weedon J., Steketee R. W. et al. Association of human immunodeficiency virus (HIV) load early in life with disease progression among

- HIV-infected infants. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group// *J. Infect. Dis.* – 1998. – N 178. – P. 101–108.
173. Zeichner S. L., Palumbo P., Feng Y. et al. Rapid telomere shortening in Children// *Blood.* – 1999. – N 93. – P. 2824–2830.
174. Krogstad P., Uittenbogaart C. H., Dickover R. et al. Primary HIV infection of infants: the effects of somatic growth on lymphocyte and virus dynamics// *Clin. Immunol.* – 1999. – N 92. – P. 25–33.
175. Palumbo P. E., Raskino C., Fiscus S. et al. Predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4+ lymphocyte count in HIV-infected infants and children// *J. Am. Med. Assoc.* – 1998. – N 279. – P. 756–761.
176. Lindsey J. C., Hughes M. D., McKinney R. E. et al. Treatment-mediated changes in human immunodeficiency virus (HIV) type 1 RNA and CD4 cell counts as predictors of weight growth failure, cognitive decline, and survival in HIV-infected children// *J. Infect. Dis.* – 2000. – N 182. – P. 1385–1393.
177. Sharland M., Gibb D., Giaquinto C. Current evidence for the use of paediatric antiretroviral therapy – a PENTA analysis. Paediatric European Network for the Treatment of AIDS Steering Committee// *Eur. J. Pediatr.* – 2000. – N 159. – P. 649–656.
178. Viani R.M., Araneta M.R, Deville J.G., Spector S.A. Decrease in hospitalization and mortality rates among children with perinatally acquired HIV type 1 infection receiving highly active antiretroviral therapy// *Clin. Infect. Dis.* - 2004. – Vol. 1. – N 39. – P.725 – 731.
179. Anselmi A., Vendrame D., Rampon O. et al. Immune reconstitution in human immunodeficiency virus type 1-infected children with different virological responses to anti-retroviral therapy// *Clin. Exp. Immunol.* - 2007. – Vol. 3. – N 150. – P. 442 – 450.
180. Puthanakit T., Aulpibul L., Oberdorfer P. et al. Sustained immunologic and virologic efficacy after four years of highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus infected children in Thailand// *Pediatr Infect Dis J.* – 2007. – Vol. – N 10. – P. 953 – 956.

181. Judd A., Doerholt K., Tookey P.A. et al. Collaborative HIV Paediatric Study (CHIPS); National Study of HIV in Pregnancy and Childhood (NSHPC). Morbidity, mortality, and response to treatment by children in the United Kingdom and Ireland with perinatally acquired HIV infection during 1996 2006: planning for teenage and adult care// Clin. Infect. Dis. – 2007.- Vol.1. – N 7. – P. 918 – 924.
182. Annemarie M.C., van Rossum R.A., Pieter L.A. et al. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected children// The Lancet Infectious Diseases. – 2002. - Vol. 2. – P. 93 – 102.
183. Raszka W. V. J., Meyer G. A., Waecker N. J. et al. Variability of serial absolute and percent CD4 lymphocyte counts in healthy children born to human immunodeficiency virus 1-infected parents// Pediatr. Infect. Dis. J. – 1994. – Vol. 13. – N 1. – P. 70–72.
184. Centers for Disease Control. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age// MMWR 43 : RR-12, RR-12.- 1994. – P. 1–10.
185. Centers for Disease Control. 1997 revised guidelines for performing CD4 T-cell determinations in persons infected with human immunodeficiency virus (HIV)// MMW R46 . – 1997. – P. 1–29.
186. Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе у детей. – ВОЗ. – 2006. – 56 с.
187. deMartino M., Tovo P. A., Galli L. et al. Prognostic significance of immunologic changes in 675 infants perinatally exposed to human immunodeficiency virus// J. Pediatr. – 1991. – N. – P. 702–709.
188. Shearer W. T., Rosenblatt H. M., Schluchter M. D. et al. Immunologic targets of HIV infection: T cells Ann// N. Y. Acad. Sci. – 1993. – N 693. – P. 5–51.
189. Mueller B. U., Zeichner S. L., Kuznetsov, V. A. et al. Individual prognoses of long-term responses to antiretroviral treatment based on virological, immunological and pharmacological parameters measured during the first week under therapy// AIDS. – 1998. – Vol.12 . – N 15. – P. F191–F196.

190. Jones D. S., Byers R. H., Bush T. J. et al. Epidemiology of transfusion-associated acquired immuno deficiency syndrome in children in the United States, 1981 through 1989// *Pediatrics*. – 1992. – Vol. 89. – N 1. – P. 123–127.
191. Auger I., Thomas P., DeGruttola V. et al. Incubation periods for pediatric AIDS patients// *Nature*. – 1988. – N 336. – P. 575–577.
192. Mayaux M. J., Burgard M., Teglas J. R et al. Neonatal characteristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV-1 disease. The French Pediatric HIV Infection Study Group// *J. Am. Med. Assoc.* – 1996. – Vol. 275. – P. 606–610.
193. Duliege A.M.,Messiah A.,Blanche S. et al. Natural history of human immunodeficiency virus type 1 infection in children: prognostic value of laboratory tests on the bimodal progression of the disease// *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1992. – Vol. 11. – N 8. – P. 630–635.
194. Prendergast A., Tudor-Williams G., Jeena P. et al. International perspectives, progress, and future challenges of paediatric HIV infection//*Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – P. 68–80.
195. Scott G. B., Hutto C., Makuch R. W. et al. Survival in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus type 1 infection// *New Engl. J. Med.* – 1989. – Vol. 321. – N 26. – P.1791–1796.
196. Barnhart H. X., Caldwell M. B., Thomas P. et al. Natural history of human immunodeficiency virus disease in perinatallyinfected children: an analysis from the Pediatric Spectrum of Disease Project// *Pediatrics*. – 1996. – Vol.97. – N 5. – P. 710–716.
197. Рахманова А.Г. Педиатрические аспекты ВИЧ-инфекции/ Профилактика ВИЧ-инфекции у новорожденных. – С.-Пб. – 1996. – 345 с.
198. Galli L., de Martino M., Tovo R A. et al. Onset of clinical signs in children with HIV-1 perinatal infection. Italian Register for HIV Infection in Children// *AIDS*. – 1995. – Vol. 9. – N 5. – P. 451–461.
199. Pizzo R. A. Progression of human immunodeficiency virus infection in children is related to the interaction of the virus, the immune system, and then some// *Clin. Infect. Dis.* – 1997. – Vol. 24. – N 5. – P. 975–976.



200. Bryson Y. J., Luzuriaga K., Sullivan J. L. et al. Proposed definitions for in utero versus intrapartum transmission of HIV-1// *New Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 327. – N 17. – P.1246–1247.
201. Doyle M., Atkins J. T., Rivera-Matos, I. R. Congenital cytomegalovirus infection in infants infected with human immunodeficiency virus type 1// *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1996. – Vol. 15. – N 12. – P.1102–1106.
202. Nigro G., Krzysztofiak A., Gattinara G. C. et al. Rapid progression of HIV disease in children with cytomegalovirus DNAemia// *AIDS.* – 1996. – Vol. 10. – N 10. – P. 1127–1133.
203. Sabin C. A., Phillips A. N., Lee C. A., et al. The effect of CMV infection on progression of human immunodeficiency virus disease in a cohort of haemophilic men followed for up to 13 years from seroconversion// *Epidemiol. Infect.* – 1995. – Vol. 114. – N 2. – P. 361–372.
204. Pizzo R A., Wilfert C. M. Markers and determinants of disease progression in children with HIV infection. The Pediatric AIDS Siena Workshop II// *J. AIDS Hum. Retrovirol.* – 1995. – Vol 8. – N 1. – P. 30–44.
205. Plaeger-Marshall S., Isacescu V., O'Rourke S. et al. T cell activation in pediatric AIDS pathogenesis: three-color immunophenotyping// *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1994. – Vol. 71. – N 1. – P. 19–26.
206. Pollack H., Zhan M. X., Ilmet-Moore T., et al. Ontogeny of anti-human immunodeficiency virus (HIV) antibody production in HIV-1-infected infants// *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 1993. – Vol. 90 – N 6. – P. 2340–2344.
207. Kourtis A. P., Ibegbu C., Nahmias A. J. et al. Early progression of disease in HIV-infected infants with thymus dysfunction// *New Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – N 19. – P. 1431–1436
208. Dickover R. E., Dillon M., Gillette S. G. et al. Rapid increases in load of human immunodeficiency virus correlate with early disease progression and loss of CD4 cells in vertically infected infants// *J. Infect. Dis.* – 1994. – Vol. 170. – N 5. – P. 1279–1284 .

209. Gueudin M., Lemée V., Ferre V. et al. Virologic diagnosis and follow-up of children born to mothers infected by HIV-1 group O// *J Acquir Immune Defic Syndr.* – 2004. – Vol. 36. – N 1. – P. 639–641.
210. De Rossi A., Masiero S., Giaquinto, C. et al. Dynamics of viral replication in infants with vertically acquired human immunodeficiency virus type 1 infection// *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 97. – N 2. – P. 323–330.
211. McIntosh K., Shevitz A., Zaknun D. et al. Age- and timerelated changes in extracellular viralload in children vertically infected by human immunodeficiency virus// *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1996. – Vol. 15. – N 12. – P. 1087–1091.
212. Cohen J. Is AIDS in Africa a distinct disease?// *Science.* – 2000. – N 288. – P. 2153–2155.
213. Morgan D., Whitworth J. The natural history of HIV-1 infection in Africa// *Nat.Med.* – 2001. – Vol. 7. – N 2. – P. 143–145.
214. Morgan D., Mahe C., Mayanja B. et al. Progression to symptomatic disease in people infected with HIV-1 in rural Uganda: prospective cohort study// *Br. Med. J.* – 2002. – Vol. 324. – N 7331. – P. 193–196.
215. Fideli U. S., Allen S. A., Musonda R. et al. Virologic and immunologic determinants of heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Africa// *AIDS Res.Hum. Retroviruses.* – 2001. – Vol. 17. – N 10. – P. 901–910.
216. Spira R., Lepage P., Msellati R. et al. Natural history of human immunodeficiency virus type 1 infection in children: a five year prospective study in Rwanda. Mother-to-Child HIV-1 Transmission Study Group// *Pediatrics.* – 1999. – Vol. 104. – N 5. – P. e56.
217. Dabis F., Elenga N., Meda N. et al. 18-Month mortality and perinatal exposure to zidovudine in West Africa// *AIDS.* – 2001. – Vol. 15. – N 6. – P. 771–779.
218. Xaha X. E., Graham S. M., Kumwenda N. I. et al. Morbidity among human immunodeficiency virus-1-infected and -uninfected African children// *Pediatrics.* – 2000. – Vol. 106. – N 6. – P. E77.

219. Miller T. L. Nutrition in paediatric human immunodeficiency virus infection// Proc. Nutr. Soc. – 2000. – N 59. – P.155–162.
220. Beisel W. R. Nutrition and immunefunction: overview// J.Nutr.– 1996. – N 126. – P. 2611–2615S.
221. Brown K. H., Peerson J. M., Rivera J. et al. Effect of supplemental zinc on the growth and serum zinc concentrations of prepubertal children: a meta-analysis of randomized-controlled trials// Am.J.Clin. Nutr. – 2002. – N 75. – P. 1062–1071.
222. Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics.– Trace elements. In R. E. Kleinman (ed.), Pediatric Nutrition–Handbook,4 th edn.– 1998 – P. – P. 247–266.
223. McKinney R. E., Robertson W. R. Effect of human immuno-deficiency virus infection on the growth of young children// J. Pediatr. – 1993. – N 123. – P.579–582.
224. Miller T. L., Evans S., Morris V. et al. Growth and body composition in children with human immunodeficiency virus-1 infection// Am.J.Clin. Nutr. – 1993. – N 57. – P. 588–592.
225. Saavedra J. M., Henderson R. A., Perman J. A. et al. Longitudinal assessment of growth in children born to mothers with human immunodeficiency virus infection// Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 1995. – N 149. – P. 497–502.
226. Lindegren M. L., Steinberg S., Byers R. H. Epidemiology of HIV/AIDS in children// Pediatr. Clin. N. Am. – 2000. – N 47. – P. 1–20.
227. Lai H., Lai S., Shor-Posner G. et al. Plasma zinc, copper, copper:zinc ratio, and survival in a cohort of HIV-1-infected homosexual men// J. Acquir. Immune.Defic. Syndr. – 2001. – N 27. – P. 56–62.
228. Tang A. M., Graham N., Semba R. D. et al. Association between serum vitamin A and E levels and HIV-1 disease progression// AIDS. – 1997. – N 11. – P. 613–620.
229. Cunningham-Rundles S., Ahrn S., Abuav-Nussbaum R. et al. Development of immunocompetence: role of micronutrients and microorganisms// Nutr. Rev.- 2002. – N 60. – P. S68–S72.
230. Eley B., Nuttall J. Antiretroviral therapy for children: challenges and opportunities// Ann Trop Paediatr. – 2007. – Vol. 27. – N 1. – P. 1–10.

231. McKinney R. E., Wilfert C. Growth as a prognostic indicator in children with human immunodeficiency virus infection treated with zidovudine// AIDS Clinical Trials Group Protocol 043 Study Group// *J. Pediatr.* – 1994. – N 125. – P. 728–733.
232. Berhane R., Bagenda D., Marum L. et al. Growth failure as a prognostic indicator of mortality in pediatric HIV infection// *Pediatrics.* – 1997. – N 100. – P. e7.
233. Campa A., Shor-Posner G., Indacochea F. et al. Mortality risk in selenium-deficient HIV-positive children// *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* – 1999. – N 20. – P. 508–513.
234. Duggan C., Fawzi W. Micronutrients and child health: studies in international nutrition and HIV infection// *Nutr. Rev.* 59. – 2001. – N 59. – P. 358–69.
235. Rodr'íguez J. F., Cordero J., Chantry C. J. et al. Glutathione levels in HIV-infected children// *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1998. – N 17. – P. 236–241.
236. Fawzi W. W., Mbise R. L., Hertzmark E. et al. Randomized trial of vitamin A supplements in relation to mortality among human immunodeficiency virus-infected and uninfected children in Tanzania// *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1999. – N 18. – P. 127–133.
237. Fontana M., Zuin G., Plebani A. et al. Body composition in HIV-infected children: relations with disease progression and survival// *Am.J.Clin. Nutr.* – 1999. – N 69. – P. 1282–1286.
238. Arpadi S. M., Cuff P. A., Kotler D. P. et al. Growth velocity, fat-free mass and energy intake are inversely related to viral load in HIV-infected children// *J. Nutr.* – 2000. – N 130. – P. 2498–2502.
239. Moyer J., Frederick M., Chantry C. et al. for the Women and Infants Transmission Study. 10-year follow-up of somatic growth in children born to women infected by human immunodeficiency virus// 8<sup>th</sup> Conf Retroviruses Opportunistic Infect. (Feb 4–8 2001). - Abstract 514.
240. Pollack H., Glasberg H., Lee E. et al. Impaired early growth of infants perinatally infected with human immunodeficiency virus: Correlation with viral load// *J. Pediatr.* – 1997. – N 130. – P. 915–922.

241. Miller T. L., Easley K. A., Zhang W. et al. for the Pediatric Pulmonary and Cardiovascular Complications of Vertically Transmitted HIV Infection (P2C2 HIV) Study Group// *Pediatrics*. – 2001. – N 108. – P. 1287–1296.
242. Hilgartner M. W., Donfield S. M., Lynn H. S. et al. The effect of plasma human immunodeficiency virus RNA and CD4 +T lymphocytes on growth measurements of hemophilic boys and adolescents// *Pediatrics*. – 2001. – N 107. – P. e56.
243. Chantry C. J., Byrd R. S., Englund J. A. et al. Growth, survival and viral load in symptomatic childhood human immunodeficiency virus infection// *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2003. – Vol. 22. – N 12. – P. 1033–1039.
244. Nachman S. A., Lindsey J. C., Pelton S. et al. Growth in human immunodeficiency virus-infected children receiving ritonavir-containing antiretroviral therapy// *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2002. – N 156. – P. 497–503.
245. Buchacz K., Cervia J. S., Lindsey J. C. et al. for the Pediatric AIDS Clinical Trials Group 219 Study Team. Impact of protease inhibitor-containing combination antiretroviral therapies on height and weight growth in HIV-infected children// *Pediatrics*. – 2001. – N 108. – P. e72.
246. Verweel G., van Rossum A. M. C., Hartwig N. G. et al. Treatment with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type-1-infected children is associated with a sustained effect on growth// *Pediatrics*. – 2002. – N 109. – P. 25.
247. Gelato M. C., Frost R. A. IGFBP-3. Functional and structural implications in aging and wasting syndromes// *Endocrine*. – 1997. – Vol. 7. – N. – P 81–85.
248. Mahoney E. M., Donfield S. M., Howard C. et al. HIV-associated immune dysfunction and delayed pubertal development in a cohort of young hemophiliacs. Hemophilia Growth and Development Study// *J. AIDS*. – 1999. – N 21. – P. 333–337.
249. de Martino M., Galli L., Chiarelli F. et al. Interleukin-6 release by cultured peripheral blood mononuclear cells inversely correlates with height velocity, bone age, insulin-like growth factor-I, and insulin-like growth factor binding protein-3

- serum levels in children with perinatal HIV-1 infection// *Clin. Immunol.* – 2000. – N 94. – P. 212–218.
250. Johann-Liang R., O'Neill L., Cervia J. et al. Energy balance, viral burden, insulin-like growth factor-1, interleukin-6 and growth impairment in children infected with human immunodeficiency virus// *AIDS.* – 2000. – N 14. – P. 683–90.
251. Sei S., Stewart S. K., Farley M. et al. Evaluation of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 RNA levels in cerebrospinal fluid and viral resistance to zidovudine in children with HIV encephalopathy// *J. Infect. Dis.* – 1996. – Vol. 174. – N 6. – P. 1200–1206.
252. Zheng J., Gendelman H. E. The HIV-1 associated dementia complex: a metabolic encephalopathy fueled by viral replication in mononuclear phagocytes// *Curr. Opin. Neurol.* – 1997. – Vol. 10. – N 4. – P. 319–325.
253. Ho D., Rota T., Schooley R. et al. Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neural tissues of patients with neurologic syndromes related to the acquired immunodeficiency syndrome// *New Engl. J. Med.* – 1985. – Vol. 313. – N 24. – P. 1493–1497.
254. Civitello L., Brouwers P., DeCarli C. et al. Calcification of the basal ganglia in children with HIV infection// *Ann. Neurol.* – 1994. – N 36. – P. 506.
255. DeCarli C., Civitello L. A., Brouwers P. & Pizzo P. A. The prevalence of computed axial tomographic abnormalities of the cerebrum in 100 consecutive children symptomatic with the human immunodeficiency virus// *Ann. Neurol.* – 1993. – Vol. 34. – N. – P. 198–205.
256. Smith R., Malee K., Charurat M. et al. Timing of perinatal human immunodeficiency virus type 1 infection and rate of neurodevelopment// *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2000. – N 19. – P. 862–71.
257. Gendelman H. E., Zheng J., Coulter C. L. et al. Suppression of inflammatory neurotoxins by highly active antiretroviral therapy in Human Immunodeficiency Virus-associated dementia// *J. Infect. Dis.* – 1998. – N 178. – P. 1000–1007.

258. Blanche S., Newell M., Mayaux M. et al. Morbidity and mortality in European children vertically infected by HIV-1// *J. AIDS Hum. Retrovirol.* – 1997. – N 14. – P. 442–450.
259. Lobato M. N., Caldwell M. B., Ng P. et al. Encephalopathy in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection// *J. Pediatrics.* – 1995. – Vol. 126. – N 5. – P. 710–715.
260. Cooper E. R., Hanson C., Diaz C. et al. Encephalopathy and progression of human immunodeficiency virus disease in a cohort of children with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. Women and Infants Transmission Study Group// *J. Pediatr.* – 1998. – Vol. 132. – N 5. – P. 808–812.
261. Tardieu M., Chenadec J. L., Persoz A. et al. HIV-1-related encephalopathy in infants compared with children and adults// *Neurology.* – 2000. – N 59. – P. 1089–1095.
262. Mintz M. Clinical comparison of adult and pediatric NeuroAIDS// *Adv. Neuroimmunol.* – 1994. – N 4. – P. 207–221.
263. Mitchell W. Neurological and developmental effects of HIV and AIDS in children and adolescents. *Mental Retard. Develop// Disabilities Res. Rev.* – 2001. – N 7. – P. 211–216.
264. Brodt H. R., Kamps B. S., Gute P. et al. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy// *AIDS.* – 1997. – N 11. – P. 1731–1738.
265. d'Arminio Monforte A., Duca P. G., Vago L. et al. Decreasing incidence of CNS AIDS-defining events associated with antiretroviral therapy// *Neurology.* – 2000. – N. – P. 1856–1859.
266. Palella F. J., Delaney K. M., Moorman A. C. et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection// *New Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 338. – N 13. – P. 853–860.
267. Tardieu M., Boutet A. HIV-1 and the central nervous system. In *Current Topics in Microbiology and Immunology/* Berlin : Springer Verlag. – 2002. – P. 183–195.

268. Sonza S., Crowe S. Reservoirs for HIV infection and their persistence in the face of undetectable viral load// *AIDS Patient Care and STDs*. – 2001. – Vol. 15. – N 10. – P. 511–518.
269. Aweeka F., Jayewardene A., Staprana S. et al. Failure to detect nelfinaavir in the cerebrospinal fluid of HIV-1-infected patients with and without AIDS dementia complex// *J. AIDS Hum. Retrovirol.* – 1999. – N 20. – P. 39–43.
270. Dore G. J., Correll P. K., Li Y. et al. Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy// *AIDS*. – 1999. – N 13. – P. 1249–1253.
271. Raskino C., Pearson D. A., Baker C. J. et al. Neurologic, neurocognitive, and brain growth outcomes in human immunodeficiency virus-infected children receiving different nucleoside antiretroviral regimens// *Pediatrics*. – 1999. – Vol. 104. – N 3. – P. e32.
272. Llorente A. M., Brouwers P., Charurat M. et al. Early neurodevelopmental markers predictive of morbidity and mortality in infants infected with HIV-1// *Dev. Med. Child Neurol.* – 2003. – Vol. 45. – N 2. – P. 76–84.
273. Pearson D. A., McGrath N. M., Nozyce M. et al. Predicting HIV disease progression in children using measures of neuropsychological and neurological functioning. Pediatric AIDS clinical trials 152 study team// *Pediatrics*. – 2000. – Vol. 106. – N 6. – P. E76.
274. Chase C., Ware J., Hittelman J. et al. Early cognitive and motor development among infants born to women infected with human immunodeficiency virus// *Pediatrics*. – 2000. – Vol. 106. – N 2. – P. E25.
275. Englund J. A., Baker C. J., Raskino C. et al. Clinical and laboratory characteristics of a large cohort of symptomatic, human immunodeficiency virus-infected infants and children// *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1996. – N 15. – P. 1025–1036.
276. McKinney R. E., Johnson G. M., Stanley K. et al. A randomized study of combined zidovudine-lamivudine versus didanosine monotherapy in children with symptomatic therapy-naive HIV-1 infection// *J. Pediatr.* – 1998. – Vol. 133. – N 4. – P. 500–508.



277. Wolters P.L., Brouwers P., Moss H.A. et al. Adaptive behavior of children with symptomatic HIV infection before and after zidovudine therapy// *J Pediatr Psychol.* - 1994. – Vol. 19. – N 1. – P. 47–61.
278. Sei S., Boler, A. M., Nguyen G. T. et al. Protective effect of CCR5 delta32 heterozygosity is restricted by SDF-1 genotype in children with HIV-1 infection// *AIDS.* – 2001. – N 15. – P. 1343–1352.
279. Hazra R., Jankelevich S., Mackall C.L. et al. Immunologic, virologic, and neuropsychologic responses in human immunodeficiency virus-infected children receiving their first highly active antiretroviral therapy regimen// *Viral Immunol.* – 2007. – Vol. 20. – N 1. – P. 131 – 141.
280. Stromme P., Kanavin O.J., Abdelnoor M. et al. Incidence rates of progressive childhood encephalopathy in Oslo, Norway: a population based study// *BMC Pediatr.* – 2007. – N 7. – P. 25.
281. Millana-Cuevas L.C., Portellano J.A., Martinez-Arias R. Neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-positive children// *Rev Neurol.* – 2007. – Vol. 44. – N 6. – P. 366 – 374.
282. Sei S., Boler, A. M., Nguyen G. T. et al. Protective effect of CCR5 delta32 heterozygosity is restricted by SDF-1 genotype in children with HIV-1 infection// *AIDS.* – 2001. – N 15. – P. 1343–1352.
283. Culnane M., Fowler M., Lee S. et al. Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women// *J. Am. Med. Assoc.* – 1999. – Vol. 281. – N 2. – P. 151–157.
284. Brouwers P., DeCarli C., Tudor-Williams G. et al. Interrelations among patterns of change in neurocognitive, CT brain imaging, and CD4 measures associated with antiretroviral therapy in children with symptomatic HIV infection// *Adv. Neuroimmunol.* – 1994. – N 4. – P. 223–231.
285. Nicholson O., Michalik D.E., Patel S. et al. Acute human immunodeficiency virus infection in a breast-fed infant in New York City// *Pediatr Infect Dis J.* – 2007. – Vol. 26. – N 7. – P. 653–655.

286. Shiramizu B., Lau E., Tamamoto A. et al. Feasibility assessment of cerebrospinal fluid from HIV-1-infected children for HIV proviral DNA and monocyte chemoattractant protein 1 alleles// *J Investig Med.* – 2006. – Vol. 54. – N 8. – P. 468 – 472.
287. Galanaud D., Nicoli F., Confort-Gouny S. et al. Brain magnetic resonance spectroscopy// *J Radiol.* – 2007. – N 88. – P. 483–496.
288. Brouwers P., Tudor-Williams G., DeCarli, C. et al. Relation between stage of disease and neurobehavioral measures in children with symptomatic HIV disease// *AIDS.* – 1995. – N 9. – P. 713–720.
289. Coplan J., Contello K. A., Cunningham C. K. et al. Early language development in children exposed to or infected with Human Immunodeficiency Virus// *Pediatrics.* – 1998. – Vol. 102. – N 1. – P. E8.
290. Wolters P. L., Brouwers P., Civitello L. et al. Receptive and expressive language function of children with symptomatic HIV infection and relationship with disease parameters: a longitudinal 24 month follow-up study// *AIDS.* – 1997. – Vol. 11. – N 9. – P. 1135–1144.
291. Brouwers P., Van Engelen M., Lalonde F. et al. Abnormally increased semantic priming in children with symptomatic HIV-1 disease: evidence for impaired development of semantics?// *J. Int. Neuropsychol. Soc.* – 2001. – N 7. – P. 491–501.
292. Watkins J. M., Cool V. A., Usner D. et al. Attention in HIVinfected children: results from the Hemophilia Growth and Development Study// *J. Int. Neuropsychol. Soc.* – 2000. – Vol. 6. – N 4. – P. 443–454.
293. Fundaro C., Miccinesi N., Baldieri N. et al. Cognitive impairment in school-age children with asymptomatic HIV infection// *AIDS Patient Care STDs.* – 1998. – Vol. 12. – N 2. – P. 135–140.
294. Smith M. L., Minden D., Netley C. et al. Longitudinal investigation of neuropsychological functioning in children and adolescents with hemophilia and HIV infection// *Dev. Neuropsychol.* – 1997. – Vol. 13. – N 1. – P. 69–85.
295. Loveland K., Stehbens J., Mahoney E. et al. Declining immune function in children and adolescents with hemophilia andHIV infection: effects on

neuropsychological performance// *J. Pediatr. Psychol.* – 2000. – Vol. 25. – P. 5. – P. 309–322.

296. Klaas P., Wolters P. L., Martin S. et al. Verbal learning and memory in children with HIV// *J. Int. Neuropsychol. Soc.* – 2002. – N 8. – P. 187.

297. Perez L. A., Wolters P. L., Moss H. A. et al. Verbal learning and memory in children with HIV infection// *J. Neurovirol.* – 1998. – N 4. – P. 362.

298. White D., Taylor M., Butters N. et al. Memory for verbal information in individuals with HIV-associated dementia complex// *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* – 1997. – Vol. 19. – N 3. – P. 357–366.

299. Nichols S., Mahoney E., Sirois P. et al. HIV-associated changes in adaptive, emotional, and behavioral functioning in children and adolescents with hemophilia: results from the hemophilia growth and development study. *J. Pediatr. Psychol.* – 2000. – Vol. 25. – N 8. – P. 545–556.

300. Mellins C. A., Smith R., O'Driscoll P. et al. High rates of behavioral problems in perinatally HIV-infected children are not linked to HIV disease// *Pediatrics.* – 2003. – Vol. 111. – N 2. – P. 384–393.

301. Bachanas P., Kullgren K., Schwartz K. et al. Predictors of psychological adjustment in school-age children infected with HIV//*J. Pediatr. Psychol.* – 2001. – Vol. 26. – N 6. – P. 343–352.

302. Parks R. A., Danoff, J. V. Motor performance changes in children testing positive for HIV over 2 years// *Am.J.Occup. Ther.* – 1999. – Vol. 53. – N 5. – P. 524–528.

303. Tahan T.T., Bruck I., Burger M. et al. Neurological profile and neurodevelopment of 88 children infected with HIV and 84 seroreverter children followed from 1995 to 2002// *Braz J Infect Dis.* – 2006. – Vol. 10. – N 5. – P. 322 – 326.

304. Haas D. W., Clough L. A., Johnson B. W. et al. Evidence of a source of HIV type 1 within the central nervous system by ultraintensive sampling of cerebrospinal fluid and plasma// *AIDS Res. Hum. Retrovirus.* – 2000. – N 16. – P. 1491–1502.

305. Haworth S. J., Christofalo B., Anderson R. D. et al. A single dose study to assess the penetration of stavudine into human cerebrospinal fluid in adults// *J. AIDS and Hum. Retrovirol.* – 1998. – N 17. – P. 235–238.
306. Foudraine N. A., Hoetelmans R. M. W., Lange J. M. A. et al. Cerebrospinal-fluid HIV-1 RNA and drug concentrations after treatment with lamivudine plus zidovudine or stavudine// *Lancet.* – 1998. – N 351. – P. 1547–1551.
307. McCoig C., Castrejon M. M., Castano E. et al. Effect of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA, HIV resistance, and clinical manifestations of encephalopathy// *J. Pediatr.* – 2002. – N 141. – P. 36–44.
308. Van Rie A., Harrington P.R., Dow A. et al. Neurologic and neurodevelopmental manifestations of pediatric HIV/AIDS: a global perspective// *Eur J Paediatr Neurol.* – 2007. – Vol 11. – N 1. – P. 1 – 9.
309. Mitchell C.D. HIV-1 encephalopathy among perinatally infected children: Neuropathogenesis and response to highly active antiretroviral therapy// *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* – 2006. – Vol. 12. – N 3. – P. – P. 216 – 222.
310. Kovacs A. Leaf H. L., Simberkoff, M. S. Bacterial infections// *Med. Clin. N. Am.* – 1997. – Vol. 81. – N 2. – P.319–343.
311. Pizzo P. A., Wilfert, C. M. *Pediatric AIDS: the Challenge of HIV Infection in Infants, Children and Adolscents (3rd edn).* - Baltimore Williams &Wilkins . – 1998. – 1098 p.
312. Dankner W. M., Lindsey J. C., Levin, M. J. Correlates of opportunistic infections in children infected with the human immunodeficiency virus managed before highly active antiretroviral therapy. The Pediatric AIDS Clinical Trials Group// *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2001. – Vol. 20 . – N 1. – P. 40–48.
313. Westwood A. T., Eley B. S., Gilbert R. D. et al. Bacterial infection in children with HIV: a prospective study from Cape Town, South Africa// *Ann. Trop. Paediatr.* – 2000. – Vol. 20. – N 3. – P. 193–198.
314. Feikin D. R., Dowell S. F., Nwanyanwu O. C. et al. Increased carriage of trimethoprim/sulfamethoxazole-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Malawian

children after treatment for malaria with sulfadoxine/ pyrimethamine// *J. Infect.Dis.* – 2000. – Vol. 181. – N 4. – P. 1501–1505.

315. Carrol E.D., Guiver M., Nkhoma S. et al. High pneumococcal DNA loads are associated with mortality in Malawian children with invasive pneumococcal disease// *Pediatr Infect Dis J.* – 2007. – Vol. 26. – N 5. – P. 416–422.

316. Millar B.C., Xu J., Moore J.E. Molecular diagnostics of medically important bacterial infections// *Curr Issues Mol Biol.* – 2007. – Vol. 9. – N 1. – P. 21–39.

317. Hill P.C., Onyeama C.O., Ikumapayi U.N. et al. Bacteraemia in patients admitted to an urban hospital in West Africa// *BMC Infect Dis.* – 2007. – Vol. 7. – N 2. – P. 34–36.

318. Jankelevich S. Serious bacterial infections in children with HIV// *IAPAC Mon.* – 2006. – N 4. – P. 118–127.

319. Klugman K.P., Madhi S.A., Feldman C. HIV and pneumococcal disease// *Curr Opin Infect Dis.* – 2007. – Vol.20. – N 1. – P. 11–15.

320. Carrol E.D., Mankhambo L.A., Balmer P. et al. Chemokine responses are increased in HIV-infected Malawian children with invasive pneumococcal disease// *J Acquir Immune Defic Syndr.* – 2007. – Vol. 44. – N 1. – P. 443–450.

321. Török M. Neurological infections: clinical advances and emerging threats// *Lancet Neurol.* – 2007. – Vol. 6. – N 1. – P. 16 – 18.

322. Chiappini E., Galli L., Tovo P.A. et al. Changing patterns of clinical events in perinatally HIV-1-infected children during the era of HAART// *AIDS.* – 2007. – Vol. 21. – N 12. – P. 1607 – 615.

323. Nesheim S.R., Kapogiannis B.G., Soe M.M. et al. Trends in opportunistic infections in the pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras among HIV-infected children in the Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study, 1986-2004// *Pediatrics.* – 2007. – Vol. 120. – N 1. – P. 100–109.

324. Marín M.A., Ramos J.T., González M et al. Cytomegalovirus infection in the first year of life in human immunodeficiency virus-infected children: impact on survival and progression of the HIV disease// *Med Sci Monit.* – 2007. – Vol. 13. – N 4. – P. CR177–CR181.

325. Simonds R. J., Oxtoby M. J., Caldwell M. B. et al. Pneumocystis carinii pneumonia among US children with perinatally acquired HIV infection// J. Am. Med. Assoc. – 1993. – N 270. – P. 470–473.
326. Bii C.C., Kose J., Taguchi H. et al. Pneumocystis jirovecii and microbiological findings in children with severe pneumonia in Nairobi, Kenya// Int J Tuberc Lung Dis. – 2006. – Vol. 10. – N 11. – P. 2006 1286–1291.
327. Zachariah R., Harries A.D., Luo C. et al. Scaling-up co-trimoxazole prophylaxis in HIV-exposed and HIV-infected children in high HIV-prevalence countries// Lancet Infect Dis. – 2007. – Vol. 7. – N 10. – P. 686–693.
328. Туберкульоз в Україні. – 1999. – [www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua)
329. Muniz J.N., Ruffino-Netto A., Villa T.C. et al. Epidemiological aspects of human immunodeficiency virus/tuberculosis co-infection in Ribeirão Preto, Brazil from 1998 to 2003// J Bras Pneumol. – 2006. – Vol. 32. – N 6. – P. 529–534.
330. Chintu C. Tuberculosis and human immunodeficiency virus co-infection in children: management challenges// Paediatr Respir Rev. – 2007. – Vol. 8. – N 2. – P. 142–147.
331. Rekha B., Swaminathan S. Childhood tuberculosis - global epidemiology and the impact of HIV// Paediatr Respir Rev. – 2007. – Vol. 8. – N 2. – P. 99–106.
332. Starke J.R. New concepts in childhood tuberculosis// Curr Opin Pediatr. – 2007. – Vol. 19. – N 3. – P. 306–313.
333. Zwang J., Garenne M., Kahn K. et al. Trends in mortality from pulmonary tuberculosis and HIV/AIDS co-infection in rural South Africa (Agincourt)// Trans R Soc Trop Med Hyg. – 2007. – Vol. 101. – N 9. – P. 893–898.
334. Duarte R., Amado J., Lucas H. et al. Treatment of latent tuberculosis infection: update of guidelines, 2006// Rev Port Pneumol. – 2007. – Vol. 13. – N 3. – P. 397–418.
335. Biggar R. J., Rabkin C. S. The epidemiology of AIDS-related neoplasms// Hematol. Oncol. Clin. N. Am. – 1996. – Vol. 10. – N 5. – P. 997–1010.
336. Levine A. M. AIDS-related malignancies: the emerging epidemic// J. Natl. Cancer Inst. – 1993. – Vol. 85. – N 17. – P. 1382–1397.

337. Banda L. T., Parkin D. M., Dzamalala C. P. et al. Cancer incidence in Blantyre, Malawi 1994–1998// *Trop. Med. Int. Health.* – 2001. – Vol. 6. – N 4. – P. 296–304.
338. Beral V., Peterman T., Berkelman R. et al. AIDS- associated non-Hodgkin lymphoma// *Lancet.* – 1991. – Vol. 337. – P. 805–809.
339. Mueller B. U., Pizzo P. A. Malignancies in pediatric AIDS// *Curr. Opin. Pediatr.* – 1996. – Vol. 8. – N 1. – P. 45–49.
340. Brown L. K., Lourie K. J., Pao M. Children and adolescents living with HIV and AIDS: a review// *J. Child. Psychol. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 41. – N 1. – P. 81–96.
341. Larson T., Bechtel L. Managing the child infected with HIV// *Prim Care.* – 1995. – Vol. 22. – N 1. – P. 23 – 50.
342. Ginsburg A.S., Hoblitzelle C.W., Sripipatana T.L. et al. Provision of care following prevention of mother-to-child HIV transmission services in resource-limited settings// *AIDS.* – 2007. – Vol. 21. – N 18. – P. 2529 – 2532.
343. Marczyńska M., Popielska J., Szczepańska-Putz M. et al. 20-years experiences of HIV infected children's care// *Przegl Epidemiol.* – 2007. – Vol. 61. – N 2. – P.363 – 369.
344. Kline M.W., Rugina S., Ilie M. et al. Long-term follow-up of 414 HIV-infected Romanian children and adolescents receiving lopinavir/ritonavir-containing highly active antiretroviral therapy// *Pediatrics.* – 2007.- Vol.119. – N 5. – P. e1116-1120.
345. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Childhood and Adolescent Immunization Schedule-United States// *MMWR.* – 2004. – N 53. – P. Q1–Q3.
346. Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів. Наказ МОЗ України № 48 від 03.02.2006 р. – [www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua).
347. Fernández-Ibieta M., Ramos-Amador J.T., Auñón-Martín I. HIV-infected children vaccination coverage and safety in a Western European cohort: a retrospective study// *Int J STD AIDS.* – 2007. – Vol. 18. – N 5. – P. 351–353.

348. Centers for Disease Control. 1995 revised guidelines for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in children infected with or perinatally exposed to human immunodeficiency virus// *MMWR*. – 1995. – N 44. – P.1–11.
349. Para M. F., Finkelstein D., Becker S. et al. Reduced toxicity with gradual initiation of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia: AIDS Clinical Trials Group 268// *AIDS*. – 2000. – N 24. – P. 337–343.
350. Leoung G. S., Stanford J. F., Giordano M. F. et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP–SMX) dose escalation versus direct rechallenge for *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis in human immunodeficiency virus-infected patients with previous adverse reaction to TMP–SMX// *J. Infect. Dis.* – 2001. – N 184. – P. 992–997.
351. Chan C., Montaner J., Lefebvre E. A., et al. Atovaquone suspension compared with aerosolized pentamidine for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus infected subjects intolerant of trimethoprim or sulfamethoxazole// *J. Infect. Dis.* – 1999. – N 180. – P. 369–376.
352. El-Sadr W., Murphy R. L., Yurik R. M., et al. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. Community Program for Clinical Research on AIDS and the AIDS Clinical Trials Group// *NewEngl. J. Med.* – 1998. – N 339. – P. 1889–1895.
353. McIntosh K., Cooper E., Xu J. et al. Toxicity and efficacy of daily vs. weekly dapsone for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in children infected with human immunodeficiency virus. ACTG 179 Study Team. AIDS Clinical Trials Group// *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1999. – N 18. – P. 432–439.
354. Hughes W., Dorenbaum A., Yogev R., et al. Phase I safety and pharmacokinetics study of micronized atovaquone in human immunodeficiency virus-infected infants and children. Pediatric AIDS Clinical Trials Group// *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1998. – N 42. – P. 1315–1318.



355. Hand I. L., Wiznia A. A., Porricolo M. et al. Aerosolized pentamidine for prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in infants with human immunodeficiency virus infection// *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1994. – N 13. – P. 100–104.
356. Schneider M. M. E., Borleffs J. C. C., Stolk R. P. et al. Discontinuation of prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy// *Lancet.* – 1999. – N 353. – P. 201–203.
357. Lopez Bernaldo de Quiros J. C., Miro J. M., Pena J. M. et al. Randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection// *New Engl. J. Med.* – 2001. – N 344. – P. 159–167
358. Alkatout I., Vineberg R., Schulz U. et al. Continuation with cotrimoxazole prophylaxis for the prevention of opportunistic infections in HIV-infected persons in rural Zimbabwe: feasibility, obstacles and opportunities// *AIDS Care.* – 2007. – Vol. 19. – N 4. – P.478–481.
359. Lin D., Li W.K., Rieder M.J. Cotrimoxazole for prophylaxis or treatment of opportunistic infections of HIV/AIDS in patients with previous history of hypersensitivity to cotrimoxazole// *Cochrane Database Syst Rev.* – 2007. – Vol. 18. – N 2. - CD005646.
360. Dunn D.; HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis// *Lancet.* – 2003. – N 362. – P. 1605–1611.
361. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Comparison of dual nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitor regimens with and without nelfinavir in children with HIV-1 who have not previously been treated: the PENTA 5 randomised trial// *Lancet.* – 2002. – N 359. – P. 733–740.
362. Van Dyke R.B., Lee S., Johnson G.M. et al. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Adherence Subcommittee Pediatric AIDS Clinical Trials Group 377 Study Team. Reported adherence as a determinant of response to highly active antiretroviral

therapy in children who have human immunodeficiency virus infection// *Pediatrics*. – 2002. – N 109. – P. e61.

363. Albano F., Giacomet V., De Marco G. et al. Adherence to antiretroviral therapy in children: a comparative evaluation of caregiver reports and physician judgement// *AIDS Care*. – 2007. – Vol. 19. – N 6. – P. 764–766.

364. Simoni J.M., Montgomery A., Martin E. et al. Adherence to antiretroviral therapy for pediatric HIV infection: a qualitative systematic review with recommendations for research and clinical management// *Pediatrics*. – 2007. – Vol. 119. – N 6. – P. e137 - e1383.

365. Bracher L., Valerius N.H., Rosenfeldt V. et al. Long-term effectiveness of highly active antiretroviral therapy (HAART) in perinatally HIV-infected children in Denmark// *Scand J Infect Dis*. – 2007. – Vol. 39. – N 9. – P. 799–804.

366. Dixon T.C., Cunningham C.K. Treatment of children with HIV infection// *Curr HIV/AIDS Rep*. – 2007. – Vol 4. – N 2. – P. 93–99.

367. Saitoh A., Fletcher C.V., Brundage R. et al. Efavirenz pharmacokinetics in HIV-1-infected children are associated with CYP2B6-G516T polymorphism// *J Acquir Immune Defic Syndr*. – 2007. – Vol. 45. – N 3. – P. 280–285.

368. Persaud D., Siberry G.K., Ahonkhai A. et al. Continued production of drug-sensitive human immunodeficiency virus type 1 in children on combination antiretroviral therapy who have undetectable viral loads// *J Virol*. – 2004. – N 78. – P. 968–979.

369. Gibb D.M., Duong T., Leclezio V.A. et al.; Collaborative HIV Paediatric Study Steering Committee. Immunologic changes during unplanned treatment interruptions of highly active antiretroviral therapy in children with human immunodeficiency virus type 1 infection// *Pediatr Infect Dis J*. – 2004. – N 23. – P. 446–450.

370. Luzuriaga K., McManus M., Mofenson L. et al.; PACTG 356 Investigators. A trial of three antiretroviral regimens in HIV-1-infected children// *N Engl J Med*. – 2004. – N 350. – P. 2471–2480.

371. Клінічний протокол з антиретровірусного лікування та здійснення медичного спостереження за дітьми, хворими на ВІЛ-інфекцію. – 2007. – <http://www.moz.gov.ua>.
372. Galli L. de Martino M. Tovo P.A. et al. Onset of clinical signs in children with HIV-1 perinatal infection. Italian Register for HIV Infection in Children// AIDS. – 1995. – N 9. – P. 455–461.
373. Gotch F., Hardy G. The immune system: our best antiretroviral// Curr Opin Infect Dis. – 2000. – N 13. – P. 13–17.
374. Niehues T., Wintergerst U., Funk M et al. für die Konsensusgruppe der Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD). Empfehlungen zur antiretroviralen Therapie bei HIV-infizierten Kindern - Vollständig überarbeitetes und aktualisiertes Konsensus-Statement der PAAD und der Deutschen Gesellschaft// Pädiatrische Infektiologie (DGPI) Monatsschr Kinderheilkd. - 2001. – N 149. – P. 1372–1382.
375. Van Rossum A.M. , Fraaij P.L., de Groot R. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected children// Lancet Infect Dis – 2002. – N 2. – P. 93–102.
376. Hazra R., Balis F.M., Tullio A.N. et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of tenofovir disoproxil fumarate in human immunodeficiency virus-infected children// Antimicrob Agents Chemother. – 2004. – N 48. – P. 124 – 129.
377. McComsey G., Bhumbra N., Ma J.F. et al. Pediatric Switch Study. Impact of protease inhibitor substitution with efavirenz in HIV-infected children: results of the First Pediatric Switch Study// Pediatrics. – 2003. – N 111. – P. e275 - e281.
378. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Comparison of dual nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitor regimens with and without nelfinavir in children with HIV-1 who have not previously been treated: the PENTA 5 randomised trial// Lancet. – 2002. – N 359. – P. 733–740.
379. Verweel G., Sharland M., Lyall H. et al. Nevirapine use in HIV-1-infected children// AIDS. – 2003. – Vol. 17. – N 11. – P. 1639–1647.

380. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV Infected Children, National Pediatric and Family Resource Center (NPHRC), Health Resources and Services Administration (HRSA) and National Institutes of Health (NIH). Guidelines for the use of anti-retroviral agents in pediatric HIV infection. – 2004. - <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines>
381. Thuret I. When to initiate antiretroviral therapy in HIV-infected children?// Arch Pediatr. – 2004. – Vol. 11. – N 12. – P. 1521–1524.
382. Zhang F., Haberer J.E., Zhao Y. et al. Chinese Pediatric Highly Active Antiretroviral Therapy Observational Cohort: A 1-Year Analysis of Clinical, Immunologic, and Virologic Outcomes// J Acquir Immune Defic Syndr. – 2007. – Vol.46. – N 5. – P. 594–598.
383. Renaud-Théry F., Nguimfack B.D., Vitoria M. et al. Use of antiretroviral therapy in resource-limited countries in 2006: distribution and uptake of first- and second-line regimens// AIDS. – 2007. – Suppl 4. – P. S89 - S95.
384. Lainka E., Oezbek S., Falck M. et al. Marked dyslipidemia in HIV-infected children on protease inhibitor-containing antiretroviral therapy// Pediatrics. – 2002. – N 110. – P. e56.
385. Mora S., Zamproni I., Beccio S. et al. Longitudinal changes of bone mineral density and metabolism in antiretroviral-treated human immunodeficiency virus-infected children// J Clin Endocrinol Metab. – 2004. – N 89. – P. 24–28.
386. Nachman SA, Stanley K, Yogev R, et al. Nucleoside analogs plus ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children: a randomized controlled trial// JAMA. – 2000. – N 283. – P. 492–498.
387. Saez-Llorens X., Violari A., Deetz C.O. et al. Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus-infected children// Pediatr Infect Dis J. – 2003. – Vol. 22. – N 3. – P. 216–224.
388. Palma P., Romiti M.L., Cancrini C. et al. Successful simplification of protease inhibitor-based HAART with triple nucleoside regimens in children vertically infected with HIV// AIDS. – 2007. – Vol. 21. – N 18. – P. 2465–2472.

389. Larrú B., Resino S., Bellón J.M. et al. Long-term response to highly active antiretroviral therapy with lopinavir/ritonavir in pre-treated vertically HIV-infected children// *J Antimicrob Chemother.* – 2007. – N 11. – P. 1232–1234.
390. Dunne M. Antiretroviral drug development: the challenge of cost and access// *AIDS.* – 2007. – Suppl 4. – P. S73–S79.
391. Prendergast A., Tudor-Williams G., Jeena P. et al. International perspectives, progress, and future challenges of paediatric HIV infection// *Lancet.* – 2007. – N 370. – P. 68–80.
392. Von Hentig N. Lopinavir/ritonavir: appraisal of its use in HIV therapy. *Drugs Today (Barc).* – 2007. – Vol. 43. – N 4. – P. 22–247.
393. Kumar A., Upadhyay S., Kumari G. Clinical Presentation, treatment outcome and survival among the HIV infected children with culture confirmed tuberculosis// *Curr HIV Res.* – 2007. – N 5. – P. 499–504.
394. Aboulker J.P., Babiker A., Chaix M.L., et al.; Paediatric European Network for Treatment of AIDS. Highly active antiretroviral therapy started in infants under 3 months of age: 72-week follow-up for CD4 cell count, viral load and drug resistance outcome// *AIDS.* – 2004. – N 2004. – P. 237–45.
395. Saez-Llorens X., Nelson R.P., Emmanuel P. et al. A randomized, double-blind study of triple nucleoside therapy of abacavir, lamivudine, and zidovudine versus lamivudine and zidovudine in previously treated HIV type 1-infected children. The CNAA3006 Study Team// *Pediatrics.* – 2001. – N 107. – P. E4.
396. Anselmi A., Vendrame D., Rampon O. et al. Immune reconstitution in human immunodeficiency virus type 1-infected children with different virological responses to anti-retroviral therapy// *Clin Exp Immunol.* – 2007. – Vol. 150. – N 3. – P. 442–450.
397. Koekkoek S., de Sonnevile L.M., Wolfs T.F. et al. Neurocognitive function profile in HIV-infected school-age children// *Eur J Paediatr Neurol.* – 2007. – N 10. – P. 456–458.

398. Guillén S., Ramos J.T., Resino R. et al. Impact on weight and height with the use of HAART in HIV-infected children// *Pediatr Infect Dis J.* – 2007. – Vol. 26. – N 4. – P. 334–338.
399. Resino S., Bellón J.M., León J.A. et al. Viral load in HIV-infected children on high activity antiretroviral therapy// *Med Clin (Barc).* – 2007.- Vol. 128. – N 2. – P. 49–51.
400. Oleske J.M. Treating children with HIV infection: what we can do, we should do// *Clin Infect Dis.* – 2007. – Vol. 44. – N 4. – P. 605–606.
401. Puthanakit T., Aupibul L., Oberdorfer P. et al. Hospitalization and mortality among HIV-infected children after receiving highly active antiretroviral therapy// *Clin Infect Dis.* – 2007. – Vol. 44. – N 4. – P. 599–604.
402. Englund J.A., Raskino C., Vavro C. et al.; Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 152 Team. Mutations linked to drug resistance, human immunodeficiency virus type 1 biologic phenotype and their association with disease progression in children receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitors// *Pediatr Infect Dis J.* – 2004. – N 23. – P. 15– 2.
403. Wilson J.W. Update on antiretroviral drug resistance testing: Combining laboratory technology with patient care// *AIDS Read.* – 2003. – N 13. – P. 25–38.
404. Vermeiren H. Van Craenenbroeck E. Alen P. et al.; Virco Clinical Response Collaborative Team. Prediction of HIV-1 drug susceptibility phenotype from the viral genotype using linear regression modeling// *J Virol Methods.* – 2007. – Vol. 145. – N 1. – P. 47–55.
405. Scosyrev E. An overview of the human immunodeficiency virus featuring laboratory testing for drug resistance// *Clin Lab Sci.* – 2006. – Vol. 19. – N 4. – P. 231–245.
406. Hales G. Birch C., Crowe S. et al.; CREST investigators. A randomised trial comparing genotypic and virtual phenotypic interpretation of HIV drug resistance: the CREST study// *PLoS Clin Trials.* – 2006. – Vol. 28. – N 1. – P. e18.

407. Altmann A., Beerenwinkel N., Sing T. et al. Improved prediction of response to antiretroviral combination therapy using the genetic barrier to drug resistance// *Antivir Ther.* – 2007. – Vol. 12. – N 2. – P. 169–178.
408. Rhee S.Y., Taylor J., Wadhera G. et al. Genotypic predictors of human immunodeficiency virus type 1 drug resistance// *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2006. – Vol. 103. – N 46. – P. 17355–17360.
409. Beerenwinkel N., Däumer M., Oette M. et al. Geno2pheno: estimating phenotypic drug resistance from HIV-1 genotypes// *Nucleic Acids Re-search.* – 2003. – Vol. 31. – N 13. – P. 3850–3855.
410. Van de Vijver D., Wensing A., Angarano G. et al. The calculated genetic barrier for drug re-sistance mutations in six different non-B subtypes and two CRFs in a large European dataset is largely similar to subtype B// *Antivir Ther.* – 2004. – N 9. – S98.
411. De Mendoza C., Rodriguez C., Corral A. et al. Evidence for a different transmission efficiency of viruses with distinct drug-resistant geno-types// XII International HIV Drug Resistance Workshop 2003, Los Cabos, Mexico. - Abstract 130
412. Naeger L.K., Margot N.A., Miller M.D. Increased drug susceptibility of HIV-1 reverse transcriptase mutants containing M184V and zidovudine-associated mutations: analysis of enzyme processivity, chain-terminator removal and viral replication// *Antivir Ther.* – 2001. – N 6. – P.115 – 126.
413. Calvez V., Costagliola D., Descamps D. et al. Impact of stavudine phenotype and thymidine analogues mutations on viral response to stavudine plus lamivudine in ALTIS 2 ANRS trial// *Antivir Ther.* – 2002. – N 7. – P. 211–218.
414. Meyer P.R., Matsuura S.E., Schinazi R.F. et al. Differential removal of thymidine nucleotide analogues from blocked DNA chains by HIV reverse transcriptase in the presence of physiological concentrations of 2'-deoxynucleoside triphosphates// *Antimicrob Agents Chemother.* – 2000. – N 44. – P. 3465–3472.

415. Johnson V.A., Brun-Vézinet F., Bonaventura C. et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1. Special contribution - drug resistance mutations in HIV. *Top HIV Med.* – 2004. – Vol 12. – N 4. – P.119–124.
416. De Luca A., Weidler J., Di Giambenedetto S. et al. Association of HIV-1 replication capacity with treatment outcomes in patients with virologic treatment failure// *J Acquir Immune Defic Syndr.* – 2007. – Vol. 45. – N 4. – P. 411–417.
417. Wensing A.M., van der Vijver D.A., Asjo B. et al. Analysis from more than 1600 newly diagnosed patients with HIV from 17 European countries shows that 10 % of the patients carry primary drug resistance: The Catch-study// 2<sup>nd</sup> IAS 2003, Paris, France - Abstract LB1.
418. Ross L., Parkin L., Chappey C. et al. HIV clinical isolates containing mutations representative of those selected after first line failure with un-boosted GW433908 remain sensitive to other protease inhibitors// XII International HIV Drug Resistance Workshop 2003, Los Cabos, Mexico. - Abstract 19.
419. Ross L., Lim M., Liao Q. et al. Prevalence of antiretroviral drug resistance and resistance mutations in antiretroviral therapy (ART) naive HIV infected individuals// 44<sup>th</sup> ICAAC 2004, Washinton, DC, USA. - Abstract H-173.
420. Grant G.M., Liegler T., Spotts G. et al. Declining nucleoside reverse transcriptase inhibitor primary resistance in San Francisco, 2000-2002// XII International HIV Drug Resistance Workshop , 2003, Los Cabos, Mexico. - Abstract 120.
421. Hicks C., Eron J., Lennox J. et al. Antiretroviral resistance among patients with primary HIV infection in the southeastern US - impact on treatment outcome// 10<sup>th</sup> CROI 2003, Boston, USA. - Abstract 502.
422. Hanna G.J., Balaguera H.U., Steger K.A. et al. Drug-selected and non-clade B pol genotypes in chronically HIV-1-infected antiretroviral-naive adults: response to antiretroviral therapy// *Antiviral Ther.* – 2001. – N 6. – P. 111–112.
423. Little S.J., Holle S., Routy J.P. et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV// *N Engl J Med.* – 2002. – N 347. – P. 385–394.



424. Декларация движения "Права и гуманность" и Хартия о ВИЧ и СПИДе, Комиссия по правам человека. Организация Объединенных Наций, 1992 год. – <http://medicine.onego.ru>
425. Проект Всеобщей декларации о биоэтике и правах человека. – ЮНЕСКО, Париж, июнь 2005 г. – <http://www.unesco.ru>
426. Генеральна Асамблея ООН 10 грудня 1948 р. Загальна декларація прав людини. (Док. ООН/PES/217 А).
427. Конвенция о правах ребенка. Принята резолюцией 44/25 Генеральной Ассамблеи ООН от 20 ноября 1989 года, вступила в силу 2 сентября 1990 года. –<http://www.un.org>
428. Резолюція Комісії ООН з прав людини 2001/33 Про доступ до лікування у контексті таких пандемій як ВІЛ/СНІД. – <http://www.un.org>
429. Шестидесятая сессия Генеральной ассамблеи ООН «Политическая декларация по ВИЧ/СПИДу», июнь 2006 г. – <http://www.unaids.org>
430. Peltzer K., Mosala T., Shisana O. et al. Barriers to prevention of HIV transmission from mother to child (PMTCT) in a resource poor setting in the Eastern Cape, South Africa// Afr J Reprod Health. – 2007. – Vol. 11. – N 1. – P. 57–56.
431. Bogart L.M., Cowgill B.O., Kennedy D. et al. HIV-Related Stigma among People with HIV and their Families: A Qualitative Analysis// AIDS Behav. – 2007. – N 4. – P. 45–48.
432. Ehiri J.E., Anyanwu E.C., Donath E. et al. AIDS-related stigma in sub-Saharan Africa: its contexts and potential intervention strategies// AIDS Public Policy J. – 2005. – Vol. 20. – N 1–2. – P. 25–39.
433. Murphy D.A., Austin E.L., Greenwell L. Correlates of HIV-related stigma among HIV-positive mothers and their uninfected adolescent children// Women Health. – 2006. – Vol. 44. – N 3. – P. 19–42.
434. Заявление о пренебрежении родительским долгом и жестоким обращении с детьми. 44-я Всемирная Медицинская Ассамблея, Марбэлла, сентябрь 1992 г. – <http://medicine.onego.ru>

435. Информационные потребности людей, которые живут с ВИЧ, и молодежи в контексте эпидемии ВИЧ/СПИДа, 2007. – <http://www.unesco.ru>
436. Бобкова М.Р. Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции у детей первого года жизни// Клин. лаб. диагн. – 2001. – №2. – с. 25 – 30.
437. Цюхно З.И., Славнов В.Н., Панченко Н.И. и соавт. – К.: Здоров'я, 1981. – 240 с.
438. Sparrow, D. Balla, & D. Cicchetti. Vineland Adaptive Behavior Scales (VABS). American Guidance Service, Inc. - 1984.- 565 p.
439. Crissman H.A., Steinkamp J.A. In Flow cytometry and sorting (3th ed.)/ 1998. – 98 p.
440. Боровиков В.П. STATISTICA – Искусство анализа данных на компьютере. – СПб.: Питер, 2003. – 668 с.
441. Боровиков В.П., Боровиков И.П. "STATISTICA® – Статистический анализ и обработка данных в среде Windows". – М.: Филинь, 1997. – 402 с.
442. Боровиков В.П., Ивченко Г.И. Прогнозирование в системе Statistica в среде Windows. – М.: Финансы и статистика. – 2006. – 368 с.
443. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. – М.: МедиаСфера, 2002. – 168 с.
444. Кельмансон И.А. Принципы доказательной медицины. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2004. – 240 с.
445. Власов В.В. Доказательная медицина: методы терапии и профилактики// Terapiя. – 2007. – № 1. – С. 60–62.
446. Kourtis A.P., Paramsothy P., Posner S.F. et al. National estimates of hospital use by children with HIV infection in the United States: analysis of data from the 2000 KIDS Inpatient Database// Pediatrics. – 2006. – Vol. 118. – N 1. – P. e167–173.
447. Marroni M., Gresele P., Vezza R. Thrombocytopenia in HIV-infected patients: prevalence and clinical spectrum// Recenti Prog Med. – 1995. –N 86. – P. 103–106.
448. Plaeger-Marshall S., Hultin P., Bertolli J. et al. Activation and differentiation antigens on T cells of healthy, at-risk, and HIV-infected children// J Acquir Immune Defic Syndr. – 1993. – Vol. 6. – N 1. – P. 984–993.

449. Sharland M., Blanche S., Castelli G. et al. PENTA Steering Committee. PENTA guidelines for the use of antiretroviral therapy, 2004// HIV Med. – 2004. – N 5. – Suppl. 2. – P. 61–86.
450. Groll A.H., Ritter J., Müller F.M. Guidelines for Prevention of Pneumocystis carinii Pneumonitis in Children and Adolescents with Cancer// Klin Padiatr. – 2001. – N 213.- Suppl.1. – P. A38 - 49.
451. Panhard X., Legrand M., Taburet A.M. et al. Population pharmacokinetic analysis of lamivudine, stavudine and zidovudine in controlled HIV-infected patients on HAART// Eur J Clin Pharmacol. – 2007. – Vol. 63. – N 11. – P.1019–1029.
452. HIV/AIDS treatment and care : WHO protocols in CIS countries/ WHO. – 2004. – 146 p.
453. Re M.C., Furlini G., Vignoli M. et al. Antibody against human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) Tat protein may have influenced the progression of AIDS in HIV-1-infected hemophiliac patients// Clin Diagn Lab Immunol. – 1996. – Vol. 3. – N 2. – P. 230–232.
454. Santagostino E., Gringeri A., Cultraro D. et al. Factors associated with progression to AIDS and mortality in a cohort of HIV-infected patients with hemophilia followed up since seroconversion// Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). – 1995. – Vol. 41. – N 3. – P. 371–380.
455. Aronstam A., Congard B., Evans D.I. et al. HIV infection in haemophilia a European cohort// Arch Dis Child. – 1993. – Vol. 68. – N 4. – P. 521–524.
456. Taha T.E., Dallabetta G.A., Canner J.K. et al. The effect of human immunodeficiency virus infection on birthweight, and infant and child mortality in urban Malawi// Int J Epidemiol. – 1995. – Vol. 24. – N 5. – P. 1022–1029.
457. Lejeune C., Ropert J.C., Montamat S. et al. Medical-social outcome of 59 infants born to addicted mothers// J Gynecol Obstet Biol Reprod. – 1997. – Vol. 26. – N 4. – P. 395–404.
458. Furrer H., Chan P., Weber R. et al. Increased risk of wasting syndrome in HIV-infected travellers: prospective multicentre study// Trans R Soc Trop Med Hyg. – 2001. – Vol. 95. – N 5. – P. 484–486.

459. Hsu H.W., Pelton S., Williamson J.M. et al. Survival in children with perinatal HIV infection and very low CD4 lymphocyte counts// *J Acquir Immune Defic Syndr.* – 2000. – Vol. 25. – N 1. – P. 269–275.
460. Simpson B.J., Shapiro E.D., Andiman W.A. Prospective cohort study of children born to human immunodeficiency virus-infected mothers, 1985 through 1997: trends in the risk of vertical transmission, mortality and acquired immunodeficiency syndrome indicator diseases in the era before highly active antiretroviral therapy// *Pediatr Infect Dis J.* – 2000. – Vol. 19. – N 7. – P. 618–624.
461. Pilowsky D.J., Zybert P.A., Hsieh P.W. et al. Children of HIV-positive drug-using parents// *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – 2003. – Vol. 42. – N 8. – P. 950–956.
462. Persaud D., Palumbo P., Ziemniak C. et al.; Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1030 Team. Early archiving and predominance of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant HIV-1 among recently infected infants born in the United States// *J Infect Dis.* – 2007. – Vol. 195. – N 10. – P. 1402 – 1410.
463. De Luca M., Miccinesi G., Chiappini E. et al. Different kinetics of immunologic recovery using nelfinavir or lopinavir/ritonavir-based regimens in children with perinatal HIV-1 infection// *Int J Immunopathol Pharmacol.* – 2005. – Vol. 18. – N 4. – P. 729–735.
464. Resino S., Galán I., Pérez A. et al. Immunological changes after highly active antiretroviral therapy with lopinavir-ritonavir in heavily pretreated HIV-infected children// *AIDS Res Hum Retroviruses.* – 2005. – Vol. 21. – N5. – P. 398–406.

